



ANNEE 2016

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement

Le 9 Juin 2016 à Poitiers

Par Mélanie VIEILLEFAULT

Analyse des pratiques de prescription de
carboxymaltose ferrique en Gériatrie.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Marc PACCALIN

Membres :

Madame le Professeur Christine SILVAIN

Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT-POCHAT

Directeurs de thèse :

Madame le Docteur Christine PRADERE

Monsieur le Docteur Mathieu PRINER



Le Doyen,

Année universitaire 2015 - 2016

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (**jusqu'au 31/10/2015**)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépatogastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur PACCALIN

Merci pour votre disponibilité, la pertinence de vos conseils et pour avoir accepté de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

A Madame le Professeur SILVAIN

Merci pour votre réactivité et de me faire l'honneur de juger mon travail.

A Madame le Professeur PERAULT-POCHAT

Merci de m'honorer de votre présence dans ce jury, il était important à mes yeux de pouvoir présenter mon travail à un médecin avec un regard plus pharmacologique.

A Madame le Docteur PRADERE

Merci pour ton soutien, ton investissement et la confiance que tu m'as accordé à toutes les étapes de ce travail. Merci pour ces 6 mois de gériatrie passés ensemble.

A Monsieur le Docteur PRINER

Merci d'avoir dirigé mon travail avec enthousiasme et disponibilité, de m'avoir encadrée et guidée dès mes débuts en tant qu'externe.

A mes deux directeurs, encore merci pour votre patience et le voyage à Paris, qui est à l'origine de mon sujet de thèse.

Mon travail a été grandement facilité par les secrétaires du service de Gériatrie : Fabienne, Emmanuelle et Amélie. Merci pour votre implication.

A vous tous qui m'honorez de votre présence, veuillez accepter toute ma gratitude et ma profonde reconnaissance.

A tous les Maîtres de Stage qui m'ont accompagné durant mon parcours,

Merci à mes maîtres de stage de niveau I Dr Certin et Dr Rucheton qui ont su révéler ma vocation à être médecin généraliste ; et en particulier au Dr Dupuy qui m'a montré une médecine de campagne riche et variée, dans laquelle on ne s'ennuie jamais.

Merci au Dr Annie-Paule Chaillou et au Dr Bernard Freche, qui ont renforcé mon envie de pratiquer la médecine générale. Merci au Dr Batejat qui a changé ma vision de la toxicomanie.

Merci au Dr Natacha Jauffrion-Piaud, Dr Grégory Romero De Avila, Dr Pierre-Marie Kamgain et Dr Jean-Louis Pouaty, qui m'ont appris à garder mon calme dans les situations d'urgence, même dans les moments les plus difficiles.

Merci à l'équipe de la maternité de Châtelleraut, qui m'a donné envie de pratiquer la gynécologie dans mon quotidien de médecin généraliste.

Merci aux Dr Florence Petit Lefoulon et Dr Joëlle Luizy de m'avoir soutenue dans un moment difficile de mon internat et d'avoir partagé avec moi leur combat pour valoriser la gériatrie.

Merci au Dr Simon Valero et à toute l'équipe de gériatrie du CHU de Poitiers pour m'avoir accueillie au sein de votre grande famille durant mes 6 mois de stage.

A mes parents, ma famille, mes amis et collègues,

Merci de m'avoir soutenue tout au long de mes études et d'avoir grandement contribué à ce que je suis actuellement.

A mon père qui s'est battu pour que je sois là où j'en suis aujourd'hui.

A ma Sœur Sandrine, pour son coaching sportif, non sans difficulté, et son soutien depuis nos premiers pas.

A Mamie et Dédé pour les petits plats et les week-ends de réconfort pendant les dures premières années de médecine.

A Adrien, pour son Amour, et tous les beaux moments que nous avons et allons partager ensemble, merci.

A la famille Bertin qui m'a complètement acceptée comme membre de leur famille, surtout Moum qui me considère déjà comme sa sœur et me fait faire ses lessives !!!

A mes amies Amélie, Aude, Lolo, Bibi, Blandine qui me supportent malgré mes sautes d'humeur et mon franc-parler pas toujours facile à accepter, surtout ces dernières semaines. Je remercie en particulier Lolo et Amélie pour leur relecture orthographique.

A Chloé, toujours présente dans les moments importants de ma vie, malgré les chemins opposés que nous avons pris et la distance qui nous sépare.

À tous les copains de médecine : Pierrick et Clémence, Jérem et Lucie, Coco et Sam, Anesly, Bichon, Daniel, David, Airelle et Camille, Edouard.

A mes co-internes pour les bons moments passés ensemble en stage : Romain, Lauriane, Anne-Sophie, Romain, Sophie, Arnaud, Gwenola, Amandine.

A Nat, Riri, Clo, Mô et Joss, mes véritables cousins.

A Kiki, Vinc, Dim et JB que je considère maintenant comme mes amis.

Et à tous ceux que j'ai oublié de citer, merci.

SOMMAIRE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE	2
REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	7
LISTE DES ABREVIATIONS	9
TABLE DES TABLEAUX.....	10
TABLE DES FIGURES.....	11
INTRODUCTION.....	12
PRE-REQUIS	14
I- METABOLISME DU FER	15
1/ L'ABSORPTION DIGESTIVE.....	16
2/ TRANSPORT PLASMATIQUE	19
3/ STOCKAGE.....	19
II- EXPLORATIONS DU STATUT MARTIAL	20
1/ TENIR COMPTE DE LA CLINIQUE	20
2/ EXAMEN DE REFERENCE	21
3/ EXPLORATION BIOLOGIQUE.....	21
III- TRAITEMENT DE LA CARENCE MARTIALE / ANEMIE	22
1/ FER ORAL.....	22
2/ FER INJECTABLE.....	23
ETUDE.....	26
I- MATERIEL ET METHODES	27
1/ TYPE D'ETUDE	27
2/ OBJECTIF DE L'ETUDE	27
3/ CRITERES D'INCLUSION	27
4/ CARACTERISTIQUE DES PATIENTS	28
5/ ANALYSE STATISTIQUE	30
II- RESULTATS.....	30
1/ DESCRIPTION DE LA POPULATION	30
2/ CARACTERISTIQUES DES PRESCRIPTIONS DE CARBOXYMALTOSE FERRIQUE	32
3/ CINETIQUE BIOLOGIQUE DES PATIENTS.....	33
4/ EVOLUTION DES PRESCRIPTIONS DE TRANSFUSION	37
5/ MORTALITE A 3 MOIS.....	39
DISCUSSION.....	41

CONCLUSION.....	48
BIBLIOGRAPHIE	49
RESUME.....	53
ANNEXE 1 : PRESCRIPTION DE FERINJECT®	54
ANNEXE 2 : GRILLE AGGIR	55
SERMENT.....	57

LISTE DES ABREVIATIONS

- **AA** : Acide Aminé
- **CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
- **CGR** : Concentré de Globule Rouge
- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- **CST** : Coefficient de Saturation en fer de la Transferrine
- **EHPAD** : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
- **FL** : Foyer Logement
- **GERS** : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistique
- **GIR** : Groupe Iso-Ressource
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **Hb** : Hémoglobine
- **HT** : Hors Taxe
- **IDE** : Infirmière Diplômée d'Etat
- **IL-6** : Interleukine 6
- **IMC** : Indice de Masse Corporelle
- **INSEE** : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
- **IPP** : Inhibiteur de la Pompe à Proton
- **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique
- **IV**: Intra Veineuse
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PM** : Poids Moléculaire
- **TAA** : Traitement Anti Agrégant
- **TAC** : Traitement Anti Coagulant
- **UGD** : Ulcère Gastro Duodéal
- **VGM** : Volume Globulaire Moyen

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 Modifications biologiques de l'anémie par carence martiale.	24
Tableau 2 Protocole de prescription selon le laboratoire Vifor Pharma	25
Tableau 3 Analyse statistique du bilan biologique des patients	34
Tableau 4 Taux moyen d'hémoglobine et de ferritine à M1 et/ou M3, en fonction de la posologie de fer administrée.....	35
Tableau 5 Comparaison à M1 des patients aux apports en fer requis vs ceux insuffisants.	36
Tableau 6 Comparaison à M3 des patients aux apports en fer requis vs apports insuffisants.	37
Tableau 7 Caractéristiques des patients transfusés vs non transfusés dans les 3 mois suivant l'injection	38
Tableau 8 Taux de mortalité par sexe et âge	39
Tableau 9 Caractéristiques des patients décédés vs patients non décédés à M3	40
Tableau 10 Tarifs des CGR en France (€ HT), suite à l'arrêté du 12 avril 2011 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles (22)	45
Tableau 11 Taux de mortalité par sexe et âge en France métropolitaine en 2012 (31)	46

TABLE DES FIGURES

Figure 1 Répartition du fer dans l'organisme (9)	15
Figure 2 Absorption du fer au niveau intestinal (12)	17
Figure 3 Distribution et recyclage du fer dans l'organisme selon Omar et al (3).....	19
Figure 4 Diagramme de flux de l'étude	30
Figure 5 Répartition des GIR (n=74).....	31
Figure 6 Répartition des injections de carboxymaltose ferrique	33
Figure 7 Répartition des patients selon la posologie de carboxymaltose ferrique administrée et requise à M1	36
Figure 8 Répartition des patients selon la posologie de carboxymaltose ferrique administrée et requise à M3	37
Figure 9 Courbe de survie à 3mois	39

INTRODUCTION

L'anémie est très souvent diagnostiquée en gériatrie. Lorsqu'elle est asymptomatique ou peu symptomatique, elle est souvent acceptée comme une conséquence physiologique du vieillissement et insuffisamment considérée. Pourtant, elle est un facteur de mauvais pronostic fonctionnel et vital, largement documenté dans la littérature (1).

Beaucoup d'études se sont intéressées aux étiologies de l'anémie du sujet âgé, en particulier celle du National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) aux Etats-Unis (2), qui distingue 3 groupes:

- Anémies d'origine carencielle : déficit en fer, en acide folique et/ou en vitamine B12 (manque d'apport, problème d'absorption...)
- Anémies d'origine inflammatoire ou liées à une insuffisance rénale chronique (dues à une diminution du fer sérique, ainsi qu'à une rétention du fer dans les macrophages secondaire à une augmentation de l'hepcidine) (3, 4, 5)
- Anémies d'origine indéterminée

Cependant, l'anémie est souvent multifactorielle dans la population âgée et la prévalence de la carence martiale augmente en fonction de l'âge : environ 10-15 % pour les plus de 65 ans et 35 % parmi les plus de 85 ans (2).

Dans une revue récente, Goodnough et Schrier recommandent la réalisation systématique du bilan martial chez les personnes âgées (6).

Le traitement de l'anémie ferriprive fait appel à une supplémentation martiale par voie orale en première intention (25, 27, 28). Malheureusement, l'observance du traitement par fer oral est faible en raison d'une tolérance médiocre et l'efficacité est souvent incertaine. En effet, les durées de traitement chez cette population poly traitée sont longues devant une réponse plus lente de la moelle osseuse (7).

Depuis plusieurs années, le fer intraveineux (IV) est utilisé dans certaines situations d'anémie: chez l'insuffisant rénal chronique dialysé, en période péri-opératoire et dans les maladies inflammatoire chronique de l'intestin. Plus récemment, l'indication du traitement par fer intraveineux a également été retenue comme une utilisation possible « dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées » (Résumé Caractéristiques Produit du carboxymaltose ferrique).

Cette évolution a ouvert la porte à une plus large prescription de fer injectable dans les anémies avec anomalies du métabolisme du fer.

Dans ce contexte, nous avons souhaité réaliser une étude observationnelle dans le Pôle de Gériatrie du CHU de Poitiers afin de recueillir les prescriptions du carboxymaltose ferrique IV et d'en analyser les pratiques.

PRE-REQUIS

I- METABOLISME DU FER

Le fer est utilisé principalement pour la synthèse de l'hémoglobine (Hb) et des protéines héminiques. C'est un élément indispensable de l'érythropoïèse physiologique (9). L'hémoglobine contient 70% du fer de l'organisme (Figure 1). Elle est produite dans le cytoplasme des érythroblastes de la moelle osseuse (MO) et est le constituant principal des globules rouges (GR). Le fer joue un rôle essentiel dans le transport de l'oxygène, et comme cofacteur de nombreuses réactions enzymatiques (10).

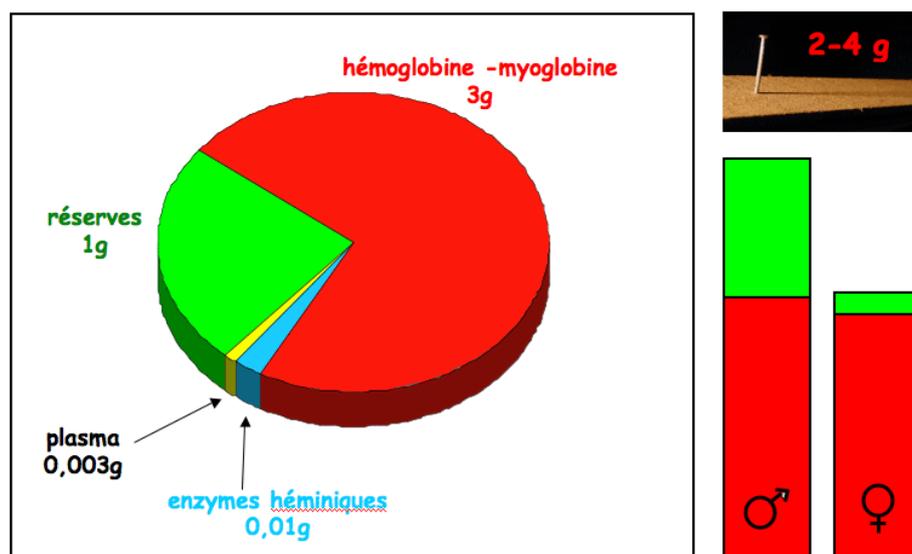


Figure 1 Répartition du fer dans l'organisme (9)

Le maintien constant du stock en fer de l'organisme, d'environ 3 à 4 g, résulte d'une grande stabilité entre les entrées et les sorties de fer, qui concerne à la fois l'organisme dans sa globalité et l'unité cellulaire. Tout déséquilibre peut aboutir à des situations de carence ou d'excès en fer délétères (11).

Les apports alimentaires sont d'environ 15 mg/j. Les aliments qui contiennent le plus de fer sont le foie, la viande, les lentilles, les œufs et le vin.

Les pertes sont d'environ 1 à 2mg/j, doublées chez la femme non ménopausée. Elles se font par desquamation cellulaire digestive et cutanée, perte urinaire, biliaire et par la sueur.

S'ajoute à cela les saignements gynécologiques des femmes non ménopausées représentant 8 à 20 mg de fer par cycle (10).

Le fer se retrouve chez l'humain à l'état ferreux (Fe^{2+}) ou ferrique (Fe^{3+}), libre ou inclus dans des complexes hétéro protéiniques. Le fer ferreux à l'état libre peut entraîner des lésions tissulaires observées au cours de surcharges martiales (3).

1/ L'ABSORPTION DIGESTIVE

L'absorption ne représente que 10 % environ des quantités ingérées. Elle est assurée par les entérocytes matures du duodénum présents au sommet de la villosité. Le fer est absorbé au niveau apical et adressé au pôle baso-latéral de l'entérocyte puis exporté vers le plasma. Une partie du fer reste dans la cellule associée à la ferritine et est éliminée lors de la desquamation des cellules.

Transport apical du fer

Le fer alimentaire est majoritairement Fe^{3+} (végétal) : il est réduit par la cytochrome B réductase duodénale (Dcyt b) sous forme Fe^{2+} . Il pénètre dans le cytoplasme de l'entérocyte grâce à un transporteur de cations divalents : le Divalent Metal Transporter 1 (DMT1).

Le fer de l'hémoglobine et de la myoglobine (viandes) est plus facilement disponible. Il traverse le pôle apical de l'entérocyte grâce à un transporteur membranaire spécifique appelé *heme carrier protein 1* (HCP1) (3), puis le fer est dissocié dans l'entérocyte par une hème oxygénase (Hox).

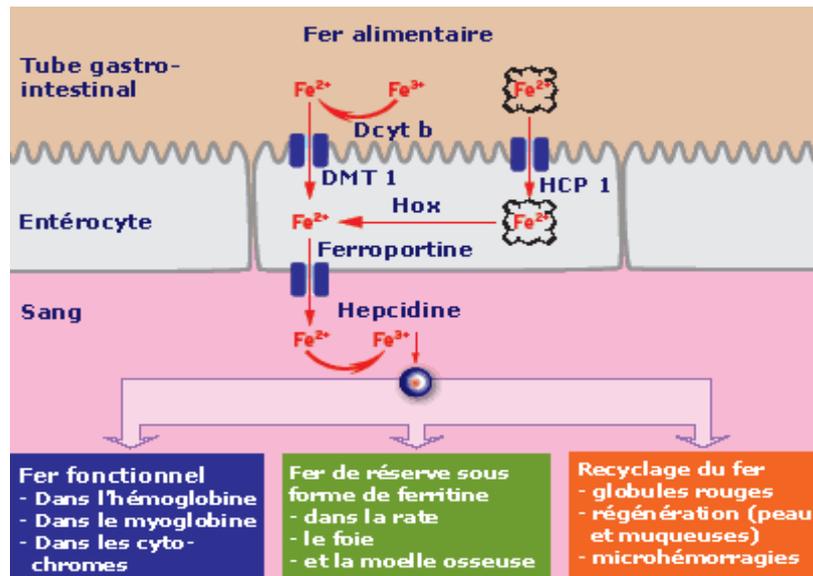


Figure 2 Absorption du fer au niveau intestinal (12)

Sortie basolatérale du fer

Dans l'entérocyte, le fer est soit stocké (couplé à une protéine de stockage : la ferritine), soit il se dirige vers le pôle basal pour être libéré dans le sang.

Dans la cellule intestinale, des apoferritines captent et transportent le fer du pôle luminal au pôle sérique. Ce bloc est incomplet car le fer médicamenteux et le fer des alcools traversent la muqueuse sans régulation (possibilité de surcharges martiales en pédiatrie, d'hémochromatose chez les éthyliques chroniques).

Pour que le fer soit fixé à la transferrine plasmatique, interviennent :

- la ferroportine, qui assure le transport transmembranaire du fer vers le plasma
- l'héphaestine et la céruléoplasmine, qui réoxydent le fer en Fe^{3+}

Régulation de l'homéostasie du fer par les entérocytes

Plusieurs mécanismes régulent l'absorption du fer au niveau luminal intestinal ainsi que son passage vers le plasma :

- un système de signalisation médié par des facteurs inductibles par l'hypoxie (HIP), qui augmente la synthèse des DcyB et DMT1 en cas de carence en fer
- un mécanisme faisant intervenir le fer lui-même

Sur l'ARNm du DMT1, de la ferritine et de la ferroportine, il existe des régions particulières appelées IRE (Iron Responsive Elements). Selon la quantité de fer présente dans la cellule, ces IRE fixent plus ou moins de fer, ce qui entraîne des effets variables selon les ARNm de ces diverses protéines (augmentation ou diminution de la translation).

Ainsi, un manque de fer augmente la synthèse de DMT1 (= absorption du fer augmentée), réprime la synthèse de ferritine (diminue le stockage local) et augmente la ferroportine (= facilite la sortie du fer dans le plasma).

Régulation par l'hepcidine

L'**hepcidine** est un peptide cationique de 25AA, synthétisé par le foie, doté d'une activité microbienne.

Le premier lien entre l'hepcidine et le métabolisme du fer a été établi par Pigeon *et al* en 2001 (13) qui a montré que l'hepcidine augmente en cas de surcharge martiale et diminue en cas de déficit en fer.

Elle se fixe sur la ferroportine et induit sa dégradation, limitant ainsi l'export du fer des cellules qui en contiennent (entérocytes, macrophages, hépatocytes...).

La production d'hepcidine est augmentée par le fer et diminuée par l'anémie et l'hypoxie.

Dans les situations d'infections et d'inflammations, l'IL-6 induit la synthèse de l'hepcidine, provoquant la séquestration du fer dans l'entérocyte et le macrophage. La diminution des niveaux de fer plasmatique qui en résulte contribue à une carence martiale fonctionnelle puis conduit à l'anémie inflammatoire.

Au contraire, les déficits en hepcidine (primitifs ou secondaires) permettent d'expliquer la majorité des surcharges héréditaires en fer.

2/ TRANSPORT PLASMATIQUE

La majorité du fer plasmatique est liée à la **transferrine**.

Il s'agit d'une glycoprotéine de PM 76000 synthétisée par l'hépatocyte, pouvant se lier à deux atomes de fer ferrique (Fe^{3+}) (14,15).

Le fer provenant des entérocytes (5 %) et le fer provenant de l'hémolyse (macrophages) (95 %) sont pris en charge par la transferrine (ou sidérophiline). Cette molécule transporteuse distribue le fer vers les lieux d'utilisation (essentiellement la moelle osseuse, environ 70 %) ou de stockage (majoritairement le foie).

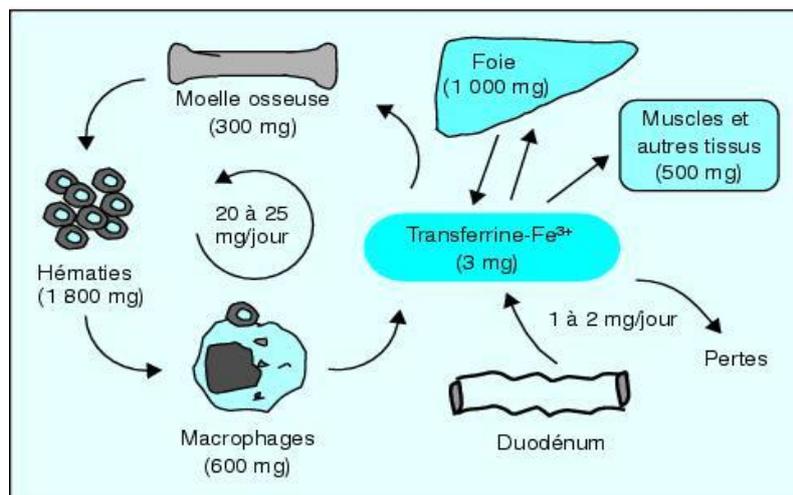


Figure 3 Distribution et recyclage du fer dans l'organisme selon Omar et al (3)

D'autres protéines plasmatiques peuvent lier le fer, à un moindre degré : la ferritine plasmatique qui à l'état normal contient peu de fer, l'haptoglobine (transporte le fer hémique) et l'hémopexine.

La diminution de synthèse de transferrine est tardive : elle survient quand les réserves sont épuisées, que le fer sérique est diminué et que l'érythropoïèse devient insuffisante.

3/ STOCKAGE

Le fer des réserves est de 30 à 40 mg/kg, essentiellement sous forme de ferritine, au niveau du foie (hépatocytes et cellules de Kupffer). Il s'agit des réserves parenchymateuses

(le fer provient de la transferrine). L'autre type de réserve est le macrophage. En effet, le fer libéré par l'hémolyse physiologique est soit recyclé vers le plasma, soit mis en réserve dans le macrophage associé à la molécule de ferritine. Les érythroblastes, quant à eux, utilisent le fer pour la synthèse de l'Hb et en stockent très peu.

La ferritine est constituée de 24 sous-unités de deux types (H pour heavy ou heart, et L pour light et liver) qui forment une véritable coque protéique où vont se nicher jusqu'à 4500 atomes de fer. Une activité ferroxidase liée à la sous-unité H transforme le fer ferreux en fer ferrique, ce qui permet son entrée dans la molécule de ferritine par des canaux situés entre les sous-unités. Un phénomène de nucléation entraîne la formation d'oxyhydroxyde ferrique, forme chimique de stockage du fer. Ce fer est mobilisable et pourra secondairement être utilisé par la cellule en cas de besoin (11). Des agents réducteurs, comme la vitamine C et les flavoprotéines, favorisent cette sortie.

L'hémosidérine (autre protéine de stockage) est une protéine lysosomiale correspondant à une forme dégradée de ferritine, qui stocke le fer de manière stable, plus difficilement mobilisable.

La **céruleoplasmine** et la **transferrine sériques** régulent la sortie du fer hors de la cellule. L'absence congénitale de céruleoplasmine est associée à une anémie microcytaire et l'absence congénitale de transferrine entraîne également une anémie microcytaire avec surcharge martiale tissulaire.

Lorsque les réserves chutent, il apparaît une microcytose érythrocytaire, une hypochromie puis une anémie hypochrome microcytaire arégénérative.

A l'inverse, les réserves augmentent dans les syndromes inflammatoires, les hémochromatoses secondaires (transfusions répétées, thalassémies, éthyliste) et dans les hémochromatoses primitives (liées à une anomalie de l'entérocyte).

II- EXPLORATIONS DU STATUT MARTIAL

1/ TENIR COMPTE DE LA CLINIQUE

De nombreuses maladies (cancers, insuffisance rénale chronique sévère, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, pathologies gynécologiques, interventions chirurgicales

très hémorragiques, transfusion autologue...) peuvent être à l'origine d'une carence martiale. La symptomatologie clinique associe : **les signes de carence martiale** (fatigue, perte de cheveux, cheveux secs, ongles cassants...) et **les signes d'anémie** (fatigue, pâleur, dyspnée, tachycardie, pouvant aller jusqu'à la décompensation cardiaque lors de découverte tardive). L'anémie ferriprive est souvent bien tolérée car d'installation très progressive.

2/ EXAMEN DE REFERENCE

La coloration de Perls est l'examen de référence pour estimer la quantité de fer de l'organisme. Elle fait appel à la réalisation d'un myélogramme ou d'une biopsie de moelle osseuse et n'est pas réalisée en routine dans cette indication.

3/ EXPLORATION BIOLOGIQUE

3.1. HEMOGRAMME

Lors d'une carence martiale, les anomalies de l'hémogramme apparaissent tardivement. Elles traduisent un déficit déjà important des réserves.

- **Hémoglobine** : homme adulte < 130g/l, femme adulte <120g/l, valeurs seuils définissant une anémie selon l'OMS (16).
- **VGM** : microcytose (< 80 fl).
- **CCMH** : hypochromie (<32g/dl).
- **Réticulocytes** : bas, correspondant à une anémie arégénérative, traduisant l'insuffisance de production de l'érythropoïèse.

3.2. BILAN MARTIAL

Selon les recommandations de mars 2011 de l'HAS, les examens du métabolisme du fer préconisés en cas de suspicion de carence en fer sont la ferritinémie qui reflète les réserves en fer de l'organisme, puis le CST dans les situations complexes (23).

- **Ferritine sérique** (réserves) : si elle est abaissée, elle confirme le diagnostic d'une carence martiale et il est inutile de doser d'autres marqueurs du fer.
- **Calcul du CST** (reflète le transport du fer circulant) : utile en situation d'inflammation, d'insuffisance rénale chronique ou lorsque le résultat de la ferritinémie n'est pas contributif (valeur normale ou élevée alors que la suspicion de carence en fer est forte).

$$\text{CST} = \text{Fer } (\mu\text{mol/L}) / [\text{Transferrine } (\text{g/L}) \times 25]$$

Valeur normale entre 20 et 45 %. Si CST < 20 %, en faveur d'une carence martiale (absolue ou fonctionnelle)

- **Fer sérique** : inutile seul (utile seulement dans le calcul du CST).
- **Récepteurs solubles de la transferrine** : reflet des besoins en fer pour l'érythropoïèse, son dosage n'est pas indiqué en pratique courante.

Il paraît nécessaire de respecter certaines conditions de prélèvement. Les marqueurs du métabolisme du fer doivent être prélevés à distance d'une inflammation aiguë. En cas de dosages répétés, il est préférable de les réaliser dans le même laboratoire. S'ils sont dosés, le fer sérique et la transferrine doivent être prélevés le matin à jeun.

III- TRAITEMENT DE LA CARENCE MARTIALE / ANEMIE

1/ FER ORAL

Il est le plus fréquemment utilisé et reste le traitement recommandé en première intention, associé ou non à la vitamine C ou B9.

Il en existe différents types : sulfate ferreux (FERO-GRAD Vit C®, TARDYFERON®, TIMOFEROL®), fumarate ferreux (FUMAFER®, ELEVIT-B9®), ascorbate ferreux (ASCOFER®), succinate ferreux (INOFER®).

Durée et Posologie : le traitement par fer oral est de 3 à 6 mois (si la cause de l'anémie est contrôlée) pour corriger et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1000 mg (17).

Les posologies varient selon l'âge et l'indication :

- A partir de 10ans (30 kg) et chez l'adulte : 100 à 200 mg/j
- En préventif chez la femme enceinte : 50 mg/j

Indication : anémie par carence martiale et traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré (17).

Effets indésirables fréquents : troubles gastro-intestinaux à type de nausées, constipation ou diarrhées, coloration des selles en noir.

Coût : varie de 1.80 à 15 € par mois selon la molécule prescrite.

2/ FER INJECTABLE

2.1 GENERALITES

Le fer par voie IV est une bonne alternative pour les patients en carence martiale lorsque les préparations par voie orale ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées (18).

Depuis fin janvier 2014, l'utilisation des spécialités à base de fer pour injection IV est réservée aux établissements de santé, publics ou privés. Cette mesure de sécurité fait suite à la réévaluation de leur rapport bénéfice/risque qui démontre qu'elles sont susceptibles d'entraîner de graves réactions d'hypersensibilité pouvant être fatales. Les bénéfices thérapeutiques de ces spécialités restent supérieurs aux risques, sous réserve du renforcement des conditions de leur utilisation (19).

2.2. SPECIALITEES A BASE DE FER DISPONIBLE A L'HOPITAL

Fer dextran

N'est plus commercialisé en France.

Hydroxyde ferrique-saccharose :

Peu coûteux, efficace et sans risque, mais la dose maximale est de 200 mg/ perfusion, il est donc nécessaire de les multiplier :

- VENOFER® 20 mg/ml solution injectable IV
- FER ACTAVIS® 100 mg/5 ml solution injectable IV
- FER MYLAN® 100 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion
- FER SANDOZ® 100 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion

Carboxymaltose ferrique :

Nouvelle génération de fer IV, efficace, bien toléré, avec des doses de 500 mg à 1000 mg / perfusion, mais couteux.

- FERINJECT® 50 mg/ml solution injectable pour perfusion

2.3. FERINJECT® OU CARBOXMALTOSE FERRIQUE

Indication : 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 (20).

	CARENCE MARTIALE ABSOLUE	CARENCE MARTIALE FONCTIONNELLE
	Insuffisance d'apport en fer ou perte sanguine importante	En situation inflammatoire : indisponibilité du fer pour l'érythropoïèse
Taux d'hémoglobine	↘	↘
Ferritinémie	↘	Normale ou ↗
CST	↘	↘

Tableau 1 Modifications biologiques de l'anémie par carence martiale

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue au ferinject ou à l'un des excipients
- Anémie non liée à une carence martiale
- Signes de surcharge martiale ou troubles de l'utilisation du fer

Précautions d'emploi : surveillance étroite chez les patients souffrant d'une infection aiguë ou chronique, asthme, terrain atopique, dysfonction hépatique.

Effets indésirables notables : il existe des réactions anaphylactiques potentiellement fatales.

Posologie : calcul de la dose cumulée pour restaurer l'hémoglobine (Hb) et reconstituer les réserves de fer selon la formule de Ganzoni :

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

* Le total est à arrondir à la centaine de mg inférieure si poids ≤ 66 kg ; et à la centaine de mg supérieure si poids > 66 kg.

** Les réserves de fer se calculent en fonction du poids : <35 kg: 15 mg/kg ; ≥ 35 kg :500 mg

La dose maximale est de **20 mg/kg/perfusion** sans dépasser 1000 mg /semaine.

Hb/ poids	< 35 kg	>35 kg et <50 kg	≥50 kg et <70 kg	≥ 70 kg
< 10 g/dL	500 mg	3 inj de 500 mg	1000 + 500 mg	2 inj de 1000 mg
≥ 10 g/dL et <14g/dl	500 mg	2 inj de 500 mg	1000 mg	1000 + 500 mg

Tableau 2 Protocole de prescription selon le laboratoire Vifor Pharma

Coût : 76.58 € TTC pour un flacon de 500 mg/ 10 mL au CHU de Poitiers en 2014 (Annexe 1).

ETUDE

I- MATERIEL ET METHODES

1/ TYPE D'ETUDE

Nous avons réalisé une étude observationnelle monocentrique, de type évaluation des pratiques professionnelles, au sein du Service de Gériatrie de POITIERS du 1er Juin 2014 au 1er Juin 2015.

2/ OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude est de **décrire les modalités de prescription du carboxymaltose ferrique dans les différentes unités du pôle de Gériatrie du CHU de Poitiers.**

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- l'adéquation entre la dose théorique de carboxymaltose à administrer et la dose réellement injectée
- l'évolution des paramètres hématologiques à 1 mois et 3 mois après l'injection de carboxymaltose ferrique
- la cinétique de la ferritinémie et du CST à 3 mois après l'injection de carboxymaltose ferrique
- la cinétique des paramètres selon la posologie totale de carboxymaltose ferrique administrée (\leq ou $>$ 1000 mg)
- l'évolution des prescriptions de transfusion sanguine
- le taux de mortalité à 3 mois

3/ CRITERES D'INCLUSION

Tout patient ayant reçu une injection de carboxymaltose ferrique durant son hospitalisation en Gériatrie, entre le 1^{er} juin 2014 et le 1^{er} juin 2015, a été inclus.

4/ CARACTERISTIQUE DES PATIENTS

4.1 LE POLE DE GERIATRIE

Le pôle de Gériatrie du site de La Milétrie comporte 86 lits de médecine gériatrique et 101 lits de soins de suite et réadaptation répartis en 7 unités. Douze médecins séniors et 12 internes représentent les prescripteurs potentiels de carboxymaltose.

4.2 CARACTERISTIQUES PHYSIQUES

Nous avons recueilli : l'âge, le sexe, le niveau d'autonomie du patient selon le Groupe Iso-Ressource (GIR) (Annexe 2), le poids, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et le lieu de vie.

Concernant le terrain et les antécédents, nous avons relevé l'existence :

- d'insuffisance cardiaque (antécédent d'hospitalisation pour décompensation cardiaque ou présence de diurétique de l'anse dans le traitement habituel en contexte de cardiopathie)
- d'insuffisance rénale chronique (définie par une Clairance de Cockcroft < 50 ml/mn)
- d'une néoplasie (active ou récente)
- de lésions gastro-intestinales à risque hémorragique
- de plaies chroniques
- d'une ou de transfusion(s) durant les 3 mois précédant l'injection de fer

Concernant les traitements habituels des patients, nous avons relevé la prescription des spécialités suivantes :

- inhibiteurs de la pompe à protons
- fer oral
- anticoagulants
- antiagrégants plaquettaires

Concernant l'injection de carboxymaltose ferrique, nous avons recueilli la posologie et la fréquence des perfusions pour chaque patient et vérifié si le protocole effectué correspondait bien à celui requis en fonction du poids et de l'hémoglobine.

4.3 CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES

Pour chacun des patients, nous avons recueilli : l'hémoglobine, le Volume Globulaire Moyen (VGM), la Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH), l'indice de distribution des globules rouges et les résultats du bilan martial avant toute injection de fer (CST et ferritinémie).

Nous avons également recueilli :

- la présence d'une insuffisance rénale à travers la clairance de la créatinine calculée par la formule de Gault- Cockcroft
- l'albuminémie, indicateur de dénutrition

4.4 ELEMENTS DU SUIVI

Les informations ont été recueillies dans les dossiers papiers (observations médicales, dossiers infirmiers), informatiques (laboratoire du CHU) et par appel des laboratoires d'analyses médicales externes, des Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes et des médecins traitants si besoin.

Pour chaque patient, une ordonnance de contrôle biologique a été remise à la sortie de l'hôpital. En cas d'oubli, une nouvelle ordonnance a été faxée ou envoyée par courrier postal à l'EHPAD, à l'IDE libérale ou au patient après information téléphonique.

L'ordonnance comprenait :

- à 1 mois : un hémogramme et le calcul du CST
- à 3 mois : un hémogramme, une ferritinémie et le calcul du CST

Nous avons recueilli les nouvelles hospitalisations, transfusions, décès dans les 3 mois qui ont suivi l'injection de fer.

5/ ANALYSE STATISTIQUE

Toutes les données ont été anonymisées.

Les variables quantitatives (âge, poids, IMC, GIR, biologie à J0/ M1/ M3) ont été exprimées en moyenne et écart type. Elles ont également été comparées par le test de Student. La significativité statistique du test était obtenue pour une valeur de $p < 0,05$.

Les variables qualitatives (sexe, lieu de vie, antécédents, traitements d'entrée) ont été décrites de manière plus simple par l'effectif brut et leur pourcentage.

II- RESULTATS

1/ DESCRIPTION DE LA POPULATION

Entre le 1^{er} juin 2014 et le 1^{er} juin 2015, 78 patients du service de Gériatrie du CHU de Poitiers ont reçu au moins une injection de Ferinject®.

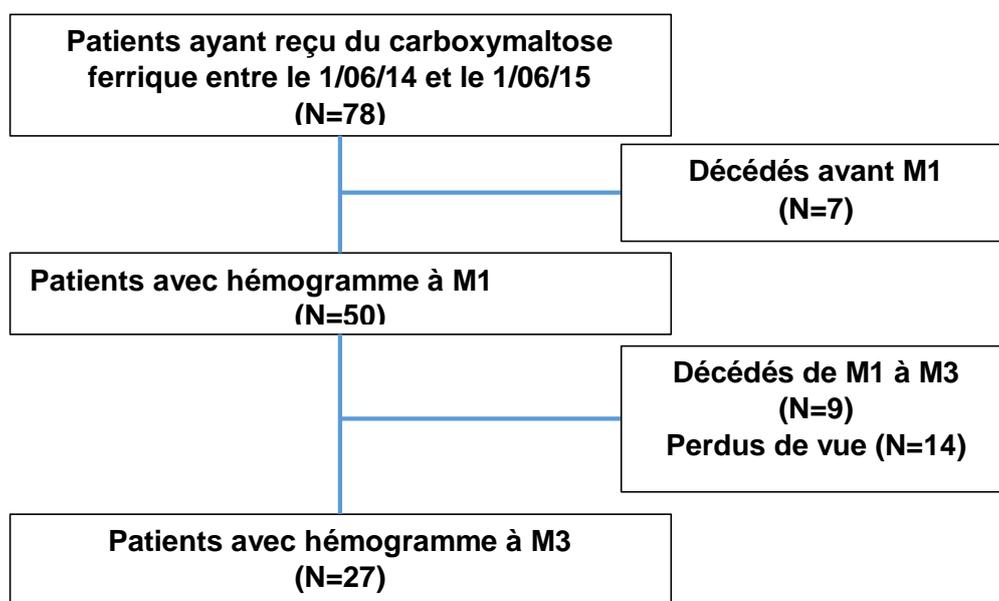


Figure 4 Diagramme de flux de l'étude

L'effectif global se répartit en 35 hommes (45 %) et 43 femmes (55 %).

L'âge moyen était de $86,1 \pm 6,3$ ans [62-101].

Le poids moyen était de 65,5 kg [38,5 - 107,2], et l'IMC moyen (n=51) de 25,39 kg/m² [16,7 - 37,8].

Concernant le lieu de vie avant leur hospitalisation : 58 patients vivaient à domicile (74,36 %), 5 en foyer logement (6,41 %) et 15 en EHPAD (19,23 %).

Concernant le score GIR (N=74), la moyenne est de 3,42, en faveur d'un niveau de dépendance intermédiaire.

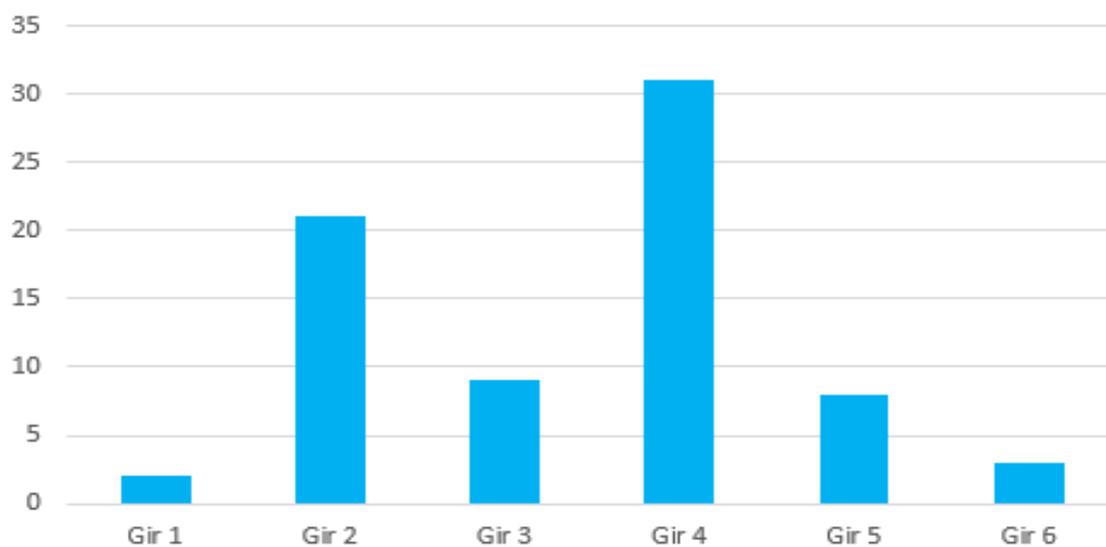


Figure 5 Répartition des GIR (n=74)

Concernant les traitements :

- 38 patients (48,71 %) avaient un traitement anticoagulant à dose curative, 30 patients étaient sous AVK, 6 sous rivaroxaban (Xarelto®), 1 sous dabigatran (Pradaxa®) et 1 sous héparine
- 22 patients (28,21 %) avaient un traitement antiagrégant (dont 2 avaient une association de deux antiagrégants plaquettaires)
- 6 patients (7,79 %) avaient une anticoagulation curative et un traitement antiagrégant
- 23 patients (29,49 %) avaient une supplémentation ferrique per os

- 47 patients (60,25 %) avaient un traitement par IPP
- 8 patients n'avaient aucun traitement appartenant à ces 4 classes thérapeutiques

Concernant les antécédents médicaux des patients inclus :

- 23 patients (29,49 %) avaient une néoplasie active, dont 7 néoplasies polymétastatiques en prise en charge palliative
- 29 patients (31,18 %) avaient un antécédent de lésion digestive (UGD, cancer, inflammation)
- 14 patients (17,95 %) avaient des lésions cutanées chroniques
- 22 patients (28,21 %) avaient une insuffisance rénale chronique ; (Clairance Cockcroft < 50ml/min/1.73 m², avant hospitalisation)
- 54 patients (69,23 %) avaient un antécédent d'insuffisance cardiaque
- 21 patients avaient reçu au moins 1 Culot Globulaire dans les 3 mois précédant l'injection de fer

77 patients (98,7 %) avaient un CST < 20 % et 60 patients (76,9 %) avaient une ferritinémie < 200 µg/L.

2/ CARACTERISTIQUES DES PRESCRIPTIONS DE CARBOXYMALTOSE FERRIQUE

Au total, 111 perfusions de carboxymaltose ont été effectuées chez 78 patients sur une période d'un an dans le service de gériatrie.

Nombre d'injections :

47 patients ont reçu une seule perfusion, 26 ont reçu deux perfusions et un patient a reçu trois perfusions. Le nombre de perfusions moyen était de $1,34 \pm 0,51$ [1-3].

Posologie :

La posologie moyenne administrée a été de $1191 \pm 361,52$ mg [500-2000]. Un seul patient a reçu deux injections de 700 mg.

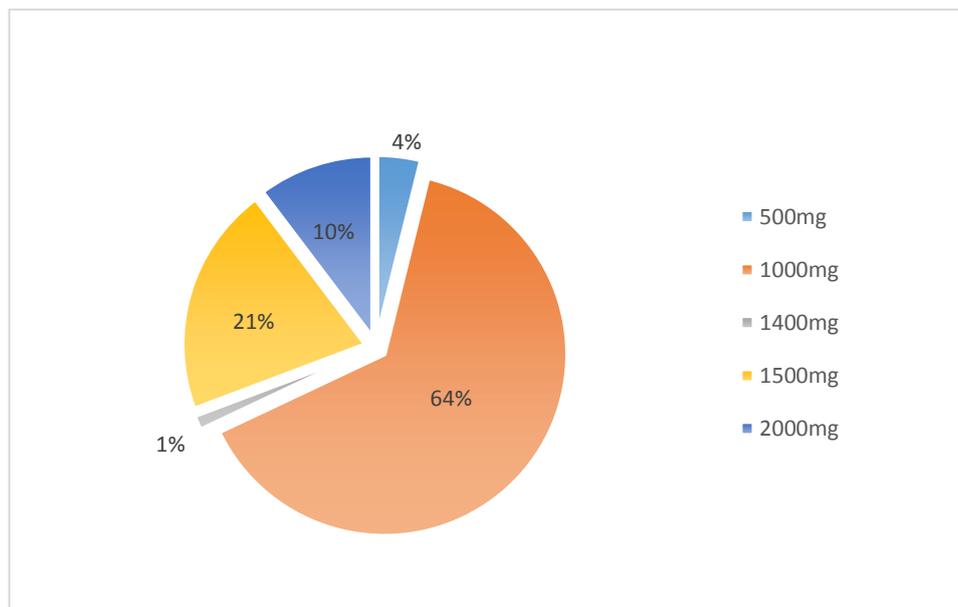


Figure 6 Répartition des injections de carboxymaltose ferrique

L'analyse des posologies administrées par rapport aux posologies préconisées dans les Résumé Caractéristiques du Produit (en fonction du poids et du taux d'hémoglobine) montre que seul un tiers des patients (35 %) ont reçu une posologie adaptée. En revanche, plus de la moitié des patients (51 %) ont reçu une posologie insuffisante et 9 % une posologie excessive par rapport au poids et au taux d'hémoglobine.

Tolérance :

Un seul patient a nécessité l'arrêt de sa perfusion au cours de l'injection pour apparition de nausées et d'une dyspnée.

3/ CINETIQUE BIOLOGIQUE DES PATIENTS

3.1 VUE D'ENSEMBLE SUR 3 MOIS

L'analyse statistique des données biologiques montre une augmentation significative de l'ensemble des données hématologiques et martiales (Tableau 3).

	Patients à J0 (N=78)	Patients à M1 (N=50)	Patients à M3 (N=27)	ANOVA (apparié)	Post-Hoc tests
Hémoglobine (g/dL)	8,89 ± 1,49 [5,2 – 13,7]	10,54 ± 1,56 [7,1 – 14,3]	10,91 ± 1,92 [6,6 -14,7]	<i>p</i> <0,0001	<i>J0/M1 p</i> <0,0001 <i>J0/M3 p</i> <0,0001 <i>M1/M3 p</i> =0,584
VGM (fL)	86,6 ± 8,73 [66,2 – 101,8]	90,70 ± 6,42 [66,2 – 101,8]	91,1 ± 6,07 [80 – 104,3]	<i>p</i> =0,0031	<i>J0/M1 p</i> =0,009 <i>J0/M3 p</i> =0,0246 <i>M1/M3 p</i> =0,9737
CCMH (g/dL)	30,6 ± 1,82 [23 – 33,8]	31,44 ± 1,39 [28,4 – 34,4]	32,1 ± 1,49 [28,8 - 35,1]	<i>p</i> =0,0001	<i>J0/M1 p</i> =0,0144 <i>J0/M3 p</i> =0,0002 <i>M1/M3 p</i> =0,2131
Indice de distribution des GR(%)	16,9 ± 2,77 [13,2 - 28,5]	19,03 ± 3,70 [14,1 – 29,4]	16,5 ± 2,01 [13,6 – 21,3]	<i>p</i> =0,0001	<i>J0/M1 p</i> =0,0004 <i>J0/M3 p</i> =0,8217 <i>M1/M3 p</i> =0,0016
Ferritine (µg/L)	164 ± 223,9 [8 - 1381]	969,4 ± 885,8 [41,0 - 2972]	404,9 ± 392,3 [19 - 1294]	<i>p</i> <0,0001	<i>J0/M1 p</i> <0,0001 <i>J0/M3 p</i> =0,1291 <i>M1/M3 p</i> =0,0001
CST (%)	8,87 ± 4,9 [2 - 27]	22,1 ± 10,33 [8,0 – 13,9]	26,35 ± 10,67 [9,0 – 43,0]	<i>p</i> <0,0001	<i>J0/M1 p</i> <0,0001 <i>J0/M3 p</i> <0,0001 <i>M1/M3 p</i> =0,0761

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart type [mini-maxi]

Tableau 3 Analyse statistique du bilan biologique des patients

3.2 CINETIQUE SELON LA POSOLOGIE ADMINISTREE

Les taux d'hémoglobine et de ferritine à M1 et M3 ont été comparés en fonction de la posologie de fer injectée (1000mg vs >1000mg).

Les deux populations sont comparables sur le poids (66,1± 15,9 kg [46,8-107,2] pour le groupe 1000 mg vs 71,18 ± 13,9 [45-95,2] pour le groupe > 1000 mg ; *p*=0,34) et sur l'hémoglobine initiale (8,97 ± 1,65 [5,2-11,9] pour le groupe 1000mg vs 8,56 ± 0,80 [7,4-10] pour le groupe > 1000mg ; *p*=0,40).

	Poso administrée = 1000mg	Poso administrée > 1000mg	
Hémoglobine à M1	(N=37) 10,64 ± 1,71 [7,1-14,3]	(N=13) 10,24 ± 0,99 [7,9-11,2]	<i>p=0,44</i>
Hémoglobine à M3	(N=17)* 11,44 ± 1,83 [8,9-14,7]	(N=6)** 11 ± 1,31 [8,6-12]	<i>p=0,59</i>
Ferritine à M3	(N=11)* 504,9 ± 442,8 [82- 1294]	(N=3)** 363,7 ± 177,1 [160- 481]	<i>p=0,61</i>

* 1 patient exclus du groupe =1000mg car il a eu un recours transfusionnel

**1 patient exclus du groupe >1000mg car il a eu un recours transfusionnel

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart type [mini-maxi]

Tableau 4 Taux moyen d'hémoglobine et de ferritine à M1 et/ou M3, en fonction de la posologie de fer administrée

A M1 et M3, il n'existe aucune différence significative des paramètres biologiques entre les groupes de patients qui ont reçu 1000 mg de carboxymaltose ferrique et ceux qui ont reçu plus de 1000 mg.

3.3 COMPARAISONS SELON LA POSOLOGIE REQUISE

3.3.1. A 1 mois

Parmi les 50 patients ayant eu un hémogramme à 1 mois, nous avons analysé s'ils avaient reçu ou non la posologie requise selon leur poids et leur taux d'hémoglobine initial. Nous avons ensuite comparé ceux ayant eu la bonne posologie (N=19) et ceux pour lesquelles la posologie était insuffisante (N=26). Cinq patients n'ont pas été considérés pour cette analyse par manque de donnée ou en cas de posologie de carboxymaltose ferrique administrée jugée excessive.

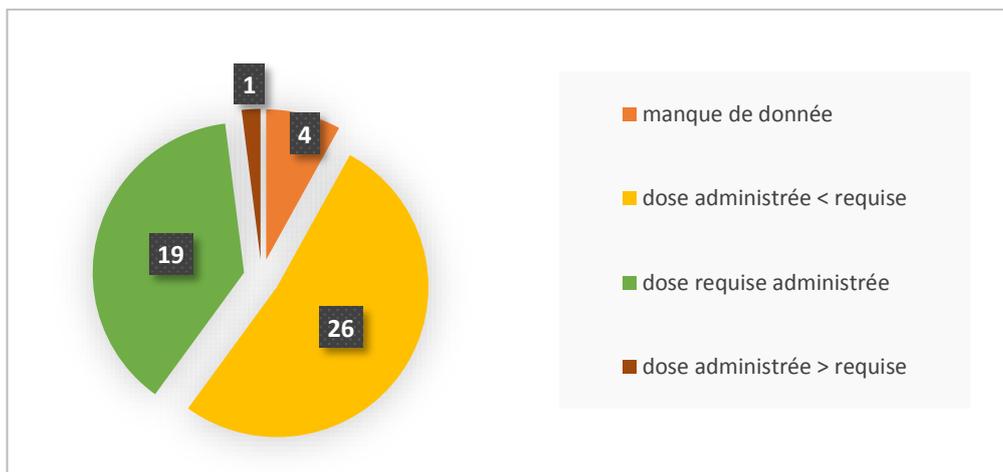


Figure 7 Répartition des patients selon la posologie de carboxymaltose ferrique administrée et requise à M1

	Apports requis (N=19)	Apports insuffisants (N=26)	
Hémoglobine à J0	9,58 ± 1,38 [7,4-11,9]	8,16 ± 1,33 [5,2-11,1]	p=0,001
Ferritine à J0	147,89 ± 159,84 [8-545]	148,35 ± 184,99 [9-652]	p=0,99
CST à J0	9,47 ± 4,34 [4-17]	7,73 ± 4,13 [2-18]	p=0,2
Hémoglobine à M1	10,70 ± 1,32 [7,9-13]	10,23 ± 1,64 [7,1-14,1]	p=0,3

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart type [mini-maxi]

Tableau 5 Comparaison à M1 des patients aux apports en fer requis vs ceux insuffisants.

On note une hémoglobine initiale significativement plus basse dans le groupe avec prescription d'apport insuffisant. Le contrôle du taux d'hémoglobine à M1 retrouve des chiffres comparables, sans différence significative.

3.3.2. A 3 mois

Nous avons de la même façon comparé les données pour les patients qui ont eu un contrôle biologique à M3 (N= 27). Deux patients n'ont pas été inclus dans cette analyse.

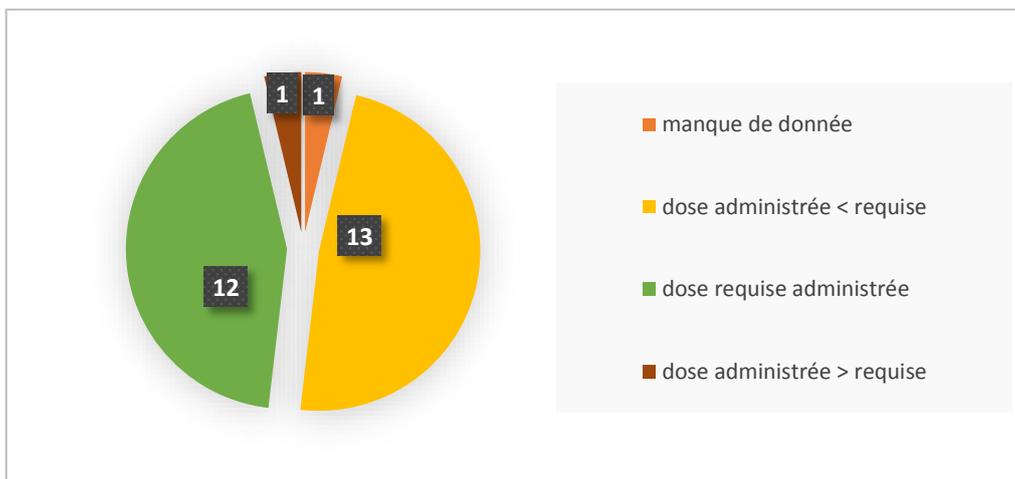


Figure 8 Répartition des patients selon la posologie de carboxymaltose ferrique administrée et requise à M3

	Apports requis (N=12)	Apports insuffisants (N=13)	
Hémoglobine à J0	9,14 ± 2,07 [5,8-13,7]	8,1 ± 1,4 [5,2-9,7]	<i>p</i> =0,152
Ferritine à J0	72,33 ± 75,45 [23-233]	132,9 ± 209,36 [8-652]	<i>p</i> =0,354
CST à J0	8,5 ± 4,7 [2-17]	5,61 ± 3,04 [2-13]	<i>p</i> =0,079
Hémoglobine à M3	10,47 ± 1,98 [6,6-14,1]	11,31 ± 1,97 [8,9-14,7]	<i>p</i> =0,299

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart type [mini-maxi]

Tableau 6 Comparaison à M3 des patients aux apports en fer requis vs apports insuffisants.

Il n'existe aucune différence significative des paramètres biologiques à M3, en fonction de la posologie de carboxymaltose ferrique reçue.

4/ EVOLUTION DES PRESCRIPTIONS DE TRANSFUSION

Vingt-et-un patients avaient été transfusés dans les 3 mois précédant l'injection et parmi eux, 8 dans les 3 mois qui ont suivi l'injection. Il existe une différence significative du nombre de patients transfusés avant et après injection de carboxymaltose ferrique (*p*= 0,0010 en T Test apparié).

Pour les 8 patients qui ont été transfusés après l'injection de fer, le nombre de CGR reçus durant les 3 mois qui ont suivi l'injection était supérieur au nombre de CGR reçus durant les 3 mois précédents, sauf pour un patient pour lequel il a été décidé d'arrêter les transfusions.

Un seul des patients transfusés après l'injection est décédé dans les 3 mois.

Parmi les 13 ayant eu au moins 1 CGR avant l'injection et aucun après, deux sont décédés dans les 3 mois.

	Transfusion après carboxymaltose ferrique (N=8)	Pas de transfusion après carboxymaltose ferrique (N=13)	
Age (ans)	89,75 ± 4,03 [76-101]	85,15 ± 6,87 [85-95]	<i>p=0,33</i>
GIR	3,875 ± 1,46 [1-6]	3,92 ± 1,11 [2-6]	<i>p=0,93</i>
Poids	64,26 ± 12,31 [45,1-79]	66,09 ± 12,73 [47,6-80,9]	<i>p=0,75</i>
IMC	23,01 ± 4,54 [17,8-30]	24,35 ± 4,08 [16,7-29,7]	<i>p=0,54</i>
Posologie de Ferinject®	1187 ± 258,7 [1000-1500]	1300 ± 432,05 [1000-2000]	<i>p=0,51</i>
Hémoglobinémie J0	7,95 ± 1,55 [5,8-10]	7,75 ± 1,10 [6-10,4]	<i>p=0,72</i>

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart type [mini-maxi].

Tableau 7 Caractéristiques des patients transfusés vs non transfusés dans les 3 mois suivant l'injection

Aucune différence significative n'est observée entre ces 2 groupes.

5/ MORTALITE A 3 MOIS

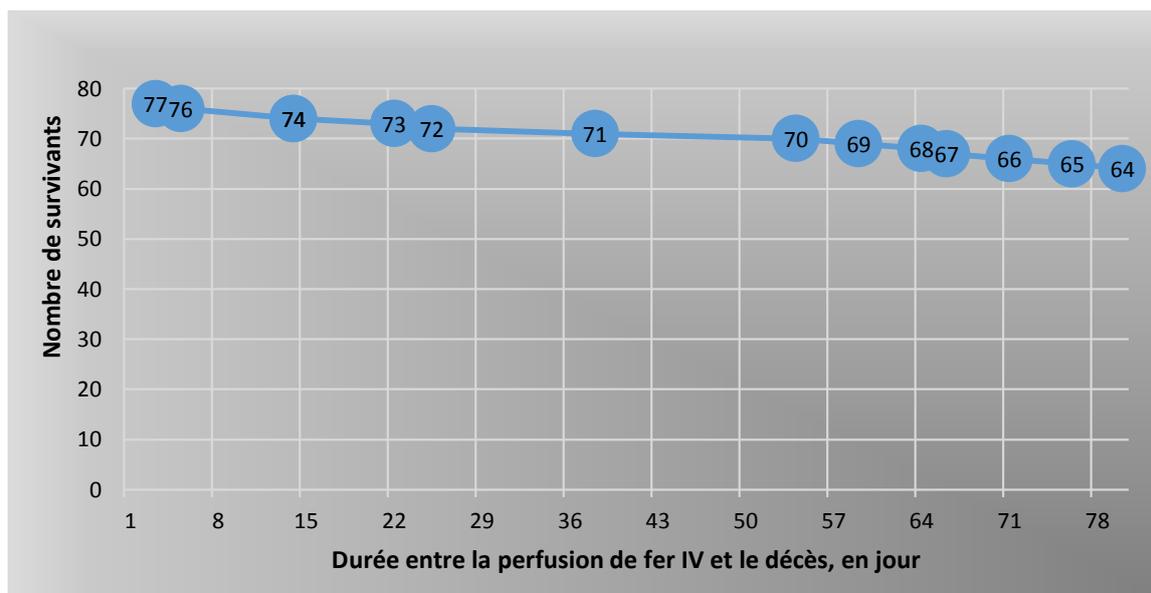


Figure 9 Courbe de survie à 3 mois

Dans les 3 mois qui ont suivi l'injection de carboxymaltose ferrique, 16 patients (20.5 %) sont décédés dont 7 dans les 30 premiers jours.

	Total	Homme	Femme
70 à 79 ans	2 (18,1)	2 (25)	0 (0)
80 à 89 ans	9 (22,5)	4 (25)	5 (20 ,8)
90 ans ou plus	5 (19,2)	2 (21,9)	3 (18)

Les données sont présentées en nombre (pourcentage)

Tableau 8 Taux de mortalité par sexe et âge

Nous avons comparé ces 16 patients décédés aux 62 patients qui ont survécu à 3 mois. Les patients décédés étaient plus souvent atteints d'une néoplasie et avaient une perte d'autonomie significativement plus importante (Tableau 9).

	Décédés (N=16)	Non Décédés (N=62)	
Age (ans)	87,2 ±5,97 [76-101]	85,8±6,41 [62-97]	<i>p=0,46</i>
Poids	60,9 ±13,85 [40-89,6]	66,6±15,79 [38,5-107,2]	<i>p=0,22</i>
GIR	2,29 ±1,31 [1-4]	3,68±1,11 [2-6]	<i>p<0,0001</i>
Posologie de Ferinject®	1150 ±346,4 [500-2000]	1201±367,31 [500-2000]	<i>p=0,61</i>
Hémoglobininémie J0	8,97 ±1,31 [7,4-11,9]	8,87 ±1,54 [5,2-13,7]	<i>p=0,80</i>
Albuminémie	31,93 ±6,37 [16,6-44,5]	33,43±3,46 [25,6-41,3]	<i>p=0,35</i>
Lieu de vie			
Domicile	10 (63 %)	48 (77 %)	<i>p=0,23</i>
Foyer logement	1 (6 %)	4 (6 %)	<i>p=0,98</i>
EHPAD	5 (31 %)	10 (16 %)	<i>p=0,18</i>
Antécédents			
Néoplasie	8 (50 %)	15 (24 %)	<i>p=0,044</i>
Plaies	4 (25 %)	10 (16 %)	<i>p=0,41</i>
IRC	5 (31 %)	17 (27 %)	<i>p=0,76</i>
Pathologies intestinales	4 (25 %)	31 (50 %)	<i>p=0,07</i>
Insuffisance cardiaque	11 (69 %)	43 (69 %)	<i>p=0,96</i>
Traitements			
Anticoagulants	8 (50 %)	30 (48 %)	<i>p=0,91</i>
Antiagrégants	6 (38 %)	16 (26 %)	<i>p=0,36</i>
TAC et TAA	0 (0 %)	6 (10 %)	<i>p=0,20</i>
Fer oral	2 (13 %)	21 (34 %)	<i>p=0,10</i>
IPP	8 (50 %)	39 (63 %)	<i>p=0,35</i>

Les données sont présentées en nombre (pourcentage) ou sous forme de moyenne ± écart type.

Tableau 9 Caractéristiques des patients décédés vs patients non décédés à M3

DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était l'observation des pratiques de prescriptions de carboxymaltose ferrique dans un service de gériatrie. La description des patients qui ont reçu du carboxymaltose ferrique montre une population gériatrique de patients très âgés (âge moyen 86 ans), en perte d'autonomie (GIR moyen 3), souffrant de nombreuses comorbidités, notamment cardiaque et néoplasique, et sous traitement antithrombotique pour 66 d'entre eux (84,6 %).

Les résultats principaux de ce travail montrent que sur une période d'1 an, seulement 78 patients hospitalisés en Gériatrie ont reçu une administration de carboxymaltose ferrique dans le cadre de la prise en charge d'une anémie, le plus souvent (61,8 %) au cours d'une seule perfusion. La pratique de prescription apparaît hétérogène au sein du Pôle en termes de dose de traitement. L'indication est dans quasiment 100 % des cas retenue devant un CST < 20 %. Les taux moyens initiaux d'hémoglobine, ferritine et du coefficient de saturation étaient respectivement de 8,8 g/dl, 164 µg/l et 8,8 %. Les patients avec un taux de ferritine < 200 µg/L étaient de 76,9 % et 98,7 % des patients avaient un CST < 20 %. Dans 51 % des cas, la posologie de carboxymaltose ferrique administrée a été inférieure à celle requise. Le suivi indique une diminution du recours transfusionnel dans les 3 mois qui ont suivi le traitement. Le suivi biologique montre que l'augmentation des paramètres était significative à 1 mois, quelle que soit la posologie administrée (\leq ou >1000 mg).

Ce travail n'a pas recensé le nombre de patients hospitalisés en Gériatrie avec anémie ou CST < 20 %, mais lors d'une étude rétrospective effectuée dans ce même service sur une période d'un an du 01/01 au 31/12/2013, il avait été recensé 441 bilans martiaux comprenant au minimum le dosage de la ferritine sérique et un CST. Parmi ceux-ci, 288 (65,3 %) présentaient un CST < 20 % (35). Ce profil de patient est donc très fréquent en Gériatrie et nos résultats indiquent que le recours à la perfusion de carboxymaltose ferrique est plutôt rare.

La réalisation d'un bilan martial systématique devant toute anémie pourrait se justifier par l'implication fréquente d'une anomalie du métabolisme du fer chez les personnes âgées et par l'intérêt d'une alternative à la transfusion, surtout si l'anémie est chronique et bien tolérée.

L'analyse de l'héogramme montre le plus souvent une anémie normocytaire (VGM moyen à 86,6 fl) et hypochrome (CCMH moyen à 30,6 g/dl). La microcytose classique de la carence martiale est plus rare chez la personne âgée compte tenu de l'origine multifactorielle de l'anémie.

La ferritine n'est pas suffisante pour établir le diagnostic de carence martiale et le dosage du CST est indispensable dans la majorité des situations. Il faut distinguer la carence martiale absolue définie par une ferritine $< 30 \mu\text{g/L}$ (23) et la carence martiale fonctionnelle (ferritine $> 100 \mu\text{g/L}$). Dans la population gériatrique, la carence martiale fonctionnelle est fréquente, secondaire à une polyopathie (notamment insuffisance rénale chronique, néoplasie, insuffisance cardiaque comme rapportée dans notre étude). Habituellement, une supplémentation martiale est motivée par la constatation d'une ferritine abaissée, ou plus souvent dans notre pratique par un CST $< 20 \%$ et une ferritine normale ou légèrement augmentée. La prescription de fer par voie orale est justifiée en première intention mais sa tolérance et son observance ne sont pas optimales. Dans notre étude, presque un tiers des patients recevaient un traitement par fer oral avant l'injection de carboxymaltose ferrique. Bien que nous n'ayons pas recueilli l'ancienneté de ce traitement, nous pouvons suspecter une inefficacité justifiant l'utilisation du fer injectable.

La prescription de fer injectable peut être complexe car elle nécessite l'évaluation du déficit global en fer par la formule de Ganzoni (20-33). Cette contrainte a été simplifiée dans le développement du carboxymaltose ferrique et désormais, le calcul de la posologie fait uniquement appel au poids et au taux d'hémoglobine. En outre, l'utilisation du carboxymaltose ferrique autorise un apport en fer intraveineux plus important que les autres spécialités disponibles. Malgré ces innovations, la majorité des patients de l'étude a reçu une posologie inférieure à la posologie requise. Une des explications est probablement la nécessité de deux injections de carboxymaltose ferrique à huit jours d'intervalle quand la posologie requise dépasse 1000 mg. Par ailleurs, l'usage du carboxymaltose ferrique est uniquement hospitalier, ainsi ce protocole d'administration peut nécessiter la poursuite de l'hospitalisation et l'augmentation de la durée de séjour. La réalisation des injections doit se discuter en hôpital de jour, structure non existante dans le pôle de Gériatrie.

L'analyse des contrôles biologiques montre une augmentation significative du taux d'hémoglobine et une amélioration des paramètres ferriques à 1 mois et 3 mois. L'absence de différence significative entre le taux d'hémoglobine à 1 mois et 3 mois peut s'interpréter comme un effet soutenu du carboxymaltose ferrique sur une période de 3 mois sous réserve qu'aucun autre traitement (transfusion, chirurgie, agent stimulant de l'érythropoïèse) n'ait été mis en place. Concernant le contrôle de la ferritine, il paraît plus opportun de le réaliser à 3 mois, s'il y a lieu de le réaliser, car l'augmentation importante de la ferritinémie à 1 mois est probablement légitime.

Compte tenu de l'hétérogénéité des prescriptions de carboxymaltose ferrique par rapport aux posologies requises d'après le Résumé Caractéristiques du Produit, nous avons comparé les groupes de patients en fonction de la posologie administrée (≤ 1000 mg ou > 1000 mg) et en fonction de l'adéquation aux posologies requises.

Dans la première analyse (1000 mg de carboxymaltose ferrique versus > 1000 mg), les résultats ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes. Ceci pose la question de l'intérêt de prescrire plus de 1000 mg de carboxymaltose ferrique. Nous ne pouvons pas fermement répondre à cette interrogation car il existe un biais dans cette comparaison. En effet, la posologie administrée est dépendante de l'hémoglobine de départ et du poids. Toutefois, l'étude PREFER, présentée au congrès de la société allemande de médecine interne à Wiesbaden en 2012, a montré qu'une dose unique de 1000 mg de carboxymaltose ferrique atténue rapidement les symptômes de fatigue chez les femmes en âge de procréer qui souffrent de carence martiale sans anémie (34).

Il nous a paru également intéressant de comparer les patients qui ont reçu une posologie insuffisante à ceux qui ont reçu la posologie requise d'après le Résumé Caractéristiques du Produit. Les résultats de cette comparaison nous montrent une hémoglobiniémie significativement plus basse avant l'injection dans le groupe aux apports insuffisants. Malgré cette différence initiale, on retrouve un taux d'hémoglobine augmenté et comparable à 1 et 3 mois. Ce résultat conduit à lever l'hypothèse qu'une dose de 1000 mg suffirait quel que soit le taux d'hémoglobine initial.

Toutefois, nous n'avons pas pris en considération les transfusions effectuées de façon concomitante avec la perfusion de carboxymaltose ferrique. Nous pouvons donc présumer que parmi ceux qui ont reçu moins de fer parentéral et avaient une hémoglobine plus basse, il y avait des patients ayant recours à la transfusion de culots globulaires. Rappelons que la transfusion d'un culot érythrocytaire apporte 200 –250 mg de fer (29).

Les seuils de recours à la transfusion sanguine suivants sont recommandés chez le sujet de plus de 80 ans (21) :

- hémoglobine à 7 g/dl en l'absence d'insuffisance cardiaque ou coronarienne et de mauvaise tolérance clinique
- 8 g/dl chez les patients insuffisants cardiaques ou coronariens
- 10 g/dl en cas de mauvaise tolérance clinique

Cependant, le risque de surcharge volémique est accru. Il est préconisé de ne prescrire qu'un seul CGR à la fois lorsque la tolérance du patient à la transfusion n'est pas connue. Le taux d'hémoglobine est alors contrôlé avant toute nouvelle prescription de CGR pour discuter d'une nouvelle transfusion. Il n'est pas indiqué d'associer préventivement un diurétique à la transfusion. Il est pertinent de surveiller, outre les paramètres habituels (fréquence cardiaque, pression artérielle, température), la fréquence respiratoire et, si possible, la saturation en oxygène, pendant la transfusion à intervalles réguliers de 15 à 30 minutes, et jusqu'à 1 à 2 heures après la transfusion (21). Il est préférable de transfuser lentement un patient âgé, la durée moyenne se situe autour de 2 heures. Qui plus est, la transfusion de sang doit être évitée autant que possible, car il s'agit d'un produit de plus en plus rare et coûteux.

Sang humain total (unité adulte, unité enfant et unité pédiatrique)	111,16
Concentré de globules rouges humains homologues (unité adulte, unité enfant et unité pédiatrique)	183,84
Concentré de globules rouges humains homologues déleucocyté (unité adulte, unité enfant et unité pédiatrique)	183,84

Tableau 10 Tarifs des CGR en France (€ HT), suite à l'arrêté du 12 avril 2011 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles (22)

Dans notre étude, nous avons constaté une diminution du recours à la transfusion.

Le carboxymaltose ferrique s'avère être une alternative profitable pour le patient et pour l'équipe soignante, de part la durée courte des perfusions, son prix et sa tolérance dans l'insuffisance cardiaque. L'étude FAIR-HF a montré à 24 semaines, une amélioration sous carboxymaltose ferrique de la qualité de vie et des symptômes de patients insuffisants cardiaques ayant une carence martiale avec ou sans anémie (30). La carence martiale serait recherchée chez tout insuffisant cardiaque.

La mortalité à 3 mois est importante : 20,5 % de la population de l'étude. Ce qui est plus que la moyenne nationale selon l'Insee (hormis pour les plus de 90 ans où elle est équivalente (19.2 %)).

	Total	Homme	Femme
70 à 79 ans	20,6*	28,2	14,4
80 à 89 ans	63,4	81,2	53,1
90 ans ou plus	190,0	219,0	180,0

**Taux de mortalité: nombre de décédés pour 1 000 personnes de chaque groupe d'âges*

Tableau 11 Taux de mortalité par sexe et âge en France métropolitaine en 2012 (31)

Cette surmortalité peut s'expliquer par une sélection hospitalière. Il s'agit d'une population très polypathologique. Les patients décédés au cours des 3 premiers mois de notre étude étaient significativement plus dépendants. Deux patients étaient en GIR 1 lors de l'injection et il se pose la question de l'objectif à terme de l'injection de carboxymaltose ferrique dans cette catégorie de patients. Une évaluation de la qualité de vie n'a pas été réalisée dans notre étude, mais permettrait de répondre à cette question.

D'après les données du GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistique) pendant les premiers mois de 2014, le laboratoire a présenté des données d'utilisation de carboxymaltose ferrique en ville au cours des années 2011-2012, période pendant laquelle le carboxymaltose ferrique était disponible en ville. Ces données permettent de constater que la prescription était le plus fréquemment réalisée chez des patients avec une tumeur (1/3 des patients) (33). Dans notre étude, l'antécédent néoplasique est rapporté chez 29,4 % de la population et de façon significative dans la population des patients décédés précocement (50 %). Comme pour les patients très dépendants, une évaluation du bénéfice en termes de qualité de vie des patients cancéreux serait intéressante. Seize patients sont décédés au cours des 3 mois de suivi : on peut se demander si le pronostic initial était, de l'avis du prescripteur, plus en faveur d'une transfusion de fer injectable que d'une transfusion sanguine.

Une limite de notre étude est l'absence de recueil des symptômes du patient et de sa tolérance à l'anémie. L'analyse statistique de notre étude a été limitée par la faible puissance de celle-ci. En effet, la population échantillonnée sur cette période de un an est restreinte. Il y a deux raisons à cela. Premièrement, la recommandation de ce traitement est normalement limitée aux situations d'impossibilité de prise, de mauvaise tolérance ou d'inefficacité du

traitement par fer oral (23). D'autre part, le nombre de données biologiques manquantes est trop important. Effectivement, 73 % des patients avaient des données hématologiques utilisables à 1 mois et seulement 55 % à 3 mois. Le manque de données ferriques est encore plus important. Notre étude comportait l'inclusion de patients gériatriques avec un profil morbide hétérogène, néanmoins représentatif de notre quotidien.

CONCLUSION

Cette étude rétrospective observationnelle monocentrique, sur un an, a permis d'évaluer les pratiques de prescription de fer injectable (carboxymaltose ferrique) dans le pôle de Gériatrie du CHU de Poitiers.

Le traitement de la carence martiale par fer injectable est une bonne alternative au traitement par voie orale et permet de limiter les prescriptions de produits sanguins. Nos résultats indiquent une hétérogénéité sur le plan de la posologie administrée. Ils vont nous permettre un retour auprès des prescripteurs pour essayer d'homogénéiser les pratiques.

Les données futures de la littérature permettront probablement de mieux cerner les indications du traitement par fer injectable, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques et peut-être d'affiner les posologies requises au regard de nos résultats.

Une étude prospective incluant la fonctionnalité et la qualité de vie des patients aiderait également à préciser la place de cette alternative thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Frangos E, Samii K, Perrenoud JJ, Vischer UM. L'anémie du sujet âgé: une pathologie fréquente à ne pas banaliser. *Rev Med Suisse* 2010; 6:2125-9.
2. Gulralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104(8):2263-8.
3. Omar S, Feki M, Kaabachi N. Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements. *Ann Biol Clin* 2006 ; 64 (6):523-34.
4. Nemeth E, Valore EV, Territo M et al. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101:2461-3
5. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*, 2002; 110:1037-44.
6. Goodnough LT and Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am J Hematol*. 2014 Jan; 89(1):88-96.
7. Bross MH, Soch K, Smith-Knuppel T. Anemia in older persons. *Am Fam Physician*. 2010; 82(5):480-7.
8. Silverstein SB, Rodgers GM. Parental Iron Therapy Options. *Am J Hematol*. 2004; 76(1):74-78.
9. Binet C. Faculté de Médecine de Tours. (page consultée le 23/11/2015). Métabolisme du Fer : apports, absorption, transport, réserves, méthodes d'exploration. [PDF, en ligne]. <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A5-fer2009.pdf>
10. Laboratoire d'Hématologie CHU d'Angers. (page consultée le 23/11/2015). Métabolisme du fer chez l'homme, [en ligne]. <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/43-metabolisme-du-fer-chez-lhomme>
11. Loreal O, Pigeon C, Deugnier Y, Brissot P. Métabolisme du fer. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24:B56-B61. Ou [consulté en ligne le 23/11/2015]. <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98502/index.pdf>

12. Santeweb.ch; Absorption du fer au niveau intestinal (page consultée en ligne le 23/11/2015).
http://www.santeweb.ch/santeweb/Sujets_Prioritaires/Carence_en_fer/Carence_en_fer_syndrome_de_carence_en_fer_anemie_ferriprive.php
13. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001;276:7811-9
14. Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin Hematol.* 1998;35:35-54
15. Ponka P. Cellular iron metabolism. *Kidney Int Suppl.* 1999; 69:S2-S11.
16. VMNIS/OMS. (page consultée le 25/11/2015). Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité, [en ligne] http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_fr.pdf
17. Le VIDAL : dictionnaire des médicaments ; 2013
18. Kuster M, Meli D. Treatment of Iron Deficiency With Intravenous Ferric Carboxymaltose in General Practice: A Retrospective Database Study. *J Clin Med Res.* 2015; 7(1):37-40.
19. Paitraud D, VIDAL. (page consultée le 04/12/2015). Spécialités à base de fer pour injection IV : utilisation réservée aux établissements de santé, [en ligne] https://www.vidal.fr/actualites/13436/specialites_a_base_de_fer_pour_injection_iv_utilisation_reservee_aux_etablissements_de_sante/
20. HAS, Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique (page consultée le 07/12/2015 et 06/04/2016). FERINJECT® 50mg/ml Commission de Transparence, AVIS 30 Juin 2010 [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/ferinject_-_ct8352.pdf
21. HAS, Service des bonnes pratiques professionnelles. (consulté le 01/12/2015) Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives, [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf

22. Legifrance (page consultée le 01/12/2015). Arrêté du 12 avril 2011 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles, [en ligne]. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023909776&categorieLien=id>
23. HAS ; Service évaluation des actes professionnels (page consulté le 06/04/2016). Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion d'une carence en fer, Mars 2011 [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf
24. Bach M, Geisel T, Martin J, Schulze B, Schaefer R, Virgin G, Stein J. Efficacy and Safety of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Geriatric Inpatients at a German Tertiary University Teaching Hospital: A Retrospective Observational Cohort Study of Clinical Practice. 2005 Hindawi Publishing Corporation. Anemia. Volume 2015, Article ID 647930, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/647930>
25. Faure P, Moreau Jacques. Club de Réflexion des cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie. Carence martiale et anémies dans les MICI. Décembre 2012. (page consulté le 30/04/2016) [en ligne]. http://www.cregg.org/site/images/commission_mici/web_Fiche_MICI_13.pdf
26. Bouhnik Y, Nahon S, Landi B. Diagnostic et traitement des saignements digestif occultes. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 :317-323. (consulté le 30/04/2016 en ligne, <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98431/index.pdf>)
27. Serraj K, Ismaili Z, Bouhafis K, Lehraiki M, Mecili M, Andrès E. Anémies ferriprives : de la physiopathologie à la clinique *met* 2013;19 (1):10-20 (consulté le 30/04/2016 en ligne, http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/anemies_ferriprives_de_la_physiopathologie_a_la_clinique_296312/article.phtml?tab=texte)
28. . Pasricha SS, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, *et al.* Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust* 2010 ; 193 : 525-532. (consulté le 30/04/2016 en ligne, <https://www.mja.com.au/journal/2010/193/9/diagnosis-and-management-iron-deficiency-anaemia-clinical-update>)

29. Infanti L, Krapf R. Surcharge en fer secondaire aux transfusions. Curriculum Forum Med Suisse 2009 ;9(23) :417-420. (consulté le 01/05/2016 en ligne, <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2009/2009-23/2009-23-119.pdf>)
30. Anker S and al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. N Engl J Med 2009;361
31. Institut national d'études démographique. (consulté le 01/05/2016) Taux de Mortalité par sexe et âge, [en ligne]. <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/taux-mortalite-sexe-age/>
32. Institut national d'études démographique. (consulté le 01/05/2016) Risques de mortalité selon l'âge, [en ligne]. <http://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/graphiques-cartes/graphiques-interpretes/risques-mortalite>
33. HAS, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique (page consultée le 01/05/2016). FERINJECT® 50mg/ml Commission de Transparence, AVIS 4 Mars 2015 [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13635_FERINJECT_PIC_REEV_Avis3_CT13635.pdf
34. VIFOR PHARMA, (consulté le 01/05/2016) Communiqué de presse ; [en ligne] http://www.viforpharma.com/wAssetsViforpharma/bin/fr/mediareleases/2012/Media-Information_PREFER_FINAL_FR_120417.pdf
35. Caupenne A. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques dans les anémies associées à une carence martiale chez le sujet âgé hospitalisé. [Thèse d'exercice, Médecine Générale]. Poitiers : Université de Poitiers Faculté de Médecine et de Pharmacie ; 2014.

RESUME

Contexte : L'anémie est fréquente en gériatrie et souvent le résultat d'une carence martiale insuffisamment traitée. Le recours à la transfusion sanguine systématique n'est pas toujours adapté et la prise orale de fer au long cours pas toujours optimale. Ainsi, le fer injectable représente une alternative thérapeutique séduisante. A cet égard, nous avons souhaité évaluer les pratiques de prescription du carboxymaltose ferrique au sein du pôle de Gériatrie du CHU de Poitiers.

Objectifs : Les objectifs de notre étude étaient la description des prescriptions du carboxymaltose ferrique, le recueil de l'évolution des paramètres hématologiques et ferriques à 1 et 3 mois après l'administration du produit et de la mortalité à 3 mois.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique, réalisée du 1er juin 2014 au 1er juin 2015. Tous les patients ayant reçu au moins une injection de carboxymaltose ferrique pendant leur hospitalisation ont été inclus. Les données hématologiques et ferriques au cours du séjour hospitalier et lors des contrôles biologiques à 1 et 3 mois ont été recueillies.

Résultats : 78 patients, d'âge moyen $86,1 \pm 6,3$ ans et en perte d'autonomie (score GIR 3,4) ont reçu au moins une perfusion de carboxymaltose ferrique au cours de leur hospitalisation. Les taux moyens, avant traitement, d'hémoglobine, de ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine (CST) étaient respectivement de $8,4 \pm 1,49$ g/dl, $164 \mu\text{g/l}$ [8-1381] (78.9 % des patients avaient une ferritine $< 200 \mu\text{g/L}$) et $8,87 \pm 4,9$ % (98.7% des patients avaient un CST < 20 %). La posologie moyenne de carboxymaltose était de $1191 \pm 361,52$ mg administrée dans 60,2 % en 1 seule perfusion (plus de la moitié des patients ont reçu une dose inférieure à la posologie recommandée). L'augmentation était significative à 3 mois pour l'hémoglobinémie ($p < 0,0001$), la ferritinémie ($p = 0,0005$) et pour le CST ($p < 0,0001$). Sur le plan transfusionnel, 21 patients ont reçu au moins 1 CGR dans les mois précédents l'injection de fer et 8 patients ont été transfusés dans les 3 mois suivants. Seize patients (20,5 %) sont décédés au cours des 3 mois de suivi.

Conclusion : La prescription de carboxymaltose est réalisée chez des patients anémiés, avec pour la grande majorité un CST < 20 %. Cette prescription apparaît hétérogène dans le Pôle, en termes de posologie administrée. Le traitement par carboxymaltose ferrique apporte une efficacité biologique. Dans cette population, il reste nécessaire de mieux préciser les posologies utiles en tenant compte de l'évaluation gériatrique et du pronostic des patients.

Mots clés : carboxymaltose ferrique / sujet âgé / anémie / carence martiale

ANNEXE 1 : PRESCRIPTION DE FERINJECT®

	ORDONNANCE Carboxymaltose ferrique FERINJECT® 500MG/10ML inj.									
Prescripteur Nom : Service : UF : Téléphone :	Patient Etiquette Patient Poids (kg) :									
Indication										
<input type="checkbox"/> Carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées <input type="checkbox"/> Autre indication : Hb (g/dL):..... Ferritine (µg/L):..... Saturation transferrine (%):.....										
Prescription										
Dose cumulée :	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Hb (g/dl)</th> <th style="width: 50%;">Poids 35 à 70kg</th> <th style="width: 25%;">Poids ≥ 70kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 10</td> <td>1500mg</td> <td>2000mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 10</td> <td>1000mg</td> <td>1500mg</td> </tr> </tbody> </table>	Hb (g/dl)	Poids 35 à 70kg	Poids ≥ 70kg	< 10	1500mg	2000mg	≥ 10	1000mg	1500mg
Hb (g/dl)	Poids 35 à 70kg	Poids ≥ 70kg								
< 10	1500mg	2000mg								
≥ 10	1000mg	1500mg								
Posologie : mg en perfusion intraveineuse de 15 min suivie de 30 min de surveillance en raison du risque de survenue de réaction anaphylactique.										
MAXIMUM 1000MG PAR SEMAINE										
Date prévue administration : __ / __ / __ Date de la prescription : _____ Signature : _____										
Dispensation										
Validation pharmacien : _____ Nombre flacon(s) dispensé(s) 500mg/10mL : _____ Date de délivrance : _____ Nom du préparateur : _____ Signature : _____ Coût d'un flacon 500mg/10mL : 76,58€ TTC										

ANNEXE 2 : GRILLE AGGIR

La grille AGGIR (Autonomie gérontologie) est l'outil national français retenu pour évaluer la dépendance des sujets âgés en ville et à l'hôpital.

Cette grille comporte dix variables discriminantes (cohérence, orientation, toilette, habillage, alimentation, élimination, transfert, déplacement intérieur, déplacement extérieur, et communication à distance) permettant de calculer un GIR et sept variables illustratives, non-discriminantes, ne rentrant pas dans le calcul du GIR, pour les activités domestiques sociales.

Un algorithme informatisé permet de classer les sujets dans l'un des groupes GIR (allant de 1, très dépendant, à 6, ne présentant aucune dépendance)

VARIABLES DISCRIMINANTES *			A (bon)	B (partiel)	C (non)
1	COHERENCE	Converser et se comporter de façon sensée par rapport aux normes admises	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	ORIENTATION	Se repérer dans le temps (jour et nuit, matin et soir), dans les lieux habituels ...	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	TOILETTE	Faire seul, en entier, habituellement et correctement sa toilette du haut et du bas. Il faut coter la toilette du haut (visage, tronc, membres supérieurs, rasage, coiffage) et du bas (régions intimes, membres inférieurs, pieds) puis de référer à : AA = A CC = C Autres = B	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	HABILLAGE	S'habiller seul, totalement et correctement. Il faut coter l'habillage du haut (bras, tête), du milieu (boutons, ceinture, bretelles..) et du bas (pantalon, chaussettes, bas, chaussures) puis se référer à : AAA = A CCC = C Autres = B	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	ALIMENTATION	S'alimenter seul et correctement. Il faut coter "se servir" (couper la viande, ouvrir un pot, se verser à boire, peler un fruit..) et manger et se référer à : AA = A CC = C BC = C CB = C Autres = B	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	ELIMINATION	Assure seul et correctement l'hygiène de l'élimination urinaire et anale. Il faut coter l'élimination urinaire et anale et se référer à : AA = A CC = C AC ou CA = C BC ou CB = C Autres = B	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	TRANSFERTS	Se lève (du lit, du canapé, du sol), se couche et s'assoit seul	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	DEPLACEMENTS INTERIEURS	Se déplace seul (éventuellement avec canne, déambulateur ou fauteuil roulant)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	DEPLACEMENTS EXTERIEURS	Dépasse seul le seuil de sa porte	ne modifie pas le GIR		
10	COMMUNICATION A DISTANCE	Utilise les moyens de communication à distance (cris, téléphone, alarme..)	ne modifie pas le GIR		
GIR			6	Reset	

* A signifie : Bon, fait seul, totalement, régulièrement et correctement.

B signifie : Fait partiellement ou irrégulièrement ou incorrectement.

C signifie : Ne fait pas, ne peut pas ou ne veut pas le faire.

Les 7 Variables illustratives suivantes sont non prises en compte dans le GIR :

- Gérer ses propres affaires, son budget et ses biens.
- Préparer ses repas et les conditionner pour être servis.
- Effectuer l'ensemble des travaux ménagers.
- Utiliser un moyen de transport (individuel ou collectif).
- Acquisitions directes ou par correspondance (nourriture, vêtements, objets).
- Se conformer à l'ordonnance du médecin.
- Mesurer la socialisation. (vacances, animations collectives/organisées)

Cette évaluation conduit à positionner la personne âgée dans un Groupe Iso-Ressources (GIR):

GIR 1	Personnes âgées confinées au lit ou au fauteuil, dont les fonctions mentales sont gravement altérées ou qui nécessitent une présence indispensable et continue d'intervenants
GIR 2	Personnes âgées confinées au lit ou au fauteuil, dont les fonctions intellectuelles ne sont pas totalement altérées et dont l'état exige une prise en charge pour la plupart des activités de la vie courante. Personnes âgées dont les fonctions mentales sont altérées, mais qui ont conservé leurs capacités de se déplacer
GIR 3	Personnes âgées ayant conservé leur autonomie mentale, partiellement leur autonomie locomotrice, mais qui ont besoin quotidiennement et plusieurs fois par jour d'être aidées pour leur autonomie corporelle
GIR 4	Personnes âgées n'assumant pas seules leurs transferts mais qui, une fois levées, peuvent se déplacer à l'intérieur de leur logement. Elles doivent parfois être aidées pour la toilette et l'habillage
GIR 5	Personnes âgées ayant seulement besoin d'une aide ponctuelle pour la toilette, la préparation des repas et le ménage
GIR 6	Personnes âgées n'ayant pas perdu leur autonomie pour les actes essentiels de la vie courante.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

