



HAL
open science

Étude observationnelle rétrospective de pratiques professionnelles liées à l'usage de deux spécialités de fer injectable utilisées dans un centre hospitalier universitaire

Arnaud Tanty

► **To cite this version:**

Arnaud Tanty. Étude observationnelle rétrospective de pratiques professionnelles liées à l'usage de deux spécialités de fer injectable utilisées dans un centre hospitalier universitaire. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02167354

HAL Id: dumas-02167354

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02167354>

Submitted on 27 Jun 2019

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2018

Etude observationnelle rétrospective de pratiques
professionnelles liées à l'usage de deux spécialités de fer
injectable utilisées dans un centre hospitalier universitaire

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Arnaud TANTY

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 27 / 06 / 2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Benoit ALLENET

Membres :

Mme le Docteur Magalie BAUDRANT (co-directrice de thèse)

Mme le Docteur Prudence GIBERT (co-directrice de thèse)

M. le Professeur Gaëtan GAVAZZI

Mme le Docteur Christine DEBEURET

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Michel SEVE

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS -CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	LAPM-UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	BENOIT	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	-
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	THEMAS TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2 – INSERM U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	IAB – CRI INSERM U823
MCF	CAVAILLES	PIERRE	LAPM – UMR 5163 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG INSERM U1055
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI
PU	DROUET	EMMANUEL	UVHCI UMI 3265 EMBL CNRS
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
AHU	GARNAUD	CECILE	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBP-IBS UMI 3265 EMBL-CNRS
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	-
MCF	GROSSET	CATHERINE	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCF	KRIVOBOC	SERGE	LCBM IRTSV CEA
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMA V
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	THEREX TIMC-IMAG
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	BFA INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHE R	LRB
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	IAB-CR INSERM – U823 IAB
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	UVHCI – UMR 3265 EMBL CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et
 de Cognition et Ontogenèse »
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institut Albert Bonniot,
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maitre de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens
 Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la
 Santé
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR: Unité Mixte de Recherche
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 09/01/2018

Remerciements

Au Pr Benoit Allenet

Je suis particulièrement heureux que tu aies accepté de présider mon jury de thèse. Nous n'avons pas eu l'occasion de travailler ensemble dans le cadre formel d'un stage, mais avec le DU d'ETP et maintenant mon projet de M2, tu m'as apporté beaucoup sur ma vision de mon futur métier. L'approche patient que tu portes au niveau académique est à mon sens fondamentale et je suis particulièrement satisfait d'avoir pu suivre tes deux enseignements. Cher Professeur, veuillez recevoir ici toute ma reconnaissance.

Au Dr Magalie Baudrant,

Tu as essuyé les plâtres de ma formation en clinique et ce semestre en hépato-gastro a été le plus riche de mon internat. Tu confirmes au quotidien que le pharmacien est un soignant à part entière, intégré au reste de l'équipe de soin, et que sa présence dans un service améliore nos prises en charge. Tu m'as permis de découvrir et d'intégrer le monde de l'ETP, cette expérience est l'une des plus enrichissantes de mon parcours d'interne. Merci également de m'avoir proposé cette thèse et de m'avoir fait confiance pour tout un tas d'autres projets ! J'espère exercer mon métier avec la même énergie que celle que tu mets au quotidien dans ton travail et de connaître les mêmes résultats. Pour ton exemple, je te remercie.

Au Dr Prudence Gibert

Ton implication et tes conseils m'ont beaucoup aidé pour arriver au bout de ce travail. Tu n'as pas cillé quand en janvier de cette année, je t'ai demandé de doubler l'échantillon alors que cela faisait déjà un an que le recueil de données avait commencé. Ton attitude toujours sereine est communicative et participe au plaisir de travailler avec toi. Tes remarques toujours pertinentes et bienveillantes nous poussent vers le haut. Je te remercie pour avoir toujours répondu à mes sollicitations au quotidien, en astreinte ou même en garde (*et on sait tous les 2 qu'il y en a eu pas mal !*). Enfin, merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse.

Au Pr Gaëtan Gavazzi

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Vous vous êtes impliqué dès le début de ce projet. Votre expertise et vos remarques nous ont beaucoup aidé à construire un protocole cohérent et à mon avis intéressant. Je sais que la thématique abordée est une préoccupation importante du gériatre que vous êtes, j'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

Au Dr Christine Debeuret

Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail et d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, malgré la distance de votre lieu d'exercice. J'espère que vous trouverez dans ce document des éléments qui aideront à votre réflexion concernant cette thématique, finalement très vaste, du fer injectable.

Je tenais à remercier ici toutes les personnes qui ont marqué ma vie d'étudiant et qui ont participé d'une façon ou d'une autre à m'aider à devenir le pharmacien que je deviens.

A ma famille,

Chers Parents, vous avez toujours été présents, et si cela peut sembler être une évidence pour vous, je ne crois pas que ce soit aussi simple, surtout que, par mes choix, je ne vous ai pas toujours rendu la tâche facile. Merci de m'avoir accompagné dans chacun de mes choix. Cela aura été long et je pense que ce diplôme est aussi, pour beaucoup, le vôtre. J'espère vous rendre fier. Vous pouvez souffler maintenant, vous l'avez bien mérité ! Je vous aime.

Fabien, Elise et Léonard un grand merci pour votre soutien durant ces longues années. Les moments passés en famille ont toujours été une bouffée d'oxygène. Et j'ai hâte de tous les suivants. Léonard, tu as de la chance, profite de toutes les pages blanches !!

Didin, merci pour ton oreille attentive et pour ta confiance ! Merci aussi pour les cakes, crêpes, pâtés autres noix de Saint Jacques flambées ! Toi aussi tu as participé à construire ce diplôme et je ne serai pas arrivé où j'en suis sans le soutien de cette famille formidable. Tu es incroyable, tu m'as montré qu'on peut toujours se lancer dans de nouveaux projets !! Je n'ai fait que suivre ton exemple !

RoRo et Pépé Dédé, j'essaie d'être la hauteur.

Régine et Philippe, merci pour votre accueil, la semaine passée à Cerbère m'a permis de lancer les hostilités de ce travail. Des conditions idéales grâce à vous. Et pour le reste, merci.

A mes amis,

Benjamin, on a commencé cette aventure ensemble avec un acte qui brillait par sa stupidité ! Personne ne pariait alors un copeck sur nous ! On est comme ça, on aime bien donner tort au gens ! Et si aujourd'hui nos routes ne se tracent plus dans la même région, je suis heureux de savoir qu'elles se croisent toujours souvent ! Merci pour ces belles années d'études et notre amitié.

Guillaume, ça a été un plaisir de pouvoir te frapper pendant presque 5 ans ! Aujourd'hui, je cours plus que je ne donne de coups de pieds, mais ça me manque. Merci pour ces années à Tours et pour m'avoir entraîné dans cet art martial ! I'll be back !

Eléna, tu es partie bien loin (à raison), mais ne t'inquiète pas, l'avion ne me fait pas peur, je vais venir te voir ! Merci pour tout le soutien (et tous les restos) que tu m'as apporté depuis bientôt 10 ans !

Aurélie et Simon, les vieux de la vieille ! elle est loin cette cour de récréation de Saint Piat...

Merci à tous les copains de la fac qui sont docteurs depuis mille ans et qui partagent la plupart de mes meilleurs souvenirs Tourangeaux ! Alban et Marion, Maxime, Sarah, Yasmina, on a failli épuiser nos profs mais c'étaient de superbes années !

Quentin, on a révisé le concours ensemble, tu m'as fait découvrir les petites anglaises à 3 cylindres ! Ça fait plaisir de voir le chemin parcouru, tu seras toujours le bienvenu !! Même si tu sais que je suis trop vieux pour ces conneries !

Merci à tous les pharmaciens que j'ai rencontrés et qui m'ont transmis leur passion du métier. 3 tiennent une place particulière. Mr et Mme Philippe, pharmaciens à Saint Georges sur Eure avec qui j'ai fait mon premier stage officinal : « On travaille pour le patient Arnaud » et Stéphanie Bénéaïne, pharmacien PH au CHU de Tours ! Ta passion pour ton métier et ta bonne humeur m'ont largement convaincu du choix d'orientation que j'ai fait, de pouvoir continuer à échanger me fait particulièrement plaisir ! Merci beaucoup !

A mes amis rencontrés lors de l'internat,

A ce premier semestre Chambérien, unique...

Tout d'abord je tenais à remercier mes premières co-internes, Pluch et Michou ! Je me souviens de notre premier repas ensemble, d'un fou rire mis en abîme de façon magistrale par le Dr PeggyPluch (Hélène j'ai encore mal à mes abdos) et de nos premières astreintes ! Je ne pouvais pas débiter de meilleure façon ! Claire et Claudette merci d'avoir partagé votre espace que je n'ai presque pas envahi ! Chambéry c'est aussi tous les copains de l'internat, Pierrick et Raphaëlle avec qui on a partagé un couloir... et beaucoup plus ensuite ! Si on nous avait dit !! Et il y a tous les autres, Camille, Aliénor, Alphane, JB et Adèle, Aude, Akil et Marie (*je ne lirais plus de Boris Vian grâce à toi*). Enfin the last but not the least, Jennifer, merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

Emilie, je t'ai imposé de me supporter 6 mois supplémentaires à Saint Etienne. Plus que ma co-interne, c'est une Amie que j'ai trouvée à Chambéry. Toujours au top, à l'écoute, de bonne humeur et pleine de projets ! Stay the same !

Adeline et Alex, pour toutes ces bonnes soirées ! Alex, un merci particulier pour avoir été mon sparring partner sur les bords de l'Isère et réanimateur de mon PC. On va continuer !

Puis tous les autres

A tous mes co-internes Stéphanois, Clément et Mathieu, notre DU, « Instant Karma instant Justice » et validation nocturne valait la peine ! On a eu chaud mais on s'est bien marré. Flore Anne, tu préparais ta thèse à l'époque, je ne comprenais pas pourquoi tu t'enfermais pour faire « ta biblio » ... Ok j'ai compris, je m'excuse... Merci également à Dodo qui m'a engagé sur la voie des VP et à Elisa avec je partage bien plus qu'un semestre dans le Mordor.

Je tenais également à remercier mes cointernes de médecine avec qui on a passé d'excellents moments. Loïc et Olivier pour la pertinence de votre première question et les tutos de mise en place de SNG, merci ! Laurine, tu as eu du mérite à supporter cette équipe. Justine, j'ai énormément appris en hépato et sur l'humour Belge grâce à toi ! Je n'ai pas fait tous les restos de la liste mais j'y travaille ! Coralie oncologue chic de choc, quelque chose me dis qu'on va se revoir souvent ! Dysmas, tu attaques bien trop fort pour un triathlon !! Merci mon pote pour tous ces bons moments au CHU comme à l'extérieur ! On n'a pas fini. Benoit, Malik Merycopter, l'ambiance et les conversations du bureau médical du vendredi après-midi me manquent. Merci également à Johanna et Louis-Marie qui ont participé à cette bonne ambiance ! Sophie, on n'a toujours pas bu la bouteille promise !!

Nicolas, tu m'as beaucoup appris, notamment sur l'hepcidine, mais pas que... Ça a été, et ce sera toujours un plaisir de travailler avec toi.

A la coloc' : Camille et Pierrick, ça a été un plaisir de partager ces semestres avec vous. En revanche vous mangez beaucoup trop de salades !! Amandine, Pierrick a beaucoup découché...

Marion, ensemble nous avons travaillé nos capacités d'autodidactes ! Ta rigueur (Suisse) ne me laissait en revanche pas imaginer que tu me parlerais autant de PokémonGo et Skyrim !! Merci d'avoir accompagné plein de bonne humeur cet été de ZAC.

Enfin Marie et Marion mes cointernes Chambériennes bis, on a pu apprécier tous les plaisirs de la robotisation ! J'espère qu'on aura souvent l'occasion de se recroiser dans l'avenir. Anne-Laure et Ludovic, merci de ce semestre passé ensemble, vous m'avez beaucoup appris !

Au-delà des stages, ces quelques années auront été l'occasion de partager de nombreux bons moments. Pour tout ça merci à Thomas, Karen, Marine, Monia, Déborah, Alicia, Anthony, Camille et Camille et tous les autres que j'oublie, veuillez m'excuser !

J'ai une pensée particulière pour mes camarades de l'AIPBG, 2 années de dictature ce n'est pas rien. Merci à toi VTH pour ta co-présidence plus qu'efficace, nos AG à 2, nos CA à 2, nos voyages en train à 2 et nos nuits d'hôtel à 2 ! Courage ! Je t'assure, on arrive au bout parfois ! Merci également à tous les copains du bureau : Aurélie, Romain, Laura, Claire (*merci également pour ta participation à ce travail de thèse*), Simon, Justine et les autres ! Nicolas, tu m'as embarqué dans cette sombre histoire mais ce sera surtout les parties de coïncidences en visio conférence avec Gwendal qui resteront !

Merci enfin à tous les camarades du MAPS ! Que la bienveillance Kirckpatricienne soit sur cette thèse !

Evidemment, il est important ici de remercier mes 5 paires de chaussures de sports épuisées en presque 4 ans d'internat, les tartelettes à la framboise, ainsi que BONOBO, Freddie Mercury, Chris Martin, David Gilmour et Travis Barker, vous êtes la bande son de ces belles années d'études, c'est sûr, plein de moments auraient été plus difficiles sans vous !

Raphaëlle,

Les dernières semaines ont certainement été éprouvantes pour toi. Mais je dois avouer que grâce à toi, moi, je n'ai pas trop souffert de ce bouclage ! Alors, pour tout ce luxe, je te remercie mille fois. Ces 3 dernières années ont été à l'image de ces 3 dernière semaines, faciles. Tout est plus simple avec toi, tu vois toujours le verre à moitié plein, tu es parfaitement inadaptée après un demi de Verte du Mont Blanc et ça me fait bien rire (quoique j'en dise), tu pleures pour n'importe quoi et ça me touche ! Tu es « trop réflexive » mais je crois que je te comprends ! Tu as toujours un cadavre dans ton tiroir de Dr pour me remonter le moral quand j'ai passé une journée bien pourrie, et ça marche !! En un mot comme en mille tu es parfaite à mes yeux. Je suis heureux avec toi, et je ne sais pas comment te dire combien j'ai hâte de partir pour ces 4 prochains mois d'aventure !! Cette opportunité unique c'est une chance qu'on puisse la partager ensemble. Et ce, même si je sais que tu vas m'exploser la main à chaque décollage ! Tu es merveilleuse, merci d'accompagner mes journées, de croire en moi, de construire nos projets !!

Raphaëlle, je viens plaquer ma thèse. Je suis tout à toi !

Table des matières

Remerciements	4
---------------------	---

Sommaire des tableaux.....	11
Liste des abréviations	12
I. Contexte général de l'étude.....	14
II. Mise au point sur la carence martiale, l'anémie associée et sa prise en charge thérapeutique	15
2.1. Introduction	15
2.2. Le métabolisme du fer	16
2.2.1. Répartition.....	16
2.2.2. Pertes et besoins	17
2.2.3. Absorption et répartition dans l'organisme	18
2.2.4. Régulation	19
2.3. La carence martiale.....	20
2.3.1. Etiologies de la carence martiale.....	23
2.4. Exploration et diagnostic biologique de la carence martiale.....	24
2.4.1. Diagnostic de l'anémie par carence martiale	24
2.4.2. Marqueurs biologiques du bilan martial.....	25
2.4.3. Recommandation HAS pour la réalisation d'un bilan martial	30
2.5. Carence martiale – un enjeu thérapeutique.....	31
2.5.1. Epidémiologie	31
2.5.2. Impact clinique de l'anémie par carence martiale.....	31
2.6. Prise en charge de l'anémie par carence martiale.....	36
2.6.1. Traitement étiologique	36
2.6.2. Traitement par supplémentation en fer.....	36
2.6.3. Transfusion sanguine.....	37
2.6.4. Agent de stimulation de l'érythropoïèse	38
2.7. Prise en charge de la carence martiale sans anémie	39
2.8. Recommandations et données publiées concernant le traitement par fer injectable de la carence ou de l'anémie par carence martiale.	39
2.8.1. Néphrologie	39
2.8.2. Gastro entérologie	40
2.8.3. Cardiologie	41
2.8.4. Oncologie	41
2.8.5. Gynécologie obstétrique.....	42
2.9. Carence martiale – un enjeu commercial et économique	43
2.9.1. Marché français de la carence martiale	43

2.9.2.	Etat du marché au CHU Grenoble Alpes	44
2.9.3.	Positionnement du pharmacien hospitalier	46
2.10.	Les spécialités pharmaceutiques de fer injectable	47
2.10.1.	Rappel historique	47
2.10.2.	Les spécialités de fer injectables présentes au CHUGA.....	48
III.	Présentation de l'article	57
3.1.	Résumé	57
3.2.	Contexte.....	58
3.3.	Méthode	59
3.3.1.	Design de l'étude.....	59
3.3.2.	Population étudiée	59
3.4.	Résultats.....	61
3.4.1.	Caractéristiques de la population	61
3.4.2.	Consommations par service	62
3.4.3.	Motifs d'hospitalisation et antécédents	64
3.4.4.	Prise en charge de la carence martiale.....	65
3.4.5.	Délais de prise en charge par fers injectables au cours du séjour	66
3.4.6.	Réalisation du bilan et prescription du fer.....	67
3.4.7.	Place des transfusions et des EPO chez les patients traités par fers injectables.	71
3.4.8.	Temps de surveillance	71
3.4.9.	Traçabilité administrative.....	72
3.4.10.	Evolution des paramètres biologiques des patients traités par fer injectable.	73
3.5.	Discussion.....	74
3.6.	Limites	78
3.7.	Conclusions de l'étude.....	79
IV.	Conclusion générale	81
	Bibliographies	83
	ANNEXE	90
	Annexe 1 – Procédure de gestion de la carence martiale au CHU Grenoble Alpes – V1 2018	
	90
	RÉSUMÉ :.....	98

Sommaire des figures

Figure 1 – Absorption intestinale du fer.....	19
Figure 2 - Physiopathologie de la carence martiale fonctionnelle – schéma largement inspiré du travail de Weiss et al. (9).....	22
Figure 3- Volume de consommation en fer injectable exprimé en équivalent fer base en mg, au CHUGA sur la période 2011 – 2017	45
Figure 4 – Coût d'acquisition en fer injectable par année et par spécialité au CHU Grenoble Alpes.....	45
Figure 5 – Structure générale des fers injectables.....	51
Figure 6 – Mécanismes de mise à disposition du fer des spécilités de fers injectables	53
Figure 7 – Différence entre le fer libre et le fer labile des spécilités de fers injectables.....	55
Figure 8 – Nombre de prescriptions de fer injectable par service au CHUGA.....	62
Figure 9 – Nombre de prescriptions de fer injectable par service de chirurgie au CHUGA....	63
Figure 10 – Nombre de prescriptions de fer injectable au sein des services de médecines du CHUGA (ne bénéficiant pas de recommandation sur l'usage du fer IV).....	63
Figure 11 – Nombre de prescriptions de traitements antocoagulant ou antiagrégant chez les patients traités par fer injectable au CHUGA.....	64
Figure 12 – Dose moyenne de fer injectée (en mg) en fonction de la spécialité de fer injectable	65
Figure 13 – Respect des indications en fonction de la spécilité de fer injectable utilisée.....	70
Figure 14 – Respect des posologies en cas d'indication pertinente en fonction de la spécialité de fer injectable	70
Figure 15 – Anomalies de posologie constatées en fonction de la spécialité de fer injectable	71
Figure 16 – Evolution de l'hémoglobine moyenne en fonction de la spécialité de fer injectable	73

Sommaire des tableaux

Tableau 1- Marqueurs globulaires de la carence martiale à l'hémogramme	26
Tableau 2 - Variation des principaux marqueurs biologiques de l'anémie en fonction de l'étiologie (repris du rapport HAS 2010).....	30
Tableau 3- Synthèse de différentes recommandations concernant le fer injectable en oncologie	42
Tableau 4 – Prise en charge thérapeutique de l'anémie par carence martiale chez la femme en situation prénatale (47).....	43
Tableau 5 – Dose de fer carboxymaltose recommandée en fonction de l'hémoglobine.....	50
Tableau 6 – Descriptif de la population	61
Tableau 7 – Dose moyenne de fer administrée selon les services.....	66
Tableau 8 – Délais de prise en charge de la carence martiale entre les deux spécialités de fers injectables.....	67
Tableau 9 – Conformité du bilan martial	67
Tableau 10 – Délais de prise en charge de la carence martiale au sein des différents services du CHUGA.....	68
Tableau 11 – Données biologiques marqueurs d'indication pour le fer injectable	69
Tableau 12 – Acte et surveillance infirmiers nécessaires à la prise en charge par fer injectable	72
Tableau 13 – Temps de surveillance théorique si l'ensemble des patients du CHU avaient été traités par une spécialité de fer injectable unique.....	72

Liste des abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
ESA	Agent de stimulation de l'érythropoïèse
ARC	Anémie Relative au Cancer
CTFT	Capacité Totale de Fixation de la Transferrine
CMA	Carence martiale absolue
CMF	Carence martiale fonctionnelle
NaCl	Chlorure de Sodium
CST	Coefficient de Saturation de la Transferrine
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
DMT	Divalent Metal Transporter
EMA	European Medecin Agency
EPO	Erythropoïétine
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
Fl	Femtolitre
G	Gramme
HAS	Haute Autorité de Santé
HCP	Hem Carrier Protein
Hb	Hémoglobine
HDJ	Hôpital De Jour
HIF	Hypoxia Inductible Factor
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
INF	Interféron
IL	Interleukine
IRE	Iron Responsive Element
IRP	Iron Responsive Protein
L	Litre
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

µg	Microgramme
µmol	Micromole
Mg	Milligramme
NFS	Numération de la Formule Sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PUI	Pharmacie à usage intérieur
CRP	Protein C Réactive
Rs-Tf	Récepteur soluble de la transferrine
RCP	Résumé des Caractéristiques du produit
TNF	Tumor Necrosis Factor
UI	Unité Internationale

I. Contexte général de l'étude

La gestion de la carence martiale et de l'anémie qui peut lui être associée, relève traditionnellement de la pratique de ville. Cependant, depuis 2014 les spécialités de fers injectables sont placées dans « la réserve hospitalière » pour sécuriser leur utilisation. Cette nouvelle législation est venue modifier les pratiques hospitalières concernant la prise en charge de la carence martiale. Elle a nécessité l'appropriation par les équipes soignantes de médicaments peu prescrits jusque-là au sein de l'hôpital. Les contraintes économiques de plus en plus fortes concernant les politiques d'achats des hôpitaux sont un élément supplémentaire venant complexifier le sujet « fer injectable ». En effet, les différences de coûts unitaires entre les fers injectables disponibles sur le marché sont significatives d'une spécialité à l'autre. En 2013, le Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA) a décidé de référencer, en plus du fer saccharose, déjà présent au livret thérapeutique, le fer carboxymaltose. Ce nouveau fer injectable coûtant près de sept fois plus cher que celui déjà référencé, la question économique est devenue alors centrale pour l'établissement. Il a toujours été capital de développer le rationnel scientifique concernant les différences existantes entre ces deux spécialités. L'évolution des données disponibles et l'hétérogénéité des recommandations des sociétés savantes nécessitent de réévaluer régulièrement les connaissances concernant le fer injectable et sont à l'origine d'une variété de pratiques professionnelles en conséquence.

Dans ce contexte, il a été décidé de réaliser une actualisation de l'état des connaissances et de mener une étude portant sur les pratiques professionnelles d'usage du fer injectable au sein du CHUGA. Les deux objectifs visés sont d'établir, une véritable politique de gestion de la carence martiale au sein de notre établissement et de définir la place et le bon usage de chaque spécialité de fer injectable référencée au CHU. Nous ferons tout d'abord un point sur les connaissances théoriques nécessaires pour appréhender l'enjeu thérapeutique que constituent la carence martiale et l'anémie qui peut lui être associée. Nous aborderons également les particularités pharmacologiques et les implications thérapeutiques du fer injectable pour comprendre la place de ces médicaments au sein de la stratégie thérapeutique. Nous détaillerons ensuite l'étude observationnelle que nous avons réalisée au sein de notre établissement. Cette étude est présentée sous forme d'article du fait de notre volonté de communiquer nos résultats au travers d'une publication scientifique. L'étude porte autant sur le diagnostic de la carence martiale que sur les modalités de prescription et de suivi des patients ayant bénéficié de fer injectable. Nous exposerons enfin des propositions pour améliorer le management de la carence

martiale et nous concluons sur les avancées que nous ont permis ce travail ainsi que sur les pistes de travail éventuelles à envisager pour l'avenir sur cette thématique.

II. Mise au point sur la carence martiale, l'anémie associée et sa prise en charge thérapeutique

2.1. Introduction

En pratique clinique courante, la carence martiale a souvent la réputation d'être un trouble banal, souvent négligé, ce qui occasionne régulièrement une insuffisance de sa prise en charge, alors même que celle-ci présente une morbidité importante (1). Le fer est un cation métallique indispensable à la vie. Il est un constituant essentiel au fonctionnement cellulaire en participant à de nombreuses réactions enzymatiques nécessaires au métabolisme ; il joue un rôle dans la synthèse de l'ADN, il permet la production d'énergie grâce à l'exploitation de son potentiel oxydo-réducteur dans les mitochondries et enfin il constitue le cœur fonctionnel de l'hémoglobine. De ce fait, le fer supporte une des fonctions les plus vitales de l'organisme, l'oxygénation des tissus via le transport de l'oxygène par l'hémoglobine des globules rouges. Son métabolisme est régulé de façon très fine afin d'assurer les besoins de l'organisme, tout en évitant le risque d'accumulation qui serait délétère pour les cellules. En effet, par son pouvoir redox, le fer à l'état ferreux va réagir rapidement avec l'oxygène de l'organisme pour former des éléments chimiques très réactifs, les radicaux libres. Ces radicaux libres sont particulièrement toxiques pour l'organisme car ils peuvent réagir avec les protéines des membranes cellulaires et les détruire par une réaction chimique appelée peroxydation lipidique. Ils peuvent encore dénaturer les protéines cellulaires structurantes de l'ADN. De ce fait, de nombreuses stratégies ont alors été mises en place au cours de l'évolution pour empêcher la présence du fer sous forme libre dans l'organisme. L'homéostasie du fer répond donc à une mécanique extrêmement bien régulée, que ce soit au niveau de l'absorption, du transport ou de la distribution de ce dernier. Cette mécanique de régulation fait intervenir de nombreux acteurs protéiques dont la ferritine, la transferrine ou l'hepcidine pour ne citer qu'elles. Le déficit en fer au niveau de l'organisme est nommé carence martiale. La carence martiale est le trouble nutritionnel le plus fréquent dans le monde, elle affecte près de 1 milliard de personnes sur Terre soit plus de 15% de la population mondiale (2,3). Une des répercussions directes de la carence martiale concerne l'érythropoïèse, la conséquence étant l'anémie par carence martiale.

L'anémie touche plus de 2 milliards de personnes et la carence martiale en serait responsable pour moitié selon l'OMS (3).

La prise en charge de la carence martiale repose sur un traitement étiologique et la supplémentation : les spécialités pharmaceutiques disponibles pour traiter ces carences martiales sont de deux types : les spécialités orales à base de sel ferreux, et les spécialités de fers injectables, pour lesquelles plusieurs formulations sont disponibles. L'usage de supplémentation en fer par voie orale présente de nombreuses limites, surtout en milieu hospitalier où les comorbidités retrouvées chez les patients viennent réduire les possibilités de leur emploi. Depuis janvier 2014, l'usage des fers injectables est réduit à la pratique hospitalière (4). Ce travail se propose d'étudier les pratiques professionnelles liées à l'usage des différentes formes de fers injectables au sein d'un hôpital universitaire français. Le contexte précis et les enjeux de cette étude seront détaillés par la suite.

2.2. Le métabolisme du fer

Nous ne pouvons pas aborder la carence martiale, sa prise en charge et comprendre les particularités pharmacologiques de son traitement sans aborder le métabolisme du fer dans l'organisme.

2.2.1. Répartition

Dans un corps humain adulte, on trouve en moyenne 35 à 45mg/kg de fer (5). Celui-ci est réparti de façon inhomogène dans l'ensemble des cellules de l'organisme. Du fait de son potentiel toxique, le fer n'est jamais retrouvé sous forme libre dans l'organisme mais lié à des protéines diverses. On distingue classiquement 3 compartiments, virtuels, pour le fer :

1 - Le compartiment fonctionnel.

Il mobilise 75% du fer de l'organisme. Dans ce compartiment, le fer se trouve alors sous forme principalement héminique. C'est là que l'on retrouve l'*hémoglobine* et la *myoglobine*, qui vont à elles seules mobiliser 65% de l'ensemble du fer de l'organisme. Il y a également le fer lié aux cytochromes, oxydases et peroxydases cellulaires.

2 - Le compartiment de réserve.

Il cumule presque 25% du fer de l'organisme avec un stockage du fer essentiellement sous forme non héminique. Ce sont le foie et le système des macrophages mononucléés (rate, foie, moelle osseuse) qui vont stocker la grande majorité du fer de réserve de l'organisme. Dans le foie, le fer va se lier soit à la *ferritine*, protéine de stockage de faible capacité mais de mobilisation rapide, soit à l'*hémossidérine*, protéine de stockage aux capacités plus importantes que la ferritine mais ne permettant pas une mobilisation rapide du fer qu'elle stocke.

3 - Le compartiment de transport.

Ce compartiment compte pour 0.1% du fer total. Dans ce compartiment, le fer est pris en charge par la *transferrine* qui va avoir pour rôle de le distribuer aux cellules de l'organisme.

Des échanges ont lieu en permanence entre ces différents compartiments.

2.2.2. Pertes et besoins

Le métabolisme martial est un système dynamique fonctionnant quasiment en vase clos. Les pertes sont limitées notamment par un important système de recyclage du fer héminique des globules rouges sénescents. Cela se passe au niveau de la rate ; les macrophages y phagocytent les globules rouges en fin de vie et via une mécanique complexe dans le phagolysosome, vont recycler le fer pour le mettre à nouveau à disposition de l'érythropoïèse. A l'état normal, les pertes moyennes quotidiennes de fer sont estimées à 1mg (dans les selles, par la sueur et par desquamation essentiellement). Pour la femme en âge de procréer, cela est un peu plus élevé, avec une perte quotidienne qui peut s'élever à 2mg du fait des saignements gynécologiques.

Un régime alimentaire équilibré va pouvoir couvrir largement ces besoins, en apportant en moyenne de 15 à 20mg de fer par jour. En nutrition, on distingue deux formes de fer. Le fer héminique qui se trouve sous forme de fer ferreux (Fe^{2+}) présent dans les viandes rouges ou le poisson notamment et le fer non-héminique d'origine végétale (Fe^{3+} , fer ferrique). L'organisme ne va être capable d'absorber que 5 % du fer d'origine végétale alors que ce taux s'élève à 20 % pour le fer d'origine animale. L'absorption intestinale maximale de fer ne peut dépasser 7 à 8 mg par jour. On notera que les besoins supplémentaires en fer lors de

l'allaitement (+ 1 mg/jour), ou lors des périodes de croissance (+ 0,5 mg/jour) sont également couverts par une alimentation équilibrée (6,7).

2.2.3. Absorption et répartition dans l'organisme

Le fer alimentaire est absorbé dans l'intestin par un mécanisme actif hautement régulé. Cette absorption, se fait essentiellement au niveau du duodénum et à la partie proximale du jéjunum. On distinguera deux situations en fonction de l'origine du fer.

Concernant le fer végétal : celui-ci se trouve majoritairement sous forme de fer ferrique Fe^{3+} . C'est l'acidité gastrique qui va permettre de le dissocier de ses complexes alimentaires pour qu'ensuite il puisse être réduit sous forme de fer ferreux Fe^{2+} au niveau duodénal. Cette réduction se fait par une enzyme spécialisée, la *cytochrome B réductase* (DcyB). Tous les facteurs qui favorisent la transformation du fer à l'état ferreux et sa solubilisation aident à son absorption digestive, alors que tous les facteurs qui vont participer à précipiter ou agréger le fer vont s'y opposer. Ainsi, les sucres et les acides aminés sont favorisants de l'absorption, alors que les oxalates et phytates¹, par exemple, vont eux venir gêner l'absorption de fer. Sous cette forme Fe^{2+} , le fer pourra alors être pris en charge par un transporteur membranaire spécifique, le *récepteur DMT1*² (*divalent métal transporter 1*) présent au pôle apical des entérocytes duodénaux. L'expression de *DMT1* à la surface des entérocytes dépend du contenu en fer du bol alimentaire et du statut martial de l'organisme.

Concernant le fer d'origine animale : sous forme héminique, il est plus facilement disponible. Il existe un récepteur spécifique dont la nature précise est encore inconnue. La protéine candidate à cette fonction est *HCPI* (*Heme Carrier Protein 1*)³. Elle va capter l'hème, et par un mécanisme d'endocytose va permettre l'absorption du fer. C'est seulement dans un second temps que le fer est dissocié de sa structure héminique par une *hème oxygénase* au sein de l'entérocyte (6). Une fois absorbé, deux destinées sont alors possibles pour le fer. Soit il sera stocké directement dans l'entérocyte, soit il sera envoyé vers la circulation sanguine. Le stockage cellulaire se fait via une protéine spécifique : la *ferritine*. L'export vers la circulation sanguine va nécessiter l'association d'une protéine d'efflux, la *ferroportine*, et d'une ferroxidase appelée l'*héphæstine*. Cette dernière va permettre l'oxydation du fer ferreux en fer

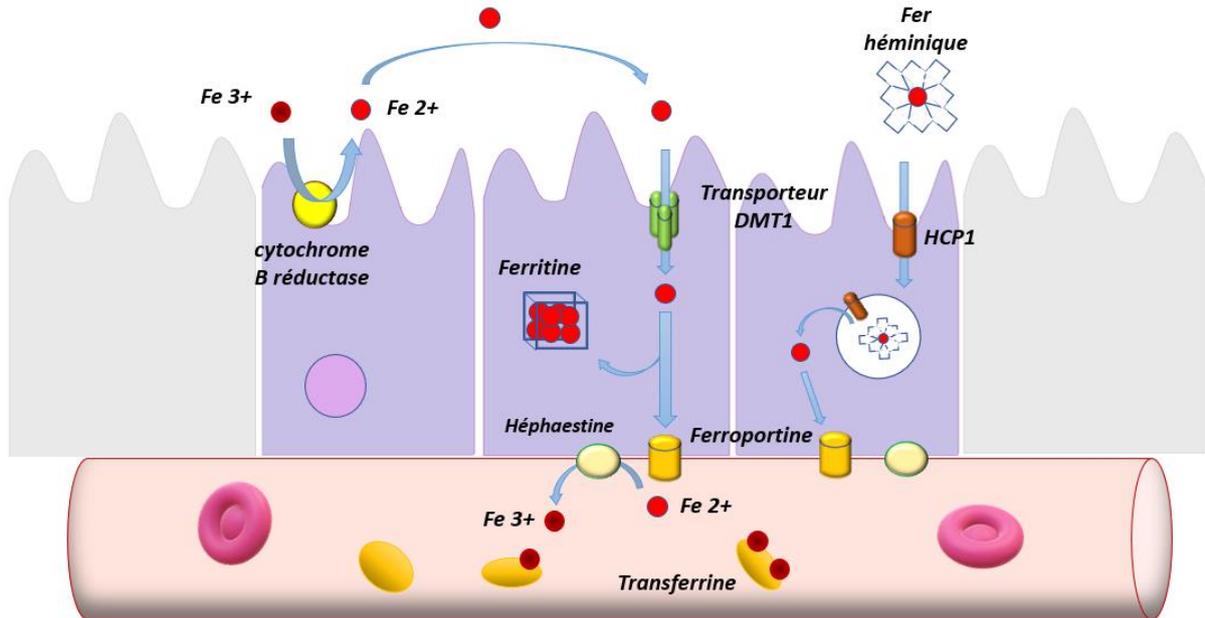
¹ Agent chélatant naturel présent dans de nombreuses graines notamment chez les légumineuses.

² Ce récepteur prend en charge également de nombreux autres ions métalliques divalents.

³ Cette protéine aurait comme rôle principal le transport des folates.

ferrique. Cette oxydation est nécessaire pour que le fer soit pris en charge par la principale protéine de transport plasmatique, la *transferrine*.

Figure 1- Absorption intestinale du fer



Le fer sera ensuite distribué aux cellules grâce à l'expression à leur surface d'un récepteur de la transferrine, le *TFRI*, aidé par plusieurs cofacteurs. Cette expression est régulée de façon complexe par le taux intra cellulaire de fer (5). Ce récepteur est présent de façon ubiquitaire au niveau des cellules de l'organisme mais sera particulièrement exprimé au niveau des macrophages, des cellules hépatiques et surtout au niveau des cellules souches précurseurs de l'érythropoïèse dans la moelle osseuse.

2.2.4. Régulation

Comme nous l'avons déjà mentionné, le métabolisme martial est très finement régulé. Il existe plusieurs mécanismes qui régulent l'absorption du fer au niveau intestinal, ainsi que son passage vers le plasma. Le paragraphe suivant résume cette régulation en faisant la synthèse du travail publié par Brissot *et al* (6).

Le premier mécanisme est un système de signalisation médié par des facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF). Ce système va avoir la capacité d'augmenter la synthèse des *cytochromes B réductase* (DcyB) et du *DMT1*.

Le second système va faire intervenir directement le fer comme acteur de sa propre régulation. Il s'agit d'un mécanisme de régulation post transcriptionnel. On trouve sur les ARNm de nombreuses protéines impliquées dans la régulation du métabolisme martial, comme la *DMT1*, la *ferritine* ou encore la *ferroportine*, ainsi que de courtes séquences d'ARN non codantes, appelées *Iron Responsive Element* (IRE). Ces séquences sont capables de fixer des protéines particulières appelées *Iron Regulation Protein* (IRP). Les IRP fixent le fer et l'état d'oxydation résultant de cette fixation reflète la charge martiale de la cellule. Cet état d'oxydation de l'IRP va conditionner sa capacité à se lier aux IRE de l'ARNm. Cette fixation va alors être responsable d'une régulation positive ou négative de la traduction de l'ARNm ciblé en fonction de la localisation de l'IRE sur la séquence d'ARN. De façon plus simple, une carence en fer est responsable d'une diminution de la fixation d'IRP sur les IRE des ARNm. Cela va occasionner une baisse de la traduction des ARNm codant pour la ferritine, entraînant une diminution des capacités de stockage et une augmentation de la traduction de l'ARNm codant pour le *TFRI*, à l'origine d'une augmentation des capacités de captation du fer par les cellules.

Le troisième système fait intervenir l'hepcidine. L'hepcidine est la protéine majeure de cette régulation, dont la découverte a bouleversé la compréhension de la physiopathologie de la carence martiale. Pour cerner son importance, certains auteurs comparent l'hepcidine vis-à-vis du métabolisme martial, à ce qu'est l'insuline pour le métabolisme du glucose (6). De découverte assez récente, cette protéine synthétisée par le foie est une hormone hyposidérémiante. Elle est capable de réguler de façon négative l'expression de la *ferroportine* en induisant sa dégradation et ainsi diminuer la sortie du fer des cellules, que ce soit au niveau des macrophages responsables du stockage ou bien des cellules intestinales responsables de l'absorption de fer alimentaire. L'hepcidine est une protéine dont la synthèse est induite par l'inflammation, alors que la carence martiale absolue et la stimulation de l'érythropoïèse la répriment (8).

2.3. La carence martiale

La carence martiale va se présenter sous deux formes principales. Il y a la carence martiale absolue (CMA) et la carence martiale fonctionnelle (CMF).

Carence martiale absolue

La CMA survient lorsque les réserves totales de fer de l'organisme sont faibles ou épuisées. Il n'y a alors plus assez de fer pour assurer l'érythropoïèse.

Carence martiale fonctionnelle

La CMF quant à elle, se caractérise par une moelle osseuse incapable de mobiliser le fer stocké dans l'organisme pour assurer une érythropoïèse efficace et ce malgré des réserves martiales normales voir augmentées. La CMF était anciennement appelée carence martiale associée aux maladies chroniques mais cette dernière appellation doit être oubliée car trompeuse. Si de fait, cette carence est associée à de nombreuses pathologies chroniques comme les cancers, la maladie rénale chronique, les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) ou les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, elle peut être présente également lors de nombreuses situations pathologiques aiguës. Classiquement, tous les états infectieux aigus ou chroniques peuvent être responsables du processus physiopathologique de la carence martiale fonctionnelle (9).

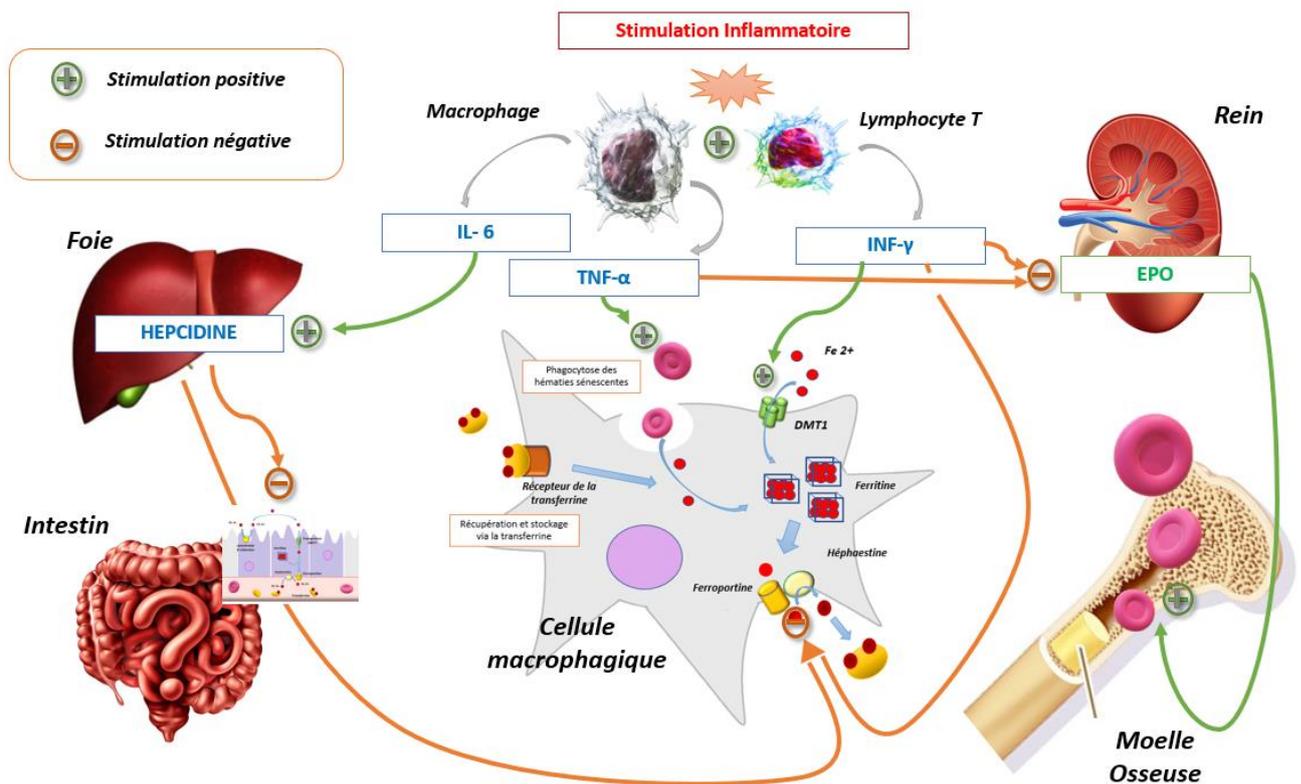
La physiopathologie de la carence martiale fonctionnelle est assez complexe mais sa compréhension est nécessaire pour cerner le tableau clinique et les implications thérapeutiques de ce type de carence. L'activation du système inflammatoire par l'organisme en réponse à une agression, qu'elle soit liée à une pathologie infectieuse, un cancer ou un mécanisme systémique, va entraîner la synthèse d'une multitude de médiateurs de l'inflammation. Parmi ces médiateurs, on retrouve les classiques cytokines pro-inflammatoires que sont les *interleukines 1 et 6* (IL-1 et IL-6), l'*interféron-gamma* (INF- γ) et le *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α). Ces médiateurs vont jouer un rôle central dans la CMF en ayant une action ciblée sur plusieurs organes impliqués dans le métabolisme martial : le foie, les macrophages, la moelle osseuse, les globules rouges et les reins notamment. Ces actions, résumées par la figure 2, vont être à l'origine des anomalies du métabolisme du fer et de l'érythropoïèse (9,10).

- a) L'interleukine 6 est le principal agent responsable de la CMF. Son action au niveau du foie va être responsable de la synthèse d'hepcidine. Elle est donc à l'origine d'une diminution de l'absorption intestinale de fer et d'une séquestration au niveau des monocytes macrophages.
- b) L'Interféron- γ , qui est synthétisé par les lymphocytes T lors de maladies auto-immunes ou lors d'infections, stimulerait l'expression du récepteur DMT-1 des

macrophages, renforçant la séquestration martiale tout en inhibant l'expression de la ferroportine. Cette action de l'interféron correspond à un mécanisme de défense de l'organisme car le fer est un élément souvent indispensable à la multiplication de nombreuses bactéries. Cela pourrait également augmenter le pouvoir cytotoxique des macrophages vis-à-vis des agents pathogènes ou des cellules tumorales (10).

- c) Le TNF- α quant à lui participerait à la diminution de la durée de vie constatée des globules rouges et stimule l'érythrophagocytose participant encore à la séquestration d'une partie du fer de l'organisme par les macrophages (9).

Figure 2 - Physiopathologie de la carence martiale fonctionnelle – schéma largement inspiré du travail de Weiss et al. (9)



Nous ne l'avons pas évoqué ici mais le processus physiopathologique de la CMF est très souvent associé à un type d'anémie particulière qui fait le pendant de cette carence, l'anémie inflammatoire. Les acteurs de l'inflammation précédemment cités vont également gêner l'érythropoïèse autrement que par la réduction du fer disponible : une diminution de la synthèse

d'EPO par les reins ou encore une inhibition des cellules souches précurseurs de la lignée érythroïde. Nous comprenons donc que l'inflammation est source de multiples béquilles à un métabolisme martial et une érythropoïèse efficaces. Les mécanismes évoqués ici ne sont pas exhaustifs mais permettent de cerner la différence fondamentale qu'il peut y avoir avec une CMA.

Les carences martiales absolues et fonctionnelles ne sont pas indépendantes et peuvent très bien coexister chez un même individu, compliquant la compréhension étiologique de la carence. On parle de carence martiale mixte. On notera que la fréquence des maladies chroniques et des infections augmentant avec l'âge, la CMF est un mécanisme de carence prépondérante dans la population gériatrique.

2.3.1. Etiologies de la carence martiale

De façon générale, la carence martiale peut être liée à un déséquilibre se situant à différentes étapes du métabolisme du fer, celle-ci peut être d'origine physiologique ou pathologique.

Les principales causes physiologiques de carence martiale sont les grossesses répétées, les pertes menstruelles chez l'adolescente, la croissance rapide également chez les adolescents, les dons de sangs répétés ou encore le sport de haut niveau (2,3).

Concernant les causes pathologiques, celles-ci peuvent être d'origines variées. On distinguera trois cas :

Insuffisance d'apport en fer

Elle se décompose en deux étiologies distinctes. D'une part, la carence alimentaire et d'autre part, la limitation de son absorption au niveau du tube digestif. La carence martiale liée à des défauts d'apports reste la principale cause de carence martiale dans les pays en voie de développement, mais les régimes végétariens stricts à la mode dans les pays développés en sont également responsables. Concernant les défauts d'absorption, la maladie cœliaque, les MICI, une infection par *Helicobacter pylori*, peuvent être responsables d'un déficit d'apport lié à une pathologie. Enfin, il existe des causes iatrogènes limitant l'absorption du fer au niveau intestinal. Par exemple, les inhibiteurs de la pompe à protons et les antihistaminiques H2, en diminuant l'acidité gastrique, vont limiter les capacités d'absorption physiologique de l'organisme (2,3).

Carences martiales liées à une maladie chronique

Dans le cas des maladies chroniques, les anémies sont fréquentes et souvent associées à une carence martiale fonctionnelle. L'anémie des maladies chroniques (AMC) met en jeu des mécanismes variés. En plus de la carence martiale fonctionnelle, sont associées des anomalies de l'érythropoïèse ou encore une insuffisance de production d'EPO. Les principales maladies chroniques concernées sont l'insuffisance cardiaque, les cancers, la maladie rénale chronique, les arthrites rhumatoïdes, les MICI ou encore l'obésité (2,3).

Carences martiales liées à une perte sanguine

Les saignements peuvent être d'origine très variées, on pourra citer les hémorragies digestives, liées aux pathologies hépatiques, au cancer du tractus digestif ou aux ulcères digestifs. Les MICI peuvent occasionner des saignements responsables d'une spoliation sanguine et martiale. Les ménométrorragies pathologiques chez les femmes sont une cause également très fréquente. Les chirurgies sont des causes iatrogènes de carence martiale comme les médicaments favorisant les saignements ou les ulcères digestifs à l'instar des Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens (AINS) ou de l'aspirine.

Carences martiales d'origine génétique

Enfin, des maladies génétiques rares affectent le métabolisme martial comme les *anémies par carence martiale réfractaire au fer*. Il s'agit d'une affection touchant le gène *TMPRSS6*, codant pour une protéase membranaire et occasionnant une absence totale de réponse de l'organisme au fer oral (2). On peut citer également des pathologies touchant le gène de la protéine *DMT1* des entérocytes, ou l'anémie de Fanconi(3). Le *European Network of Rare Congenital Anemia* a référencé 62 sous types d'anémie génétique (3).

2.4. Exploration et diagnostic biologique de la carence martiale

2.4.1. Diagnostic de l'anémie par carence martiale

Le diagnostic d'anémie est simple et est confirmé par un dosage de l'hémoglobine inférieure à la norme, lors d'une numération de la formule sanguine (NFS). Les seuils de définition de l'anémie dépendent de l'âge, du sexe, de la grossesse, de l'altitude et du tabagisme. La définition de l'anémie a été donnée par l'OMS en 1968 (11). Un homme adulte est jugé anémique lorsque sa concentration en hémoglobine est inférieure à 130 g/L, alors qu'une femme

adulte est considérée anémique lorsque sa concentration en hémoglobine est inférieure à 120 g/L. Durant la grossesse, ce seuil est abaissé à 110 g/L.

La carence martiale se visualise sur la NFS par une anémie hypochrome microcytaire. Cependant, cela correspond à un état déjà avancé de carence martiale. Etant donné la forte prévalence de l'étiologie carencielle en fer des anémies, la recherche de la carence martiale devrait être évoquée à chaque fois que l'on retrouve une anémie microcytaire. En pratique courante, l'anémie est le principal signe d'appel pour rechercher une carence martiale.

Le diagnostic de la carence martiale est plus complexe que celui de l'anémie. Classiquement, l'anémie par carence martiale est décrite comme une anémie microcytaire hypochrome. La recherche de ces deux éléments se fait simplement lors d'une numération de la formule sanguine ; ce sont des examens sensibles et peu coûteux. La limite de ce bilan est que la microcytose ainsi que l'hypochromie vont apparaître tardivement dans le processus carenciel. La recherche de ces éléments ne permet donc pas de détecter de façon précoce une éventuelle carence martiale. De la même façon, une carence martiale absolue et une carence martiale fonctionnelle n'auront pas le même profil biologique. Le bilan martial va alors nécessiter l'utilisation de plusieurs indicateurs de l'état des réserves en fer. C'est l'association de plusieurs marqueurs qui permettra de faire un diagnostic précis.

2.4.2. Marqueurs biologiques du bilan martial

La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des recommandations pour déterminer les marqueurs pertinents à retenir pour le bilan martial dans une pratique de routine. Elle indique également que la recherche de la carence martiale doit être pratiquée dans le bilan étiologique des anémies (12). Nous avons repris ces recommandations pour préciser de façon plus spécifique les rôles et la place des marqueurs biologiques retenus.

Numération formule sanguine

La recherche de carence martiale débute le plus souvent par la réalisation d'un hémogramme. Les valeurs des marqueurs globulaires vont orienter vers le diagnostic de carence martiale et seront inférieures aux valeurs normales. Ces marqueurs sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1- Marqueurs globulaires de la carence martiale à l'hémogramme

MARQUEURS GLOBULAIRES	VALEURS NORMALES	VARIATIONS EN CAS D'ANEMIE FERRIPRIVE
HEMOGLOBINE	Homme = 13 – 18g/l Femme = 12 – 16 g/l	Anémie
VGM	80 – 100 fl	Microcytose
CCMH	32 – 36%	Hypochromie

Fer sérique

Son dosage n'est pas pertinent pour la réalisation du bilan martial, sa valeur étant soumise à d'importantes variations nyctémérales inter (minimum à minuit et maximum à midi) et intra individuelles non prédictibles. Il n'existe pas d'indication à doser le fer seul et la combinaison fer sérique + ferritine sans la transferrine pour le diagnostic d'une carence martiale (12).

Valeurs normales et variations physiologiques du fer sérique :

Femme = 9-28 $\mu\text{mol/L}$

Homme = 11-30 $\mu\text{mol/L}$

Nouveau nés : 20-35 $\mu\text{mol/L}$

Ferritine

La ferritine est une glycoprotéine permettant le stockage du fer sous sa forme ferrique (Fe^{3+}). Elle se situe majoritairement au niveau du compartiment intracellulaire des cellules du foie et des macrophages. Le dosage de la ferritine permet une estimation des réserves martiales tissulaires mobilisables par l'organisme (3,4). Elle agit comme un régulateur du métabolisme martial en jouant sur la capacité d'absorption intestinale du fer. En effet, en cas de surcharge martiale dans l'organisme, la ferritine est capable de bloquer le fer au sein des entérocytes.

L'analyse de la ferritine se fait sur prélèvement sanguin non hémolysé. Ce marqueur a l'avantage d'être reproductible d'un laboratoire à l'autre et ne nécessite pas d'être à jeun pour le réaliser.

Valeurs normales et variations physiologiques de la ferritine :

Femme = 20 – 200 µg/L

Homme = 30 – 300µg/L

Nouveau nés : 50 – 400µg/L

Il est intéressant de noter qu'il n'existe pas de variation au cours du nycthémère des valeurs de la ferritine. L'âge et le sexe sont les seuls facteurs de variation physiologique des valeurs de dosages de la ferritine. Les valeurs plus faibles constatées chez la femme s'expliquent par la spécificité du métabolisme martial, qui est impacté par les grossesses, le cycle menstruel ou encore l'allaitement. Des valeurs plus élevées et stables se retrouvent souvent après la ménopause.

Variations pathologiques de la ferritine

Hypoferritinémie

Carence martiale : précoce avant tout signe hématologique.

Hyperferritinémie

De nombreuses situations sont à l'origine d'une augmentation de la ferritine. On distinguera les situations avec présence d'une surcharge martiale et celles sans surcharge martiale :

Hyperferritinémie hypersiddérémique

- Hémochromatose
- Transfusions sanguines répétées

Hyperferritinémie normosiddérémique

- Tumeurs malignes. Sont notamment concernées les tumeurs hépatiques, pulmonaires, pancréatiques, rénales et celles du sein. Certaines hémopathies malignes sont également connues pour être responsables d'hyperferritinémie comme les lymphomes de Hodgkin ou les leucémies aiguës
- Syndrome inflammatoire et/ou infectieux
- Anémie hémolytique / sideroblastique / β-thalassémie
- Ethylisme chronique
- Cytolyse hépatique et cirrhose

En l'absence d'inflammation, la ferritine constitue le bilan de référence pour évaluer l'état des réserves en fer de l'organisme. Son interprétation devra toujours se faire en fonction du contexte clinique.

La Transferrine

La transferrine est une protéine sérique de type B1-globuline de 80KDa. Elle est synthétisée au niveau hépatique. Cette protéine a pour fonction essentiellement le transport du fer mais elle va prendre en charge également celui du zinc et du cuivre. Elle est responsable du transfert du fer capté au niveau intestinal vers ses zones de stockage que sont les cellules hépatiques et les macrophages. Elle possède 2 sites de liaison au fer. En situation normale, ceux-ci sont saturés entre 20 et 45%. Les récepteurs à la transferrine présents à la surface des cellules cherchant à capter du fer vont se lier préférentiellement à la transferrine portant deux atomes de fer (5).

Sa synthèse est inversement proportionnelle à la quantité de fer sérique. Son dosage est un outil d'évaluation du bilan martial. Son intérêt réside essentiellement dans le calcul du coefficient de saturation de la transferrine (CST). Le coefficient de saturation de la transferrine reflète l'activité de transport et de livraison de fer aux cellules, et ainsi le niveau de fer disponible dans l'organisme pour l'érythropoïèse par exemple. C'est un test sensible de la surcharge en fer. Il augmente ou diminue plus précocement que la ferritine dans le cadre d'une hémochromatose ou d'une carence, mais ne permet pas de quantifier la surcharge ou la carence.

$$\text{CST} = \frac{\text{Fer sérique } (\mu\text{mol.L}^{-1})}{\text{CTFT } (\mu\text{mol.L}^{-1})} \text{ avec CTFT} = \text{Transferrine } (\mu\text{mol/L}^{-1}) \times 25$$

Valeurs normales et variations physiologiques de la transferrine :

Valeur normale chez l'adulte = 2 - 4 g/L

CST = 20 – 40%

Le Récepteur soluble à la transferrine

Le dosage du récepteur soluble de la transferrine correspond au dosage d'une forme tronquée circulante de la partie extracellulaire du récepteur membranaire de la transferrine. Son dosage est intéressant pour plusieurs caractéristiques qui lui sont spécifiques. La valeur de son dosage est indépendante de l'état inflammatoire, de la fonction hormonale (13) (œstrogène et

thyroïde), de l'âge et du sexe. Ceci présente un avantage certain, notamment pour la population gériatrique qui présente des variations physiologiques des dosages de la ferritine pouvant gêner la bonne interprétation des résultats du bilan martial (14). Sa concentration est proportionnelle à la quantité de récepteurs membranaires de la transferrine.

Valeurs normales et variations physiologiques du Récepteur soluble de la transferrine :

Sujet normal = 2-8 µg/L

Variations pathologiques du Récepteur soluble de la Transferrine :

Diminution des récepteurs

- Insuffisance rénale aigue avec déficit en érythropoïétine
- Surcharge en fer

Augmentation des récepteurs

- Carence en fer
- Grossesse avec carence en fer
- Maladie de Vaquez

Le récepteur soluble de la transferrine présente un intérêt uniquement dans les cas où un doute diagnostique persiste malgré le dosage de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine. Typiquement, pour des valeurs de ferritines inférieures à 100µg/L mais avec un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 15% (15).

Le dosage de l'Erythropoïétine (EPO)

L'EPO est le principal facteur de croissance de la lignée rouge érythrocytaire. Cette hormone est sécrétée de façon majoritaire par le cortex rénal. Les cellules du cortex rénal sont sensibles au taux d'oxygénation du sang via des récepteurs se trouvant dans les artères rénales. L'EPO stimule la synthèse des globules rouges au niveau de la moelle osseuse. Une rupture de la régulation de l'EPO peut conduire soit à une anémie soit à une polyglobulie. Son dosage dans le cadre du bilan martial n'est pas recommandé par l'HAS (12) mais celui-ci peut être pertinent pour explorer une anémie de cause indéterminée ou pour suivre si la réponse rénale est adaptée pour relancer l'érythropoïèse (16) dans un contexte d'anémie par carence martiale. Le dosage de l'EPO permet essentiellement de prédire l'efficacité d'un traitement par EPO-recombinant.

Valeurs normales et variations physiologiques

Adulte = 7 – 8 UI/L

Variations pathologiques

Des valeurs élevées sont retrouvées dans les situations suivantes :

- Insuffisance rénale chronique
- Anémie
- Drépanocytose, β -thalassémie
- Maladies inflammatoires et infectieuses chroniques

Des valeurs basses sont retrouvées dans les situations suivantes :

- Maladie de Vaquez
- Certains cancers (tube digestif, ovaires, seins, poumons)

2.4.3. Recommandation HAS pour la réalisation d'un bilan martial

Tableau 2 - Variation des principaux marqueurs biologiques de l'anémie en fonction de l'étiologie (repris du rapport HAS 2010)

	<i>Anémie par carence martiale absolue</i>	<i>Anémie par carence martiale fonctionnelle</i>	<i>Anémie mixte</i>
<i>Hémoglobine</i>	↓ ↓	↓	↓ →
<i>VGM</i>	↓ ↓	→ ou ↓	↓
<i>CCMH</i>	↓	↓ ou →	↓ ou
<i>Ferritine</i>	↓	↑ ou →	↓ → ↑
<i>Fer sérique</i>	↓	↓	↓
<i>Transferrine</i>	↓	↓ ou →	↓ → ↑
<i>CST</i>	↓ ↓ ↓	↓	↓ ↓ ↓
<i>Rs Tf</i>	↑	→	↑
<i>Marqueurs inflammatoires</i>	→	↑	↑

VGM : Volume Globulaire moyen ; **CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine ;
CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine ; **Rs-Tf** : Récepteur Soluble de la Transferrine

La conclusion du rapport de l'HAS concernant les analyses biologiques à réaliser lors du bilan martial est la suivante (12) :

« La plupart des recommandations, rapports d'évaluation et conférences de consensus préconisent le dosage de la ferritine sérique pour le diagnostic d'une carence martiale.

En cas de contextes pathologiques particuliers (cancers, maladies inflammatoires chroniques intestinales et insuffisance rénale chronique) ou de suspicion clinique de carence avec une ferritine non basse, il est préconisé d'associer à la ferritine un autre marqueur du métabolisme du fer ou des paramètres hématologiques spécifiques. Les marqueurs du métabolisme du fer recommandés, dans cette situation, sont le fer sérique associé à la transferrine, ou le coefficient de saturation de la transferrine.

Aucune recommandation ne propose la prescription du fer sérique seul ni la prescription associée du fer sérique et de la ferritine sérique sans la transferrine. »

2.5. Carence martiale – un enjeu thérapeutique

2.5.1. Epidémiologie

En 2010, la prévalence de l'anémie toutes causes confondues était estimée à 33% dans la population mondiale. En Europe de l'Ouest, les auteurs identifiaient l'anémie ferriprive par carence martiale ou inflammatoire comme la cause principale de ces anémies (17). En France, la dernière étude de grande ampleur évaluant la carence martiale a été réalisée en 2006 par l'INVS(18). Cette dernière montrait que la carence martiale, valeur de ferritine inférieure à 15 µg, touchait jusqu'à 5.1% des adultes de 18 à 74 ans. Alors que des réserves faibles en fer, estimées pour des valeurs de ferritine comprises entre 15 et 30 µg, étaient retrouvées dans 10.5% des cas. Dans la population adulte, les femmes étaient plus représentées que les hommes, avec 8.7% qui connaissaient une déplétion totale.

2.5.2. Impact clinique de l'anémie par carence martiale

L'anémie par carence martiale va s'exprimer cliniquement de façon très hétérogène. L'expression symptomatique d'un syndrome anémique sera retrouvée associée à des signes plus spécifiques de carence martiale.

Le syndrome anémique est généralement d'installation très progressive. Les principaux signes vont être des céphalées, une pâleur, une asthénie, une grande fatigabilité, des palpitations cardiaques, possiblement une dyspnée d'effort puis de repos, des œdèmes des membres inférieurs, une lipothymie (3). Cette symptomatologie peut aller jusqu'à une syncope voire des douleurs angineuses. Il est important de noter que tous ces symptômes ne sont pas

systématiquement présents en cas d'anémie. Ceux-ci seront d'autant moins bruyants que l'anémie se sera installée de façon progressive. A ce syndrome anémique s'ajoute, en cas de carence martiale, un syndrome cutanéomuqueux. Celui-ci s'exprime cliniquement par une peau sèche, des prurits, des phanères altérés (ongles et cheveux), une glossite atrophique ou encore une gastrite.

Ces symptômes plus spécifiques ne sont pas systématiquement associés à toutes les anémies par carence martiale et la corrélation clinico-biologique est loin d'être constante. La carence martiale est également suspectée d'être responsable d'une immunosuppression, ayant pour conséquence directe une augmentation du risque d'infection chez les personnes carencées, anémiées ou non (19,20). L'anémie va par ailleurs venir compliquer de nombreuses situations pathologiques. En effet, quelle que soit son étiologie, elle joue un rôle important dans le pronostic fonctionnel voire vital de nombreuses pathologies chroniques avec un impact sur la fréquence et/ou la durée d'hospitalisation, le déclin cognitif ou sur la mortalité (21).

En néphrologie

L'anémie chez les patients souffrant de maladie rénale chronique peut survenir dès un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min et est d'origine multifactorielle (22). La carence martiale est l'une des raisons principales de cette anémie avec la diminution de la production endogène d'érythropoïétine. La carence martiale est elle-même multifactorielle. L'apport oral de fer est souvent limité chez les patients insuffisants rénaux chroniques par la restriction protidique très fréquemment prescrite. De plus, la maladie rénale chronique s'accompagne souvent d'un état inflammatoire systémique venant limiter l'absorption de fer au niveau du tube digestif par augmentation de la synthèse d'hepcidine. De plus, les patients insuffisants rénaux chroniques connaissent souvent des pertes sanguines digestives liées à une entéropathie. Ces pertes digestives vont souvent être majorées par la thrombopénie urémique associée à la maladie rénale chronique. La dialyse est également responsable de la forte prévalence de carence martiale dans cette population. Cette technique entraîne une spoliation sanguine importante, car répétée au long cours, qui participe donc à la diminution des réserves en fer. Les globules rouges ont une durée de vie limitée du fait d'un stress oxydatif important, notamment lié aux toxines urémiques qui ne sont plus éliminées. Enfin, le recours aux agents de stimulation de l'érythropoïèse est également une des causes de l'anémie. En effet, la synthèse d'érythrocytes stimulée par ces agents va nécessiter d'importantes ressources en fer. La carence en fer est l'une des raisons principales de non réponse aux EPO (23). Les conséquences de

l'anémie chez les patients souffrant de maladie rénale chronique sont importantes. Leur qualité de vie est impactée avec notamment des répercussions sur la fatigabilité, le sommeil ou encore la libido. L'hypertrophie ventriculaire gauche est également une complication fréquente de cette anémie et serait expliquée par l'augmentation du débit cardiaque, mécanisme de compensation de l'anémie. L'anémie chez l'insuffisant rénal chronique serait également responsable d'un risque plus important de cardiopathie ischémique, d'AVC et augmenterait le risque de décès. Enfin cette anémie est un facteur péjoratif de l'évolution de la maladie rénale chronique (22). Sa correction constitue donc un enjeu majeur pour ces patients.

En gastroentérologie

Ce sont essentiellement les patients souffrant de MICI qui ont été étudiés au sujet de la carence martiale et de l'anémie en gastro entérologie. L'état inflammatoire chronique et l'altération de la muqueuse intestinale sont les deux principaux facteurs de carence martiale chez ces patients. La carence martiale va toucher jusqu'à 74% des patients souffrant de MICI (24,25). Son impact dans cette population est superposable aux conséquences générales de l'anémie par carence martiale dans d'autres populations. Cependant, la détérioration de la qualité de vie est particulièrement marquée chez ces patients. En effet, l'anémie vient majorer un cortège de symptômes délétères pour la qualité de vie notamment les diarrhées chroniques, l'asthénie ou les douleurs abdominales et/ou articulaires quotidiennes. Le syndrome anémique vient ainsi accentuer la limitation des capacités à effectuer des tâches quotidiennes. De plus l'anémie chez les patients souffrant de MICI est souvent sous diagnostiquée, ce qui a pour conséquence des prises en charge tardives devenant plus complexes à gérer (26,27). L'anémie arrive en quatrième position des impacts les plus négatifs sur la qualité de la vie, après l'arthrite, les maladies coronariennes et l'âge chez les patients souffrant de MICI(28).

En cardiologie

Ces 10 dernières années, les connaissances concernant la prévalence et l'impact de la carence martiale se sont particulièrement étayées en cardiologie et notamment concernant son rôle dans l'insuffisance cardiaque. Si l'étiologie de cette carence demeure encore peu connue (29), l'hepcidine y jouerait encore un rôle central (30). La carence martiale chez l'insuffisant cardiaque est responsable d'une diminution des capacités physiques liées à la diminution des capacités de stockage de l'oxygène, que ce soit au niveau de la myoglobine musculaire ou de l'hémoglobine circulante des hématies. Cela occasionne en conséquence une diminution des performances énergétiques liées à la diminution de capacité de la filière énergétique aérobie.

Or, les cardiomyocytes et les myocytes en général, sont des cellules très demandeuses en ressource énergétique aérobie (31). La carence martiale est retrouvée chez 30 à 70% des patients souffrant d'insuffisance cardiaque (31). Une étude a montré que la carence martiale constituait un facteur de comorbidité indépendant plus fréquent que l'anémie, et que cette carence martiale se présentait comme un facteur pronostique de survie chez les patients insuffisants cardiaques (32). Une autre étude, datant de 2011, a montré que la carence martiale est responsable d'une réduction de la capacité de réponse à l'exercice en mesurant le pic de consommation d'oxygène lors de l'effort (33). Elle est également responsable d'une diminution notable de la qualité de vie chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (34). Cependant tous ces critères de jugement sont encore de portée limitée et de nouvelles études portant sur l'efficacité du fer injectable en terme de mortalité seront nécessaires pour conforter la place du fer dans la stratégie de prise en charge de l'insuffisance cardiaque (35).

En oncologie

L'anémie liée au cancer (ARC) est relativement fréquente et sa prévalence va dépendre du type de cancer et de l'état d'avancement de celui-ci. Elle touche entre 30 à 90% des patients atteints de cancer (36) mais globalement plus de 75% des patients sont atteints (37). La carence en fer est l'une des causes les plus fréquentes d'anémie dans ce contexte et peut se développer chez près de la moitié des patients atteints de tumeurs solides et de tumeurs hématologiques malignes (38). Elle est due à de multiples étiologies, comprenant l'insuffisance médullaire due à une myélosuppression chimio ou radio induite ou l'envahissement médullaire par la tumeur. Il existe également des causes périphériques comme les pertes sanguines, la carence en fer fonctionnelle liée à l'inflammation, l'insuffisance rénale (liée au cancer ou à son traitement), ainsi que plusieurs autres facteurs (39). Les options de traitement les plus courantes pour l'ARC comprennent la supplémentation en fer, les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) et la transfusion sanguine. La carence en fer fonctionnelle est maintenant reconnue comme une des causes de l'érythropoïèse déficiente chez les patients souffrant de cancer et constitue l'une des principales raisons de l'absence de réponse au traitement par ASE. Cette carence fonctionnelle est liée à la production d'une cytokine pro-inflammatoire inhérente au cancer (IL-6) qui va elle-même induire la production d'hepcidine.

Concernant les répercussions de l'anémie chez les patients souffrant de cancer, ce sont celles de l'anémie quelle que soit la cause. La fatigue liée au cancer est l'un des symptômes les plus fréquents chez les patients atteints de cancer, pendant et après le traitement (40). L'anémie

vient renforcer cette fatigue. Cependant, plus que l'impact sur la qualité de vie, c'est le recours massif aux ASE qui a déclenché l'intérêt de l'oncologie à la supplémentation martiale. En effet, plusieurs études médico-économiques ont montré l'intérêt en termes d'épargne transfusionnelle et de recours aux ASE en cas de supplémentation martiale adaptée chez les patients souffrant d'anémie liée au cancer (41) dont certaines dans un contexte français (42).

En gériatrie

En gériatrie, l'anémie est un facteur fréquent de décompensation d'organes. Elle peut être ainsi responsable de complications notamment cardiovasculaires et neurologiques. Elle constitue un enjeu majeur chez les personnes âgées, tant pour leur qualité de vie que pour l'enjeu fonctionnel ou vital qu'elle peut constituer (43,44). L'anémie peut être en effet responsable d'une diminution du tonus musculaire et participer à l'augmentation du risque de chute (1). De plus, une étude datant de 2006 montrait l'augmentation du risque d'hospitalisation et de décès chez les personnes âgées carencées en fer (45). Dans une cohorte de 1 016 patients âgés de plus de 85 ans, l'anémie a été identifiée comme facteur indépendant de mortalité. Dans cette étude, le risque relatif de décès lié à l'anémie était de 1,6 chez les femmes et 2,3 chez les hommes (44). Les comorbidités fréquentes responsables d'un chevauchement des causes d'anémie rendent son diagnostic et sa gestion délicate. Le praticien gériatre se doit d'individualiser chaque prise en charge aux particularités spécifiques de chacun de ses patients pour une prise en charge optimale.

En gynécologie obstétrique

Chez la femme enceinte, il a été montré que l'anémie ferriprive pouvait être responsable pour la mère d'une augmentation du risque d'infections ou de troubles cognitifs et émotionnels (46). En suite de couche immédiate et en cas d'anémie par carence martiale préalable, il peut se produire une décompensation aiguë, avec une apparition d'un syndrome anémique plus ou moins marqué (47). Pour l'enfant, cette anémie chez la mère peut être responsable d'une augmentation du risque de prématurité, de faible poids de naissance, voire dans certains cas, d'une augmentation de la mortalité périnatale (46).

Ces différentes données épidémiologiques et physiopathologiques mettent en lumière l'impact majeur potentiel d'une prise en charge efficace de la carence martiale et de l'éventuelle anémie qui en découle pour de nombreux patients.

2.6. Prise en charge de l'anémie par carence martiale

La prise en charge de l'anémie par carence martiale repose sur deux pierres angulaires. Le traitement étiologique et la supplémentation en fer.

2.6.1. Traitement étiologique

Le moyen le plus efficace pour corriger une anémie par carence martiale est, quand cela est possible, de traiter la cause. Pour cette raison, la recherche de l'étiologie devrait être systématiquement envisagée lors d'une anémie par carence martiale.

2.6.2. Traitement par supplémentation en fer

Supplémentation orale

La supplémentation orale de sel de fer doit se faire à posologie suffisante, soit entre 100 et 200 mg de fer métal par jour et pendant au moins trois mois. Cette supplémentation est réalisée jusqu'à correction de la carence martiale (46). L'absorption est meilleure à jeun mais la prise alimentaire favorise la tolérance digestive. On privilégiera les doses modérées voire faibles de fer per os afin de limiter ces problèmes de tolérance (nausées, ballonnements, et plus rarement des diarrhées). Si le traitement per os constitue le meilleur recours de première intention en cas de CMA, son efficacité sera plus limitée voire inexistante en cas de composante fonctionnelle. En effet, en cas d'inflammation, l'hepcidine synthétisée par le foie va venir empêcher son absorption digestive, déjà limitée physiologiquement. De plus, sa tolérance digestive est un problème majeur de cette forme de supplémentation et peut être à l'origine d'une adaptation voire d'un arrêt des prises par les patients (48). Les troubles gastro-intestinaux (constipation essentiellement ou diarrhées, douleurs abdominales et nausées) vont concerner plus de 20% des patients aux doses, pourtant standards, de plus de 180mg /j (49). De plus, le fer oral va colorer les selles en noir ce qui peut venir gêner l'exploration clinique de saignements digestifs.

Supplémentation parentérale

Le recours à la voie parentérale doit se faire dans des conditions bien précises, et ce même dans un contexte de malabsorption sévère (1). Le fer injectable est utilisé en cas

d'intolérance digestive liée au fer oral (50). Le fer injectable devra être envisagé dans les cas suivants :

- l'inobservance, l'intolérance ou l'inefficacité de la voie orale ;
- la malabsorption intestinale ou la spoliation sanguine hémorragique dépassant les capacités d'absorption du fer oral aux doses maximales tolérées ;
- l'anémie profonde avec risque transfusionnel important nécessitant une amélioration rapide du bilan martial, notamment chez les patients ayant des pertes sanguines importantes ou continues (télangiectasie, varices...)
- la nécessité d'optimiser la réponse de la moelle osseuse à l'EPO chez les patients insuffisants rénaux chroniques
- patients venant de bénéficier d'une chirurgie gastrique réduisant de façon drastique l'acidité gastrique (l'absorption du fer diminuant avec l'augmentation du pH)
- patients souffrant de MICI, le fer oral pouvant aggraver leur maladie. De plus, le fer injectable a montré une supériorité en terme d'efficacité et son utilisation permettrait de préserver la flore intestinale du patient.(51)

Les formes intraveineuses de supplémentation martiale sont dans leurs Autorisation de mise sur la Marché (AMM) à réserver aux cas où la correction par voie orale n'est pas possible ou non tolérée. Mais elle devrait être élargie d'emblée aux situations pathologiques qui sont responsables d'une limitation importante de l'absorption de fer au niveau digestif. Ainsi, toutes les anémies liées aux maladies chroniques ayant une composante inflammatoire en relation avec une carence martiale devraient bénéficier d'une prise en charge par voie intraveineuse afin de garantir l'efficacité de la supplémentation martiale (52).

2.6.3. Transfusion sanguine

Du fait de son installation progressive le plus souvent, l'anémie par carence martiale est bien tolérée. De ce fait, la transfusion sanguine n'est pas une solution standard de sa prise en charge (53). Celle-ci ne devrait s'envisager que pour des cas où la valeur de l'hémoglobine est inférieure à 8g/l (5) ou dans des cas d'intolérance clinique importante. La transfusion est donc

à réserver aux situations de trouble hémodynamique majeur, de mauvaise tolérance cardiorespiratoire et/ou neurologique ou chez les patients fragiles ou insuffisants cardiaques.

Actuellement, il n'existe aucune recommandation portant sur la pertinence d'associer une supplémentation martiale en cas de transfusion. La supplémentation martiale semble de fait présenter un intérêt limité puisque une poche de sang apporte en moyenne 150 mg à 200 mg de fer base (7,49). En cas de recours à une transfusion sanguine, il n'existe aucune urgence à effectuer une supplémentation martiale en parallèle. Par ailleurs, les interactions entre transfusion sanguine et fer intraveineux n'ont jamais été explorées et peu de données existent concernant la régulation par l'organisme de l'apport martial induit par une transfusion. Des données de la littérature montrent qu'il existerait une augmentation de fer libre au niveau plasmatique par suite d'une transfusion sanguine. Cette augmentation serait d'autant plus importante que le culot globulaire injecté a été conservé longtemps (50). Ce fer libre peut être responsable d'atteinte oculaire en pédiatrie (54). Ces données illustrent une méconnaissance de la régulation martiale et du comportement de fer dans l'organisme après une transfusion sanguine, mais que, dans certains cas, celui-ci peut avoir des répercussions cliniques négatives. Donc, devant l'absence d'études précises sur les conséquences d'une association entre fer injectable et transfusion sanguine et face à l'absence de bénéfice majeur attendu par une telle association, les prescripteurs s'accordent pour ne pas recommander d'associer transfusion et fer injectables.

2.6.4. Agent de stimulation de l'érythropoïèse

Les agents de stimulation de l'érythropoïèse (ASE) n'ont quasiment aucune place dans la prise en charge de l'anémie par carence martiale (5). Ils peuvent présenter un intérêt, associés à une supplémentation martiale, pour accélérer la réponse hématologique attendue dans certaines situations particulières, comme les patients refusant la transfusion (5). Leur place est plus importante dans les anémies par carence martiale liées à certaines maladies chroniques. En effet, certaines affections peuvent altérer la fonction rénale et limiter ainsi la production endogène d'érythropoïétine (IRC, VIH avec les anémies liées aux antirétroviraux notamment, pathologie rhumatismale, cancer...) Dans ces situations où l'anémie est essentiellement due à un déficit en hormone endogène, les ASE prennent toute leur place. Dans ce cas, et pour garantir leur efficacité, on les associe à une supplémentation martiale. Cette stratégie a pour objectif principal de réduire le recours à la transfusion (10).

2.7. Prise en charge de la carence martiale sans anémie

S'il n'existe pas encore de consensus concernant la prise en charge de la carence martiale sans anémie, il n'en reste pas moins que de plus en plus d'études observationnelles ou d'essais cliniques incluant un nombre limité de patients, montrent le bénéfice d'une prise en charge par une supplémentation martiale adaptée à la situation physiopathologique. En restaurant les réserves de fer des patients, il paraît logique de limiter le risque de survenue d'anémie ferriprive et son lot de comorbidités parfois très graves (50).

2.8. Recommandations et données publiées concernant le traitement par fer injectable de la carence ou de l'anémie par carence martiale.

Actuellement, il n'existe pas de recommandations transversales consensuelles sur l'usage du fer injectable. Cela vient complexifier la justification de recours à l'emploi de formes injectables pour le traitement de la carence martiale car pour chaque population ciblée, il convient d'envisager l'application d'une recommandation spécifique en fonction des données disponibles.

2.8.1. Néphrologie

La néphrologie est la première spécialité médicale à avoir établi des recommandations internationales sur la supplémentation martiale. Cela s'explique par l'anémie par carence martiale qui constitue une complication fréquente et majeure de l'insuffisance rénale chronique. La société internationale de néphrologie (ISN) au travers de l'organisation KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) a rédigé des recommandations concernant le management de la carence martiale et de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique en 2012 (56). Elle a ensuite enrichi ces recommandations avec la publication d'un état des lieux sur la sécurité d'emploi de la supplémentation en fer injectable chez les patients insuffisants rénaux chroniques (57). Les recommandations de la KDIGO sont les suivantes :

- Pour les patients ayant une maladie rénale chronique, pour lesquels il est souhaité une augmentation du taux d'Hb sans avoir recours aux ASE, n'ayant pas reçu de

supplémentation en fer ni d'ASE, et si le CST est inférieur à 30% et la ferritinémie inférieure à 500 ng/mL, alors l'utilisation de fer IV est préconisée.

- Pour les patients sous ASE dont une augmentation du taux d'Hb ou une diminution de la posologie d'ASE est souhaitée et si le CST est inférieur à 30% et la ferritinémie inférieure à 500 ng/mL, alors l'utilisation de fer IV est préconisée.

Ces recommandations s'appuient sur de nombreuses études montrant l'efficacité du fer injectable pour traiter la carence martiale des patients insuffisants rénaux chroniques. Une méta analyse montrait dès 2008 (58) et confirmait en 2016 (59), la supériorité de la supplémentation par fer injectable sur la forme orale. Celle-ci permettant une meilleure correction de l'hémoglobine ainsi qu'une épargne des EPO.

2.8.2. Gastro entérologie

L'organisation européenne sur les maladies de Crohn et Colites (ECCO) a publié en 2015 des recommandations sur la supplémentation martiale en cas d'anémie par carence martiale chez les patients souffrant de MICI (1). Ses recommandations sont les suivantes :

- La supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients atteints de MICI en présence d'anémie ferriprive
- La carence martiale absolue se définit pour tout bilan biologique montrant une ferritine inférieure à 30 µg/L
- La carence martiale fonctionnelle se définit pour tout bilan biologique montrant une ferritine supérieure à 100µg/L et CST inférieur à 20%
- Le fer intraveineux doit être considéré comme un traitement de première intention chez les patients présentant une MICI cliniquement active, une intolérance antérieure au fer par voie orale, une hémoglobine inférieure à 10 g/dL ainsi que chez les patients qui ont besoin d'agents stimulant l'érythroïèse.
- Le fer par voie orale est efficace chez les patients atteints de MICI et peut être utilisé chez les patients atteints d'anémie légère (hémoglobine supérieure à 10 g/dL), dont la maladie est cliniquement inactive et qui n'ont pas été auparavant intolérants au fer.

Les données actuellement disponibles concernant la tolérance du fer per os chez les patients atteints de MICI sont contradictoires. Si le fer oral est susceptible d'aggraver l'état inflammatoire de l'intestin, d'autres données rapportent une bonne tolérance du fer per os chez les patients atteints de MICI. En tout état de cause, les limites du fer oral ont été prises en

compte par les sociétés savantes qui tendent désormais à privilégier le fer injectable. Une récente revue de la littérature vient appuyer les recommandations émises par l'ECCO en 2015 (2).

2.8.3. Cardiologie

En 2016 la société européenne de cardiologie recommandait le recours au fer carboxymaltose chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques avec une fraction d'éjection réduite qui présentaient une ferritine sérique inférieure à 100 µg/L ou entre 100 et 299 µg/L associée à un taux de saturation de la transferrine inférieure à 20 % (61). L'objectif annoncé de cette prise en charge est d'améliorer la symptomatologie, augmenter la capacité à l'effort et la qualité de vie des patients. L'ESC (*European Society of Cardiology*) se base sur deux études randomisées versus placebo pour établir ces recommandations (29,62). Il est de plus mentionné qu'il n'existe pas de données concernant la sûreté d'emploi du fer injectable pour des patients ayant plus de 15g/L d'hémoglobine. En revanche, il n'est pas précisé si la supplémentation martiale par voie orale a encore un rôle à jouer dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques.

2.8.4. Oncologie

En oncologie, plusieurs sociétés savantes ont émis des recommandations concernant la prise en charge de l'anémie associée au cancer. Cela illustre que même au sein d'une même spécialité, le consensus n'est pas facile à réaliser. Les discordances portent essentiellement sur les seuils de définition de la carence. Le tableau 3 reprend les principales recommandations concernant le fer injectable en oncologie :

Tableau 3- Synthèse de différentes recommandations concernant le fer injectable en oncologie

<i>Société savante</i>	<i>Année</i>	<i>Recommandation</i>
<i>National Comprehensive Cancer Network - NCCN(38)</i>	2018	La monothérapie avec fer (de préférence IV) est recommandée en cas de carence absolue en fer (ferritine <30 ng/mL et TS <20%) et chez les patients utilisant des ASE avec ferritine entre 30 et 800 ng/mL et CST entre 20 et 50%. Le fer par voie intraveineuse peut réduire le nombre de transfusions chez les patients présentant une carence en fer fonctionnel.
<i>American Society of Clinical Oncology - ASCO(63)</i>	2010	Il est recommandé de surveiller le profil du fer. Le remplacement du fer est recommandé en cas de carence en fer, mais il n'y a pas assez de preuves pour obtenir plus de détails concernant la forme de remplacement et la périodicité de la surveillance.
<i>European Society for Medical Oncology - ESMO (64)</i>	2018	Il est recommandé de surveiller le profil du fer. Le remplacement du fer par voie intraveineuse chez les patients atteints d'une carence en fer entraîne une augmentation du taux d'hémoglobine b et réduit le besoin de transfusion. Le fer IV est recommandé en cas de ferritine < 100 ng/l ou un CST < 20%
<i>Association Francophone des soins Oncologiques de supports - AFSOS (65)</i>	2016	Le fer IV est recommandé si Ferritinémie < 30 ng/ml et saturation transferrine < 15% <u>Arrêt</u> Ferritinémie > 1000 µg/L suspendre le traitement par le fer jusqu'à une valeur de ferritinémie < 500 µg/L

2.8.5. Gynécologie obstétrique

En gynécologie obstétrique, peu de recommandations ont été émises par les sociétés savantes en France. Le collège national de gynécologie et obstétrique français (CNGOF) évoque seulement la supplémentation par fer intra veineux dans des recommandations de 2004 concernant les formes graves de ménorragies pour lesquelles, en cas d'anémie sévère, une hospitalisation pour prise en charge par fer intraveineux ou transfusion pourrait être envisagée (66).

Malgré cette absence de recommandations, la carence martiale est la cause la plus fréquente d'anémie chez la femme enceinte (67). Or, cette carence peut avoir des conséquences graves, tant chez la mère que chez l'enfant à naître (47). Les gynécologues obstétriciens sont donc particulièrement vigilants à cette problématique. Un article de synthèse sur la prise en charge de la carence martiale chez la femme enceinte publié en 2011 permet de détailler les pratiques (47).

Tableau 4 – Prise en charge thérapeutique de l’anémie par carence martiale chez la femme en situation prénatale (47)

Indication	Recommandations	Remarques
Prévention de la carence martiale chez la femme enceinte	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d’indication à la supplémentation martiale systématique - Règles hygiéno-diététiques avec notamment une alimentation équilibrée 	Pas de preuve de l’intérêt d’une supplémentation en fer systématique(68).
Anémie par carence martiale Anémie légère (9 à 10.5 g/l d’Hg)	<ul style="list-style-type: none"> - Fer per os en <u>première intention</u> - Fer IV en seconde intention si non efficacité du fer per os 	Vérification de l’efficacité du traitement per os 8 semaines après le début du traitement
Anémie par carence martiale Anémie sévère (7g/l < Hg < 9g/l) associé à des signes de mauvaise tolérance ou une comorbidité cardiopulmonaire ne nécessitant pas de transfusion	<ul style="list-style-type: none"> - Fer IV en première intention 	La proximité du terme, un risque obstétrical hémorragique important, un refus de transfusion (Témoins de Jehovah) sont également des indications de fer IV
Anémie par carence martiale majeure (Hg < 7g/l)	<ul style="list-style-type: none"> - Transfusion sanguine 	

En situation de *post partum*, le risque de transfusion est majoré en cas d’anémie anténatale chez la mère. Une étude a montré que le recours au fer IV dans les suites immédiates de l’accouchement permet de diminuer d’un tiers le nombre de transfusions sanguines (69). Le fer IV a donc un intérêt particulier en termes d’épargne transfusionnelle chez les femmes venant d’accoucher et souffrant d’anémie sévère du post partum. L’article de Beucher et al (47) préconise d’ailleurs pour les anémies par carence martiale sévère (Hg < 9 g/l) une supplémentation par fer injectable en première intention. En cas d’anémie profonde (Hg < 5g/l), la transfusion sera le traitement privilégié.

2.9. Carence martiale – un enjeu commercial et économique

2.9.1. Marché français de la carence martiale

Si la carence martiale est un enjeu thérapeutique pour les patients, elle constitue également un enjeu commercial majeur pour les entreprises pharmaceutiques qui se sont positionnées sur ce marché. Des chiffres concernant le fer injectable en France et provenant de l’IMS Health, groupe privé de conseil auprès des entreprises du médicament, indiquaient qu’en 2016 avaient été écoulées 1.809.061 doses unitaires de fer injectable. Ce chiffre comprend le

fer injectable dit « faible dose » (FFD) comme le sont les différentes spécialités de fer saccharose et les fers dit « Haute Concentration » (FHC) permettant des injections de 1000mg de fer base ou plus (en pratique, sur cette période, seul le fer carboxymaltose était présent sur le marché des fers Haute Concentration). Ce chiffre de 2016 représente une augmentation d'environ 10% par rapport aux chiffres de 2013. Sur cette même période de 3 ans, le volume de vente du fer « haute concentration » (FHC) a augmenté de 22%. En terme financier, ce même rapport indique qu'en 2013, alors même que le FHC ne représentait que 3% des volumes vendus, celui-ci représentait 51.8% de la masse financière avec 3.408.373 d'euros de chiffres d'affaires. En 2016, les FHC représentaient 13% des volumes vendus pour un poids financier de 87.3%, avec un montant total des ventes s'élevant à 21.528.092 d'euros.

Ces données permettent de comprendre l'enjeu financier du marché français du fer injectable. Les laboratoires pharmaceutiques positionnés sur le secteur présentent une croissance financière remarquable et communiquent ouvertement sur leurs résultats liés au marché de la « carence martiale » (70). La stratégie commerciale des laboratoires, retrouvée sur des documents disponibles sur internet, consiste à faire la promotion du dépistage, de la prise en charge « en urgence » de la carence martiale et d'identifier leur produit comme étant la solution de première intention (71).

2.9.2. Etat du marché au CHU Grenoble Alpes

Un élément contextuel important du marché du fer injectable est que, depuis le 1 février 2014, l'ensemble des spécialités de fers injectables ont été réintroduites au sein de la réserve hospitalière (72). Cela a donc sanctuarisé la prescription et l'administration de ces produits aux structures hospitalières. Ce changement de législation a eu des répercussions évidentes en termes de volume et de montant d'achat pour le CHU Grenoble Alpes. Les figures 3 et 4 résument l'évolution des achats sur la période 2011 / 2017 ; ces données sont issues d'une extraction du logiciel CPAGE®. Nous constatons que depuis 2013, le fer carboxymaltose est utilisé de façon prépondérante au CHU Grenoble Alpes et que sa croissance est en forte progression depuis 2014. Cette évolution remarquable est en partie à l'origine du questionnement institutionnel concernant l'usage du fer injectable et a été un moteur de la réalisation de ce travail.

Figure 3 - Volume de consommation en fer injectable exprimé en équivalent fer base en mg, au CHUGA sur la période 2011 – 2017

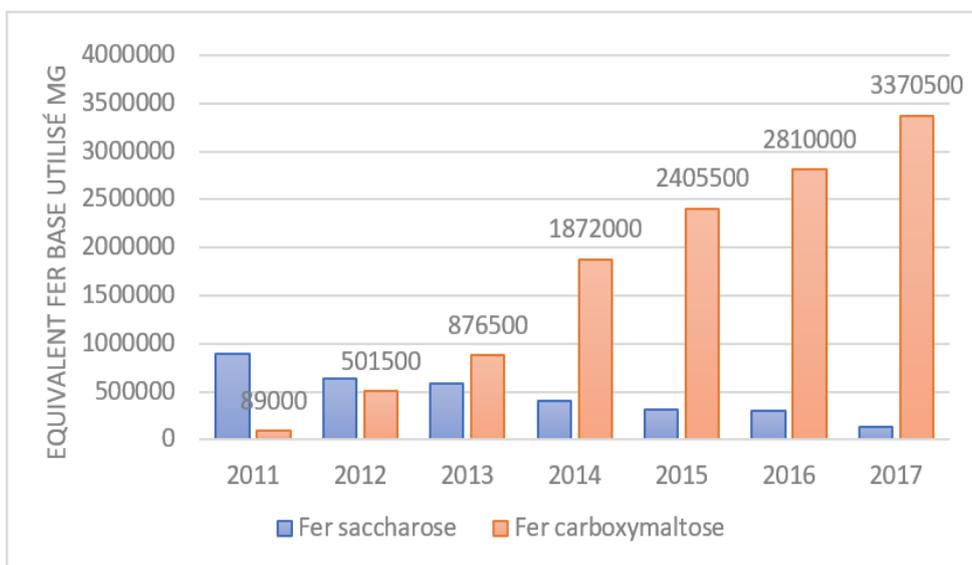
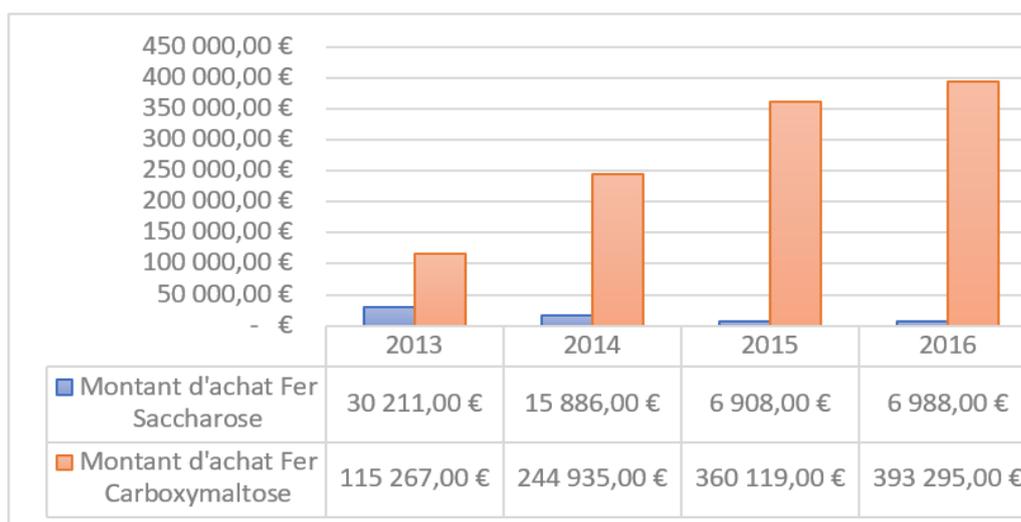


Figure 4 - Coût d'acquisition en fer injectable par année et par spécialité au CHU Grenoble Alpes



2.9.3. Positionnement du pharmacien hospitalier

Comme le rappelle le référentiel de pratique hospitalière édité par la SFPC, le pharmacien hospitalier a la responsabilité d'assurer les achats et l'approvisionnement de l'hôpital en termes de produits de santé du monopole pharmaceutique (73). Pour réaliser le travail de référencement des produits de santé inscrits au livret thérapeutique de l'hôpital, la pharmacie travaille en amont et en collaboration avec l'ensemble des prescripteurs et soignants. Elle va ainsi recueillir les besoins patients et soignants et en dresser une cartographie précise. L'analyse des besoins et les décisions d'achat sont réalisées sous l'égide d'une commission du médicament organisée au niveau institutionnel. Cette commission est légalement imposée (74,75). Si la construction du livret thérapeutique se fait essentiellement en interne, l'acteur industriel ne peut en être exclu. La commission du médicament va mettre en concurrence, quand cela est possible, les différents acteurs de l'industrie pharmaceutique, pour obtenir les meilleures conditions en termes d'acquisition de produits de santé. L'ouverture d'un marché hospitalier va naturellement créer des relations commerciales entre industriels du médicament et acteurs des achats de médicaments. La relation commerciale s'établissant avec l'industriel du médicament est donc nécessaire pour mettre à disposition des patients les thérapeutiques permettant une prise en charge adaptée. Le pharmacien hospitalier joue un rôle central dans cette relation commerciale puisqu'il est en charge du référencement, de l'achat et de l'approvisionnement des thérapeutiques mises à disposition par la PUI. Le pharmacien hospitalier sera donc un interlocuteur privilégié des laboratoires dans leur stratégie de placement de produit, même si son contournement est parfois envisagé de leur part en ne s'adressant qu'aux prescripteurs. Il est important que le pharmacien en décision sache décrypter les objectifs industriels, légitimes par ailleurs, pour faire un choix éclairé dans les propositions et décisions de mise à disposition des prescripteurs de thérapeutiques médicamenteuses. Il convient de préciser que l'innovation thérapeutique est souvent portée par l'industrie pharmaceutique. Industrie pharmaceutique qui cherche ensuite à développer les ventes de ses produits pour faire fructifier des investissements financiers. L'objectif du pharmacien hospitalier est différent, il cherche à faire bénéficier les patients du meilleur traitement disponible en termes d'efficacité, de sécurité et aussi de coût. Charge alors aux pharmaciens hospitaliers, en collaboration avec les laboratoires mais surtout avec les prescripteurs, de faire la synthèse des données objectives quant à l'opportunité de référencement d'une innovation thérapeutique, en ayant une attention particulière à son profil d'efficacité, de sécurité ainsi qu'à son coût.

2.10. Les spécialités pharmaceutiques de fer injectable

2.10.1. Rappel historique

La supplémentation en fer est pratiquée depuis de nombreuses années, mais ce n'est qu'au début des années 1970 que l'utilisation des formes injectables s'est développée. Les premiers complexes ferriques injectables commercialisés présentaient un grand risque d'intolérance, parfois mortel. Ceux-ci étaient notamment responsables de réactions lors de la perfusion et de chocs anaphylactiques, évènements parfois fatals, qui participent encore aujourd'hui à l'image de traitements dangereux auprès des prescripteurs (76).

Historiquement, les formes de fer injectable ont longtemps présenté un risque important de réactions anaphylactiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients. Pour ces raisons, ainsi que pour des considérations de coûts, les formes orales de fer sont devenues le standard de la prise en charge de la carence martiale. Ces réactions anaphylactiques avaient pour origine, non pas le fer en lui-même, mais les molécules vectrices de celui-ci (76). En 2011, un rapport de l'HAS indiquait que le fer dextran commercialisé depuis de nombreuses années, présentait un risque de réaction allergique mettant en jeu le pronostic vital de plus de 10 fois supérieur à celui du fer saccharose (77). Depuis, le fer dextran a été retiré du marché français. Dans les années 90 et 2000, sont arrivées de nouvelles formulations de fer injectable bien mieux tolérées. Ces nouvelles molécules ont participé à une démocratisation de l'usage de la supplémentation en fer par voie parentérale. Ce d'autant plus, que la supplémentation orale présente de nombreuses limites d'utilisation. Le fer carboxymaltose, dont l'autorisation de mise sur le marché date de 2010, ne semble pas présenter de profil d'effets indésirables plus important que le fer saccharose avec lequel il a été comparé (78). Sans exclure le risque de réaction anaphylactique grave, le fer injectable a vu sa balance bénéfice-risque se modifier considérablement ces dernières années devant les progrès de la galénique (72).

Le risque majeur maintenant identifié par la littérature ne concerne plus les réactions anaphylactiques mais plutôt le risque de surdosage délétère par le stress oxydatif induit par la présence de fer libre dans le sang

2.10.2. Les spécialités de fer injectables présentes au CHUGA

Sont actuellement référencées au CHU de Grenoble Alpes deux spécialités pharmaceutiques de fer injectable : le fer saccharose (VENOFER® ou Fer MYLAN®) et le fer carboxymaltose (FERINJECT®). Les paragraphes suivants reprennent les éléments essentiels de leurs caractéristiques pharmacothérapeutiques sans être redondant avec leurs RCP, qui par ailleurs constituent le principal référentiel en termes d'usage (76,80,81). Ces éléments pharmacologiques permettent d'identifier les différences fondamentales de ces deux spécialités.

Aspect réglementaire de dispensation

Ces médicaments sont inscrits sur la liste I des substances vénéneuses. Ils sont soumis à prescription hospitalière et sont réservés à l'usage hospitalier (82). La sécurité sociale assure un remboursement à hauteur de 65% (100% en cas d'ALD exonérante). On notera que toutes les spécialités de fers injectables étaient rétrocédables jusqu'au 31 janvier 2014. Le fer Carboxymaltose (Ferinject®) était lui disponible en pharmacie d'officine de juin 2011 à janvier 2014.

Le fer saccharose

Les spécialités disponibles actuellement pour ce type de fer sont :

- Venofer®, Fer Mylan®, Fer Sandoz®, Fer Panpharma®

Toutes ces spécialités se présentent sous forme d'ampoule de solution pour perfusion dosées à 100 mg pour 5 ml.

Indication(83,84)

Cette solution injectable de fer pour voie I.V. a reçu une AMM pour les indications suivantes :

- 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 pré-opératoire : chez les patients inclus dans un programme de don de sang autologue en association avec l'érythropoïétine, à condition qu'ils aient une anémie modérée (Hb entre 9 et 11 g/dl), et que leur ferritinémie initiale soit inférieure à 150 µg/l;
- En traitement des anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale.

- En traitement des anémies hyposidérémies 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.

Il est à noter qu'à l'époque de son obtention, le service médicale rendu (SMR) pour le Venofer était coté « Important » et son Amélioration du service rendu était coté V soit absence d'amélioration. La spécialité de fer saccharose était alors comparée au complexe de fer ferrique polymaltose alias *Maltofer*® retiré du marché depuis.

Posologie

Chez l'adulte la posologie maximale par injection ne doit pas dépasser 300 mg. La dose totale de fer IV à administrer sera déterminée en fonction du taux d'hémoglobine et du poids corporel. Elle devra être adaptée individuellement en tenant compte du déficit en fer total. L'utilisation de la formule de Ganzoni est recommandée par les RCP du produit.

Modalité d'administration

Ces solutions injectables de fer peuvent être administrées en perfusion intra veineuse stricte, en perfusion lente ou directement dans le circuit sanguin extracorporel en hémodialyse. Elles doivent être utilisées après une dilution réalisée de façon extemporanée avant la perfusion, exclusivement dans une solution isotonique stérile de chlorure de sodium. La perfusion devra être administrée en perfusion lente avec un débit de 3,5 mL/min, sans dépasser 300 mg de fer par perfusion (administrée en au moins 90 minutes).

Le fer carboxymaltose

La seule spécialité de fer de carboxymaltose ferrique est le Ferinject® en flacon de solution injectable dosé à 50 mg de fer base par millilitre. Il existe trois flaconnages différents contenant respectivement 100 mg, 500 mg ou 1000 mg de fer carboxymaltose.

Indication

Cette solution injectable de fer pour voie I.V. a reçu une AMM pour les indications suivantes :

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

A noter qu'en 2015, le laboratoire titulaire du brevet d'exploitation du fer carboxymaltose, a fait une demande de réévaluation de l'ASMR de son produit à la vue de nouvelles données publiées concernant l'efficacité en comparaison au fer saccharose. Cette réévaluation n'a pas

conclu à une amélioration du service médical rendu, en conservant la cotation d'ASMR V. Le SMR n'a quant à lui pas été remis en question et reste évalué comme important.

Posologie

La dose totale de fer IV à administrer sera déterminée en fonction du taux d'hémoglobine et du poids corporel. La dose maximale tolérée est de 20mg/kg de poids corporel et 1000 mg de fer par injection et par semaine.

Tableau 5 – Dose de fer carboxymaltose recommandée en fonction de l'hémoglobine

Hémoglobine	Poids corporel du patient			
	<i>g/dl</i>	<i>< 35 kg</i>	<i>De 35 à <70kg</i>	<i>≥ 70kg</i>
< 10		500mg	1500mg	2000mg
De 10 à 14		500mg	1000mg	1500mg
≥ 14		500mg	500mg	500mg

Modalité d'administration

Le fer carboxymaltose peut être administré en injection intra veineuse sans être dilué pour des doses allant jusqu'à 1000 mg. En cas d'injection de 1000 mg, l'injection devra être réalisée en un minimum de 15 minutes. En cas de perfusion, le fer carboxymaltose devra être dilué selon des schémas établis et disponibles dans les RCP du produit.

Le fer carboxymaltose présente l'avantage de pouvoir être administré sans dilution préalable. Cela permet une administration rapide de doses importantes de fer (jusqu'à 1000 mg en 15 min).

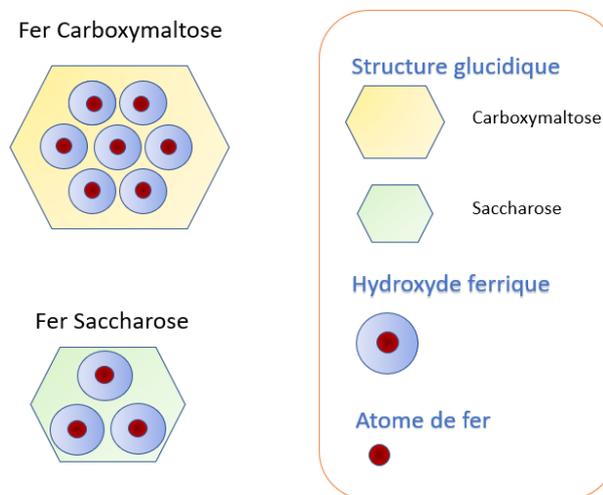
Généralités pharmacologiques des spécialités de fer injectables

Actuellement, les principales données pharmacologiques concernant les produits de santé sont regroupées dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP). Cependant ces données sont parfois limitées pour permettre une compréhension précise des mécanismes pharmacologiques et les spécificités d'un produit médicamenteux. Il est donc proposé dans cette partie de faire un rapide point sur la pharmacologie des fers injectables.

Structure

Toutes les spécialités de fers injectables possèdent aujourd'hui la même organisation pharmacochimique. Ce sont toutes des suspensions colloïdales⁴ constituées de nanoparticules plus ou moins sphéroïdales d'hydroxyde de fer enchâssées dans une structure glucidique (87). On peut se représenter ces nanoparticules comme une sorte de gel où se trouve au centre le cœur d'hydroxyde de fer, stabilisé par une structure glucidique périphérique (figure 5). Cette structure glucidique est à l'origine des différences entre les fers intraveineux d'un point de vue pharmacologique, pharmacocinétique et tolérance. En effet, dès 1932, des chercheurs ont montré que même si l'injection de fer ferrique était possible, celle-ci était limitée à plus ou moins 8 mg de fer base, du fait, en cas de dépassement, d'une importante toxicité pour l'organisme liée à la saturation des capacités de stockage directes de la transferrine (88). La chélation par une structure glucidique des molécules d'hydroxyde de fer ferrique a constitué la révolution galénique nécessaire au développement de spécialités pharmaceutiques sécuritaires pour un emploi à grande échelle (89). Cette chélation par des molécules de glucide du cœur d'hydroxyde de fer a permis de ralentir la cinétique de libération immédiate de fer à l'organisme, permettant ainsi à celui-ci une assimilation efficace et progressive.

Figure 5 – Structure générale des fers injectables



⁴ En galénique, les colloïdes, ou « solutions » colloïdales, sont des mélanges homogènes (liquide, gel) qui contiennent, en suspension, des particules dispersées régulièrement. Ces particules, ou objets colloïdaux, ont une taille supérieure aux molécules qui les constituent (taille supramoléculaire) mais suffisamment petite pour que le mélange demeure homogène. (82,83)

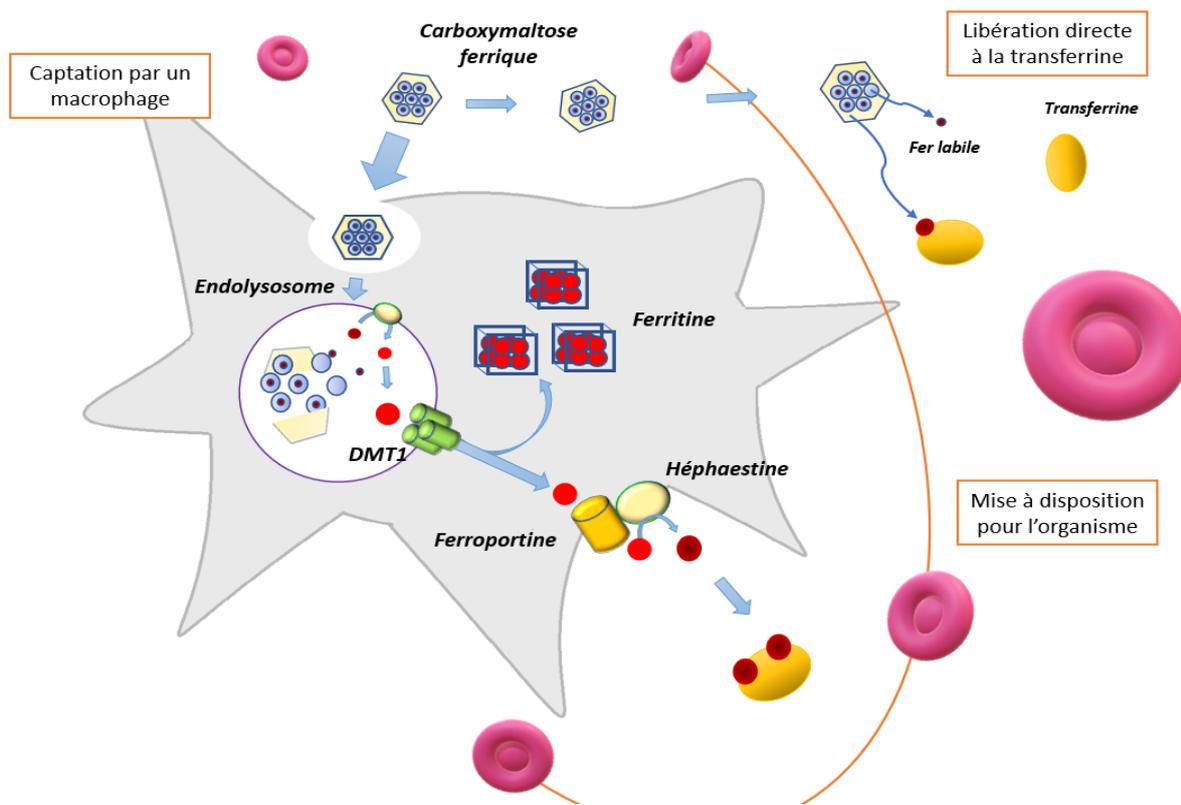
Les spécialités de fers intraveineux diffèrent en fonction de leur poids moléculaire global du fait de différences dans la taille du noyau et la chimie de la structure glucidique. Ce poids moléculaire global va venir affecter deux caractéristiques pharmacologiques majeures des spécialités de fer injectable : le taux de libération du fer à partir du noyau de l'hydroxyde ferrique et le taux de clairance du fer à partir du plasma après son administration intraveineuse. In vitro, il a été constaté que le taux de libération du fer est lié au poids moléculaire total de façon inversement proportionnelle. Cela se traduit concrètement par le fait que plus les particules sont petites, plus le fer sera libéré de façon rapide.

Pharmacodynamie (87,90)

À la suite de l'injection, les nanoparticules constituant la suspension colloïdale de fer injectable vont se mélanger rapidement au plasma. A partir du compartiment vasculaire, ces particules vont alors rapidement être phagocytées par les cellules du système réticulo-endothélial⁵ (phagocytes hépatiques, spléniques ou encore dans la moelle osseuse). Une fois capté par les macrophages, le fer est libéré de la structure glucidique dans l'endolysosome pour être soit incorporé aux réserves de fer cellulaire via la ferritine, soit libéré vers la ferroportine pour être mis à disposition de la transferrine. Les fers injectables actuels se comportent donc comme des pro-médicaments, dans la mesure où le fer doit être libéré de son noyau d'hydroxyde ferrique pour devenir actif. Le fer ainsi mis à disposition au niveau de la transferrine va se retrouver rapidement mobilisable par les cellules supportrices de l'érythropoïèse. On sait également qu'une fraction de fer injecté va contourner ces étapes intra cellulaires et sera directement transmis du compartiment vasculaire vers la transferrine sans que le mécanisme précis n'ait été élucidé précisément. Ces étapes sont synthétisées sur la figure 6.

⁵ Expression désignant l'ensemble des cellules, de type monocyte et macrophage, présentant une activité phagocytaire et impliquées dans la réaction immunitaire en s'adaptant à l'organe qui les héberge : macrophages alvéolaires, cellules de Kupffer, cellules gliales de la microglie, cellules de Langerhans, ostéoclastes.(83) Il possède donc des éléments fixes et des éléments mobiles. Système émonctoire de l'organisme il joue un rôle important dans l'élimination des globules rouge en fin de vie.

Figure 6 – Mécanismes de mise à disposition du fer des spécialités de fer injectable – exemple du fer carboxymaltose



La libération directe du fer vers la transferrine ou la captation par les macrophages vont dépendre de la force de liaison du noyau ferrique avec son complexe glucidique protecteur. Comme indiqué plus haut, la réactivité des complexes ferriques est inversement corrélée à son poids moléculaire, ainsi les complexes plus petits sont susceptibles de libérer des quantités importantes de fer labile pour le céder directement à la transferrine au niveau plasmatique. Le fer carboxymaltose possède une structure de haut poids moléculaire, cela lui confère une importante stabilité de liaison entre son cœur d'hydroxyde ferrique et la structure glucidique de carboxymaltose. De ce fait la majorité du fer est libérée à l'organisme via les mécanismes intracellulaires. Ce type de structure de fer injectable est appelé complexe de type I. Le fer saccharose quant à lui, est de poids moléculaire plus faible et bénéficie d'une interaction entre le fer et la structure glucidique de saccharose moins importante. Il va alors relarguer de façon plus importante du fer labile dans le plasma. Une partie importante de fer est mis à disposition de l'organisme depuis le compartiment plasmatique. Cela n'est pas sans poser de problème et explique les règles posologiques plus restrictives du fer saccharose. Ce type de complexe de fer injectable est appelé complexe de type II. Ces complexes de type II sont toujours adaptés à l'utilisation parentérale mais imposent des doses uniques par injection de doses plus faibles et

des temps d'administration plus longs que pour les fers de hauts poids moléculaire comme peut l'être le fer carboxymaltose.

Tolérance des spécialités de fer injectable

Même si tous les fers injectables ont été placés sur la *Liste des médicaments sous surveillance renforcée* par l'EMA et l'ANSM (1), le fer saccharose et le fer carboxymaltose sont désormais des spécialités de fer injectable que l'on peut qualifier de sûres (2). Il reste évidemment un risque d'effet indésirable, risque inhérent à tout médicament. Ces effets indésirables pour les fers injectables sont dominés par des dysgueusies à type de goût métallique, de possibles fièvre et frissons, des réactions au site d'injection ou une coloration rouge des urines (3–5). Les troubles digestifs sont également possibles mais avec une fréquence moindre que pour les formes orales de fer.

Les principales inquiétudes concernant le fer injectable portent sur le risque d'hypersensibilité, réaction pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique et au décès. En tout état de cause ce risque demeure désormais très rare pour les deux spécialités. En 2012, le risque d'anaphylaxie fatale était estimé à 0.002% pour les injections de fer saccharose et les RCP du fer carboxymaltose estiment en 2018 le risque d'hypersensibilité à une fréquence comprise entre 1/10000 et 1/1000. Des études post marketing issues des données de la Food and Drug Organisation (FDA) donnaient un ratio de 51 accidents allergiques graves pour 13 824.359 patients-années pour le fer saccharose et 36 accidents allergiques graves pour 393.160 patients-années pour le fer carboxymaltose (3–6).

Au sujet du risque infectieux. Si certaines études cliniques retrouvent un surrisque infectieux lié au injection de fer injectable (7,8) Les données venant affirmer ou infirmer le surrisque d'infection lié à l'injection de fer injectable sont actuellement d'un trop faible niveau de preuve pour conclure de façon définitive (9,10).

Concernant le cas particulier du fer carboxymaltose, on notera un risque d'hypophosphatémie retrouvé de façon fréquente (5,11,12). Ceci montre l'importance d'envisager le profil d'effets indésirables de façon spécifique par molécule et non de globaliser systématiquement par classe thérapeutique. Si ces hypophosphatémies sont souvent cliniquement non significatives (12,13), elles peuvent parfois être responsables de troubles sévères, notamment chez des populations fragiles et à risque d'hypophosphatémie (11,14). Actuellement si aucune recommandation de monitoring du phosphate n'a été émise, la prudence devrait être de mise pour les patients les plus à risque d'hypophosphatémie (patients

dénutris, sous nutrition parentérale, traitement antiacide au long court...) et devant bénéficier d'injection de fer carboxymaltose (15).

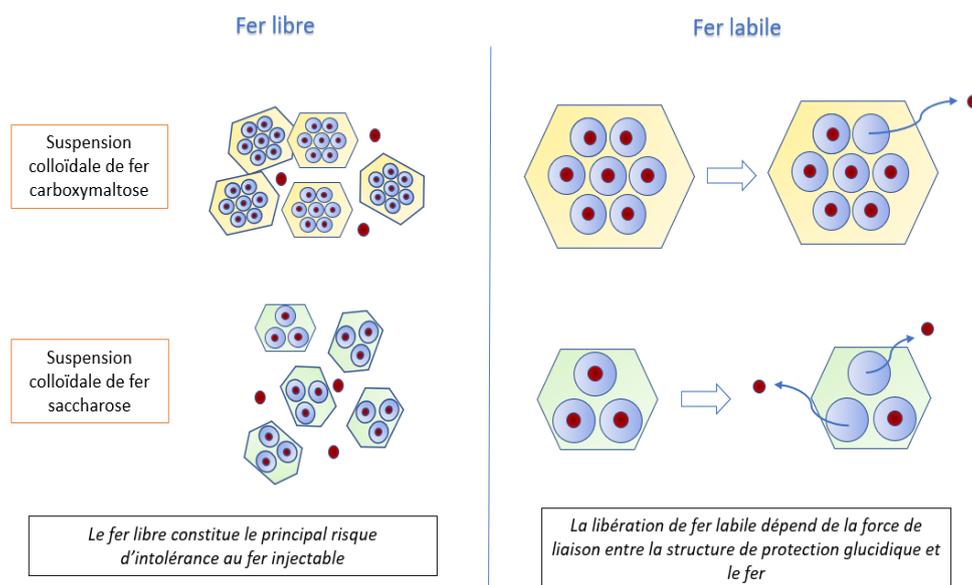
Fer libre et fer labile – aspect pharmacologique de la tolérance au fer injectable

Pour comprendre le problème de tolérance lié à la stabilité du complexe, il convient de comprendre le mécanisme de toxicité lié au fer labile. Il est donc nécessaire de distinguer le fer libre du fer labile, qui constituent deux notions distinctes (16) (figure 7).

Le fer libre correspond à des atomes de fer non liés à la nanoparticule vectrice. Ce fer est caractérisé en pharmacologie par le fait qu'il est directement dialysable après une injection. Ce fer libre est responsable des effets adverses constatés dans les années 30 lors des premières tentatives d'injection de fer. Il correspond donc au fer que la galénique a cherché à éviter au maximum en développant les structurations de complexe ferrique chélaté par un sucre.

Le fer labile correspond au fer qui est faiblement lié aux nanoparticules de la suspension colloïdale et qui se trouve facilement mobilisé par des réactions chimiques ou en présence d'agents formant des complexes de fer, comme peuvent l'être les protéines du plasma. On peut dire qu'il s'agit d'un fer rapidement mobilisable depuis la nanoparticule. Mobilisation qui intervient avant l'étape d'endocytose de la nanoparticule d'hydroxyde de fer glucidique.

Figure 7 - Différence entre le fer libre et du fer labile des spécialités de fers injectables



De nos jours il n'existe pour ainsi dire plus de problème avec le fer libre. La difficulté de la formulation galénique réside surtout dans la capacité à maîtriser la quantité de fer labile. Les complexes de fer qui entraînent une libération relativement importante de fer labile (comme c'est le cas pour le fer saccharose) peuvent conduire à la saturation de la transferrine. En dépassant ainsi les capacités de fixation de la transferrine on va, en conséquence, retrouver dans le plasma du fer non lié à la transferrine (*FNLT/ NTBI*). Ce fer sera d'autant plus présent que des doses élevées auront été injectées. Le problème vient du fait que ce fer ferrique non lié à la transferrine va être facilement absorbé et de façon totalement non régulée par les cellules du système endocrinien, du cœur et du foie. Il sera alors responsable d'un stress oxydatif en catalysant la peroxydation des lipides et la formation d'espèces réactives de l'oxygène (17).

Une étude toxicologique datant de 1992 avait déjà permis de montrer chez l'animal ayant reçu de très forte dose de fer IV, que le fer libre touchait en premier lieu le foie et qu'il pouvait être responsable de nécrose pouvant ensuite s'étendre à d'autres organes (18). Si ces résultats ont été obtenus avec des formulations de fer actuellement plus commercialisées, le mécanisme impliqué est potentiellement toujours d'actualité avec les nouvelles formes de fer injectable et peut être mis en parallèle de souffrances hépatiques marquées par l'élévation des transaminases mentionnées dans les RCP des produits. Concernant le fer carboxymaltose et le fer saccharose ce risque reste toutefois théorique au vu de la fréquence des effets indésirables rapportés. La question se pose essentiellement en cas d'injections itératives de fer. Des études toxicologiques menées chez l'animal pour le fer carboxymaltose ont montré qu'après plusieurs injections hebdomadaires de fer chez le chien ou le rat, ceux-ci présentaient des altérations biologiques et histologiques du foie (19). Cette toxicité survenait que chez des animaux ne présentant pas de carence martiale. Les auteurs préconisant alors d'évaluer la marge de sécurité non pas sur les doses hebdomadaires administrées, mais plutôt sur la dose totale cumulée. Chez l'homme les études portant sur la toxicité cumulée des fers injectables manquent mais les données retrouvées chez l'animal devraient nous faire envisager de nous interroger sur les marqueurs biologiques et les seuils à fixer afin de ne pas voir apparaître des effets indésirables liés à une surcharge martiale iatrogène.

III. Présentation de l'article

3.1. Résumé

Contexte : La mise en réserve hospitalière en février 2014 des spécialités de fers injectables a entraîné une augmentation de leur utilisation au sein des institutions hospitalières ainsi que le coût associé. Deux spécialités de fers injectables sont référencées au CHUGA: le fer saccharose et le fer carboxymaltose. Les indications, modalités d'usage et coût d'acquisition étant très différents, une étude a été effectuée pour évaluer les pratiques d'utilisation des fers injectables au sein de l'institution.

Méthode : Etude transversale observationnelle rétrospective, menée de décembre 2016 à janvier 2017 sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une prescription de fer injectable. Etaient étudiés les caractéristiques des patients, les modalités de diagnostic biologique de la carence martiale, les modalités de prescriptions du fer (posologie, indication), la surveillance et le suivi mis en place. Les données ont été recueillies par consultation systématique des dossiers informatiques des patients.

Résultats : 305 patients ont été inclus, âgés en moyenne de 67.7 ans (+/- 21.8 ans). La durée moyenne de séjour était de 14.8 jours (+/-18.7). Le recours à l'usage du fer carboxymaltose était majoritaire (85%, n=259). Le diagnostic biologique de carence était réalisé selon les recommandations de l'HAS dans 54.8% des cas (n=167). La dose totale moyenne de fer reçu chez les patients pris en charge par fer carboxymaltose était significativement supérieure à celle reçue dans le groupe fer saccharose ($p < 0.01$; $\alpha = 0.05$).

Conclusion : Selon la temporalité fixée par un séjour d'hospitalisation, le recours au fer carboxymaltose semble plus approprié du fait d'une supplémentation supérieure et plus optimale à celle du fer saccharose dans un temps plus restreint. Des améliorations dans le management du diagnostic biologique et du suivi des patients carencés sont nécessaires et seront engagées. Une nouvelle étude sera intéressante à mener pour analyser l'évolution des pratiques à distance de ces modifications.

3.2. Contexte

Depuis janvier 2014, les spécialités de fers injectables ont été placées en réserve hospitalière (4). Cette décision répond à une nécessité de sécurisation des injections de fer qui, selon leurs recommandations des caractéristiques du produit (RCP), doivent pouvoir bénéficier de moyen de réanimation lors de leur réalisation. Cela a eu pour conséquence une profonde modification des pratiques de prise en charge de la carence martiale dans les centres hospitaliers. Depuis, la consommation et les montants d'achat en fers injectables au sein de notre établissement n'ont cessé d'augmenter. Actuellement deux spécialités de fers injectables sont disponibles au CHU Grenoble Alpes. La spécialité « historique », le complexe d'hydroxyde ferrique saccharose d'une part (*Venofer®* ou *Fer Mylan®*) et d'autre part le complexe carboxymaltose ferrique (*Ferinject®*).

Le fer saccharose n'a d'indication qu'en cas d'anémie avérée alors que le fer carboxymaltose lui, peut être prescrit devant une carence martiale sans notion d'anémie avérée (83,94). De plus, le fer carboxymaltose permet un apport théorique en une injection de 1000 mg de fer base, là où le fer saccharose ne peut en apporter que 300 mg. Il n'existe actuellement pas de guidelines précises qui indiquent les situations où le fer saccharose est plus adapté que le fer carboxymaltose. De plus, les recommandations des sociétés savantes concernant la prise en charge de la carence martiale sont très hétérogènes (29,56,60,64). Par ailleurs, la différence de prix négocié actuellement au CHU Grenoble Alpes amène à s'interroger sur le positionnement de chaque spécialité dans la prise en charge de la carence martiale et de l'anémie associée chez les patients hospitalisés.

Dans la littérature, la majorité des études se sont attachées à comparer des formes de fer injectables versus les formes orales ou placebo (29,62,98). Dans un contexte de contraintes budgétaires fortes, il a été décidé de pratiquer une étude observationnelle rétrospective pour connaître l'impact réel de l'utilisation de ces formes de fers injectables au sein du CHU Grenoble Alpes. L'objectif principal est d'analyser le cadre actuel de l'utilisation des fers injectables au sein de notre l'établissement. L'objectif secondaire est d'établir à partir de l'analyse réalisée des pratiques constatées, des propositions de recommandations institutionnelles de bon usage du fer injectable, afin d'harmoniser les pratiques et de permettre d'accroître l'efficacité de la prise en charge de la carence martiale au sein de l'institution.

3.3. Méthode

3.3.1. Design de l'étude

Une étude observationnelle rétrospective a été menée sur la période de décembre 2016 à janvier 2017. Cette étude a un caractère observationnel strict car aucune modification de la prise en charge des patients n'a été apportée et l'usage des spécialités de fers injectables étudiées était déjà proposé avant la mise en place de l'étude. Le recueil des données s'est fait par consultation systématique du dossier médical informatique des patients concernés.

3.3.2. Population étudiée

L'ensemble des patients ayant bénéficié d'au moins une prescription de fer injectable sur la période désignée ont été inclus dans l'étude. Le recrutement a été réalisé par extraction informatique depuis le logiciel métier Cristal-Link® / Infocentre / Prescription établissement. Les patients venant au titre d'une hospitalisation de jour (HDJ), ainsi que les patients de réanimation ont été exclus de l'étude. En effet, pour les patients venant en HDJ, la place du fer carboxymaltose est désormais bien établie par de nombreuses études pharmaco économiques. Les patients de réanimation (hors réanimation médicale) ont été exclus car les prescriptions ne sont pas réalisées dans le logiciel Cristal-Link et ne permettaient donc pas une consultation informatique compatible avec le délai de réalisation de l'étude. Les données nécessaires à l'analyse ont été ensuite recueillies par consultation du dossier informatique des patients inclus, puis anonymisées, renseignées et exploitées dans un tableau Excel™. Les données recueillies étaient :

Profil des patients :

- Âge
- Poids
- Sexe
- Motif d'hospitalisation
- Comorbidités médicales notables (Insuffisance cardiaque (IC), Insuffisance Rénale Chronique (IRC) – Maladie chronique)
- Existence de prise de fer (orale ou IV) dans les 3 mois précédents
- Prise d'anticoagulant
- Prise d'antiagrégant plaquettaire

Critères d'évaluation de la prise en charge de la carence :

- Date du premier bilan martial
- Dates des bilans martiaux de contrôle
- Date des injections de fer
- Nombre de culots globulaires transfusés
- Administration(s) d'agent de stimulation de l'érythropoïèse

Critères de coût :

- Traçabilité des administrations de fer dans le dossier infirmier informatique
- Type de fer injectable utilisé (fer carboxymaltose ou fer saccharose)
- Nombre d'injections de fer injectable réalisées
- Codage de la carence martiale (diagnostic principal ou associé)

Données biologiques :

- Hémoglobine
- Volume globulaire
- Ferritine
- Fer sérique
- Coefficient de saturation de la transferrine
- Récepteur soluble à la transferrine
- Dosage de l'EPO (*Erythropoïétine*)
- CRP (*Protéine C-Réactive*)
- Créatininémie
- Evaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG)

Les données biologiques reprennent à minima les données biologiques nécessaires à la réalisation d'un bilan martial selon les recommandation de l'HAS (12). Elles ont été recueillies à deux moments pour chaque patient. Le premier, au périmètre de l'injection en fer pour connaitre les données biologiques disponibles au prescripteur pour comprendre son choix thérapeutique, et le second dans une période de 4 à 12 semaines après l'injection de fer. L'objectif de ce second recueil de données biologiques était de documenter l'évolution biologique des patients ayant reçu une injection de fer. Après une première analyse des données, les patients bénéficiant de séances de dialyse au cours de leur séjour ont été exclus. En effet,

les résultats correspondant à ces patients bénéficiant d'un protocole de supplémentation martiale systématique propre à la technique d'épuration extra rénale, perturbaient la représentativité de l'usage du fer saccharose au sein du CHU Grenoble Alpes. L'analyse statistique descriptive et comparative réalisée a été faite sur le logiciel χ lstat BIOMED version 2018.1.

3.4. Résultats

3.4.1. Caractéristiques de la population

336 patients ont été inclus, dont 31 patients ayant bénéficié d'au moins une séance de dialyse au cours de leur séjour. Hors dialyse, 305 patients ont donc été intégrés à l'analyse rétrospective. Le sex-ratio était de 0.84. Le tableau 6 résume les principales caractéristiques de la population de l'étude.

Tableau 6 – Descriptif de la population

	<i>Fer Saccharose</i>	<i>Fer Carboxymaltose</i>	<i>Total</i>	<i>Total avec dialyse</i>
N	46	259	305	336
<i>Femme</i>	24	141	165	177
<i>Homme</i>	22	118	140	159
Age (années)	66.5 (+/- 27.7)	68 (+/- 20.7)	67.7 (+/- 21.8)	67.6 (+/- 21.5)
<i>Femme</i>	63.2 (+/- 27.9)	66 (+/- 20.7)	65.6 (+/- 21.8)	
<i>Homme</i>	70 (+/- 27.4)	70.3 (+/- 20.5)	70.2 (+/- 21.6)	
<i>Médiane</i>	79	72	74	73
Poids (kg)	66.5 (+/- 24)	67 (+/- 17.1)	66.9 (+/-18.2)	67.1 (+/-17.7)
<i>Femme</i>	59 (+/- 24.2)	61.8 (+/-17.1)	61.6 (+/- 18.2)	
<i>Homme</i>	72.9 (+/- 24)	72.6 (+/- 17.1)	72.6 (+/- 18.2)	
<i>Médiane</i>	67.7	66	66	67
DMS (jours)	18,4	14,2	14,8	14,6
	(+/- 26.1)	(+/- 17.1)	(+/-18.7)	(+/- 18.3)
Médiane de durée de séjour (jours)	7,5	11	10	10

Il n'existe pas de différence significative entre le groupe de patients ayant reçu du fer saccharose et le groupe de patients ayant reçu du fer carboxymaltose pour les durées moyennes de séjour ($p=0.173$; $\alpha = 0.05$), le poids ($p=0.862$; $\alpha = 0.05$) et l'âge ($p=0.666$; $\alpha = 0.05$).

3.4.2. Consommations par service

La majorité des prescriptions de fers injectables a concerné le fer carboxymaltose qui représente 85% (n=259) des prescriptions totales de fer IV (figure 8). Après distinction parmi les services de médecine, les spécialités ayant des recommandations précises sur l'usage du fer injectable, leurs prescriptions représentent 63% (n=195) des ordonnances de fers injectables sur la période de l'étude, dont 172 de fer carboxymaltose soit 66% des prescriptions de fer carboxymaltose totales. La cardiologie a prescrit 11 fois du fer saccharose soit 36% de ses prescriptions de fer injectable sur la période. L'hépto gastro entérologie et l'oncologie ont prescrit exclusivement du fer carboxymaltose. La gériatrie se place comme le deuxième service le plus consommateur de fer carboxymaltose avec 47 patients traités, plus deux patients par fer saccharose. Les services de chirurgie sont principalement utilisateurs de fer carboxymaltose. En effet, seulement 4 prescriptions de fer saccharose ont été constatées soit 9% de l'ensemble des prescriptions de fer injectable en chirurgie. La chirurgie orthopédique et la chirurgie cardiaque représentaient à elles seules 57% (n=25) des prescriptions de fers injectables en chirurgie sur la période. La figure 9 résume ces informations. Concernant le reste de l'hôpital, le service des urgences est le principal prescripteur de fer injectable, avec un usage important de fer saccharose (n=10) qui représentait sur la période 75% de ses prescriptions. La figure 10 résume les informations liées aux prescriptions dans les autres services de médecine.

Figure 8 - Nombre de prescriptions de fer injectable par service au CHUGA

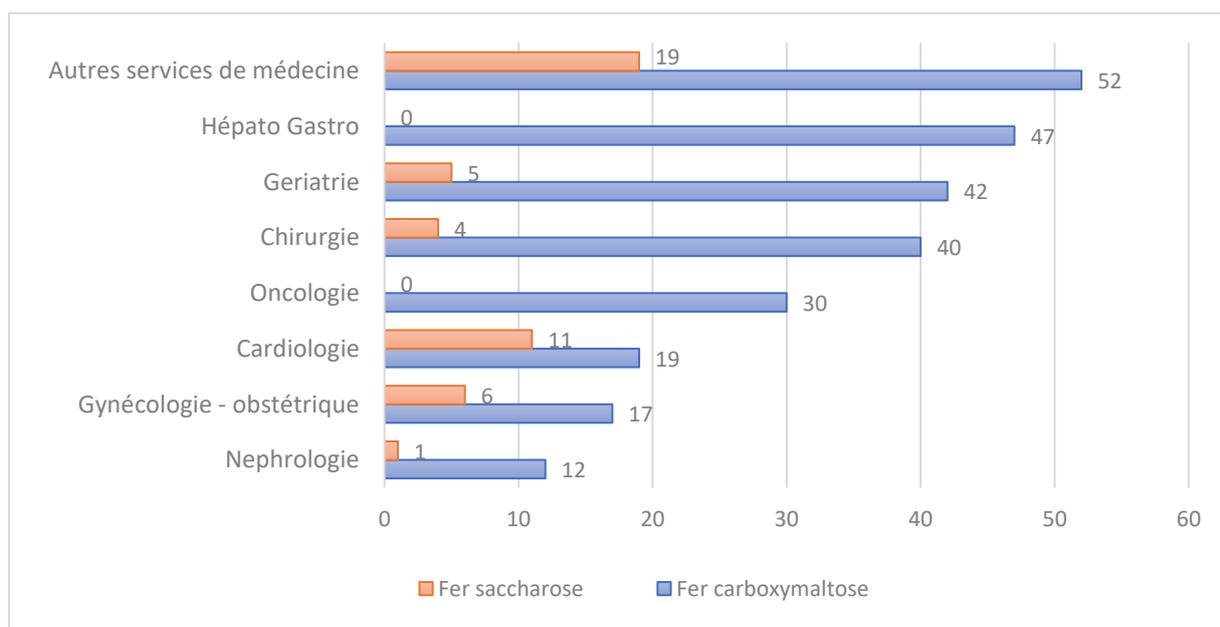


Figure 9 - Nombre de prescriptions de fer injectable par service de chirurgie au CHUGA

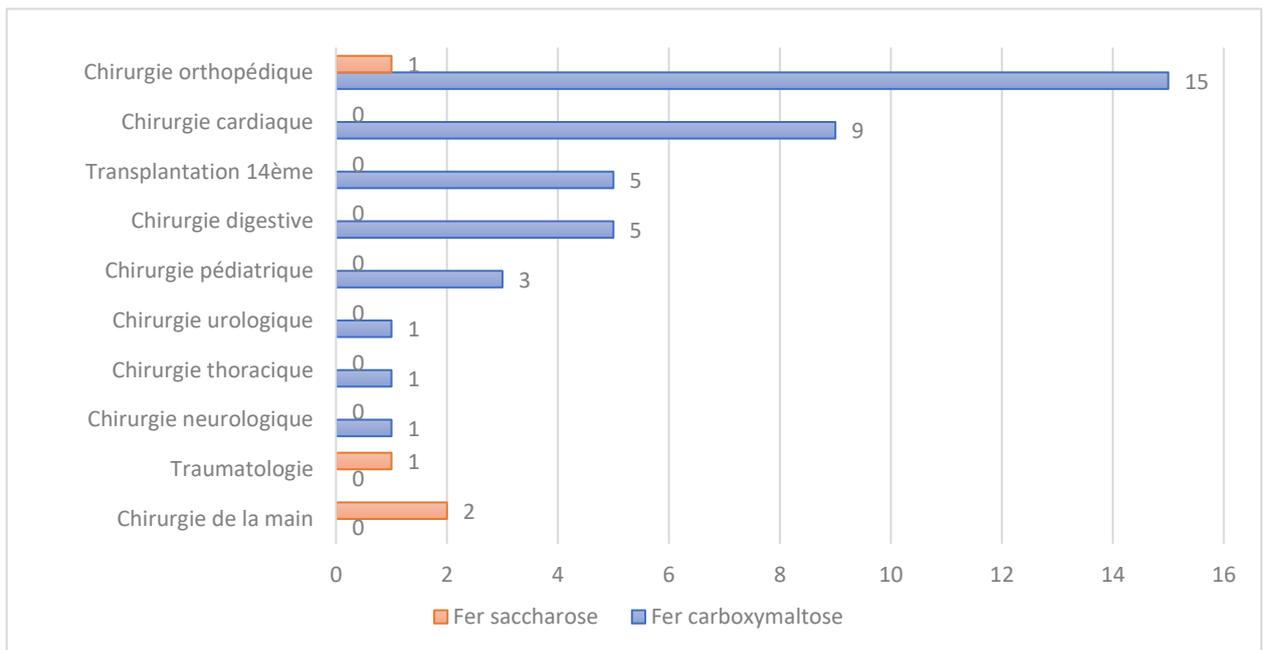
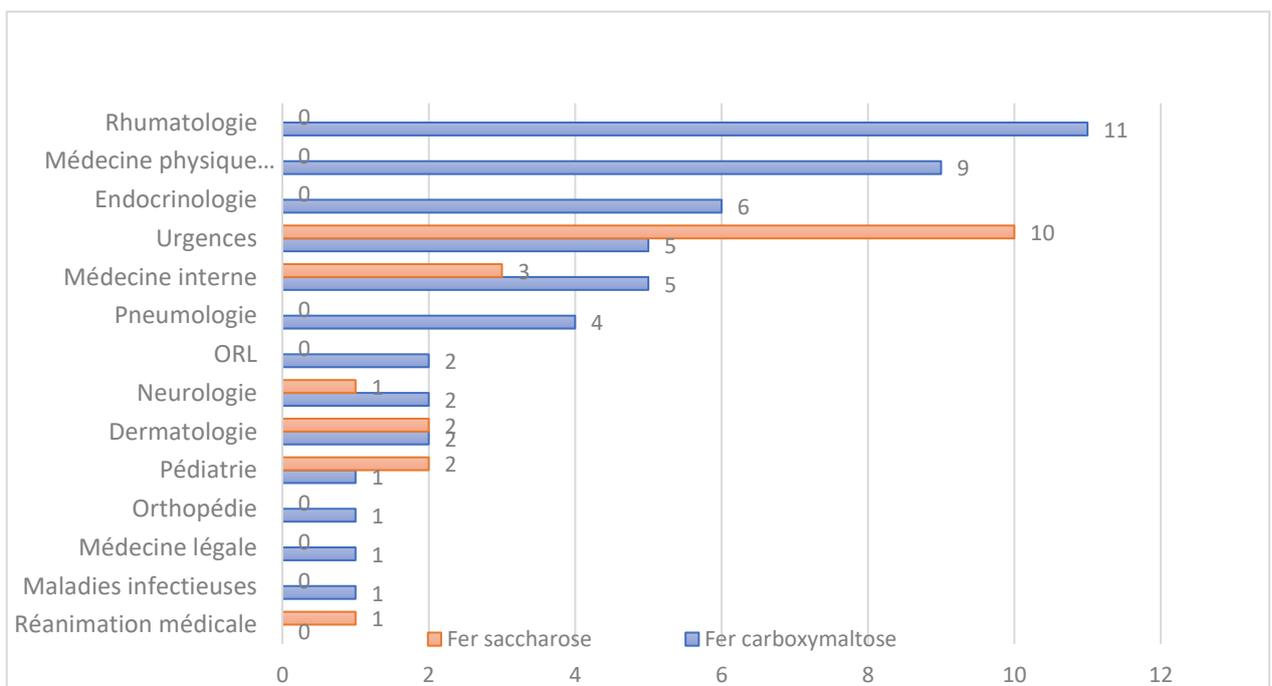


Figure 10 – Nombre de prescriptions de fer injectable au sein des services de médecine du CHUGA (ne bénéficiant pas de recommandations sur l'usage du fer IV)



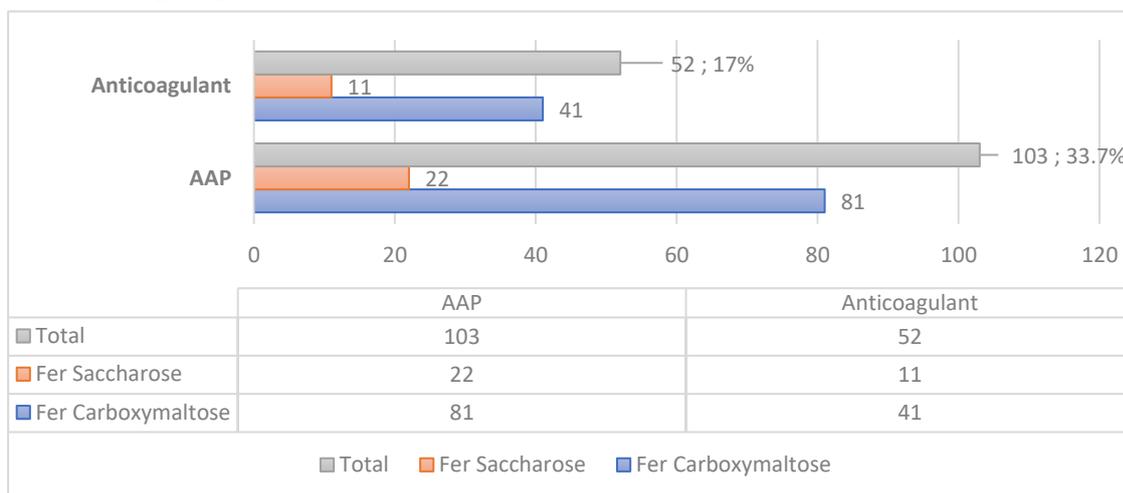
3.4.3. Motifs d'hospitalisation et antécédents

Parmi les patients, seulement 30% (n=90) avaient été hospitalisés pour le motif d'une anémie ou d'une hémorragie. Autrement dit, 70% des patients ayant bénéficié d'une prise en charge par fer injectable ont été hospitalisés pour d'autres motifs. Ceci signifie que le diagnostic de carence martiale était réalisé au cours de leur séjour. Par ordre décroissant de fréquence, les autres motifs d'admission étaient ; prise en charge de fracture (n=25, 8%), altération de l'état général, fatigue ou asthénie (n=23, 7.5%), prise en charge pour rééducations diverses, médicale ou chirurgicale (n=20, 6.5%), prises en charge de femmes enceintes (n=20, 6.5%), de patients greffés (n=12, 4%), de patients ayant chuté (n=11, 3.6%) et de décompensation cardiaque (n=11, 3.6%).

Concernant les antécédents médicaux retrouvés chez les patients traités par fers injectables, l'insuffisance rénale chronique, tous stades confondus, est principalement retrouvée avec 19% (n=58) des patients concernés. Les pathologies cardiovasculaires (AC/FA, cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaque) et les cancers sont présents respectivement chez 32.8% (n=100) et 15.7% (n=48) des patients. Neuf patients souffraient d'une MICI, soit 3% des patients. Les pathologies chroniques ayant un contexte inflammatoire systémique (MICI, IRC, cancer, rhumatisme inflammatoire et BPCO) représentent 43% (n=132) des patients.

A leur arrivée en hospitalisation, 132 patients (43.3%) bénéficiaient soit d'une prescription d'antiagrégant plaquettaire, soit d'une prescription d'anticoagulant, soit les deux (figure 11). Les anticoagulations préventives des risques thrombotiques liées au décubitus ne sont pas incluses dans ce chiffre. Ainsi 43% des patients ayant reçu une injection de fer sur cette période d'étude bénéficiaient d'un traitement favorisant les saignements.

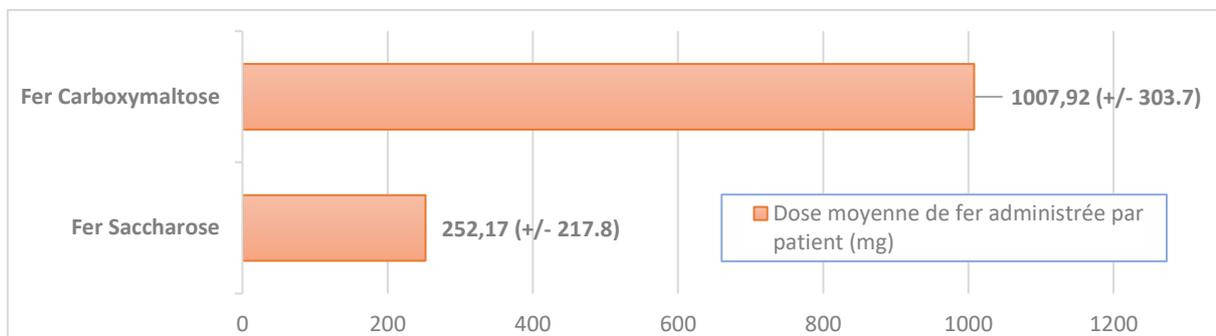
Figure 11 - Nombre de prescriptions de traitements anticoagulant ou antiagrégant chez les patients traités par fer injectable au CHUGA



3.4.4. Prise en charge de la carence martiale

La dose totale moyenne de fer reçue chez les patients pris en charge par fer carboxymaltose était significativement supérieure de celle reçue par les patients pris en charge par fer saccharose ($p < 0.01$; $\alpha = 0.05$), alors que leurs hémoglobines de base n'étaient pas différentes de façon significative ($p=0.338$; $\alpha = 0.05$). Le nombre d'injections réalisées était en revanche légèrement plus important pour le groupe de patients ayant reçu du fer saccharose avec une différence significative en unilatéral ($p < 0.01\%$; $\alpha = 0.05$). La figure 12 résume ces informations.

Figure 12 - Dose totale moyenne injectée par patient en mg en fonction de la spécialité de fer injectable



Le tableau 7 présente les caractéristiques de supplémentation en fer selon les services indépendamment de la spécialité utilisée. Sur l'ensemble des services, on constate qu'en moyenne la dose de fer administrée était inférieure de 523 mg (+/- 500 mg) par rapport à ce que les recommandations d'utilisation des RCP préconisent.

Tableau 7 – Dose moyenne de fer administrée selon les services

	DOSE MOYENNE TOTALE DE FER ADMINISTRÉE (MG)	DOSE MOYENNE THEORIQUE RECOMMANDEE SELON L'HEMOGLOBINE DEBASE(MG)	MOYENNE DES DIFFERENCES ENTRE DOSE THEORIQUE RECOMMANDEE ET LA DOSE REELLE ADMINISTREE (MG)
CARDIOLOGIE	660 (+/- 406)	1387 (+/- 476)	727 (+/- 369)
CHIRURGIE	910 (+/- 313)	1395 (+/- 433)	485 (+/- 494)
GERIATRIE	885 (+/- 397)	1328 (+/-426)	443 (+/-485)
GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE	874 (+/-398)	1291 (+/-442)	417 (+/-537)
HEPATO GASTRO	1121 (+/- 387)	1521 (+/-375)	400 (+/-597)
AUTRES SERVICES DE MEDECINE	786 (+/- 400)	1365 (+/-396)	579 (+/-473)
NEPHROLOGIE	854 (+/- 293)	1669 (+/-350)	815 (+/-331)
ONCOLOGIE	1050 (+/-356)	1567 (+/-365)	517 (+/-500)
TOTAL GENERAL	894 (+/- 398)	1417 (+/-418)	523 (+/- 500)

3.4.5. Délais de prise en charge par fers injectables au cours du séjour

La prise en charge de la carence martiale se fait en hospitalisation après la réalisation d'un bilan approprié. La moitié des bilans, que ce soit pour les patients traités par fer saccharose ou bien par fer carboxymaltose, se font lors de la première journée d'hospitalisation. Pour l'autre moitié des patients, ces bilans sont réalisés de façon aléatoire lors de l'hospitalisation. La moitié des patients pris en charge par fers injectables avait une durée de séjour inférieure ou égale à 11 jours. Les patients pris en charge par fer saccharose étaient pour moitié restés moins de 8 jours au CHU alors que les patients pris en charge par fer carboxymaltose étaient, quant à eux, restés pour la moitié d'entre eux moins de deux semaines au CHU. Le tableau 8 résume ces informations pour les deux spécialités de fers injectables.

Le tableau 10 récapitule l'ensemble des informations sur les délais de prise en charge de la carence en fonction du service. Les services les plus consommateurs de fer carboxymaltose comme l'hépatogastroentérologie, la néphrologie et la gériatrie ont des durées médianes de séjour inférieures à 10 jours. Les services des urgences, prescrivant de façon privilégiée le fer saccharose ont les durées de séjour et les durées médianes de séjour les plus courtes après la gynécologie obstétrique. Il est à noter que les indices de dispersion statistique, représentés par l'intervalle de confiance, sont très dispersés.

Tableau 8 – Délais de prise en charge de la carence martiale entre les deux spécialités de fers injectables

	Délai moyen pour le premier bilan	Délai médian pour le premier bilan	Délai moyen entre l'entrée et l'injection de fer (jours)	Délai médian entre l'entrée et l'injection de fer	Délai moyen entre l'injection de fer et la sortie	Délai médian entre l'injection et la sortie	Durée moyenne de séjour	Durée médiane de séjour
Fer Saccharose	3,9 j (+/-10.4)	1 j	9,2 j (+/- 17.3)	2 j	9,2 j (+/- 13.8)	4,5 j	18,4 j (+/- 26.1)	7,5 j
Fer Carboxymaltose	2,6 j (+/- 16)	1 j	5,6 j (+/-12.5)	3 j	8,5 j (+/-11.2)	7 j	14,2 j (+/- 17.1)	11 j
<i>Comparaison des moyennes</i>	$p = 0.676$ $\alpha=5\%$		$p = 0.094$ $\alpha=5\%$		$p = 0.74$ $\alpha=5\%$		$p = 0.173$ $\alpha=5\%$	
Total	2.8 j (+/- 15.3)	1j	6.2 j (+/- 13.4)	3j	8.6 j (+/- 11.7)	6 j	14.8 j (+/- 18.7)	10 j

3.4.6. Réalisation du bilan et prescription du fer

Sur l'ensemble des prescriptions de fers injectables de la période d'étude, 68.5% (n=209) ont bénéficié d'un bilan biologique préalable. Sur ces 209 prescriptions, 167 étaient adaptées pour permettre un diagnostic de carence martiale, soit 79.9% des patients ayant bénéficié d'un bilan biologique. Ainsi, 54.8% (n=167) des patients ayant reçu une injection de fer ont bénéficié d'un bilan martial adapté. Le tableau 9 résume les données par service concernant la qualité du bilan pré-perfusionnel.

Tableau 9 – Conformité du bilan martial

REALISATION D'UN BILAN ADAPTE		N TOTAL		% TOTAL	
OUI		167		54.8%	
NON		138		45.2%	
SERVICES	N Total de bilans non adaptés	% Total de bilans non adaptés par service	N Total de bilans adaptés	% Total de bilans non adaptés par service	
CARDIOLOGIE	13	43.3	1	56.7	
CHIRURGIE	30	68.2	14	31.8	
GERIATRIE	13	27.7	34	72.3	
GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE	15	65,2	8	34.8	
HEPATO GASTRO	33	70.2	14	29.8	
AUTRES SERVICES DE MEDECINE	20	28.2	51	71.8	
NEPHROLOGIE	3	23,1	10	76.9	
ONCOLOGIE	11	36,7	19	63.3	

Tableau 10 – Délais de prise en charge de la carence martiale au sein des différents services du CHUGA

	NOMBRE DE PATIENTS	DMS	MEDIANE DE SEJOUR	DELAI MOYEN ENTRE L'ENTREE ET L'INJECTION DE FER	DELAI MEDIAN ENTRE L'ENTREE ET L'INJECTION DE FER	DELAI MOYEN ENTRE L'INJECTION ET LA SORTIE	DELAI MEDIAN ENTRE L'INJECTION ET LA SORTIE	DELAI MOYEN ENTRE L'ENTREE ET LE PREMIER BILAN	DELAI MEDIAN ENTRE L'ENTREE ET LE PREMIER BILAN
NEPHROLOGIE	13	12 (+/- 14.7)	7	3 (+/- 11.4)	1	9,2 (+/- 9)	7	0.1 (+/- 4.1)	1
GYNECO - OBS	23	3.8 (+/- 6.5)	2	0.2 (+/- 5.5)	0	3,6 (+/- 4)	2	-11.5 (+/- 15.1)	-9
CARDIOLOGIE	30	18.5 (+/- 20)	16	6.8 (+/- 9.4)	3.5	11.7 (+/- 12.7)	8	1.6 (+/- 18.5)	2
ONCOLOGIE	30	12.4 (+/- 8.3)	9	3.1 (+/- 8.5)	1.5	9,4	8,5	2.8 (+/- 8.3)	2
CHIRURGIE	44	14.9 (+/- 9.8)	12,5	7.5 (+/- 7.5)	5	7,4 (+/- 7.3)	6	6.3 (+/- 9.2)	2.5
<i>Chirurgie orthopédique</i>	16	14.6 (+/-7.6)	13	6.1 (+/- 5.2)	4.5	8.4 (+/- 6.4)	6	6.3 (+/- 8.4)	2
<i>Chirurgie cardiaque</i>	9	19.8 (+/- 8.1)	16	10.7 (+/- 8.1)	12	9.1 (+/- 5.3)	10	8.9 (+/- 11.7)	11
GERIATRIE	47	21.6 (+/- 14.9)	19	9.2 (+/- 12.4)	5	11,8 (+/- 14.4)	11	1.5 (+/- 15.5)	1
Médecine gériatrique	21	13.4 (+/- 10.9)	10	7.2 (+/- 12.5)	4	4.7 (+/- 13.5)	4	2.7	1
SSR gériatrique	16	32.3 (+/- 15.5)	29	14.6 (+/- 11.3)	14	17.7 (+/- 15.1)	14.5	3.6 (+/-16.4)	1
Orthogériatrie	10	22.2 (+/- 11.9)	19	4.8 (+/- 13)	3.5	17.4 (+/-7.9)	17	-3.8 (+/-13.3)	2
HEPATO GASTRO	47	6.7 (+/- 5.3)	5	1.2 (+/- 6.6)	1	5,6 (+/- 6.7)	5	-0.2 (+/- 7.3)	0
AUTRES SERVICES DE MEDECINE	71	19.4 (+/- 29.8)	19	10.2 (+/- 21)	3	9,3 (+/- 16)	4	6.8 (+/- 19.8)	2
<i>Urgences</i>	15	6.5 (+/- 4.5)	6	2.3 (+/- 1.7)	2	4.2 (+/-4.8)	2	1.46 (+/-1.45)	1
<i>Rhumatologie</i>	11	16.1 (+/-9.1)	13	7 (+/- 7.5)	5	9.1 (+/-8.8)	8	5.3 (+/-7.9)	3
<i>MPR</i>	9	52.2 (+/-60.9)	21	27.2 (+/- 44.8)	7	25 (+/-37.8)	9	23.9 (+/-45.9)	2

Plus précisément, 31.1% (n=98) des prescriptions de fers injectables ont été réalisées sans ferritine. De plus, 18% (n=26) des bilans non conformes l'étaient du fait d'un syndrome inflammatoire (CRP > 5mg/l) sans prescription de Coefficient de Saturation de la Transferrine et ce malgré une ferritine dans les valeurs normales. On retrouve un syndrome inflammatoire chez 159 patients soit 52.13%. La prescription de fer sérique seul comme unique forme de bilan martial était très rare avec seulement 6 cas retrouvés (4.3% des prescriptions non conformes). Concernant le dosage du récepteur soluble de la transferrine (n=36), dans les cas où celui-ci était réalisé en plus d'un bilan martial bien réalisé (n=24), le coefficient de saturation de la transferrine avait permis de discriminer toutes les carences martiales. Au total, 17 patients (5.6%) souffraient d'une carence martiale sans anémie. A noter que 14 patients (4.6%) ayant bénéficié d'une injection de fer avaient un bilan biologique ne retrouvant ni une anémie ni une carence martiale. Enfin, pour 120 patients (75.5%) souffrant d'anémie par carence martiale sur les 159 (100%) ayant ce diagnostic, aucune microcytose n'était présente sur la NFS (VGM < 80 fl).

Le tableau 11 résume les données biologiques utilisées pour poser l'indication de recours au fer injectable. 41.9% (n=128) des prescriptions de fers injectables, toutes spécialités confondues, ont été faites sans preuves biologiques de carence martiale. La moyenne d'âge des 177 patients souffrant de carence martiale prouvée est de 70.6 ans (+/-20 ans).

Tableau 11 – Données biologiques marqueurs d'indication pour le fer injectable

	Anémie	Carence martiale	Indications non conformes
Fer Saccharose	43 (93%)	19 (58%)	29 (63%)
Fer Carboxymaltose	232 (90%)	158 (61%)	101 (39%)

Les figures 13, 14 et 15 reprennent pour chaque spécialité de fers injectables, les différents paramètres de la prescription de fer chez les patients inclus dans l'étude. Au total, 130 (37.1%) patients ont bénéficié d'une injection de fer hors recommandation d'usage. Aucun patient ayant bénéficié de fer saccharose n'a reçu la posologie qu'exigeait son état martial. Pour le fer carboxymaltose, 27% (n=41) des patients ont reçu la dose de fer adaptée à leur état martial. Un sous-dosage est l'anomalie de posologie la plus fréquente dans les deux groupes. Au total, 40% (n= 104) des patients ayant reçu du fer carboxymaltose ont reçu une dose inférieure à celle

nécessaire à leur état martial contre 37% (n = 17) pour ceux ayant reçu du fer saccharose. Le sous-dosage est significativement plus important pour le fer saccharose que pour le fer carboxymaltose ($p < 0.01\%$; $\alpha = 0.05$), avec 423 mg (+/- 297 mg) de fer injecté en moins. Les cas de surdosage n'ont été retrouvés que pour 4 patients ayant reçu du fer carboxymaltose sans conséquences retrouvées pour les patients.

Figure 13 - Respect des indications en fonction de la spécialité de fer injectable utilisée

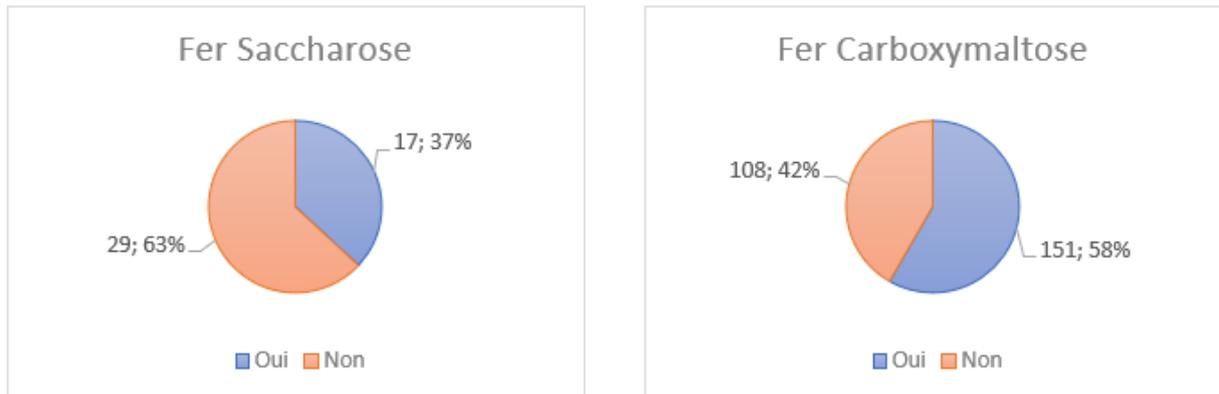


Figure 14 - Respect des posologies en cas d'indication pertinente en fonction de la spécialité de fer injectable

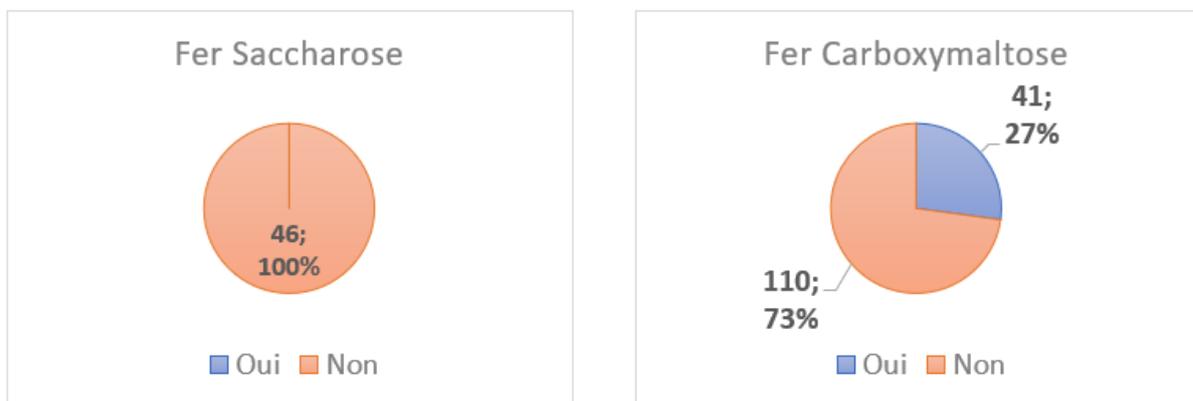
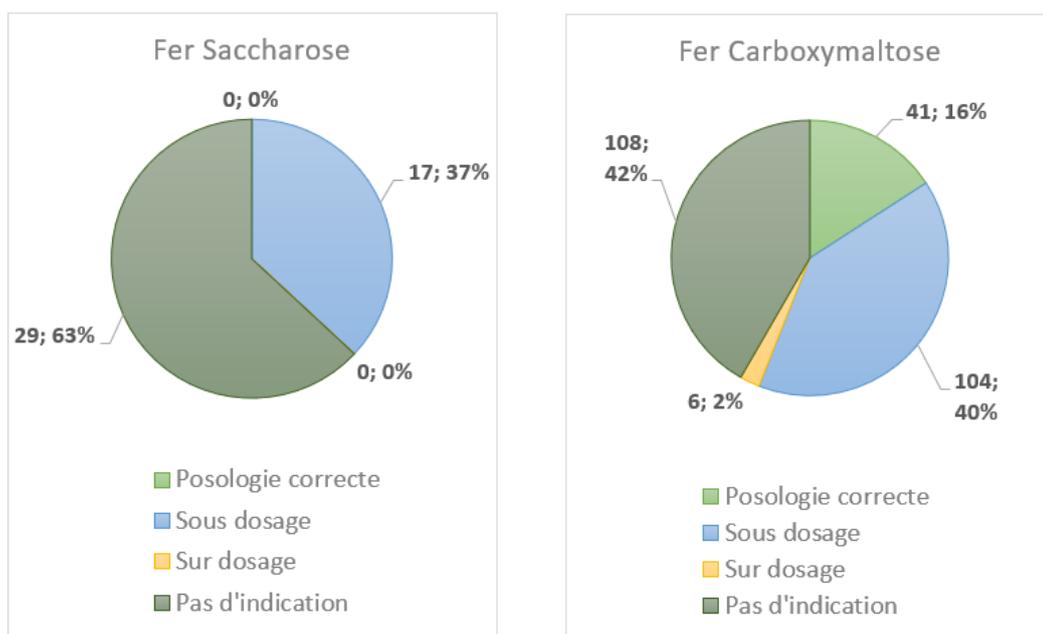


Figure 15 - Anomalies de posologie constatées en fonction de la spécialité de fer injectable



3.4.7. Place des transfusions et des EPO chez les patients traités par fers injectables

Une prise en charge par EPO a été retrouvée chez seulement 10 patients au total. Un antécédent actif de cancer ou d'IRC était associé chez la plupart d'entre eux (n=8). Concernant la transfusion, celle-ci est retrouvée de façon plus fréquente. En effet, 28% (n=13 ; n =74) des patients ayant reçu du fer saccharose ou du fer carboxymaltose ont été transfusés durant leur séjour. Chez ces patients transfusés, le nombre moyen de culots globulaires administré était de 2.2 (+/- 1.0) pour un nombre médian de 2 culots.

3.4.8. Temps de surveillance

La principale différence entre les deux spécialités de fers injectables réside dans les temps d'administration et de surveillance nécessaires. Le tableau 12 résume ces données qui sont des résultats théoriques déterminés selon les recommandations de bon usage fixées par les RCP des produits utilisés. Il est à noter que la prise en charge infirmière calculée durant la durée de l'étude était significativement plus longue de 135.18 minutes en moyenne pour le fer saccharose que pour le fer carboxymaltose ($p < 0.001$; $\alpha=5\%$).

Tableau 12 – Acte et surveillance infirmiers nécessaires à la prise en charge par fer injectable

	<i>Nombre moyen d'injections réalisées</i>	<i>Temps théorique de surveillance des injections réalisées (min)</i>	<i>Nombre moyen d'injections à réaliser pour une prise en charge optimale</i>	<i>Temps moyen de surveillance de cette prise en charge optimale théorique (min)</i>
<i>Fer Saccharose</i>	1.5 (+/- 0.7)	185.2 (+/-86.6)	3.8 (+/- 1.5)	453.9 (+/- 176.9)
<i>Fer Carboxymaltose</i>	1.1 (+/- 0.3)	50 (+/- 14.2)	1.7 (+/- 0.5)	76.6 (+/- 20.6)
<i>Total</i>	1.2 (+/-0.4)	70.4 (+/- 60.2)	2.0 (1.0)	133.5 (+/- 152.2)

Le tableau 13 correspond à une projection théorique des temps de surveillance infirmier si la prise en charge des patients ayant reçu du fer injectable durant la période d'étude avait été réalisée, pour l'ensemble, avec l'une ou l'autre des deux spécialités disponibles. Pour réaliser cette projection, les posologies optimales théoriques ont été utilisées ainsi que les temps de perfusion et de surveillance recommandés par les RCP de chaque produit. Le fer saccharose mobilise 7.5 fois plus de temps infirmier que le fer carboxymaltose à supplémentation équivalente.

Tableau 13 – Temps de surveillance théorique si l'ensemble des patients du CHU avaient été traités par une spécialité de fer injectable unique

	<i>En min</i>	<i>En heures</i>	<i>En semaines de 35h</i>	<i>Nombre d'injections</i>
<i>Fer saccharose</i>	172920	2882	82,3	1441
<i>Fer carboxymaltose</i>	22995	383,25	11	511

3.4.9. Traçabilité administrative

Au total, 29% (n=75) des séjours intégrant un recours au fer carboxymaltose n'ont pas eu de mention de prise en charge de carence ou d'anémie par carence martiale dans le compte rendu (CR) d'hospitalisation, contre 24% (n=11) pour les séjours des patients ayant reçu du fer saccharose. 86 (28.2%) séjours ayant bénéficié d'un traitement d'anémie par carence martiale n'ont donc pas été valorisés de façon optimale sur les 2 mois de l'étude.

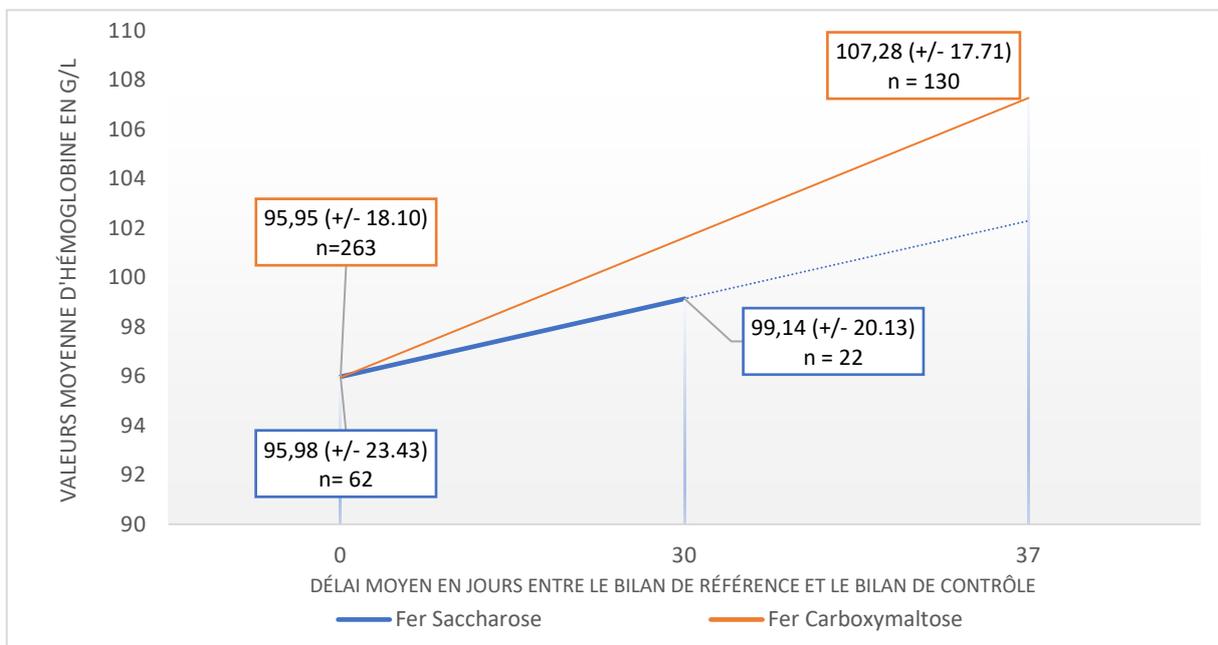
39.3% (n=120) des courriers de sortie ne mentionnaient pas la prise en charge de la carence martiale. Quand celle-ci était évoquée, le courrier précisait une piste étiologique ou la

nécessité d'explorations ultérieures dans seulement 79 cas, soit 25% des patients traités par fers injectables et 42.7% des patients ayant une mention de prise en charge de carence martiale sur leur courrier de sortie.

3.4.10. Evolution des paramètres biologiques des patients traités par fer injectable.

La figure 16 montre l'évolution de l'hémoglobine des patients traités par fers injectables en fonction de la spécialité de fer utilisée en reprenant l'ensemble des données recueillies lors de notre étude.

Figure 16 - Evolution de l'hémoglobine moyenne en fonction de la spécialité de fer injectable (sur les données globales non traitées)



L'analyse statistique précise excluant un nombre important de données et portant sur un échantillon exploitable plus petit (fer saccharose n = 13 et fer carboxymaltose n = 103) ne permet pas de montrer une différence significative d'évolution de l'hémoglobine entre les patients traités par fer saccharose et fer carboxymaltose. Le test paramétrique de comparaison de moyenne en unilatéral trouve $p = 0.185$ $\alpha = 5\%$ et le test paramétrique bilatéral trouve $p = 0.36$ $\alpha = 5\%$.

3.5. Discussion

La cohorte de patients inclus dans cette étude permet une vision précise des modalités d'usage du fer injectable en hospitalisation au sein du CHU Grenoble Alpes. L'objectif principal est donc atteint et plusieurs informations se dégagent de cette analyse.

Tout d'abord concernant les caractéristiques de la population bénéficiant d'un traitement par fer injectable, l'étude permet d'identifier des marqueurs intéressants pour cibler les patients à risque de carence martiale. En effet, une légère surreprésentation des femmes est identifiée par le sex-ratio, ce qui est cohérent avec les données épidémiologiques de la carence martiale, les femmes étant plus sujettes à cette carence que les hommes (5). Les personnes bénéficiant d'injections de fers sont des patients de plus de 65 ans en moyenne et le diagnostic de carence martiale a été retrouvé chez des patients âgés de plus de 70 ans en moyenne. L'âge se place donc comme le principal signe d'appel dans cette population hospitalière de carence martiale.

Les patients bénéficiant d'injections de fers sont essentiellement des patients souffrant de comorbidités importantes comme l'insuffisance rénale chronique, le cancer ou les pathologies cardiaques chroniques. Toutes ces pathologies bénéficient par ailleurs d'études démontrant l'efficacité de la prise en charge par fer injectable en termes de morbi mortalité. Il est à noter que ces comorbidités sont rarement le motif d'hospitalisation de ces patients. Un élément remarquable ressort de l'étude : le nombre important de patients bénéficiant d'une prescription d'anticoagulant ou d'antiagrégant plaquettaire. Sans avoir les moyens de prouver de façon statistique la corrélation entre carence martiale et ces prescriptions, la pharmacologie même de ces molécules et la proportion importante retrouvée dans cet échantillon de plus de 300 patients invite à retenir ce critère comme un élément majeur devant faire penser à rechercher une carence martiale. Le motif d'hospitalisation devrait, de plus, être regardé avec précision. En effet, l'asthénie, les chutes et les altérations de l'état général sont des manifestations cliniques de l'anémie. Ces critères conjugués à l'âge semblent constituer des marqueurs intéressants pour cibler des recherches de carence martiale.

Il est constaté, comme Vonesch et al, que les services utilisateurs de fers injectables sont variés et couvrent tout le spectre des services hospitaliers, de la médecine aiguë aux soins de suite et de réadaptation (99). Cela s'explique par la transversalité de la carence en fer et la fréquence de cette carence. La difficulté réside alors dans l'absence de référentiels consensuels

sur la prise en charge de la carence martiale et à fortiori de la place du fer injectable dans cette prise en charge. Les recommandations usuelles de préconisation d'usage de fer per os ne correspondent pas toujours aux spécificités d'une population hospitalière qui, par définition ne répond pas aux critères de population générale. Plusieurs sociétés savantes se sont emparées de la question et ont émis des recommandations de bon usage concernant la prise en charge des patients souffrant de carence martiale et d'anémie carencielle. Mais ces référentiels sont à l'origine d'une importante hétérogénéité de recommandations de pratique venant complexifier d'autant la réalisation de recommandations institutionnelles.

Au sujet de la place de chaque spécialité de fers injectables présente sur le CHUGA, cette étude a permis d'objectiver l'importance de l'utilisation du fer carboxymaltose dans tous les services de la structure. Son utilisation est même exclusive, ou quasiment, dans les services de néphrologie, d'oncologie, de gériatrie et d'hépatogastroentérologie. Ce constat est certainement lié à l'existence pour la plupart de ces spécialités médicales de recommandations sur l'usage du fer injectable (56,60,64). En revanche, son usage en SSR ou en médecine physique et de réadaptation est plus inattendu. Cela peut s'expliquer par la simplicité affichée d'utilisation de cette formulation et par la possibilité de faire une supplémentation efficace en une seule dose. Et ce, même si les durées de séjours permettent largement le recours au fer saccharose. De fait, le fer saccharose nécessitera toujours 2 à 3 fois plus d'injections que le fer carboxymaltose, à apport martial identique, au-delà de 300 mg de besoin en fer. Le service des urgences reste le dernier grand consommateur de fer saccharose et ce de façon surprenante car, dans le même temps, c'est le service qui connaît les DMS et durées médianes de séjour les plus courtes. Or, le fer saccharose ne permet pas de faire des doses importantes en une seule injection. Du fait de ces durées courtes de séjour, les patients ne peuvent pas bénéficier de la totalité de la dose nécessaire pour couvrir leurs besoins en fer. Cette constatation est à corréler au fait, qu'au moment de l'étude, les urgences du CHU bénéficiaient encore d'une dotation en fer saccharose alors que le fer carboxymaltose ne peut être obtenu dans ce service que par demande nominative à la pharmacie à usage intérieur (PUI). Une réorganisation des dotations en fers injectables en cohérence avec les populations de patients et les durées de séjour paraît, à la lumière de cet exemple, nécessaire. De ce fait, et selon les résultats de cette étude, une utilisation du fer saccharose paraît temporellement possible dans les services de soins de suite et réadaptation où la durée moyenne et médiane de séjour laisse largement le temps de pratiquer des injections de fer saccharose répétées.

En précisant les durées de séjour, les délais pour réaliser les bilans martiaux et les injections, il est constaté que la prise en charge de la carence martiale est retardée. Cela s'explique par le fait que cette anémie est la plupart du temps découverte au décours de l'hospitalisation. Cela implique un délai de réalisation des bilans et de réalisation des injections. De fait, cette étude montre que la première injection de fer s'effectue moins d'une semaine avant la fin du séjour en hospitalisation. Face à ce constat, le fer carboxymaltose semble être la seule spécialité qui permet une supplémentation adaptée dans les délais actuels fixé par la temporalité des pratiques et des organisations des services, même si certains patients devront bénéficier de deux injections. Le recours au fer saccharose paraît moins pertinent car la limitation de la posologie implique un manque de temps pour pouvoir réaliser une supplémentation adaptée. Ceci est confirmé par cette étude. En effet, la totalité des patients ayant bénéficié de fer saccharose a été sous dosée par rapport aux posologies recommandées par les RCP du produit. Si le fer carboxymaltose n'a pas permis de supplémenter de façon optimale la totalité des patients traités, la dose administrée était significativement supérieure à celle administrée par fer saccharose. De nombreuses études ont montré la nécessité d'atteindre 1000 mg de fer voire plus pour bien corriger une anémie par carence martiale, or cette dose moyenne est atteinte dans cette étude pour les patients traités par fer carboxymaltose et concerne 74% (n=224) des patients traités par fer carboxymaltose, alors qu'elle est 3 fois plus faible avec le fer saccharose ((61,100,101) et concerne en pratique un seul patient traité par fer saccharose.

Concernant le point majeur du bilan biologique pré-perfusionnel, la problématique centrale soulevée par cette étude est la réalisation du bilan biologique de carence martiale avant la prescription de fer. Il apparaît que le fer est retenu comme un traitement de l'anémie plus que de la carence martiale. Or, comme les résultats l'ont montré, la NFS et la mesure du volume globulaire ne permettent pas à elles seules de déterminer si une anémie est ferriprive ou non. Quand une évaluation du bilan martial est entreprise, celui-ci suit peu souvent les recommandations de la HAS. De trop nombreuses indications de fers injectables sont donc posées sans preuves biologiques. De plus, cette étude a montré que la population hospitalière présentait très fréquemment un contexte inflammatoire important, soit retrouvé à l'anamnèse soit objectivé par des marqueurs biologiques de l'inflammation. Cela doit faire prendre conscience de la place importante que peut prendre la carence martiale fonctionnelle et l'anémie liée aux pathologies chroniques. Or cette carence nécessite un bilan martial adapté pour permettre son diagnostic. Il apparaît dans cette étude que les prescripteurs ne sont pas

assez sensibilisés à la carence martiale fonctionnelle, pourtant cette physiopathologie particulière de la carence martiale peut expliquer des échecs de prise en charge par fer per os.

Au vue de ces éléments, il semble intéressant de développer une collaboration entre les biologistes et les cliniciens afin de guider les cliniciens sur les bilans à réaliser afin de limiter les examens inutiles et compléter ceux qui le nécessitent, avec notamment l'ajout du calcul du CST en cas de syndrome inflammatoire. Il pourrait être également pertinent qu'en cas d'anémie, les comptes rendus de biologie orientent le prescripteur vers les examens à réaliser selon les étiologies les plus probables à la vue de la NFS. De même que le calcul du besoin martial par la formule de Ganzoni permettrait de donner une idée au prescripteur du déficit martial à combler et de part cette information limiterait les sous dosages fréquemment constatés lors de la prescription de fer injectable.

En prenant les informations des RCP pour évaluer le temps passé par spécialité et le nombre d'injections réalisées, il est constaté que si le fer saccharose avait été exclusivement utilisé lors de la période d'étude, le nombre d'injections réalisées aurait été multiplié par 2.6 et le temps passé à surveiller les patients par 7,5. Ces données, bien qu'évidemment théoriques, marquent l'importance de la différence de moyens humains et de matériel que nécessite le recours au fer saccharose. Pour les doses extrêmes de 2100 mg, le fer saccharose nécessite 7 perfusions étalées sur 14 jours là où le fer carboxymaltose permet en 2 injections et 7 jours la même prise en charge. En termes de confort pour les équipes soignantes et pour le patient, la différence est par conséquent importante. On peut également soulever la question de l'épargne du capital veineux, essentielle pour une partie des patients concernés par la supplémentation martiale, comme les patients souffrant de MRC et la population gériatrique.

La traçabilité sur le dossier du patient parait également être un axe d'amélioration. La valorisation des séjours est importante au vu du mode de financement actuel des hôpitaux publics. La mention systématique d'anémie par carence martiale (D50*) fait passer le séjour à un grade de sévérité de niveau 2, là où la seule mention d'anémie ne modifie rien. Le montant financier du GHS valorisé dépend du diagnostic principal et n'a donc pas été évalué précisément pour cette étude, cependant on retiendra que 28% des prescriptions de fers injectables réalisées n'ont pas bénéficié de la valorisation financière adaptée. De plus, il est à noter que si le fer saccharose est moins cher à l'achat, celui-ci est utilisé actuellement au CHUGA en pure perte du fait de la non réalisation du schéma posologique optimal. Ajouter à cela que si la surveillance des injections de fer est réalisée comme le préconise les RCP, la projection réalisée montre que

l'équipe soignante et les infirmières en particulier, passent 3.7 fois plus de temps par patient en cas de recours au fer saccharose. Le fer carboxymaltose, bien que non utilisé à des posologies optimales actuellement, semble donc se présenter comme un meilleur candidat pour assurer la supplémentation parentérale des patients carencés en fer nécessitant un recours au fer intraveineux.

Concernant l'objectif secondaire, ces éléments ont permis de construire un protocole de bon usage du fer injectable au CHUGA (Annexe 1). Celui-ci repose sur deux parties. Tout d'abord, des recommandations ont été élaborées afin de rechercher la carence martiale de façon plus pertinente en se basant sur les données épidémiologiques retrouvées dans l'étude. De plus, un arbre décisionnel synthétique a été construit pour aider à la réalisation du bilan martial afin d'éviter les examens inutiles et compléter les examens incomplets actuellement retrouvés. Enfin si l'indication de fer injectable est retenue, un protocole de bon usage du fer injectable a été proposé afin d'optimiser la prise en charge des patients devant en bénéficier en rappelant notamment les schémas posologiques nécessaires à réaliser afin d'obtenir le bénéfice optimal pour le patient.

3.6. Limites

Notre étude présente plusieurs limites au premier rang desquelles figure la méthodologie rétrospective observationnelle. Celle-ci ne nous permet pas de connaître de façon précise l'évolution clinique et biologique réelle entre les deux groupes de fer étudié, or cette donnée aurait été particulièrement intéressante pour évaluer la réalité d'une supériorité du fer carboxymaltose en termes de cinétique de récupération et d'épargne transfusionnelle notamment. Cependant, au vue des pratiques actuelles, l'évolution clinique ne pourra être évaluée qu'à la condition d'une méthodologie interventionnelle impliquant la surveillance des paramètres du bilan martial dans une temporalité déterminée par le protocole d'étude. Cela entraînera alors des biais différents, mais réels, de prise en charge des patients. Concernant les temps de surveillance, nous n'avons pas eu les moyens de connaître le temps réel passé par les équipes soignantes à surveiller les patients. Les données que nous donnons ne sont que des projections théoriques basées sur les recommandations de bon usage. En tout état de cause, cela nous permet malgré tout d'envisager un ratio de temps passé à surveiller les patients entre les deux spécialités. Si un protocole prospectif aurait permis de mesurer ce temps de façon précise,

la réalisation pratique de cette mesure semble extrêmement difficile à mettre en œuvre. Enfin le recueil manuel des données réalisé pour les 336 dossiers de cette étude entraîne nécessairement un biais de transcription, les logiciels métier utilisés n'étant pas conçus pour effectuer des extractions de données complexes de façon simple. Les études rétrospectives futures gagneront en précision et exhaustivité par une réflexion en amont sur les capacités des futurs logiciels métier au data management des informations clinico-biologiques produites par la pratique quotidienne.

3.7. Conclusions de l'étude

Suite à cette étude, le recours à l'utilisation du fer saccharose en hospitalisation complète ne paraît pas adapté. Notre étude a montré dans un contexte de vraie vie, que la temporalité de prise en charge des patients impose des délais éloignés de l'idéal des études de phase III. En effet, si l'évidence factuelle de la différence d'efficacité biologique entre le fer saccharose et le fer carboxymaltose est difficile à montrer, cela est en partie dû au fait que les patients entrant dans les protocoles d'étude sont « normés » et bénéficient d'une prise en charge particulière et optimale définie par ce dit protocole. Ainsi, il est prévu dans ces études la réalisation d'un bilan biologique exhaustif immédiat avec ensuite l'administration de la supplémentation martiale complète selon les recommandations posologiques. Or, en vraie vie, la carence martiale ne justifie jamais le maintien d'un patient en hospitalisation. Le fer saccharose fait globalement aussi bien que le fer carboxymaltose en termes de résultats hématologiques à la condition expresse que le schéma posologique puisse être réalisé parfaitement. Ce que nous montrons dans cette étude est que les durées de séjour et le délai lié au fait que les patients sont diagnostiqués au décours de leur hospitalisation rendent quasiment impossible la réalisation d'injection de plus de 1000 mg de fer par la spécialité de fer saccharose. Dépenser le coût du traitement, du matériel et du temps personnel pour prescrire, administrer et surveiller le patient, pour finalement ne donner qu'au mieux 1/3 de la dose idéale ne paraît pas pertinent ni sur le plan financier ni en termes de moyens humains. Un bénéfice non négligeable est apporté par le fer carboxymaltose du fait de cette possibilité de pratiquer des supplémentations à haute dose en une seule injection. Ce bénéfice est rarement pris en compte comme facteur de supériorité. Il épargne ainsi pour chaque patient et pour une dose à injecter de 1000 mg de fer, 2 préparations de perfusion, 2 injections et 2 temps de surveillance supplémentaires aux équipes soignantes.

Dans la mesure où la carence martiale est rarement la priorité dans un service de médecine aigue, ce temps épargné est forcément bénéfique aux services. Le fer carboxymaltose est donc un produit efficace est bien *designé* pour la contrainte hospitalière.

À la suite de ce travail, nous proposons des axes d'améliorations concernant l'usage du fer injectable au sein de notre établissement. Les deux axes principaux vont porter sur le diagnostic et les schémas posologiques de supplémentation de la carence martiale. En effet, l'exploration de la carence martiale et notamment de la carence martiale fonctionnelle est un enjeu majeur identifié de notre étude pour améliorer la prise en charge des patients connaissant de façon régulière des situations inflammatoires chroniques. Enfin, améliorer les schémas posologiques et de surveillance des fers injectables avec l'élaboration de protocole (notamment les protocoles de prescription informatique) institutionnels adapté aux pratiques et aux objectifs thérapeutiques. Ces propositions ne peuvent aboutir qu'en cas de communications pertinentes, ciblées et bienveillantes auprès des équipes soignantes. Une réévaluation des pratiques sera nécessaire à distance de la mise en place de ces propositions pour réévaluer les avancées pratiques de la prise en charge de la carence martiale dans notre établissement.

IV. Conclusion générale

THÈSE SOUTENUE PAR : Arnaud Tanty

TITRE :

Etude observationnelle rétrospective, de pratiques professionnelles liées à l'usage de deux spécialités de fer injectable utilisées dans un centre hospitalier universitaire.

CONCLUSION :

La place du fer injectable dans la prise en charge de la carence martiale reste actuellement encore mal définie. Il existe, de plus, différentes spécialités dont l'utilisation est devenue strictement hospitalière depuis 2014 avec des conséquences financières importantes pour les établissements. Deux spécialités de fer injectable sont référencées au sein de notre établissement ; le fer saccharose et le fer carboxymaltose. Les tutelles demandent régulièrement de justifier le recours à des produits onéreux. Le fer injectable entre dans ce cadre eu-égard aux augmentations des montants d'achat constatées ces dernières années. Se pose donc la question du bon usage du fer injectable et du positionnement entre les deux spécialités dans notre établissement.

Dans un premier temps, une synthèse des principales modalités du diagnostic biologique de la carence martiale et des conséquences de l'anémie par carence martiale en termes de morbi-mortalité chez des profils de patients retrouvés en hospitalisation a été réalisée. Ces données montrent l'importance de ne pas négliger la carence martiale et l'intérêt de sa prise en charge pour les patients hospitalisés. Néanmoins, la grande hétérogénéité des recommandations des sociétés savantes médicales concernant le diagnostic et la place du fer injectable dans la prise en charge de la carence martiale interrogent quant aux pratiques hospitalières.

Afin d'évaluer les pratiques d'utilisation du fer injectable dans la prise en charge de la carence martiale, une étude observationnelle rétrospective a donc été envisagée au sein de l'ensemble des services d'hospitalisation complète du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes. L'ensemble des patients ayant reçu du fer injectable de décembre 2016 à janvier 2017 ont été intégrés à l'étude. Les principales informations physiopathologiques et biologiques ont été répertoriées, associées aux données de prescription de fer injectable. 305 patients ont été inclus. La durée médiane d'hospitalisation de 10 jours retrouvée illustre la difficulté de recourir au fer saccharose. En effet, la durée d'hospitalisation est souvent trop courte, en pratique, pour pouvoir réaliser un bilan martial adapté et effectuer la supplémentation nécessaire. Le fer carboxymaltose

par sa capacité à supplémenter jusqu'à 1000 mg par injection, son potentiel d'épargne de temps infirmier et une limitation du nombre d'injections pour le patient par rapport au fer saccharose, semble plus adapté à la pratique hospitalière, notamment dans le contexte actuel de maîtrise des durées moyennes de séjours (DMS). Aux vues des résultats de cette étude, un protocole institutionnel de gestion de la carence martiale a été rédigé et est en cours de validation par la commission du médicament de l'établissement. Sa mise en place et application devra être ensuite évaluée afin d'en mesurer l'impact sur les pratiques d'utilisation de Fer injectable.

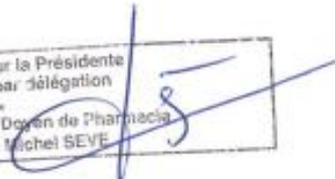
Cette étude en « vraie vie » permet d'avoir une vision transversale et exhaustive sur le recours au fer injectable dans les services d'hospitalisation complète d'un centre hospitalier universitaire français. Le coût unitaire d'achat ne peut donc être le seul critère de référencement entre deux spécialités pharmaceutiques similaires et pose en fond la question de la détermination des prix de remboursement des médicaments fixés au niveau national. Cette étude apporte des éléments de réponses concernant la place du fer injectable au sein d'un livret thérapeutique hospitalier et propose des pistes d'améliorations de son bon usage. Le pharmacien hospitalier, par sa formation spécifique et son expertise sur les sciences du médicament, est le professionnel de santé le mieux armé pour coordonner ce travail d'évaluation. Au vu de la complexité et de la transversalité que représente l'évaluation de l'usage d'un médicament et afin de garantir la pertinence et le consensus des réponses apportées, il apparaît nécessaire de renforcer au sein d'un établissement la collaboration entre pharmaciens, prescripteurs et biologistes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 08/06/2018

LE DOYEN

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE



Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Benoit ALLENET



Bibliographies

1. Serraj K, Ismaili Z, Bouhafis K, Lehraiki M, Mecili M, Andrès E. Anémies ferriprives: de la physiopathologie à la clinique? *Médecine Thérapeutique*. 2013;19(1):10–20.
2. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 7 mai 2015;372(19):1832-43.
3. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*. févr 2016;387(10021):907-16.
4. DGOS, Ministère des affaires sociales et de la santé. Instruction n°DGOS/PF2/R3/DGS/PP2/2014/32 du 24 janvier 2014. [Internet]. 2014 [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2014/01/cir_37878.pdf
5. Bauduer F. Anémie par troubles du métabolisme du fer.pdf. *EMC - Hématologie*. 2009;
6. Brissot P. Métabolisme du fer. *Endocrinol-Nutr*. oct 2015;12(4).
7. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/43-metabolisme-du-fer-chez-lhomme>
8. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 1 oct 2002;110(7):1037-44.
9. Weiss G. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med*. 2005;352:13.
10. Bauduer F. Anémies inflammatoires et anémies des maladies chroniques. *Encycl Méd Chir*. 1999;
11. Anaemias WSG on N, Organization WH. Nutritional anaemias : report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967]. 1968 [cité 30 mai 2018]; Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/40707>
12. HAS. HAS - Rapport d'évaluation - Choix des examens du métabolisme du fer.pdf. HAS; 2011.
13. Dieusaert P. ANALYSES MEDICALES. 5ème édition. Maloine; 2009. (Guides pratiques médicaux).
14. Blondé-Cynober F. Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine dans le diagnostic biologique précoce du déficit martial chez les patients âgés hospitalisés. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2010;68(5):569-75.
15. Gavazzi G. Iron metabolism: pathophysiology and biomarkers in elderly population. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. juin 2014;(S2):5–10.
16. Klein E. Erythropoïétine : Quand la prescrire ? Pourquoi et comment la doser ? *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009;67(5):505-215.

17. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615–624.
18. Institut de veille sanitaire. Étude nationale nutrition santé ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères 76 du Programme national nutrition santé (PNNS). INVS; 2007.
19. Weijmer MC. Preliminary report furunculosis and hypoferraemia. *Lancet*. (336):464-6.
20. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Gkegkes I, Falagas ME. Iron deficiency and susceptibility to infections: evaluation of the clinical evidence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2013;32(10):1253-8.
21. Bourgarit-Durand A. Anémie ferriprives et ou inflammatoire. *Rev Médecine Interne*. 26 avr 2014;A22-3.
22. Brunet P, Faure V, Burtey S, Sichez H, Berland Y. Anémie de l'insuffisance rénale chronique. *EMC - Néphrologie*. janv 2006;1(1):1-12.
23. Rottembourg J. Utilisation des dérivés injectables du fer au cours de la maladie rénale chronique intérêt, limites et conseils de bon usage. *Néphrologie Thérapeutique*. 2015;
24. Aksan A, Işık H, Radeke HH, Dignass A, Stein J. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2017;45(10):1303-18.
25. Nielsen O, Soendergaard C, Vikner M, Weiss G. Rational Management of Iron-Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 13 janv 2018;10(1):82.
26. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases#: *Inflamm Bowel Dis*. déc 2007;13(12):1545-53.
27. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(3):62.
28. Pizzi LT, Weston CM, Goldfarb NI, Moretti D, Cobb N, Howell JB, et al. Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease: *Inflamm Bowel Dis*. janv 2006;12(1):47-52.
29. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 1 mars 2015;36(11):657-68.
30. Borgeaud M, Perrier A. Carence en fer : une nouvelle cible thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-535/Carence-en-fer-une-nouvelle-cible-therapeutique-dans-l-insuffisance-cardiaque>

31. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, Lasocki S, Zambrowski J-J, Mebazaa A, et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart*. 15 sept 2014;100(18):1414-20.
32. Klip IJT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J*. avr 2013;165(4):575-582.e3.
33. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron Deficiency Predicts Impaired Exercise Capacity in Patients With Systolic Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. nov 2011;17(11):899-906.
34. Comín-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. oct 2013;15(10):1164-72.
35. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. nov 2015;12(11):659-69.
36. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med*. avr 2004;116(7):11-26.
37. Hedenus M, Birgegård G. The role of iron supplementation during epoietin treatment for cancer-related anemia. *Med Oncol*. mars 2009;26(1):105-15.
38. Naoum FA. Iron deficiency in cancer patients. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. oct 2016;38(4):325-30.
39. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia: Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol*. févr 2014;89(2):203-12.
40. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of Cancer-Related Fatigue. *The Oncologist*. 1 mai 2007;12(suppl_1):22-34.
41. Lyman GH, Berndt ER, Kallich JD, Erder MH, Crown WH, Long SR, et al. The Economic Burden of Anemia in Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Value Health*. mars 2005;8(2):149-56.
42. Luporsi E, Mahi L, Morre C, Wernli J, de Pouvourville G, Bugat R. Evaluation of cost savings with ferric carboxymaltose in anemia treatment through its impact on erythropoiesis-stimulating agents and blood transfusion: French healthcare payer perspective. *J Med Econ*. janv 2012;15(2):225-32.
43. Netgen. L'anémie du sujet âgé : une pathologie fréquente à ne pas banaliser [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 25 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-270/L-anemie-du-sujet-age-une-pathologie-frequente-a-ne-pas-banaliser>
44. Izaks GJ. The Definition of Anemia in Older Persons. *JAMA*. 12 mai 1999;281(18):1714.

45. Culleton BF. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*. 15 mai 2006;107(10):3841-6.
46. Ruivard M. Anémie ferriprive chez l'adulte : diagnostic et traitement. *Nutr Clin Métabolisme*. 13 mars 2017;(31):104-6.
47. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. mai 2011;40(3):185-200.
48. Calop J, Limat S. *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. 4ème édition. ELSEVIER MASSON;
49. Arlet J-B, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Supplémentation en fer : indications, limites et modalités. *Rev Médecine Interne*. janv 2013;34(1):26-31.
50. Schrier S. Treatment of iron deficiency anemia in adults [Internet]. UptoDate. 2018 [cité 30 avr 2018]. Disponible sur: www.uptodate.com
51. Lee T, Clavel T, Smirnov K, Schmidt A, Lagkouvardos I, Walker A, et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut*. mai 2017;66(5):863-71.
52. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology*. 1 déc 2016;2016(1):57-66.
53. Recommandation de bonne pratique - Transfusion de globules rouges homologues. HAS; 2014.
54. Hirano K. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 1 mai 2001;84(3):188F - 193.
55. Hod EA, Brittenham GM, Billote GB, Francis RO, Ginzburg YZ, Hendrickson JE, et al. Transfusion of human volunteers with older, stored red blood cells produces extravascular hemolysis and circulating non-transferrin-bound iron. *Blood*. 15 déc 2011;118(25):6675-82.
56. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):201–213.
57. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt K-U, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. janv 2016;89(1):28-39.
58. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. nov 2008;52(5):897-906.
59. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafter U, Gafter-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. nov 2016;68(5):677-90.

60. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegard G, Danese S, Gisbert JP, et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 1 mars 2015;9(3):211-22.
61. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 juill 2016;37(27):2129-200.
62. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436–2448.
63. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Somerfield MR, Temin S. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2010;6(6):5.
64. Aapro M. ESMO - Guidelines - Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: *Ann Oncol* [Internet]. 2018 [cité 14 mai 2018]; Disponible sur: http://fdslive.oup.com/www.oup.com/pdf/production_in_progress.pdf
65. ABDESSELEM LB. AFFOS - 2016 - Anémie et cancer [Internet]. <http://www.afsos.org>. [cité 14 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2012/03/anemie-version-16-12-2016.pdf>
66. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. sept 2005;34(5):513.
67. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol*. déc 2008;87(12):949-59.
68. Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cité 13 mai 2018]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004736.pub3>
69. Broche D-E, Gay C, Armand-Branger S, Grangeasse L, Terzibachian J-J. Anémies sévères du post-partum immédiat. *Pratique clinique et intérêt du fer par voie intraveineuse. Gynécologie Obstétrique Fertil*. juill 2004;32(7-8):613-9.
70. Rapport annuel groupe GALENICA 2016 [Internet]. Groupe GALENICA; 2016 [cité 18 avr 2018]. Disponible sur: http://www.viforpharma.com/~media/Files/V/Vifor-Pharma/documents/fr/investors/corporate-reports/2016/Gal_GB_16_Kurzfassung_FR.pdf
71. GALENICA, Soren T. En mode croissance [Internet]. Assemblée générale Galenica SA, 28 avril 2016; [cité 18 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.viforpharma.com/~media/Files/V/Vifor-Pharma/documents/fr/investors/agm/2016/20160428-fr-st-expos-ag.pdf>

72. Ministère des affaires sociales et de la santé. Instruction DGOS/PF2/R3/DGS/PP2 n° 2014-32 du 24 février 2014 relative aux modalités d'utilisation des spécialités à base de fer injectable. janv 24, 2014.
73. SFPC. Référentiel - SFPC - Référentiel pharmacie hospitalière [Internet]. SFPC; 2010. Disponible sur: <http://sfpc.eu/fr/>
74. Code de la santé publique - Article R5126-48. Code de la santé publique.
75. Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 2000-1316 déc 26, 2000.
76. Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology: The available intravenous iron formulations. *Hemodial Int.* avr 2017;21:S83-92.
77. HAS. HAS - Commission de transparence - Ferristat. 2011.
78. HAS - Commission de transparence Fer carboxymaltose - Ferinject - juin 2010. 2010.
79. Auerbach M, Ballard H. Clinical Use of Intravenous Iron: Administration, Efficacy, and Safety. *Hematology.* 1 déc 2010;2010(1):338-47.
80. Lasocki Sgismond. Carence martiale en réanimation diagnostic et traitement. *Anesth Réanimation.* 2015;1(4):318-316.
81. Marx J. Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element. *Best Pract Res Clin Haematol.* juin 2002;15(2):411-26.
82. Code de la santé publique - Article R5143-5-2 | Legifrance [Internet]. [cité 30 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006800395>
83. ANSM. Fer saccharose - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213258.htm>
84. ANSM. HAS - Commission de transparence - Venofer [Internet]. 2005 [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032412.pdf>
85. Universalis E. COLLOÏDES [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 28 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/colloides/>
86. Système - Acadpharm [Internet]. [cité 28 avr 2018]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Syst%C3%A8me>
87. Danielson BG. Structure, Chemistry, and Pharmacokinetics of Intravenous Iron Agents. *J Am Soc Nephrol.* 12 janv 2004;15(suppl 2):S93-8.
88. Heath CW, Strauss MB, Castle WB. QUANTITATIVE ASPECTS OF IRON DEFICIENCY IN HYPOCHROMIC ANEMIA. *J Clin Invest.* nov 1932;11(6):1293-312.

89. Macdougall IC. EVOLUTION OF IV IRON COMPOUNDS OVER THE LAST CENTURY. *J Ren Care.* déc 2009;35:8-13.
90. Geisser P, Burckhardt S. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations. *Pharmaceutics.* 4 janv 2011;3(1):12-33.
91. Jahn MR, Andreasen HB, Fütterer S, Nawroth T, Schünemann V, Kolb U, et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer®), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm.* août 2011;78(3):480-91.
92. Evans RW, Rafique R, Zarea A, Rapisarda C, Cammack R, Evans PJ, et al. Nature of non-transferrin-bound iron: studies on iron citrate complexes and thalassemic sera. *JBIC J Biol Inorg Chem.* 29 nov 2007;13(1):57-74.
93. European Medicines Agency - Medicines under additional monitoring - List of medicines under additional monitoring [Internet]. [cité 2 juin 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852
94. ANSM - Fer Carboxymaltose - Résumé des caractéristique du produit [Internet]. [cité 30 mai 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60960624&typedoc=R&ref=R0257944.htm>
95. Schaefer B, Würtinger P, Finkenstedt A, Braithwaite V, Viveiros A, Effenberger M, et al. Choice of High-Dose Intravenous Iron Preparation Determines Hypophosphatemia Risk. Pantopoulos K, éditeur. *PLOS ONE.* 1 déc 2016;11(12):e0167146.
96. Hardy S, Vandemergel X. Intravenous Iron Administration and Hypophosphatemia in Clinical Practice. *Int J Rheumatol.* 2015;2015:1-6.
97. Fierz YC. Severe and prolonged hypophosphatemia after intravenous iron administration in a malnourished patient. *EJCN.* 2014;3.
98. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGICor, a Randomized Controlled Trial on Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* sept 2011;141(3):846-853.e2.
99. Vonesch M-A. Etude de l'usage du fer injectable en établissement de santé et de son impact en terme d'économie hospitalière. *Annales Pharmaceutiques Française.* EMC-Elsevier Masson. nov 2015;
100. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Buerkert J, Hamerski D, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant.* 1 avr 2014;29(4):833-42.
101. Steinmetz T, Tschechne B, Harlin O, Klement B, Franzem M, Wamhoff J, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol.* févr 2013;24(2):475-82.

ANNEXE

Annexe 1 – Procédure de gestion de la carence martiale au CHU Grenoble Alpes – V1 2018

	DEPISTAGE DE L'ANEMIE PAR CARENCE MARTIALE ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	
	Date de diffusion : Version : 1 Nombre de pages :	Rédigé par : Arnaud TANTY Vérifié par : Approuvé par :
I. OBJET		
<p>Cette procédure vise à améliorer la prise en charge de la carence martiale au sein du CHUGA et fait suite à l'audit interne réalisé entre décembre 2016 et janvier 2017 et portant sur les pratiques d'utilisation du fer injectable au sein du CHUGA. La carence martiale est fréquente au sein de la population des patients hospitalisés et sa prise en charge est un enjeu thérapeutique majeur.</p>		
II. CHAMP D'APPLICATION		
<p><i>Ce document s'adresse à tous les services d'hospitalisation du CHU Grenoble Alpes en médecine, chirurgie et obstétrique. Ne sont pas concernés par cette procédure les services d'hospitalisation de jour, pédiatrie et SSR.</i></p>		
III. DEFINITIONS		
<p>La carence martiale est la principale carence alimentaire dans le monde(1). Elle touche aussi bien les pays en voie de développement que les pays industrialisés mais avec des étiologies très différentes(1,2). Celle-ci va être responsable d'anémie par carence martiale aux conséquences délétères et venant aggraver le pronostic en termes de morbidité et de mortalité de nombreuses pathologies chroniques(1-3). La détection précoce et la prise en charge rapide de la carence martiale est un enjeu majeur car détectée rapidement, sa correction est relativement simple et améliore le pronostic de très nombreuses situations cliniques.</p>		
Carence martiale absolue - CMA		
<p>La CMA survient lorsque les réserves totales de fer de l'organisme sont faibles ou épuisées. Il n'existe alors plus assez de fer pour assurer l'érythropoïèse.</p>		
Carence martiale fonctionnelle - CMF		
<p>La CMF se caractérise par une moelle osseuse incapable de mobiliser le fer stocké dans l'organisme pour assurer une érythropoïèse efficace et ce malgré des réserves martiales normales voire augmentées. Cette carence martiale spécifique survient lors d'une stimulation inflammatoire prolongée. Cette stimulation va être responsable de la synthèse par le foie d'une hormone, l'hepcidine qui va venir réprimer la mobilisation des réserves en fer de l'organisme ainsi que son absorption au niveau digestif. La carence martiale fonctionnelle est associée à la carence martiale des maladies chroniques et plus généralement lors d'un contexte inflammatoire.</p>		
Carence martiale mixte - CMM		
<p>Elle correspond à l'étiologie complexe de carence martiale cumulant les deux causes précédentes.</p>		
<small>GESTION LA CARENCE MARTIALE</small>		<small>1/7</small>

IV. MISE EN ŒUVRE

L'audit interne pratiqué a permis de déterminer des populations de patients spécifiques devant faire rechercher une carence martiale.

A. DEPISTAGE DES PATIENTS A RISQUE DE CARENCE MARTIALE

Population cible

Devra être pratiqué un bilan martial systématique chez tous les patients à risque de carence martiale :

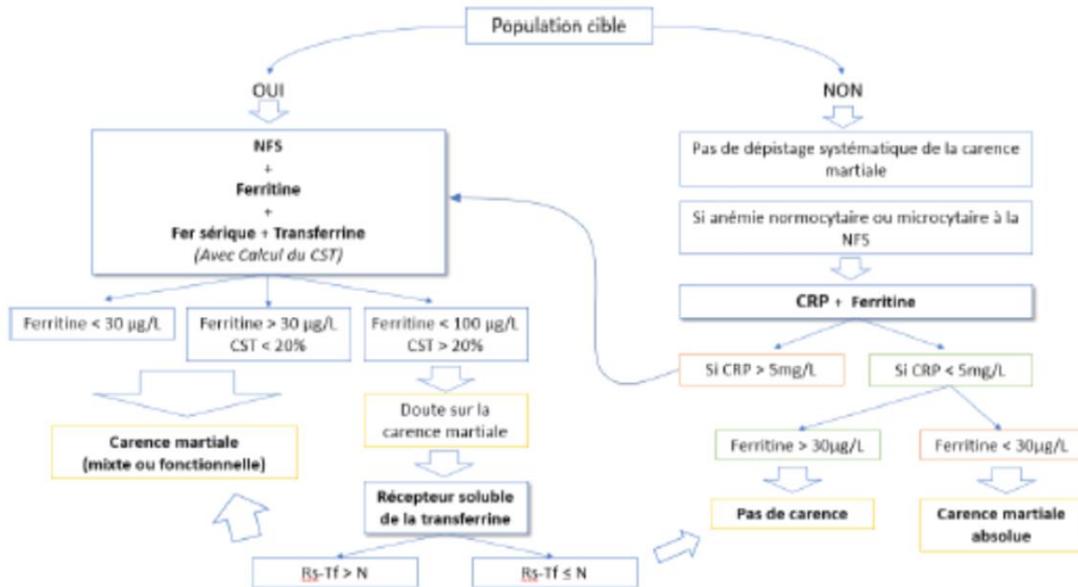
Population à risque de carence martiale devant être dépisté

- Patients de plus de 65 ans
- Patients souffrant de cancer
- Patients insuffisants rénaux chroniques
- Patients présentant une pathologie cardiaque suivante :
 - o Insuffisance cardiaque
 - o Cardiopathie ischémique
- Patients bénéficiant d'un traitement par :
 - o Anticoagulant
 - et / ou
 - o Antiagrégant plaquettaire
- Patients souffrant de pathologie chronique ayant une tendance inflammatoire :
 - o Rhumatismes inflammatoires
 - o Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI)
 - o Infection chronique ou de longue durée (tuberculose, VIH, VHC, infections parasitaires...)
- Tout patient présentant une microcytose à la NFS



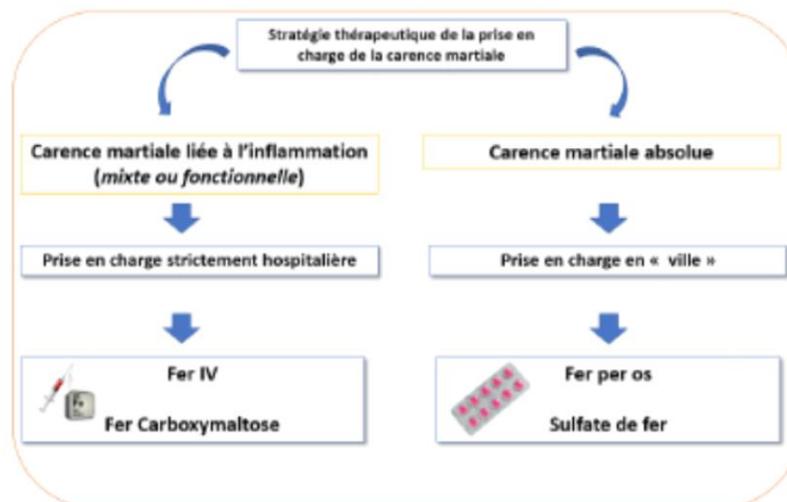
Bilan biologique

La stratégie de bilan martial recommandée ci-dessous reprend les recommandations émises par l'HAS(4).



B. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La recherche et la correction de la cause d'une carence martiale est le seul moyen de s'assurer de la correction à long terme des réserves martiales après supplémentation.



PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA CARENCE MARTIALE ABSOLUE

En cas de carence martiale absolue ou d'anémie par carence martiale absolue bien tolérée, le traitement de première intention est la supplémentation martiale per os (5). Il n'y a pas d'intérêt, en l'absence de contre-indication absolue aux sels de fer oraux, à prescrire une supplémentation martiale intra-veineuse.

Molécules utilisables en ville

- Tardyferon® 80mg (Sulfate ferreux)
- Ascofer® 33mg (Ascorbate ferreux)
- Fumafer® 66mg (Fumarate ferreux)
- Inofer® 100mg (Succinate ferreux + acide succinique)

Contre-indications

- Surcharge martiale, en particulier anémie normo ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire, anémie par insuffisance médullaire
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Antécédent d'intolérance digestive majeure à la prise de la substance active
- Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

Posologie

Pour chaque spécialité, se référer aux RCP des produits pour des informations exhaustives

- Adulte et enfant de plus de 10 ans : l'apport devra être compris entre 100 et 200 mg d'équivalent fer base (à adapter selon chaque spécialité)

Le temps nécessaire à la reconstitution des réserves de fer met plusieurs mois. La prescription devra être poursuivie après l'hospitalisation pour une durée totale d'au moins 3 mois. Un contrôle du bilan martial devra être réalisé également à 3 mois pour évaluer l'efficacité biologique du traitement.

Conseils à donner aux patients

- Le traitement peut être fréquemment responsable d'intolérance digestive bénigne à type de ballonnement, constipation. Les spécialités orales de fer colorent les sels en noir. Ce signe ne doit pas inquiéter le patient et le conduire à arrêter le traitement.
- Le traitement de fer devra être pris à distance des repas et de tout autre médicament.
- En cas d'intolérance digestive, les comprimés pourront être pris pendant les repas mais cela aura pour conséquence la diminution de l'absorption en fer et allongera le temps nécessaire à la restauration des réserves martiales.

**EN CAS D'ECHEC OU D'INTOLERANCE AU TRAITEMENT PER OS ET APRES
REEVALUATION DU BESOIN EN FER, LE TRAITEMENT PAR FER INJECTABLE DEVRA
ETRE ENVISAGE**

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA CARENCE MARTIALE LIEE A L'INFLAMMATION ET AUX MALADIES CHRONIQUES

Le contexte inflammatoire expliquant une carence martiale fonctionnelle est responsable de la limitation de recours au fer per os (7). En effet, l'état inflammatoire est responsable d'une diminution importante de l'absorption du fer au niveau digestif. Dans ces situations, le recours au fer injectable est la solution thérapeutique la plus adaptée et ayant démontré son efficacité pour garantir une restauration des réserves martiales du patient.

Molécule utilisable au CHU

Fer carboxymaltose 50mg/ml (flacon de 500mg ou 1000mg) - Ferinject®

Contre-indications

- Hypersensibilité grave connue à tout autre fer administré par voie parentérale.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Anémie non liée à une carence martiale, par ex. autre anémie microcytaire.
- Signes de surcharge martiale ou troubles d'utilisation du fer.

Posologie

La posologie de fer carboxymaltose est fonction de l'hémoglobine de base du patient et de son poids corporel (8).

DOSE TOTALE A ADMINISTRER

Hémoglobine <i>g/dl</i>	Poids corporel du patient		
	< 35 kg	De 35 à <70kg	≥ 70kg
< 10	500mg	1500mg	2000mg
De 10 à 14	500mg	1000mg	1500mg
≥ 14	500mg	500mg	500mg

Prescription

- Ne pas dépasser 1000 mg par injection et par semaine.
- Pour des posologies nécessaires supérieures à 1000 mg, prescrire immédiatement à J+7 le complément de dose à administrer.

Préparation de la solution de fer carboxymaltose

- Avant utilisation, il est nécessaire d'inspecter visuellement les flacons et d'utiliser uniquement ceux qui contiennent une solution homogène sans dépôt.

Le fer carboxymaltose devra être dilué exclusivement dans une solution stérile de NaCl à 0.9%.

Pour des raisons de stabilité, les dilutions à des concentrations inférieures à 2 mg/ml de fer ne sont pas autorisées. En cas de non-respect, un risque de toxicité accru par relargage de fer libre est possible lors de l'injection.

<i>Dose de fer injectée</i>	<i>Volume de dilution dans le NaCl 0.9% maximal</i>	<i>Temps de perfusion MINIMUM</i>
≥ 200 à 500 mg	100 ml	15 min
≥ 500 à 1000 mg	250 ml	

Administration

- Le fer carboxymaltose - Ferinject® ne doit être administré que par perfusion intraveineuse.
- Il est nécessaire de s'assurer du bon positionnement préalable de l'aiguille avant de commencer la perfusion pour limiter tout risque d'extravasation et de tatouage par la solution de fer.
- Le fer carboxymaltose - Ferinject® doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation.

ARRETER IMMEDIATEMENT LE TRAITEMENT et solliciter un médecin en cas de manifestations d'hypersensibilité ou d'intolérance durant l'administration (urticaire, prurit, dyspnée, respiration sifflante, gonflement des lèvres, de la langue, de la gorge ou du corps).

Surveillance



Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de Ferinject®.

Cette surveillance sera renouvelée pour chaque nouvelle injection. La bonne tolérance aux injections précédentes n'exclue pas la survenue d'incidents ultérieurs

V. REFERENCES

1. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 7 mai 2015;372(19):1832-43.
2. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*. févr 2016;387(10021):907-16.
3. Weiss G. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med*. 2005;352:13.
4. HAS. HAS - Rapport d'évaluation - Choix des examens du métabolisme du fer.pdf. HAS; 2011.
5. Ruivard M. Anémie feriprive chez l'adulte : diagnostic et traitement. *Nutr Clin Métabolisme*. mai 2017;31(2):104-6.
6. ANSM. RCP - Tardyferon 80mg [Internet]. 2015 [cité 2 juin 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0272040.htm>
7. Arlet J-B, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Supplémentation en fer : indications, limites et modalités. *Rev Médecine Interne*. janv 2013;34(1):26-31.
8. ANSM - Fer Carboxymaltose - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 30 mai 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60960624&typedoc=R.&ref=R0257944.htm>



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :



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



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



De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.



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



Arnaud TANTY

Etude observationnelle rétrospective de pratiques professionnelles liées à l'usage de deux spécialités de fer injectable utilisées dans un centre hospitalier universitaire

RÉSUMÉ :

Contexte : La mise en réserve hospitalière en février 2014 des spécialités de fer injectable a entraîné une augmentation importante des achats de notre institution concernant celles-ci. Deux spécialités de fer injectables y sont référencées : le fer saccharose et le fer carboxymaltose. Les indications, modalités d'usage et coût d'acquisition étant très différents, une étude a été effectuée pour évaluer les pratiques d'utilisation des fers injectables au sein de notre établissement.

Méthode : Une synthèse de la littérature concernant la carence martiale et la place du fer injectable a été réalisée pour construire cette étude transversale observationnelle rétrospective. Cette étude a été menée de décembre 2016 à janvier 2017 sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une prescription de fer injectable au sein de notre établissement.

Résultats : 305 patients ont été inclus, âgés en moyenne de 67.7 ans (+/- 21.8 ans). La durée moyenne de séjour était de 14.8 jours (+/-18.7). Le diagnostic biologique de carence était réalisé selon les recommandations de l'HAS dans 54.8% des cas (n=167). La dose totale moyenne de fer reçue chez les patients pris en charge par fer carboxymaltose était significativement supérieure à celle reçue dans le groupe fer saccharose ($p < 0.01$; $\alpha = 0.05$).

Conclusion : Selon la temporalité fixée par un séjour d'hospitalisation, le recours au fer carboxymaltose semble plus approprié. Des améliorations dans le management du diagnostic biologique et du suivi des patients carencés sont nécessaires et seront engagées. Une nouvelle étude sera intéressante à mener pour analyser l'évolution des pratiques à distance de ces modifications.

MOTS CLÉS : Fer injectable, Fer saccharose, Fer Carboxymaltose, Carence martiale, Anémie

FILIÈRE : Internat – Pharmacie Hospitalière