



HAL
open science

Étude de l'incidence des thromboses du membre supérieur après administration de fer saccharose chez des patients hospitalisés au CHU de Nantes en 2020

Laurène Bernard

► **To cite this version:**

Laurène Bernard. Étude de l'incidence des thromboses du membre supérieur après administration de fer saccharose chez des patients hospitalisés au CHU de Nantes en 2020. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03940808

HAL Id: dumas-03940808

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03940808>

Submitted on 16 Jan 2023

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITE

—

FACULTE DE MEDECINE

—

Année 2022

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Mme Laurène BERNARD, Née le 20 Décembre 1996

—

Présentée et soutenue publiquement le 8 Novembre 2022

—

**Etude de l'incidence des thromboses du membre supérieur après
administration de fer saccharose chez des patients hospitalisés au
CHU de Nantes en 2020**

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel MONTASSIER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Oihan JOUBERT

Composition du jury :

Président de jury : Monsieur le Professeur Emmanuel MONTASSIER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Oihan JOUBERT

Membres du jury : Monsieur le Professeur Yann TOUCHEFEU

Monsieur le Docteur Olivier ESPITIA

Madame le Docteur Gwenaelle VEYRAC

Madame le Docteur Marie GUITTET

Remerciements

Je souhaite remercier les nombreuses personnes qui m'ont soutenue dans ce projet :

Oihan JOUBERT, merci de m'avoir proposé de te rejoindre sur ce projet, de m'avoir encadrée et soutenue tout au long de ces deux années.

Marie GUITTET, merci d'avoir soutenu notre projet et de continuer à le mener à bien avec cette nouvelle étude.

Matilde KARAKACHOFF, merci de nous avoir aidés dans la conception de l'étude et la réalisation des analyses.

Emmanuel MONTASSIER, Yann TOUCHEFEU, Olivier ESPITIA et Gwenaelle VEYRAC, merci d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury.

Ma mère, merci maman d'être toujours là pour moi quand j'en ai besoin, je t'aime.

Mon frère, merci William pour ta complicité, pour tous ces bons moments partagés.

Ma famille, mon père, mes grands-parents, merci d'avoir toujours cru en moi.

Mes ami(e)s, vous êtes indispensables à mon équilibre, merci d'être présents dans ma vie.

Abréviations (Classées par ordre alphabétique)

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CI : Intervalle de Confiance

CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine

DS : Déviation Standard

EI : Ecart interquartile

EDVMS : Echographie Doppler Veineux des Membres Supérieurs

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

IPP : Identifiant Permanent du Patient

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IV : IntraVeineux

MICI : Maladie inflammatoire Chronique de l'Intestin

OR : Odds Ratio

PICC-line : Peripherally Inserted Central Catheter Line

RR : Risque Relatif

TVMS : Thrombose Veineuse du Membre Supérieur

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

TVS : Thrombose Veineuse Superficielle

VPP : Valeur Prédictive Positive

Index

Figures

Figure 1 : Diagramme de flux de sélection des patients

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population générale et comparaison des caractéristiques entre les patients avec suspicion de thrombose et les patients sans suspicion de thrombose

Tableau 2 : Comparaison des paramètres d'administration du fer saccharose entre les patients avec suspicion de thrombose et les patients sans suspicion de thrombose

Tableau 3 : Résultats de l'analyse uni et multivariée en régression logistique

Table des matières

Remerciements	3
Abréviations (Classées par ordre alphabétique).....	4
Index.....	5
Table des matières	6
Introduction	7
La régulation du fer	7
La carence martiale – les causes.....	8
La carence martiale – le diagnostic	8
Le traitement par fer oral	9
Les indications du fer injectable.....	9
Les différentes formes de fer injectable	11
Le profil de tolérance du fer injectable.....	12
La thrombose– facteurs favorisants	13
La thrombose – signes cliniques / diagnostic / traitement.....	13
L’objectif principal	15
Les objectifs secondaires	15
Matériels et méthodes.....	16
Le schéma d’étude	16
La population étudiée	16
Les critères d’inclusion et d’exclusion	16
Le recueil et le traitement des données.....	16
Les autorisations	17
Les statistiques.....	18
Résultats	19
Sélection de la population.....	19
Critère de jugement principal	21
Critères de jugement secondaire.....	22
Discussion :	27
L’interprétation des résultats	27
Les limites de l’étude.....	27
La comparaison avec la littérature.....	29
Les perspectives.....	29
Conclusion :	31
Bibliographie :.....	32
Annexes :.....	36

Introduction

L'anémie par carence martiale ou anémie ferriprive est la première cause d'anémie et touche 1.2 milliards de personnes dans le monde. La carence martiale sans anémie associée en toucherait le double (1).

Le fer est un composant essentiel de l'hémoglobine, il participe au transport de l'oxygène et intervient comme catalyseurs de nombreuses réactions enzymatiques. Une anémie ferriprive survient lorsque le stock de fer est insuffisant pour assurer une synthèse normale des globules rouges.

La régulation du fer

Les apports en fer se font uniquement par l'alimentation, sous forme de fer héminique (dans la viande et le poisson) et de fer non héminique (dans les aliments d'origine végétale).

Le fer est absorbé au niveau du duodénum. Le fer ferreux Fe^{2+} est réduit dans la lumière intestinale par une réductase en fer ferrique Fe^{3+} avant d'être absorbé au pôle apical des entérocytes par le transporteur DMT1 (Divalent Metal Transporter 1). Le fer est ensuite stocké au sein des entérocytes par l'intermédiaire de la ferritine.

En cas de besoin en fer, le fer est ensuite relargué dans la circulation sanguine par la ferroportine située à la membrane apico-basale des entérocytes. Le Fe^{3+} est ensuite véhiculé dans le plasma associé à la transferrine et internalisé dans les cellules par interaction avec des récepteurs membranaires spécifiques. La majorité du fer plasmatique est utilisée pour la synthèse d'hémoglobine dans les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse ou stocké au sein des hépatocytes (2).

Le fer de l'hémoglobine est également recyclé après dégradation des globules rouges sénescents par les macrophages. Le stockage et la distribution du fer sont finement régulés, en raison du risque de toxicité tissulaire et de la formation possible de dérivés réactifs de l'oxygène. L'hepcidine, un peptide produit par le foie, joue un rôle clé dans l'homéostasie du fer. L'hepcidine se fixe aux ferroportines des entérocytes, des hépatocytes et des macrophages qui sont ensuite internalisées et dégradées, ce qui entraîne une séquestration du fer intracellulaire. Le taux d'hepcidine s'élève dans l'inflammation chronique et est à l'origine d'une carence martiale fonctionnelle (3).

On distingue la carence martiale absolue qui correspond à un faible stock en fer et la carence martiale fonctionnelle qui correspond à un stock en fer correct mais non disponible, soit une séquestration du fer.

La carence martiale – les causes

Il existe de nombreuses étiologies de carence martiale et il est important d'en identifier la cause pour pouvoir la traiter. La carence martiale est liée à une balance en fer négative. Cela peut être lié à une augmentation physiologique des besoins en fer (enfants, adolescents, femmes enceintes...); à un défaut d'apports (en cas de régime végétarien ou végan); à un défaut d'absorption (chirurgie bariatrique, maladie cœliaque, gastrite, infection à *Helicobacter Pilory*, prise d'IPP (inhibiteur de la pompe à protons)) ou à une perte sanguine chronique (menstruations abondantes, ulcère gastrique, tumeur digestive, angiodyplasies, parasitose, prise d'antiagrégants plaquettaires, dons de sang répétés) (3,4). Il existe également des causes multifactorielles, avec une part inflammatoire, notamment l'insuffisance rénale chronique et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

La carence martiale – le diagnostic

Les symptômes de la carence martiale sont le plus souvent peu spécifiques et tardifs.

L'anémie est définie par une hémoglobinémie inférieure à 12g/dL chez les femmes, 13g/dL chez l'homme et 11g/dL chez la femme enceinte. L'anémie ferriprive est généralement microcytaire, arégénérative et hypochrome (5).

Concernant le bilan martial : le dosage du fer sérique n'est pas utilisé seul car très variable ; le dosage de la capacité totale de fixation de la transferrine non plus car peu sensible et variable avec l'inflammation ; et le dosage des récepteurs solubles à la transferrine non plus car peu spécifique.

Le taux de ferritine est le reflet du stock en fer et son dosage est donc l'examen de première intention dans le diagnostic biologique de la carence martiale. La transcription de l'ARNm de la ferritine est régulée par l'inflammation, avec une hausse de transcription et donc de la ferritinémie en cas d'inflammation (3).

Le seuil inférieur de ferritinémie définissant une carence martiale n'est pas consensuel.

Hors inflammation, le seuil de 30ng/mL est habituellement utilisé pour parler d'une carence martiale absolue. Pour une ferritinémie entre 30 et 100 ng/mL, le diagnostic de carence martiale reste possible (6).

En cas d'inflammation (Protéine C Réactive (CRP) supérieure à 5mg/L), il convient de doser le coefficient de saturation de la transferrine (dont le taux est indépendant de l'inflammation) qui correspond au rapport du fer sérique sur la capacité totale de fixation de la transferrine. Le diagnostic de carence martiale absolue se base alors sur une ferritinémie inférieure à

100ng/mL associée à un CST inférieur à 20%. En cas de ferritinémie entre 100 et 300ng/mL et de CST inférieur à 20%, on parlera de carence martiale fonctionnelle (3).

Le traitement par fer oral

Les mesures hygiéno-diététiques pour restaurer le stock de fer sont importantes à mettre en place : il est conseillé de consommer de façon suffisante des aliments riches en fer (en particulier la viande) et de limiter les aliments qui réduisent son absorption (thé et café). Il est également conseillé de limiter la prise d'IPP (7). Ces mesures restent cependant le plus souvent insuffisantes.

Le traitement de première intention d'une carence martiale est la supplémentation en fer par voie orale en raison de son moindre coût et de la facilité d'administration. Les doses journalières généralement utilisées sont de 100 à 200 mg de fer élément en plusieurs prises (3).

Il existe différentes formulations (ferrique ou ferreux, sous forme de gluconate, fumarate et sulfate de fer) et différentes posologies de fer oral.

Des effets indésirables digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, constipation, surviennent dans 30 à 70% des cas (8). Le fer oral est également à l'origine de lésions au niveau des muqueuses gastrointestinales avec un risque de gastrite et d'œsophagite par dépôt de fer intramuqueux (9). Le fer jouerait également un rôle dans le microbiote intestinal avec un risque de déséquilibre et d'inflammation intestinale (7,8).

La diminution de la dose journalière de fer oral, au détriment d'une posologie efficace, et la prise du fer au cours des repas peuvent améliorer les effets indésirables digestifs. Cependant, ces derniers restent à l'origine d'une mauvaise compliance avec de fréquents arrêts du traitement oral.

Les indications du fer injectable

La supplémentation martiale intraveineuse est non seulement une alternative en cas de mauvaise tolérance ou de non réponse au traitement per os mais également indiquée en première intention dans certaines pathologies. Elle permet une restauration plus rapide des réserves en fer et donc du taux d'hémoglobine, avec un meilleur profil de tolérance digestive (10).

Ceci est particulièrement intéressant chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, d'insuffisance rénale chronique, de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, de pertes sanguines importantes lors d'un accouchement ou d'une chirurgie.

Dans l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection altérée, la supplémentation martiale est indiquée en cas de carence martiale absolue (ferritinémie < 15ng/ml) ou de carence martiale relative (ferritinémie < 100ng/mL et CST < 20%), avec ou sans anémie associée. L'étude FAIR-HF a montré un bénéfice de la supplémentation par fer carboxymaltose sur la qualité de vie et les capacités fonctionnelles (11). Ce bénéfice a été confirmé par l'étude CONFIRM-HF avec également une amélioration des symptômes et une diminution des ré-hospitalisations (12). Le bénéfice sur la qualité de vie a également été démontré au décours d'un épisode d'insuffisance cardiaque aigue dans l'étude AFFIRM-AHF (13,14).

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la carence est liée à un défaut d'absorption du fer, une inflammation chronique avec un défaut d'excrétion de l'hepcidine, la prise d'érythropoïétine et des pertes sanguines chroniques (en cas de dialyse). La carence martiale est définie par un CST inférieur à 20% et une ferritinémie inférieure à 100ng/mL chez les non dialysés et 200ng/mL chez les dialysés. Les recommandations préconisent une supplémentation IV chez les patients dialysés, mais également chez les non dialysés avec un bénéfice sur le maintien du taux d'hémoglobine et le report de l'introduction d'agents stimulants l'érythropoïèse (15,16).

Chez les patients avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, la supplémentation orale n'est pas indiquée en raison de la mauvaise absorption et du risque d'aggravation de l'inflammation intestinale. Avec la supplémentation IV, les études montrent une amélioration du taux d'hémoglobine et une amélioration de la qualité de vie avec une diminution des hospitalisations (17).

La supplémentation IV a également une indication dans le contexte péri-opératoire avec un risque de saignement. Les études montrent une diminution du nombre de transfusion après fer injectable en postopératoire, mais également en préopératoire (18,19).

Concernant la grossesse, les études montrent une corrélation entre la carence martiale et des anomalies cérébrales et neurodéveloppementales. La supplémentation per os est moins bien tolérée que dans la population générale et la supplémentation IV a montré une amélioration de la qualité de vie et du taux d'hémoglobine, sans tératogénicité (6).

Les différentes formes de fer injectable

Il existe différentes formulations de fer injectables (20).

Les premières formulations, sous forme de colloïdes d'oxyde de fer et de colloïdes d'hydroxyde de fer, permettaient une recharge martiale à dose plus importante en une seule administration. Cependant de nombreux effets secondaires (nausées, paresthésies et hypotension artérielle), en lien avec la précipitation des protéines plasmatiques, ont été rapportés.

Dans les années 50, de nouvelles préparations sous forme d'oxyde de fer glucosé (fer saccharose, gluconate de sodium ferrique et fer dextran de bas poids moléculaire) sont apparues avec un meilleur profil de tolérance mais des doses administrées plus faibles.

Les dernières générations (carboxymaltose ferrique, fer isomaltoside 1000 et ferrumoxytol) combinent une meilleure tolérance et une posologie plus élevée (21).

En France, deux préparations de fer injectable sont commercialisées : le complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose ou fer saccharose et le carboxymaltose ferrique. Ils sont tous les deux commercialisés en France par le groupe Vifor Pharma.

Le fer saccharose est commercialisé en France sous le nom commercial de VENOFER® et a plusieurs génériques : Fer Arrow, Fer Mylan, Fer Panpharma et Fer Sandoz. En France, il a l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans le traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique dialysé ou en pré-dialyse si intolérance au fer oral ; dans le traitement de l'anémie aiguë postopératoire en cas de jeûne ; en préopératoire chez les patients inclus dans un don de sang autologue en association avec l'EPO et dans le traitement de l'anémie ferri-prive liée aux MICI si voie orale inadaptée (22).

La dose maximale par administration est de 300mg, en respectant un intervalle de 48 heures entre deux administrations. La dose totale nécessaire est calculée grâce à la formule de Ganzoli : $\text{Poids} \times (\text{Hb cible} - \text{Hb dosée}) \times 2.4 + \text{Réserve en fer}$. L'hémoglobine cible étant de 12g/dL chez la femme et 13g/dL chez l'homme. Les réserves en fer correspondant à 500mg ou 15mg/kg en cas de poids inférieur à 35kg.

Le fer carboxymaltose est commercialisé sous le nom de FERINJECT®. Il est indiqué dans le traitement dans la carence martiale dans le cas où le fer per os n'est pas efficace ou ne peut être utilisé ou en cas de besoin de recharge en fer rapide (23).

La dose maximale par administration est de 1000mg, en respectant un intervalle d'une semaine entre deux administrations. La dose totale nécessaire est évaluée à partir d'abaques basés sur l'hémoglobine cible et le poids.

La commission de transparence de 2015 de la Haute Autorité de Santé (HAS) concluait à l'absence d'amélioration du service médical rendu par le FERINJECT[®], en soulignant cependant l'intérêt des perfusions courtes et peu nombreuses (24). En pratique, le fer saccharose est préféré au fer carboxymaltose pour des raisons économiques.

Le profil de tolérance du fer injectable

Une méta-analyse sur la tolérance du fer injectable (sous ses différentes compositions) a été effectuée en 2015 et analysait 103 études et 10390 patients (25). Cette analyse ne retrouvait pas de surrisque d'évènements indésirables graves, pas de surrisque infectieux, cardiovasculaire ou thromboembolique grave. Le risque d'évènements indésirables digestifs était moindre. A contrario, cela montrait un surrisque d'évènements indésirables neurologiques (RR 1.35 ; 95% CI 1.13-1.61), d'évènements au cours de la perfusion sans que ces évènements ne soient détaillés (RR 2.74 ; 95% CI 2.13-3.53), de troubles hydroélectrolytiques (RR 2.45 ; 95% CI 1.84-3.26), d'atteinte cutanées (RR 1.60 ; 95% CI 1.05-2.45) et d'atteintes musculosquelettiques (RR 3.42 ; 95% CI 2.02-5.79) (25).

Le principal effet secondaire décrit du fer injectable est la réaction au cours de l'administration.

L'effet indésirable grave qui peut se produire est une réaction qui n'est pas d'origine allergique mais liée à l'activation du système du complément. Il existe différents niveaux de gravité et peut se présenter sous forme de flush, d'urticaire, de dyspnée, voire d'hypotension artérielle. En cas de réaction modérée, une nouvelle administration à doses moins élevées pourra être effectuée en raison du phénomène non allergique. Le risque anaphylactique vrai est rare et décrit uniquement pour le fer dextran de pas poids moléculaire, qui n'est plus utilisé (9).

L'autre effet indésirable notable est l'hypophosphatémie après administration de carboxymaltose. Ce dernier entrainerait une augmentation de production de l'iFGF23 (intact Fibroblast Growth Factor 23), qui réduirait l'absorption rénale du phosphore et donc la phosphatémie. Cette hypophosphatémie est le plus souvent asymptomatique et aucun évènement indésirable grave associé n'a été rapporté. Il convient de surveiller la phosphatémie chez les patients à risque (dénutrition, diabète déséquilibré) après administration répétée de carboxymaltose (26).

Dans notre pratique quotidienne, nous avons pu observer de très nombreux cas de thromboses veineuses au point d'injection après administration de fer saccharose. Cette impression cli-

nique est partagée par plusieurs praticiens de services différents. Cependant, cela n'est pas clairement décrit dans les effets indésirables du fer saccharose. Ce sont ces constatations, jugées trop fréquentes pour ne pas être authentifiées et donc signalées, qui nous ont poussé à mener cette étude.

La thrombose– facteurs favorisants

Les thromboses veineuses localisées au membre supérieur (TVMS) sont de plus en plus fréquentes chez les patients hospitalisés et représentent 10% des thromboses veineuses. Elles sont principalement liées à la présence de matériel endoveineux (voies veineuses périphériques ou centrales, en particulier les PICC-line Peripherally Inserted Central Catheter Line). Les thromboses sont favorisées par le contexte septique, la présence d'une néoplasie solide active ou d'une hémopathie, l'imprégnation oestrogénique (grossesse, pilule contraceptive, procréation médicalement assistée), l'insuffisance rénale, la thrombophilie et les maladies inflammatoires (27).

La thrombose – signes cliniques / diagnostic / traitement

Une TVMS peut se révéler par de nombreuses manifestations cliniques parmi lesquels nous pouvons retrouver : un cordon induré, un érythème, une douleur, un œdème, un dysfonctionnement de la voie veineuse, une fièvre, un syndrome cave supérieur ou une circulation veineuse collatérale dans les thromboses veineuses profondes. Ces signes cliniques ont une faible sensibilité et une faible valeur prédictive positive (VPP) (hormis le cordon induré dans les thromboses veineuses superficielles (TVS) (VPP 85.7%) et le syndrome cave supérieur et la circulation veineuse collatérale dans les thromboses veineuses profondes (TVP) (VPP 100 et 88.9%)) (28).

Le diagnostic se fait actuellement par échographie doppler. La thrombose est définie par l'incompressibilité d'une veine ou l'absence de flux sur au moins 5mm avec une partie du thrombus en contact avec la paroi (28).

Le traitement des TVP est l'anticoagulation curative, pour une durée d'au moins 3 à 6 mois, en fonction de l'étiologie (29). Le traitement des TVS est moins consensuel. Une revue systématique de la littérature a été effectuée en 2015 (30). Les traitements locaux par héparine ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et le traitement oral par AINS sont proposés. Ils réduisent l'intensité des symptômes locaux, sans différence significative entre le traitement local et oral par AINS. Le traitement par application locale de glace n'a pas été étudié. Une

anticoagulation à dose préventive ou curative peut également être introduite en fonction du risque de transformation en TVP. Malgré de nombreuses études, aucune recommandation claire n'a été formulée sur les critères d'introduction d'une anticoagulation, la posologie et la durée du traitement dans la TVS du membre supérieur, contrairement à la TVS du membre inférieur (31-33).

Ces thromboses ont de nombreuses conséquences en termes de morbidités et de coût : l'inconfort voire la douleur du patient, la nécessité d'examen complémentaires, de soins infirmiers, la prolongation d'une hospitalisation, le risque hémorragique lié à l'anticoagulation, la réduction du capital veineux chez des patients porteurs de maladies chroniques et le coût financier engendré par tout cela.

En comparaison aux thromboses du membre inférieur, les thromboses du membre supérieur se compliquent moins d'embolie pulmonaire (2 à 5%) mais le taux de mortalité est plus élevé (27,34). Ce dernier s'expliquerait par les comorbidités associées et non par les thromboses en elles-mêmes.

L'objectif principal

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la présence des thromboses veineuses du membre supérieur dans les suites de l'administration effective de fer injectable de type fer saccharose.

Le critère d'évaluation sera donc l'incidence des thromboses veineuses du membre supérieur après administration de fer saccharose chez les patients majeurs au CHU de Nantes durant l'année 2020.

Les objectifs secondaires

L'objectif secondaire est la recherche de facteurs favorisant la survenue de ces thromboses.

Le critère de jugement secondaire est l'analyse de l'incidence des thromboses en sous populations (en fonction de l'âge, du sexe, du poids, de la dose administrée, de la vitesse d'administration, de la prise d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant, de la profondeur de l'anémie).

L'autre objectif secondaire est l'évaluation en pratique de la supplémentation martiale en comparant les besoins théoriques et les doses effectivement administrées.

Matériels et méthodes

Le schéma d'étude

Nous avons réalisé une étude non interventionnelle, observationnelle, descriptive, analytique, rétrospective et monocentrique.

La population étudiée

La population étudiée était l'ensemble des patients hospitalisés au CHU de Nantes du 1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020 ayant reçu au moins une dose de fer saccharose, toutes pathologies sous-jacentes confondues.

Les critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été inclus les patients majeurs ayant reçu au moins une dose de fer saccharose sur l'année 2020.

Nous avons exclu les patients mineurs, les patients ne bénéficiant pas du régime de la sécurité sociale, les patients ayant reçu le fer saccharose sur une voie veineuse centrale, les patients hospitalisés en service de chirurgie en raison de l'absence de trace de surveillance (à l'exception des patients hospitalisés dans l'unité de chirurgie ORL/Maxillo-faciale pour lesquels un suivi médicochirurgical permet une surveillance somatique rapprochée), les patients hospitalisés en néphrologie en raison d'un logiciel soin différent et les patients ayant une infection documentée au SarsCov 2 (cette pathologie étant connue pour être prothrombogène).

Le recueil et le traitement des données

Le recueil des données des patients inclus dans l'étude a été réalisé par l'intermédiaire d'un fichier Excel.

A l'aide des pharmaciens, nous avons eu accès à l'ensemble des prescriptions de fer saccharose de l'année 2020. A partir du numéro identifiant permanent du patient (IPP), nous avons accédé aux dossiers médicaux via le logiciel de soins Powerchart ® utilisé au CHU de Nantes et avons recueilli manuellement les informations uniquement nécessaires. Les données ont ensuite été anonymisées.

Pour les patients ayant bénéficié de plusieurs prescriptions de fer injectable, chaque prescription a été considérée comme un épisode distinct s'il existait un délai minimum de 7 jours entre deux administrations.

Les informations qui ont été recueillies sont : l'âge, le sexe, le poids, le service prescripteur, les dates d'hospitalisation durant laquelle le fer saccharose a été administré, le nombre de doses de fer saccharose administrées, la posologie, la vitesse d'administration, l'indication du fer injectable, le taux d'hémoglobine, les antécédents favorisant le risque de thrombose, la prise de traitement anticoagulant à dose préventive ou curative et/ou d'antiagrégant associés, la présence de signes cliniques évocateurs d'une thrombose, la date du début des signes, la preuve échographique de thrombose et son caractère superficiel ou profond.

Les signes évocateurs d'une TVMS sont la description par l'équipe médicale ou paramédicale de signes cliniques d'inflammation sur le trajet d'une voie veineuse périphérique (à type de douleur, d'érythème, d'augmentation de la chaleur locale ou de tuméfaction) pouvant être décrite comme une simple suspicion de lymphangite.

Les autorisations

Le traitement des données est enregistré dans le registre RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) du CHU de Nantes.

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée ; pour une durée de 15 ans.

L'information du patient n'était pas nécessaire en raison de l'anonymisation des données et du caractère non interventionnel, rétrospectif et monocentrique de l'étude, les patients du CHU de Nantes recevant une information globale à leur entrée en hospitalisation.

Nous avons obtenu l'avis favorable du GNEDS (Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé).

Les statistiques

Nous avons effectué une unique analyse finale du critère de jugement principal, il n'était pas nécessaire d'effectuer d'analyses intermédiaires.

Il n'était pas nécessaire de calculer le nombre de sujet nécessaire en raison du caractère observationnel de l'étude. Concernant les données manquantes, nous n'avons pas de perdus de vue en raison du caractère rétrospectif de l'étude.

Nous avons réalisé des statistiques descriptives, concernant des variables qualitatives et quantitatives. Les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et pourcentage. Les variables quantitatives ont été exprimées par leur médiane et écarts-types.

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les groupes en fonction de la présence d'une thrombose ou non. Les tests statistiques ont été réalisés grâce au logiciel R. Les tests statistiques utilisés étaient le test Ki-2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le t-test ou le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

Les odds ratio (OR) ont été calculés dans un modèle de régression logistique uni- puis multivarié. Les variables sélectionnées pour le modèle multivarié répondaient aux critères suivants : variable avec une p-value inférieure à 0.20 en analyse univariée, pourcentage de données manquantes inférieur à 20% et un effectif minimal de 5 individus dans chaque groupe.

Résultats

Sélection de la population

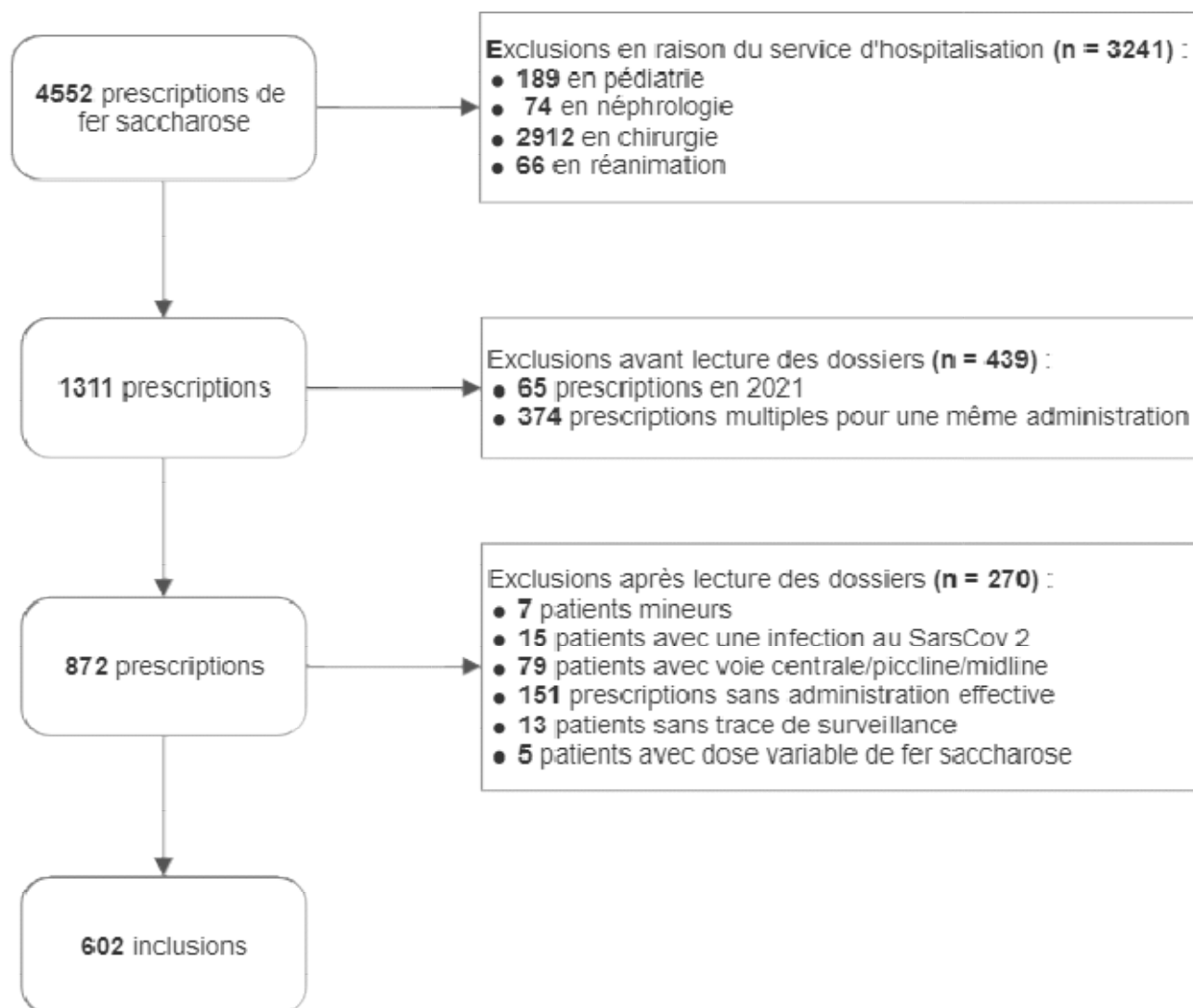
4552 prescriptions de fer saccharose ont été effectuées au CHU de Nantes entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2020. Parmi ces prescriptions, nous avons choisi d'en exclure 3241 en raison du service d'hospitalisation. Les patients de pédiatrie ont été exclus car mineurs ; ceux de chirurgie en raison de la difficulté à retrouver un suivi tracé informatiquement ; ceux de néphrologie en raison d'un logiciel médical différent et ceux de réanimation car fréquemment porteurs d'une voie centrale.

Parmi les 1311 prescriptions restantes, nous avons exclus 65 prescriptions qui ne correspondaient pas à la période sélectionnée de l'année 2020 et 374 prescriptions qui étaient redondantes.

Parmi les 872 prescriptions restantes, nous avons exclus 7 patients mineurs, 15 patients ayant une infection au SarsCov2, 79 patients chez qui le fer a été administré sur une voie centrale, 151 patients qui n'avaient finalement pas reçu le fer injectable, 13 patients qui n'avaient aucune trace de surveillance clinique dans leur dossier et 5 patients qui avaient reçu plusieurs doses différentes de fer injectable.

Au total, 602 prescriptions ont été retenues. La figure 1 détaille le flux de patient dans l'étude.

Figure 1 – Diagramme de flux de sélection des patients



Critères de jugement principal

Parmi les 602 patients inclus, 98 suspicions de thromboses (soit 16.3%) ont été identifiées.

Parmi les 98 suspicions cliniques de thrombose, 43 patients ont bénéficié d'un échodoppler veineux des membres supérieurs. Parmi ces derniers, 43 patients (100%) avaient une thrombose prouvée échographiquement, soit une parfaite sensibilité. L'ensemble des patients présentaient une TVS et 7 patients présentaient une TVP associée.

Les caractéristiques des groupes « thromboses prouvées échographiquement » et « thromboses non prouvées échographiquement » sont détaillées en annexe 1. Les deux groupes étaient comparables. La seule différence significative observée est le contexte de néoplasie/hémopathie : 19 cas (44.2%) dans le groupe « prouvée » contre 12 cas (21.8%) dans le groupe « non prouvée » avec une p-value à 0.032.

Devant la comparabilité de ces deux groupes et la sensibilité de l'échodoppler de 100%, nous avons réalisé nos analyses secondaires sur l'ensemble des 98 situations suspectes de thromboses versus les 504 sans suspicion de thrombose.

Critères de jugement secondaire

Les caractéristiques générales de la population sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1 - Caractéristiques de la population générale et comparaison des caractéristiques entre les patients avec suspicion de thrombose et les patients sans suspicion de thrombose

Caractéristiques de la population	Population générale	Absence de thrombose	Suspicion de thrombose	p-value
n	602	504	98	
Sexe (Homme), n (%)	296 (49.2)	241 (47.8)	55 (56.1)	0,151
Poids, médiane [EI]	66.00 [56.00, 78.00]	66.00 [57.00, 78.00]	67.00 [54.00, 78.75]	0,51
Age, médiane [EI]	68.00 [53.00, 82.75]	68.00 [53.00, 83.00]	69.00 [53.00, 82.00]	0,956
<i>Pathologies favorisant la thrombose, n (%)</i>				
Néoplasie solide/hémopathie	148 (24.6)	117 (23.2)	31 (31.6)	0,095
Sepsis	82 (13.6)	64 (12.7)	18 (18.4)	0,147
Maladie inflammatoire ou autoimmune	66 (11.0)	54 (10.7)	12 (12.2)	0,723
Thrombophilie	7 (1.2)	7 (1.4)	0 (0.0)	0,606
Contexte grossesse ou péripartum	13 (2.2)	12 (2.4)	1 (1.0)	0,704
<i>Traitements associés, n (%)</i>				
Anticoagulation préventive	236 (39.2)	195 (38.7)	41 (41.8)	0,573
Anticoagulation curative	117 (19.4)	115 (22.8)	2 (2,0)	<0.001*
Antiagrégation	124 (20.6)	99 (19.6)	25 (25.5)	0,219
Hémoglobinémié en g/dL, médiane [EI]	8.80 [8.00, 9.90]	8.80 [8.00, 10.00]	8.55 [7.70, 9.57]	0,02*
Besoin théorique en fer en mg, médiane [EI]	1038.32 [849.20, 1276.70]	1037.84 [842.60, 1263.68]	1053.68 [882.32, 1389.92]	0,119
Différence besoin théorique et dose administrée, médiane [EI]	572.56 [267.02, 837.02]	584.00 [290.96, 842.04]	489.44 [195.56, 789.26]	0,153

* Différence significative p<0,05

Les populations avec et sans suspicion de thrombose étaient comparables en termes de sexe, d'âge, de poids. Bien qu'il s'agisse de situations cliniques connues comme pro-thrombogènes, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative dans le contexte de néoplasie, d'hémopathie, de sepsis, de maladies inflammatoires, auto-immunes, de thrombophilie et de période de grossesse ou de péri partum. Concernant le contexte de néoplasie ou d'hémopathie, l'analyse univariée retrouvait un OR 1.53 sans que cela soit significatif (0.94-2.44, p=0.078). Et concernant le contexte de sepsis, l'OR était de 1.55 sans que cela ne soit significatif non plus (0.85-2.70, p=0.137).

Il existe une différence significative entre les deux groupes sur la prise d'une anticoagulation curative. 2 patients (2.0%) du groupe thrombose étaient traités par anticoagulation curative contre 114 patients (22.6%) dans le groupe sans thrombose ($p < 0.01$). Les 2 thromboses survenues sous anticoagulation curative concernaient un patient de 79 ans sous rivaroxaban 15mg débuté 3 jours après la première administration de fer saccharose (et 3 jours avant la description des signes cliniques) et une patiente de 94 ans anticoagulée au long court par rivaroxaban 15mg.

En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant les patients traités par anticoagulation préventive ou par anti agrégation.

Concernant le taux d'hémoglobine présent lors de l'administration de la première dose de fer, nous avons observé une différence significative avec une augmentation du taux de thrombose chez les patients dont l'anémie était plus sévère. Le taux médian était de 8.64 g/dL dans le groupe thrombose contre 9.06 g/dL dans le groupe sans thrombose ($p=0.018$).

Nous avons également mis en évidence une différence importante entre la dose de fer administrée et les besoins théoriques (basés sur la formule de Ganzoni) dans les deux groupes. L'écart est de 584.00 mg [290.96, 842.04] dans le groupe sans thrombose et de 489.44 mg [195.56, 789.26] dans le groupe avec thrombose, sans que cette différence ne soit statistiquement significative.

Concernant les indications de prescriptions de fer saccharose, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes. L'anémie ferriprive représentait 40.9% des prescriptions. Les indications restantes correspondaient à une supplémentation martiale péri-opératoire (11.3%), un contexte d'hémorragie active (28.9%) ou d'insuffisance cardiaque aigue (1.8%).

Seule l'indication d'hémorragie digestive retrouvait une différence sans qu'elle ne soit significative. 30 patients (30.6%) du groupe thrombose bénéficiaient de fer saccharose dans cette indication, contre 112 patients (22.2%) du groupe sans thrombose ($p=0.097$). Nous avons par la suite intégré ce paramètre dans l'analyse multivariée.

En ce qui concerne le délai d'apparition des thromboses, nous avons observé un délai médian de 3.5 jours, avec un espace inter quartile de 2 à 5 jours.

Concernant les paramètres d'administration du fer saccharose, les analyses mettent en évidence une différence significative sur le nombre d'administration de fer injectable et la dose cumulée administrée. Les différents résultats sont renseignés dans le tableau 2.

Tableau 2 – Comparaison des paramètres d'administration du fer saccharose entre les patients avec suspicion de thrombose et les patients sans suspicion de thrombose

	Population générale	Absence de thrombose	Suspicion de thrombose	p-value	OR
n	602	504	98		
Nombre administrations, médiane [EI]	2.00 [1.00, 3.00]	2.00 [1.00, 2.00]	2.00 [1.25, 3.00]	<0.001*	1.51 (1.24-1.85, p<0.001)
1 administration, n (%)	254 (42.2)	229 (45.4)	25 (25.5)	0,001*	
2 administrations, n (%)	184 (30.6)	151 (30.0)	33 (33.7)		2.00 (1.15-3.53, p=0.015)
3 administrations, n (%)	110 (18.3)	86 (17.1)	24 (24.5)		2.56 (1.38-4.73, p=0.003)
4 administrations ou plus, n (%)	54 (9.0)	38 (7.5)	16 (16.3)		3.86 (1.86-7.85, p<0.001)
Posologie 100mg, n (%)	15 (2.5)	14 (2.8)	1 (1.0)	0,71	
Posologie 200mg, n (%)	148 (24.6)	124 (24.6)	24 (24.5)		2.71 (0.51-50.24, p=0.346)
Posologie 300mg, n (%)	439 (72.9)	366 (72.6)	73 (74.5)		2.79 (0.55-50.99, p=0.325)
Dose cumulée en mg (médiane [EI])	400.00 [300.00, 600.00]	400.00 [300.00, 600.00]	600.00 [300.00, 900.00]	<0.001*	1.00 (1.00-1.00, p<0.001)
Dose cumulée ≤ 300 mg, n (%)	264 (43.9)	238 (47.2)	26 (26.5)	<0.001*	
Dose cumulée 301-600 mg, n (%)	209 (34.7)	171 (33.9)	38 (38.8)		2.03 (1.20-3.51, p=0.009)
Dose cumulée > 600 mg, n (%)	129 (21.4)	95 (18.8)	34 (34.7)		3.28 (1.87-5.80, p<0.001)
Durée d'administration en minutes, médiane [EI]	120.00 [90.00, 120.00]	120.00 [90.00, 120.00]	120.00 [90.00, 120.00]	0,201	1.01 (1.00-1.01, p=0.113)
Vitesse d'administration mg/h, médiane [EI]	150.00 [150.00, 200.00]	150.00 [150.00, 200.00]	150.00 [150.00, 200.00]	0,238	1.00 (0.99-1.00, p=0.252)

* Différence significative. Les OR sont calculés sur un modèle univarié en régression logistique.

Nous avons mis en évidence une différence significative du nombre d'administration : 2.00 [1.25, 3.00] dans le groupe thrombose contre 2.00 [1.00, 2.00] dans le groupe sans thrombose, p< 0.001.

L'analyse univariée met en évidence une association croissante du risque de thrombose et du nombre d'administration : après deux administrations : OR 2.00 (1.15-3.53, p=0.015), après 3 administrations : OR 2.56 (1.38-4.73, p=0.003) et après 4 administrations ou plus : OR 3.86 (1.86-7.85, p<0.001). L'incidence des thromboses croît avec le nombre d'administration.

L'incidence de thrombose s'élève à 9.8% (25 patients sur 254) dans le groupe avec une administration ; 17.9% (33 patients sur 184) dans le groupe avec deux administrations ; 21.8% (24 patients sur 110) dans le groupe avec trois administrations et 29.6% (16 patients sur 54) dans

le groupe quatre administrations et plus. Soit une incidence de 24.3% (40 patients sur 164) dans le groupe avec trois administrations et plus.

Il existe également une différence significative sur la dose cumulée : 600.00 mg [300.00, 900.00] dans le groupe thrombose contre 400.00 mg [300.00, 600.00] dans le groupe sans thrombose ($p < 0.001$). On observe également une association croissante du risque de thrombose et de la dose cumulée : OR 2.03 pour une dose entre 300 et 600mg et OR 3.27 pour une dose cumulée supérieur à 600mg.

L'incidence de thrombose s'élève à 9.5% (26 patients sur 264) pour le groupe ayant reçu une dose inférieure ou égale à 300mg ; 18.2% (38 patients sur 209) pour le groupe ayant reçu une dose entre 300mg et 600 et 26.3% (34 patients sur 129) dans le groupe ayant reçu une dose cumulée de fer de plus de 600 mg ($p < 0.001$).

En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la posologie du fer saccharose ou la vitesse d'administration du fer saccharose (150.00mg/h [150.00, 200.00] dans le groupe thrombose et 150.00mg/h [150.00, 200.00] dans le groupe sans thrombose, $p = 0.238$).

Dans un second temps, nous avons effectué une analyse multivariée en régression logistique sur les paramètres qui rentraient dans les critères : p-value inférieure à 0.20 en analyse univariée, pourcentage de données manquantes inférieur à 20% et un effectif minimal de 5 individus dans chaque groupe. Nous avons donc sélectionné les paramètres : sexe, antécédent de néoplasie ou d'hémopathie, contexte de sepsis, indication dans l'hémorragie digestive, dose cumulée de fer saccharose et hémoglobininémie.

Les résultats de cette analyse figurent dans le tableau 3.

Tableau 3 – Résultats de l'analyse uni et multivariée en régression logistique

	Population générale	Absence de thrombose	Suspicion de thrombose	OR (univarié)	OR (multivarié)
n	602	504	98		
Sexe (Homme), n (%)	296 (49,2)	241 (81,4)	55 (18,6)	1.40 (0.90-2.17, $p = 0.133$)	1.17 (0.73-1.86, $p = 0.512$)
Néoplasie solide/hémopathie, n (%)	148 (24,6)	117 (79,1)	31 (20,9)	1.53 (0.94-2.44, $p = 0.078$)	1.48 (0.88-2.46, $p = 0.128$)
Sepsis, n (%)	82 (13,6)	64 (78,0)	18 (22,0)	1.55 (0.85-2.70, $p = 0.137$)	1.78 (0.93-3.29, $p = 0.071$)
Hémorragie digestive, n (%)	142 (23,6)	112 (78,9)	30 (21,1)	1.54 (0.95-2.47, $p = 0.075$)	1.69 (0.99-2.84, $p = 0.049$)
Dose cumulée \leq 300 mg, n (%)	264 (43,9)	238 (90,2)	26 (9,8)	-	-
Dose cumulée 301-600 mg, n (%)	209 (34,7)	171 (81,8)	38 (18,2)	2.03 (1.20-3.51, $p = 0.009$)	2.24 (1.30-3.91, $p = 0.004$)
Dose cumulée $>$ 600 mg, n (%)	129 (21,4)	95 (73,6)	34 (26,4)	3.28 (1.87-5.80, $p < 0.001$)	3.18 (1.79-5.71, $p < 0.001$)
Hémoglobininémie en g/dL, médiane [EI]	8.80 [8.00, 9.90]	8.80 [8.00, 10.00]	8.55 [7.70, 9.57]	0.84 (0.72-0.97, $p = 0.018$)	0.87 (0.75-1.01, $p = 0.080$)

Les OR ont été calculés sur un modèle univarié puis multivarié en régression logistique.

Ces analyses n'ont pas permis de mettre en évidence de nouveaux facteurs favorisant statistiquement significatifs.

Cela confirme l'association croissante entre la dose cumulée et le risque de thrombose : OR 2.24 pour une dose entre 300 et 600mg et OR 3.18 pour une dose cumulée supérieur à 600mg.

Concernant l'indication d'hémorragie digestive, il existe une différence entre les deux groupes sans que celle-ci ne soit significative : OR 1.69 (0.99-2.84, p=0.049).

Discussion :

L'interprétation des résultats

L'étude met en évidence une incidence de thromboses du membre supérieur après administration de fer saccharose de 7 % (43 patients sur 602 inclus). En prenant en compte les thromboses suspectées mais non prouvées échographiquement, l'incidence s'élève à 16.3% (98 patients sur 602 inclus).

Il est intéressant de confirmer l'impression clinique de l'association croissante entre le nombre d'administration et par analogie de la dose cumulée de fer saccharose reçue et le risque de développer une thrombose. L'incidence de thrombose s'élève à 26.3% (34 patients sur 129) dans le groupe ayant reçu une dose cumulée supérieure à 600 mg, alors même que cette dose cumulée reste inférieure au besoin théorique. Ce résultat concorde avec l'incidence de thrombose s'élevant à 24.3% (40 patients sur 164) dans le groupe ayant reçu trois doses ou plus. L'administration en 3 fois correspond au schéma thérapeutique le plus utilisé en pratique.

La prise d'un traitement anticoagulant curatif semble être un facteur protecteur. En revanche, l'anticoagulation préventive ne semble pas prévenir la survenue de TVMS, qui sont, pour la majorité, superficielles.

L'étude a également mis en évidence que la dose cumulée de fer administrée était inférieure au besoin théorique. La différence retrouvée entre le besoin théorique et la dose de fer administrée dans la population retenue de notre étude (N = 602) était de 553.31 mg. Cela correspondrait à 1 à 2 injections supplémentaires de fer saccharose en moyenne par patient. Ceci nous laisse penser que l'incidence des thromboses aurait probablement été nettement plus importante si les besoins théoriques avaient tous été pourvus comme ils le devaient. De plus, nous avons mis en évidence des indications de fer injectable non appropriées (notamment indication dans l'anémie sans bilan martial réalisé).

Les limites de l'étude

Il existe un biais de recrutement en raison de l'exclusion des services de chirurgie, de néphrologie et de réanimation. Les thromboses veineuses superficielles et profondes sont fréquemment décrites sur les voies veineuses centrales. Les patients hospitalisés en réanimation étant fréquemment porteurs, nous avons décidé de les exclure en raison du facteur confondant pro-thrombogène et du possible caractère asymptomatique de la TVMS.

Il existe également un biais de recrutement concernant les patients des services de chirurgie ORL/Maxillofaciale que nous avons décidé de ne pas exclure car bénéficiant d'un suivi médico-chirurgical. Les médecins rattachés à ces services sont plus sensibilisés à la recherche de thrombose après administration de fer saccharose et ont donc pu en décrire plus.

Il existe un biais d'information et d'investigation en raison du caractère rétrospectif de l'étude. Il existe une importante perte de données, que nous avons essayé de limiter en multipliant les sources de données dans les dossiers médicaux (en cherchant dans les transmissions ciblées infirmières, les notes de suivi des médecins et les comptes-rendus d'hospitalisation). C'est également pour cette raison que nous avons exclu les patients hospitalisés en chirurgie. La lymphangite ou la thrombose veineuse superficielle étant perçue comme une réaction banale après une perfusion, cette information n'est pas forcément transmise au médecin référent ou tracée dans le dossier.

Il n'existe pas de biais d'investigation sur les données objectives (âge, sexe, poids, nombre d'administration, posologie, taux d'hémoglobine). En revanche, il existe un biais d'investigation sur les données plus subjectives (pathologies associées, indications) ce d'autant que le relevé des données a été effectué manuellement. Concernant la vitesse d'administration, qui est le seul paramètre d'administration qui n'a pas montré de différence significative, les pratiques laissent supposer que la vitesse théorique prescrite et la vitesse réelle d'administration peuvent être différentes.

Il existe également un biais d'information en raison du suivi des patients limité dans le temps. Ce biais est non différentiel, des sorties rapides après administration de fer injectable sont observées dans les deux groupes. Nous avons recherché dans les dossiers les signes en faveur d'une thrombose jusqu'à 10 jours après la dernière administration. Dans notre étude, nous mettons en évidence un délai médian de 3.5 jours. Ce délai est probablement plus important que la réalité étant donné le délai d'information de l'équipe médicale et ensuite de transcription informatique.

Il existe un biais d'interprétation sur les situations pro-thrombogènes connues. Les groupes avec et sans thrombose étaient comparables sur ces points hormis le contexte de néoplasie et d'hémopathie. Il faudrait pour que cela soit comparable faire une étude cas-témoin appariée sur ces paramètres.

Il existe également un biais d'interprétation dans les descriptions cliniques que nous avons retenu comme suspectes de thrombose veineuse. La seule certitude diagnostique est

l'échodoppler. Dans notre étude, seulement 43 patients (43.9%) ont bénéficié d'un écho doppler veineux. L'étude aurait été plus pertinente si toutes les suspicions de thromboses avaient été prouvées. En revanche, on retrouve ici une bonne valeur prédictive positive de la description clinique d'une thrombose avec 100% des EDVMS positifs. Ce qui est un peu discordant avec les différentes études qui retrouvaient une faible VPP des signes cliniques (28).

La comparaison avec la littérature

Plusieurs études ont déjà mis en évidence des réactions locales après administration de fer saccharose (23,35). La méta analyse d'Avni et al. de 2015 mettait en évidence un surrisque d'effets indésirables sévères au point d'injection après administration de fer injectable (RR, 2.47; 95% CI, 1.43-4.28). Les évènements au point d'injection n'étaient pas clairement définis. L'étude détaillait également le risque en fonction du fer injecté avec notamment : le fer saccharose RR, 1.75; 95% CI, 0.69-4.43 et le fer carboxymaltose RR, 1.47; 95% CI, 0.40-5.39. (23) L'étude de Ramos et al. retrouvait une incidence de 50% de thrombose après administration de fer saccharose chez 70 femmes enceintes et mettait en évidence un surrisque de thrombose après 3 administrations (35).

Les perspectives

Dans notre étude, les principaux paramètres d'administration du fer saccharose (à savoir la posologie, le nombre de dose et la vitesse d'administration) ont été étudiés. Il serait également intéressant d'étudier le soin en lui-même (le type de voie veineuse, son calibre, sa localisation, le rinçage de la voie après administration). Ces paramètres n'étaient pas étudiables au cours de cette étude car non tracés dans les dossiers.

La description des nombreuses conséquences possibles de ses thromboses aurait également été intéressante à étudier. Outre le préjudice fonctionnel, les thromboses peuvent engendrer une majoration des coûts en raison des complications, des examens complémentaires, des traitements et des soins nécessaires. Elles peuvent se compliquer de thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire, et à plus long terme d'un syndrome post thrombotique et d'une perte de capital veineux. Le risque d'embolie pulmonaire après une thrombose veineuse du membre supérieur est moindre qu'après une thrombose veineuse du membre inférieur mais reste de l'ordre de 9% des cas (36). Les traitements qui peuvent être nécessaires (anticoagulation préventive ou curative) ont également des effets indésirables, notamment le risque hémorragique. Ce risque est d'autant plus élevé chez des patients qui peuvent présenter une hémorragie active ou un saignement chronique à l'origine de leur carence martiale.

La survenue de thrombose est également responsable d'un arrêt prématuré du schéma thérapeutique et donc d'une supplémentation martiale incomplète donc insuffisante.

Nous avons étudié ici le fer saccharose car c'est le fer injectable le plus couramment prescrit au CHU de Nantes et que c'est celui qui nous paraissait le plus pourvoyeur de thromboses.

Malgré l'absence d'amélioration du service médical rendu par le FERINJECT[®] conclu par la commission de transparence (24), le schéma d'administration du FERINJECT[®] en une perfusion de 1000mg hebdomadaire apporterait une meilleure observance et donc efficacité.

Le fer saccharose, VENOFER[®], et le fer carboxymaltose, FERINJECT[®], sont tous les deux commercialisées par le groupe Vifor Pharma. Une dimension économique rentre donc également en compte dans le choix du fer injectable.

Grâce à cette étude princeps, le CHU de Nantes a pour projet de monter une nouvelle étude interventionnelle, comparative, randomisée afin de comparer la prévalence et les facteurs de risque de thrombose après administration du fer saccharose en comparaison avec le fer carboxymaltose.

Pour finir, l'étude a mis en évidence des indications de fer injectable inadaptées et des doses administrées inférieures aux besoins théoriques. Il serait donc intéressant d'évaluer les bonnes pratiques professionnelles concernant l'indication et la posologie parmi nos confrères prescripteurs.

Conclusion :

Cette étude met en évidence une incidence globale de 7% de thromboses du membre supérieur après administration de fer saccharose (43 patients sur 602). L'incidence de thrombose s'élève à 26.3% chez les patients ayant reçu une dose cumulée de fer de plus de 600 mg. Ce résultat est concordant avec l'incidence de thrombose qui s'élève à 24.3% dans le groupe ayant reçu trois doses de fer saccharose ou plus. Les résultats suggèrent ainsi un surrisque de thrombose en cas de dose cumulée importante et d'administration de fer répétée (après trois administrations : OR de 2.56 et après quatre ou plus : OR de 3.86). L'étude a également mis en évidence que la dose cumulée de fer administrée était inférieure au besoin théorique. L'incidence de thrombose en cas d'administration à la dose théorique est donc probablement sous-estimée.

Les résultats montrent également que l'anticoagulation curative serait un facteur protecteur de thrombose, ce qui ne serait pas le cas de l'anticoagulation préventive.

L'anémie ferriprive touche plus d'un milliard de personne dans le monde. Le fer injectable a de nombreuses indications outre la mauvaise tolérance du traitement oral mais également dans l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique, les MICI et dans le contexte péri-opératoire. Il est probable que le nombre d'indications vienne à augmenter dans le futur. Le fer saccharose est pour le moment recommandé par la HAS, aux dépens du fer carboxymaltose, pour des raisons économiques. La survenue de thrombose empêche la réalisation d'un schéma thérapeutique complet de supplémentation martial. De plus, les conséquences d'une thrombose veineuse du membre supérieur en termes de complications et de coûts pour le patient et la société sont importantes et non négligeables. Il serait également intéressant d'en étudier l'impact. Une étude randomisée, contrôlée est actuellement en cours au CHU de Nantes pour étudier les thromboses du membre supérieur après administration de fer saccharose et de fer carboxymaltose.

Bibliographie :

1. 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*. 30 janv 2014;123(5):615-24.
2. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. déc 2017;106(Supplement 6):1559S-1566S.
3. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 3 janv 2019;133(1):30-9.
4. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Medical Clinics of North America*. mars 2017;101(2):319-32.
5. Traitement oral d'une anémie par carence en fer chez les adultes. *La Revue Prescrire*. avr 2016;Tome 36(N° 390):276-81.
6. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 déc 2015;102(6):1585-94.
7. DeLoughery TG. Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta Haematol*. 2019;142(1):8-12.
8. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383.
9. Kaye P, Abdulla K, Wood J, James P, Foley S, Ragnath K, et al. Iron-induced mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract: a common finding in patients on oral iron therapy. *Histopathology*. sept 2008;53(3):311-7.
10. Auerbach M, Gafter-Gvili A, Macdougall IC. Intravenous iron: a framework for changing the management of iron deficiency. *Lancet Haematol*. avr 2020;7(4):e342-50.
11. 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*. 17 déc 2009;361(25):2436-48.

12. 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*. 14 mars 2015;36(11):657-68.
13. Jankowska EA, Kirwan BA, Kosiborod M, Butler J, Anker SD, McDonagh T, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study. *Eur Heart J*. 3 juin 2021;ehab234.
14. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. janv 2018;20(1):125-33.
15. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol*. 2019;142(1):44-50.
16. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. nov 2014;29(11):2075-84.
17. 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.e1-2.
18. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. juill 2016;264(1):41-6.
19. Richards T, Baikady RR, Clevenger B, Butcher A, Abeysiri S, Chau M, et al. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 24 oct 2020;396(10259):1353-61.
20. Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron supplementation therapy. *Mol Aspects Med*. oct 2020;75:100862.

21. Neiser S, Rentsch D, Dippon U, Kappler A, Weidler PG, Göttlicher J, et al. Physico-chemical properties of the new generation IV iron preparations ferumoxytol, iron isomaltoside 1000 and ferric carboxymaltose. *Biometals*. août 2015;28(4):615-35.
22. VENOFER 20 mg/ml sol inj IV [Internet]. VIDAL. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/venofer-20-mg-ml-sol-inj-iv-104657.html>
23. FERINJECT 50 mg/ml sol inj p perf [Internet]. VIDAL. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/ferinject-50-mg-ml-sol-inj-p-perf-99763.html>
24. FERINJECT_PIC_REEV_Avis3_CT13591 [Internet]. HAS Santé [cité 14 avr 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13635_FERINJECT_PIC_REEV_Avis3_CT13635.pdf
25. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. janv 2015;90(1):12-23.
26. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone*. janv 2022;154:116202.
27. Ploton G, Pistorius MA, Raimbeau A, Denis Le Seve J, Bergère G, Ngohou C, et al. A STROBE cohort study of 755 deep and superficial upper-extremity vein thrombosis. *Medicine*. févr 2020;99(6):e18996.
28. Drouin L, Pistorius MA, Lafforgue A, N'Gohou C, Richard A, Connault J, et al. [Upper-extremity venous thrombosis: A retrospective study about 160 cases]. *Rev Med Interne*. janv 2019;40(1):9-15.
29. Mustafa J, Asher I, Stoeber Z. Upper Extremity Deep Vein Thrombosis: Symptoms, Diagnosis, and Treatment. 2018;5.
30. Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E, Rutjes AWS. Treatment for superficial infusion thrombophlebitis of the upper extremity. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 nov 2015;(11):CD011015.

31. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(7):1175-83.
32. Bleker SM, van Es N, Kleinjan A, Büller HR, Kamphuisen PW, Aggarwal A, et al. Current management strategies and long-term clinical outcomes of upper extremity venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. mai 2016;14(5):973-81.
33. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Revue des Maladies Respiratoires*. févr 2019;36(2):249-83.
34. Levy MM, Albuquerque F, Pfeifer JD. Low incidence of pulmonary embolism associated with upper-extremity deep venous thrombosis. *Ann Vasc Surg*. oct 2012;26(7):964-72.
35. Ramos JG, Leavitt AD, Rosenstein MG. Phlebitis After Intravenous Iron Sucrose Administration in Postpartum Women. *Obstet Gynecol*. juill 2020;136(1):167-9.
36. Khan O, Marmaro A, Cohen DA. A review of upper extremity deep vein thrombosis. *Postgrad Med*. août 2021;133(sup1):3-10.

Annexes :

Annexe 1 - Caractéristiques de la population « suspicion de thrombose » et comparaison des caractéristiques entre les patients avec une thrombose non prouvée échographiquement et les patients avec thrombose prouvée échographiquement.

	Thrombose non confirmée	Thrombose confirmée	p-value
n	55	43	
Age, médiane [EI]	67.00 [49.00, 82.00]	73.00 [60.50, 83.00]	0,275
Poids, médiane [EI]	67.00 [54.50, 81.00]	67.00 [50.00, 75.00]	0,694
Sexe (Homme), n (%)	29 (52.7)	26 (60.5)	0,575
<i>Pathologies favorisant la thrombose, n (%)</i>			
Néoplasie solide/hémopathie	12 (21.8)	19 (44.2)	0,032
Sepsis	9 (16.4)	9 (20.9)	0,752
Maladie inflammatoire ou autoimmune	8 (14.5)	4 (9.3)	0,635
Thrombophilie	0 (0.0)	0 (0.0)	1
Contexte grossesse ou péripartum	1 (1.8)	0 (0.0)	1
<i>Traitements associés, n (%)</i>			
Anticoagulation préventive	25 (45.5)	16 (37.2)	0,539
Anticoagulation curative	1 (1.8)	2 (4.7)	0,58
Antiagrégation	12 (21.8)	13 (30.2)	0,475
Nombre administrations, médiane [EI]	2.00 [1.00, 3.00]	2.00 [2.00, 3.00]	0,861
1 administration, n (%)	17 (30.9)	8 (18.6)	0,099
2 administrations, n (%)	13 (23.6)	20 (46.5)	
3 administrations, n (%)	14 (25.5)	10 (23.3)	
4 administrations ou plus, n (%)	11 (20.0)	5 (11.6)	
Posologie 100mg, n (%)	0 (0.0)	1 (2.3)	0,238
Posologie 200mg, n (%)	16 (29.1)	8 (18.6)	
Posologie 300mg, n (%)	39 (70.9)	34 (79.1)	
Dose cumulée en mg, médiane [EI]	600.00 [300.00, 900.00]	600.00 [400.00, 900.00]	0,77
Dose cumulée inférieure à 300 mg, n (%)	17 (30.9)	9 (20.9)	0,335
Dose cumulée entre 301-800 mg, n (%)	18 (32.7)	20 (46.5)	
Dose cumulée supérieur à 800 mg, n (%)	20 (36.4)	14 (32.6)	
Durée d'administration en minutes, médiane [EI]	120.00 [90.00, 120.00]	120.00 [90.00, 120.00]	0,506
Vitesse d'administration mg/h, médiane [EI]	150.00 [150.00, 200.00]	150.00 [150.00, 200.00]	0,805
Hémoglobinémié en g/dL, médiane [EI]	8.59 (1.89)	8.69 (1.63)	0,792

Vu, le Président du Jury, Pr Emmanuel MONTASSIER

Vu, le Directeur de Thèse, Dr Oihan JOUBERT

Vu, le Doyen de la Faculté, Pr Pascale JOLLIET

NOM : BERNARD

PRENOM : Laurène

Titre de thèse : Etude de l'incidence des thromboses du membre supérieur après administration de fer saccharose chez des patients hospitalisés au CHU de Nantes en 2020

RESUME

Introduction : La carence martiale touche plus de 2 milliards de personnes dans le monde. Dans de fréquentes situations, la supplémentation martiale par voie intraveineuse est indiquée. De façon empirique, nous avons observé de fréquents cas de thromboses au point d'injection après administration de fer saccharose. Les thromboses ont des conséquences en termes de comorbidités et de coût. Le but de cette étude est de mesurer l'incidence des thromboses du membre supérieur après administration de fer saccharose et d'identifier les facteurs favorisants.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique. 602 patients hospitalisés au CHU de Nantes en 2020 ont été inclus.

Résultats : Les analyses mettent en évidence une incidence de 7% de thromboses prouvées échographiquement et jusqu'à 16% de thromboses suspectées. Les résultats montrent un lien entre la répétition des administrations de fer saccharose et la dose totale de fer délivrée sur le risque de développer une thrombose (OR à 2.56 pour trois administrations réalisées et OR à 3.27 pour une dose totale délivrée cumulée supérieure à 600 mg). L'incidence de thrombose s'élève ainsi à 24.3% chez les patients ayant reçu au moins 3 doses de fer saccharose et à 26.3% chez les patients ayant reçu plus de 600 mg. L'étude a également révélée une nette sous prescription de fer IV par rapport aux besoins théoriques laissant supposer que le nombre de thrombose aurait été bien supérieur en cas de bonne pratiques.

Conclusion : L'administration IV de fer saccharose est probablement très à risque de thrombose du membre supérieur.

MOTS-CLES :

Fer saccharose ; Thrombose du membre supérieur