

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le 8 septembre 2017  
Par Mme Marie PITON**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990  
tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**ANEMIE ET CANCER : EVALUATION DES PRATIQUES DE  
PRESCRIPTION DE FER INJECTABLE, DANS UN CENTRE DE  
LUTTE CONTRE LE CANCER**

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur le Docteur Nicolas SIMON**

Maître de Conférences des Universités - Faculté de Pharmacie de Lille  
Pharmacien, Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Guillaume MARLIOT**

Directeur de thèse  
Pharmacien, Praticien Spécialiste - Centre Oscar Lambret, Lille

**Madame le Docteur Sophie LIABEUF**

Maître de Conférences des Universités - Faculté de Pharmacie d'Amiens  
Pharmacien, Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Madame le Docteur Diane PANNIER**

Médecin, Praticien Spécialiste - Centre Oscar Lambret, Lille

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le 8 septembre 2017  
Par Mme Marie PITON**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990  
tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**ANEMIE ET CANCER : EVALUATION DES PRATIQUES DE  
PRESCRIPTION DE FER INJECTABLE, DANS UN CENTRE DE  
LUTTE CONTRE LE CANCER**

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur le Docteur Nicolas SIMON**

Maître de Conférences des Universités - Faculté de Pharmacie de Lille  
Pharmacien, Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Guillaume MARLIOT**

Directeur de thèse  
Pharmacien, Praticien Spécialiste - Centre Oscar Lambret, Lille

**Madame le Docteur Sophie LIABEUF**

Maître de Conférences des Universités - Faculté de Pharmacie d'Amiens  
Pharmacien, Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Madame le Docteur Diane PANNIER**

Médecin, Praticien Spécialiste - Centre Oscar Lambret, Lille



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Année 2016-2017 (mise à jour 23 septembre 2016)

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

Année 2016-2017 (mise à jour 23 septembre 2016)

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Année 2016-2017 (mise à jour 23 septembre 2016)

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

*A mon jury,*

*A Monsieur le Docteur Nicolas Simon, je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.*

*A Monsieur le Docteur Guillaume Marliot, je te remercie d'avoir encadré ce travail de thèse. Merci pour tes conseils avisés, ta disponibilité, et ton œil aiguisé sur les petits problèmes de mise en page.*

*A Madame le Docteur Diane Pannier, merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'évaluer ce travail. Je vous remercie d'avoir pu vous rendre disponible pour l'écriture et la soutenance de ma thèse.*

*A Madame le Docteur Sophie Liabeuf, veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.*

*Aux personnes du Centre Oscar Lambret,*

*Monsieur Carbonnelle, je vous remercie d'avoir su répondre présent pour les réunions du groupe de travail et mes diverses questions.*

*Geoffrey, je te remercie pour ta disponibilité et tes propos pertinents sur ce travail.*

*Merci à Madame Delbey, Frédéric, Ilyès et toute l'équipe de préparateurs pour leur accueil durant cette dernière année.*

*Merci aux diverses équipes qui m'ont aidée sur cette thèse, pour leur réactivité. Je tiens à remercier*

*Madame Jennifer Wallet, Madame Kathleen Lepoutre, Madame Séverine Marchant, Madame Sophie Salingue et Monsieur Philippe Doutrelant.*

*Au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille, merci pour leur aide sur ce travail.*

*Cette thèse est aussi l'occasion pour moi de remercier les différents professionnels que j'ai pu côtoyer durant ces 4 années d'internat et qui ont participé à ma formation.*

*A ma famille, qui a toujours été à mes côtés et qui a su m'épauler dans les moments les plus durs. Et surtout, merci à ma mère d'avoir su combler le vide laissé par la personne qui me manque peut-être le plus aujourd'hui.*

*A Stéphane, merci de m'avoir aiguillée dès mon plus jeune âge par tes conseils d'ancien.*

*A Xavier, je ne remercierai jamais assez le hasard des stages. Merci d'être à mes côtés aujourd'hui.*



*Je tiens à remercier mes amis,*

*Le Crew lillois, merci surtout d'avoir été présents cette année. Mln, tu sais que tu es un soutien très important pour moi, mais je tiens à te le redire. Parfois, le hasard fait bien les choses et il promet encore beaucoup de virées.*

*Biko, je sais que notre amitié est sans faille.*

*Maïder et Romuald, merci pour votre soutien, vos conseils et votre optimisme permanents. Loin des yeux mais je vous garderai toujours dans mon cœur.*

*Sya, Loren et Olivia, j'espère que nous garderons ce rendez-vous annuel, même si, au prochain tirage au sort, il faudra très certainement prendre l'avion.*

*Céline, Élodie et Julie, l'ouest, le nord ou la Belgique, ce n'est pas si loin finalement.*

*Les kîteux, Papy et Thomas, merci pour ces séances soupape – adrénaline, quelques frayeurs, beaucoup de gamelles et de dégagement de sinus mais surtout de franches rigolades. Rendez-vous au Brésil sous des latitudes plus chaudes.*

*Les anges, merci pour ces moments musicaux échangés aux quatre coins de la France et ailleurs, gardez votre folie.*

*A mes anciens co-internes et amis internes de Lille et d'Amiens (y compris les expatriés), pour tous les bons moments vécus au cours de ces 4 années d'internat. Ce fut une expérience formidable.*  
*A Paco, je me rappellerai toujours cette première soirée passée à Beauvais après avoir quitté Nantes et la découverte de l'internat. Merci d'avoir été à mes côtés pour affronter ce grand changement qui s'est avéré plein de bonnes surprises. Merci aussi à Claire avec qui nous avons passé de bonnes soirées à découvrir la vie picarde.*

*A Beber, Brenda, Lisa, merci d'avoir fait saigner mes oreilles. Grâce à vous, je me sens moins inculte.*

*A Terry, merci de m'avoir accordé ta confiance pour conduire ton bolide. Je sais que certaines sont jalouses de ne jamais avoir eu les clés.*

*A la Mama, merci pour ta présence cette année et pour ta passion pour instagram.*

*A Julien, merci pour ta présence même outre atlantique.*

*Enfin à tous mes amis que je ne citerai pas, mais qui sauront se reconnaître sans difficulté.*

## **Index des figures**

Figure 1 : Cycle du fer (5).....	18
Figure 2 : Constitution de l'hémoglobine (6).....	19
Figure 3 : Mécanismes physiopathologiques des anémies inflammatoires (7).....	21
Figure 4 : L'hepcidine, une molécule hyposidérémiant (8).....	22
Figure 5 : Intérêt de l'association fer IV et ASE (29).....	30
Figure 6 : Protocoles de perfusion paramétrés (personnel).....	38
Figure 7 : Paramétrage d'une prescription de Carboxymaltose ferrique (personnel).....	38
Figure 8 : Répartition des valeurs de l'hémoglobine (g/dL) (personnel).....	48
Figure 9 : Type d'anémie (personnel).....	49
Figure 10 : Répartition de la ferritinémie (ng/mL) (personnel).....	49
Figure 11 : Répartition du CST (%)(personnel).....	49
Figure 12 : Répartition des types de carence martiale (personnel).....	49
Figure 13 : Répartition des concentrations de fer sérique (µg/dL) (personnel).....	50
Figure 14 : Dose totale reçue lors d'une cure de Carboxymaltose ferrique (personnel).....	50
Figure 15 : Répartition des transfusions effectuées (personnel).....	51
Figure 16 : Répartition des doses lors du premier séjour (personnel).....	52
Figure 17 : Répartition des doses lors du second séjour (personnel).....	52

## **Index des tableaux**

Tableau 1 : Intensité de l'anémie (12).....	24
Tableau 2 : Variation des marqueurs du métabolisme du fer dans les anémies ferriprives, inflammatoires et mixtes (personnel).....	26
Tableau 3 : Chimiothérapies pouvant induire une anémie : incidences (21).....	28
Tableau 4 : Comparaison des administrations du Carboxymaltose ferrique et du fer saccharose (37, 38).....	37
Tableau 5 : Détermination de la dose (mg) de Carboxymaltose ferrique nécessaire (37).....	38
Tableau 6 : Schéma de dilution du Carboxymaltose ferrique pour perfusion intraveineuse (37).....	39
Tableau 7 : Consommation et coût global du Carboxymaltose ferrique au COL de 2013 à 2017 (personnel).....	41
Tableau 8 : Caractéristiques démographiques et oncologiques (personnel).....	48
Tableau 9 : Caractéristiques biologiques (personnel).....	48
Tableau 10 : Caractéristiques des séjours étudiés (personnel).....	52

## **Index des annexes**

Annexe 1 : Formes d'ASE disponibles en France indiqués en cancérologie (1).....	65
Annexe 2 : Recommandations pour l'utilisation des ASE (Vanlemmens L, Desplechin A, Marliot G. Anémie et cancer, des recommandations à la pratique ; 28 juin 2016).....	66
Annexe 3 : Grille de lecture des dossiers médicaux.....	68
Annexe 4 : Disque d'aide à la prescription de FERINJECT® fourni par Vifor Pharma™.....	69
Annexe 5 : Logigramme de prise en charge de l'anémie du patient atteint de cancer, au COL.....	70

## Abréviations

<b>AFSOS</b>	<b>A</b> ssociation <b>F</b> rancophone pour les <b>S</b> oins <b>O</b> ncologiques de <b>S</b> upport
<b>ALAT</b>	<b>A</b> Lanine <b>A</b> mino <b>T</b> ransférase
<b>AMM</b>	<b>A</b> utorisation de <b>M</b> ise sur le <b>M</b> arché
<b>ANSM</b>	<b>A</b> gence <b>N</b> ationale de <b>S</b> écurité du <b>M</b> édicament et des <b>P</b> roduits de <b>S</b> anté
<b>ASAT</b>	<b>A</b> Spartate <b>A</b> mino <b>T</b> ransférase
<b>ASCO</b>	<b>A</b> merican <b>S</b> ociety of <b>C</b> linical <b>O</b> ncology
<b>ASE</b>	<b>A</b> gents <b>S</b> timulant l' <b>E</b> rythro <b>p</b> oïèse
<b>ASH</b>	<b>A</b> merican <b>S</b> ociety of <b>H</b> ematology
<b>CCMH</b>	<b>C</b> oncentration <b>C</b> orpusculaire <b>M</b> oyenne en <b>H</b> émoglobine
<b>CME</b>	<b>C</b> ommission <b>M</b> édicale d' <b>E</b> tablishement
<b>COL</b>	<b>C</b> entre <b>O</b> scar <b>L</b> ambret
<b>COMEDIMS</b>	<b>C</b> ommission du <b>M</b> édicament et des <b>D</b> ispositifs <b>M</b> édicaux <b>S</b> tériles
<b>CRP</b>	<b>C</b> <b>R</b> eactive <b>P</b> rotein
<b>CST</b>	<b>C</b> oefficient de <b>S</b> aturation de la <b>T</b> ransferrine
<b>CTCAE</b>	<b>C</b> ommon <b>T</b> erminology <b>C</b> riteria for <b>A</b> dverse <b>E</b> vents
<b>CTF</b>	<b>C</b> apacité <b>T</b> otale de <b>F</b> ixation de la transferrine
<b>DIM</b>	<b>D</b> épartement d' <b>I</b> nformation <b>M</b> édicale
<b>EMA</b>	<b>E</b> uropean <b>M</b> edicines <b>A</b> gency
<b>EORTC</b>	<b>E</b> uropean <b>O</b> rganisation for <b>R</b> esearch and <b>T</b> reatment of <b>C</b> ancer
<b>ESMO</b>	<b>E</b> uropean <b>S</b> ociety for <b>M</b> edical <b>O</b> ncology
<b>HAS</b>	<b>H</b> aute <b>A</b> utorité de <b>S</b> anté
<b>Hb</b>	<b>H</b> émoglobine
<b>HDJ</b>	<b>H</b> opital <b>D</b> e <b>J</b> our
<b>Ht</b>	<b>H</b> ématocrite
<b>IPP</b>	<b>I</b> dentifiant <b>P</b> ermanent du <b>P</b> atient
<b>IV</b>	<b>I</b> ntra <b>V</b> eineuse
<b>NCCN</b>	<b>N</b> ational <b>C</b> omprehensive <b>C</b> ancer <b>N</b> etwork
<b>NFS</b>	<b>N</b> umération <b>F</b> ormule <b>S</b> anguine
<b>OMS</b>	<b>O</b> rganisation <b>M</b> ondiale de la <b>S</b> anté
<b>PAL</b>	<b>P</b> hosphatases <b>A</b> Lcalines
<b>RCP</b>	<b>R</b> ésumé des <b>C</b> aractéristiques du <b>P</b> roduit
<b>RsTf</b>	<b>R</b> écepteur <b>s</b> oluble de la <b>T</b> ransferrine
<b>SRE</b>	<b>S</b> ystème <b>R</b> éticulo- <b>E</b> ndothélial
<b>TSH</b>	<b>T</b> hyroid- <b>S</b> timulating <b>H</b> ormone
<b>VGM</b>	<b>V</b> olume <b>G</b> lobulaire <b>M</b> oyen
<b>γGT</b>	<b>G</b> AMMA <b>G</b> lutamyl <b>T</b> ranspeptidase

# **Table des matières**

INTRODUCTION.....	15
1. GENERALITES.....	17
1.1. Aspects physiologiques du métabolisme du fer (2, 3) .....	18
1.2. Aspects pathologiques du métabolisme du fer.....	23
1.2.1. Carence martiale.....	24
1.2.2. Anémie ferriprive.....	24
1.2.3. Anémie inflammatoire .....	25
1.2.4. Anémie mixte.....	25
1.2.5. Surcharge en fer .....	26
1.2.6. Particularités du patient en oncologie et recommandations .....	27
1.2.6.1. Asthénie et anémie.....	27
1.2.6.2. Étiologies des anémies.....	27
1.2.6.3. Traitement des anémies par carence martiale.....	28
1.3. Usage clinique des spécialités pharmaceutiques à base de fer.....	32
1.3.1. Classification des différentes spécialités de fer (32).....	32
1.3.2. Indications des spécialités à base de fer et place du fer injectable.....	33
1.3.3. Pharmacovigilance .....	34
1.4. Référencement du Carboxymaltose ferrique .....	36
1.4.1. Intérêt.....	36
1.4.2. Prescription .....	37
1.4.3. Administration .....	39
2. EVALUATION DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DU FER INJECTABLE AU COL.....	40
2.1. Introduction.....	41
2.1.1. Données de consommation et de coût.....	41
2.1.2. Justification de l'étude.....	41
2.2. Objectifs.....	42
2.2.1. Objectif principal.....	42
2.2.2. Objectif secondaire.....	42
2.3. Matériels et méthode.....	42
2.3.1. Schéma général de l'étude.....	42

2.3.2. Plan d'échantillonnage.....	42
2.3.3. Sources de données.....	44
2.3.4. Critères de jugement de l'usage du Carboxymaltose ferrique.....	45
2.3.5. Variables d'intérêt, données recueillies.....	45
2.3.6. Déroulement de l'étude.....	46
2.3.7. Plan d'analyse statistique.....	46
2.4. Résultats.....	47
2.4.1. Données relatives aux patients de l'étude.....	47
2.4.1.1. Caractéristiques de la population.....	47
2.4.1.2. Caractéristiques biologiques.....	47
2.4.1.3. Données relatives à l'attitude thérapeutique.....	50
2.4.1.4. Caractéristiques des traitements concomitants.....	51
2.4.2. Données relatives aux séjours étudiés.....	51
3. DISCUSSION.....	53
3.1. Avantages et limites de cette étude.....	54
3.2. Nombre de sujets.....	54
3.3. Commentaires sur le choix des sociétés savantes.....	54
3.4. Commentaires sur les résultats.....	55
3.4.1. Caractéristiques de la population générale.....	55
3.4.2. Caractéristiques biologiques.....	55
3.4.3. Caractéristiques relatives aux thérapeutiques.....	56
3.4.4. Conformité de l'étude.....	58
3.5. Axes d'amélioration et plan d'action en vue d'une harmonisation des pratiques.....	59
3.6. Impact d'un retour du Carboxymaltose ferrique en réserve hospitalière.....	60
CONCLUSION.....	62
ANNEXES.....	64
BIBLIOGRAPHIE.....	71

# **INTRODUCTION**



Au cours de leur prise en charge, jusqu'à 75% des patients atteints d'un cancer peuvent présenter des anémies multifactorielles, parfois profondes, selon l'AFSOS (1). Leur traitement est essentiel, afin d'améliorer le quotidien de ces patients et ne pas retarder leur prise en charge anticancéreuse. Le fer injectable, indiqué dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations par voie orale ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées, est un pilier de la prise en charge dans la plupart des cas d'anémie.

La première commercialisation de fer injectable en France remonte à 1997 (MALTOFER® - Hydroxyde ferrique polymaltose). D'autres spécialités ont été mises sur le marché présentant des modalités de dispensation et d'administration bien distinctes (VENOFER® - Hydroxyde ferrique saccharose et ses génériques, FERRISAT® - Hydroxyde ferrique dextran, FERINJECT® - Carboxymaltose ferrique).

En janvier 2014, suite aux recommandations de l'EMA et de l'ANSM, en lien avec la survenue de réactions d'hypersensibilité parfois mortelles, les spécialités injectables à base de fer ont été reclassées en réserve hospitalière. Ceci avait pour objectif de permettre une meilleure surveillance lors de leur administration.

Au Centre Oscar Lambret, Centre de Lutte Contre le Cancer, le Carboxymaltose ferrique est référencé depuis juillet 2012. En raison du coût important et de la surveillance nécessaire de ce traitement, nous avons souhaité mettre en place une évaluation des pratiques de prescription du fer injectable, au regard des recommandations actuelles en cancérologie. Nous avons également voulu mesurer l'impact d'un protocole informatisé sur la conformité des prescriptions.

En premier lieu, nous aborderons des généralités sur l'anémie et le cancer, l'usage des différentes spécialités de fer, et plus particulièrement du fer injectable avec le référencement du Carboxymaltose ferrique. Ensuite, nous détaillerons le déroulement de l'étude ainsi que ses résultats. Puis, nous terminerons ce travail par une discussion sur cette évaluation des pratiques de prescription ainsi que sur la communication effectuée au sein du COL.

# **1. GENERALITES**

## 1.1. Aspects physiologiques du métabolisme du fer (2, 3)

Le fer est un élément indispensable à la vie, c'est un cofacteur à de nombreuses enzymes intervenant dans la détoxification cellulaire, la chaîne respiratoire, la réparation et la synthèse de l'ADN, le fonctionnement des cytochromes et le transport de l'oxygène par l'hémoglobine. Le fer peut aussi se lier à de nombreuses protéines.

Le fer existe sous deux états d'oxydation :

- fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) : soluble à pH neutre, s'oxyde facilement en présence d'oxygène, peut traverser les membranes ;
- fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ), stable en aérobie, forme insoluble.

Dans le corps humain, on retrouve 35 à 45 mg/kg de fer soit environ 3 à 5g de fer chez un adulte de 70kg (4).

Les concentrations ferriques sont extrêmement régulées afin d'éviter toute carence ou excès entraînant des dysfonctionnements graves de l'organisme.

Le métabolisme du fer est en cycle fermé, il est recyclé en permanence par l'organisme, pour satisfaire aux besoins quotidiens (figure 1).

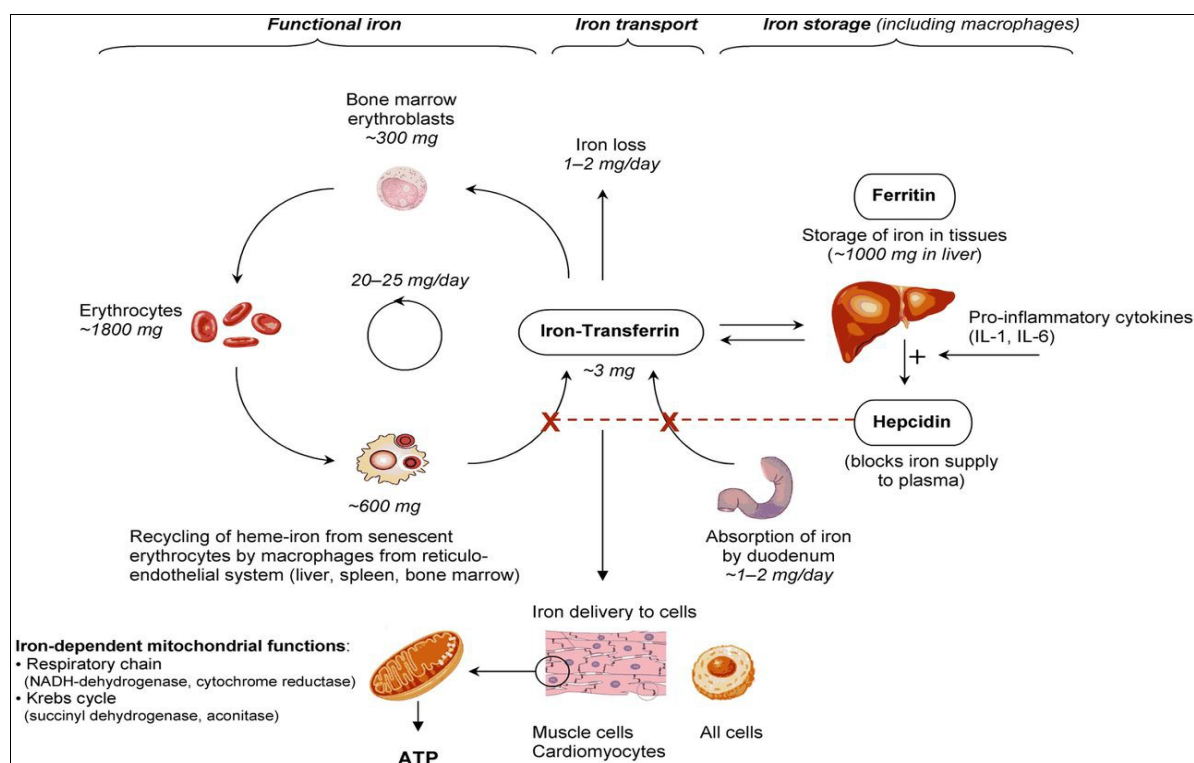


Figure 1 : Cycle du fer (5)

L'absorption digestive du fer se fait sous forme de fer ferreux (chocolat, fruits secs, lentilles, foie...). Elle est régulée selon les besoins en fer de l'organisme et compense les pertes physiologiques de 1 à 2 mg/j (selles, desquamation, menstruations) voire excessives (saignements). Cette absorption s'effectue au niveau du duodénum par un mécanisme actif au niveau des entérocytes. Le passage intestinal est de 10% chez l'homme et 20% chez la femme.

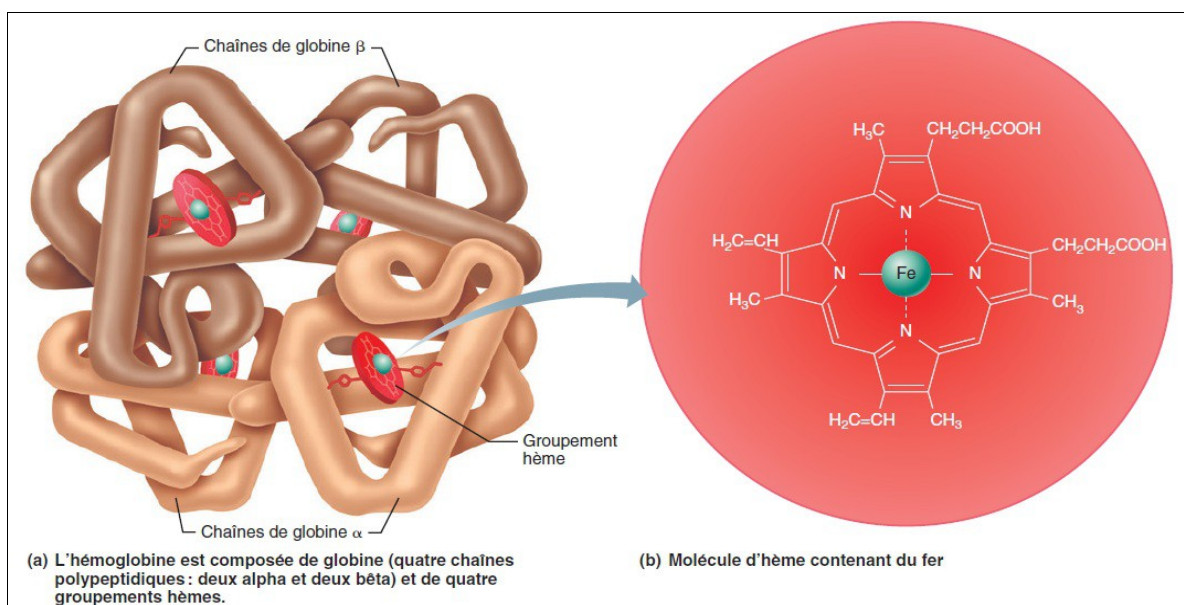
La Ferroportine, protéine membranaire, permet la sortie du fer des entérocytes, des macrophages et des hépatocytes vers le compartiment sanguin. Ensuite, selon les besoins de l'organisme, le fer est soit mis en réserve, soit exporté dans la circulation sanguine.

Dans le corps humain, le fer se présente sous deux formes :

→ La **forme héminique du fer** (associée à l'hème, 80%) au niveau des érythroblastes médullaires et des hématies circulantes principalement, mais aussi des muscles squelettiques dans la myoglobine, en majorité à l'état ferreux ;

La fonction principale du fer est de participer à l'érythropoïèse, en entrant dans la composition de l'hème. Ainsi, quatre molécules d'hèmes et une molécule de globine donnent une molécule d'hémoglobine (*figure 2*). Le fer étant un constituant majeur de l'hème, toute carence en fer a donc une incidence directe sur l'érythropoïèse.

L'hème pouvant capter une molécule d'oxygène, ceci permet à l'hémoglobine de transporter 99% de l'oxygène du sang.



**Figure 2 : Constitution de l'hémoglobine (6)**

L'hémoglobine contient la plus grande partie du fer de l'organisme. Sa production nécessite 20 fois plus de fer que la dose apportée par l'alimentation.

→ La **forme non héminique** (transport, stockage, 20%), au niveau du foie et du compartiment plasmatique, en majorité à l'état ferrique.

Dans la circulation sanguine, le fer est transporté par une protéine sérique synthétisée par le foie, la transferrine (ou sidérophiline). Elle peut capter un à deux atomes de fer. La synthèse de ce transporteur varie selon les réserves en fer : la production de transferrine augmente si les réserves sont faibles.

En situation d'homéostasie martiale, 20 à 40% des sites de fixation de la transferrine sont occupés par le fer, c'est ce qu'on appelle le CST. Ce coefficient se calcule en utilisant la sidéremie et la transferrinémie selon la formule suivante :

$$\text{CST (\%)} = \text{Fer } (\mu\text{mol/L}) / (\text{Transferrine (g/L)} * 0.25)$$

Il sera donc diminué en cas de carence en fer.

Puis, le fer est distribué aux cellules (érythroblastes de la moelle osseuse principalement). Le récepteur membranaire de la transferrine se lie préférentiellement à la transferrine saturée par 2 atomes de fer, et internalise le fer. La quantité de ce récepteur varie selon l'état des réserves intracellulaires en fer : elle diminue s'il y a une surcharge en fer et inversement en cas de carence en fer. Il est possible de doser la forme soluble de ce récepteur (partie extracellulaire).

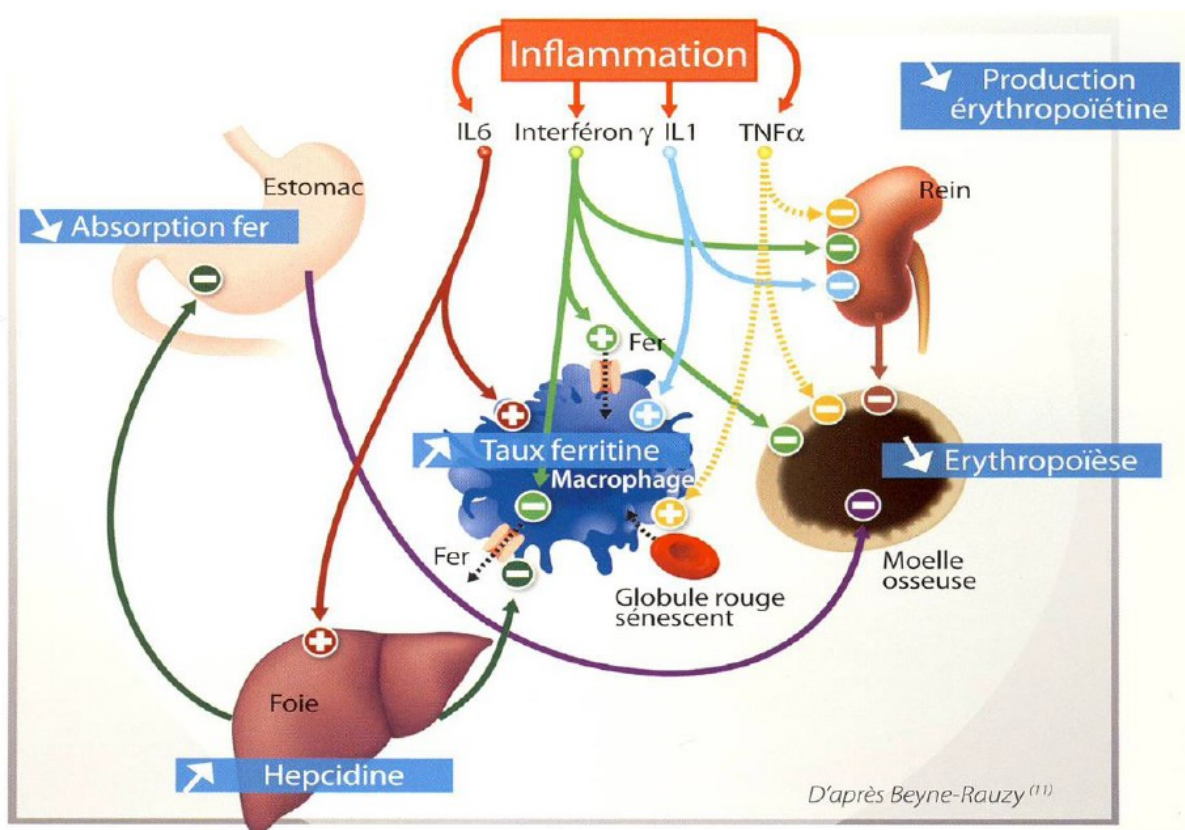
Dans la cellule, le fer est soit utilisé dans les processus physiologiques, soit stocké. Dans le foie et le SRE, le fer se lie à la ferritine, protéine de stockage (0,8 à 1g chez l'homme, 0,4 à 0,5g chez la femme adulte). Ce stockage est régulé par les besoins de l'organisme, il est diminué en cas de besoin ferrique (carence, grossesse, croissance).

Le fer est recyclé par les macrophages, à partir de la phagocytose des globules rouges sénescents, et transféré vers les précurseurs érythrocytaires médullaires, dans le foie et le SRE, pour être remis en circulation.

L'hepcidine, hormone synthétisée par le foie, est le régulateur majeur de l'homéostasie martiale, elle influence l'absorption digestive du fer et sa sortie

cellulaire. Elle provoque l'internalisation et la dégradation de la ferroportine et bloque la sortie de fer des entérocytes ou macrophages. Ceci inhibe l'absorption digestive du fer, le relargage du fer à partir des cellules de stockage et le recyclage macrophagique du fer. Le taux d'hepcidine diminue en cas de carence en fer ou d'une stimulation de l'érythropoïèse.

En cas de syndrome inflammatoire, les cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF $\alpha$ ) inhibent la synthèse d'érythropoïétine et augmentent l'apoptose médullaire (figures 3,4). Ceci entraîne une diminution de la prolifération des progéniteurs de la lignée des globules rouges dans la moelle osseuse et de la durée de vie des globules rouge. En parallèle, l'IL-6 stimule la production d'hepcidine. Le fer restant séquestré dans les macrophages, les stocks sont abondants mais non mobilisables. Il est à noter que, par surcharge martiale, la ferritine est elle aussi augmentée, comme dans le syndrome métabolique, l'alcoolisme chronique, l'hépatite et l'hémochromatose.



**Figure 3 : Mécanismes physiopathologiques des anémies inflammatoires (7)**

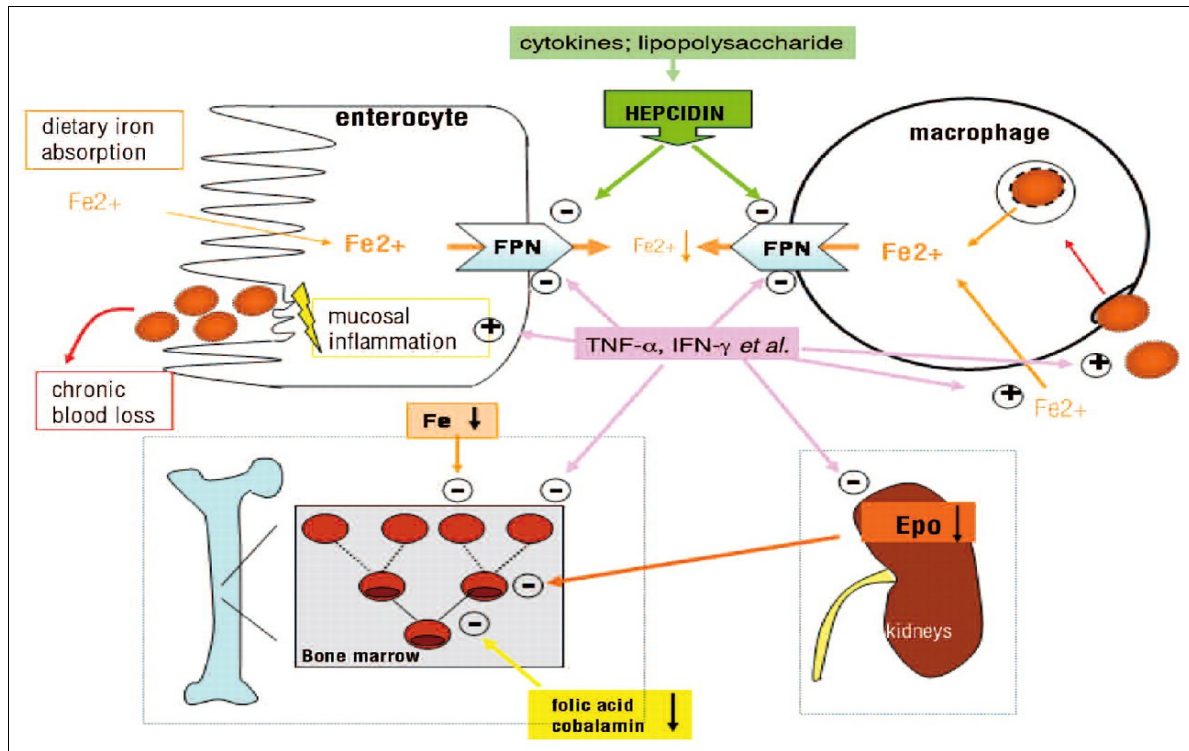


Figure 4 : L'hepcidine, une molécule hyposidérémiant (8)

## 1.2. Aspects pathologiques du métabolisme du fer

La carence martiale a un impact direct sur l'érythropoïèse. Ce processus physiologique permet la production de globules rouges matures à partir des réticulocytes. En situation de carence martiale, la synthèse de l'hémoglobine est ralentie donc la CCMH diminue, c'est l'hypochromie.

La CCMH est définie par le rapport suivant :  $\frac{Hb}{Ht}$  où l'hématocrite est définie comme étant le volume occupé par l'ensemble des globules rouges par rapport au volume total de sang.

De plus, une division cellulaire supplémentaire est nécessaire si la concentration optimale en hémoglobine dans les globules rouges n'est pas atteinte. Par conséquent, la taille des globules rouges diminue (VGM diminué), c'est la microcytose.

L'anémie par carence martiale est la première cause d'anémie dans le monde et l'anémie inflammatoire la première cause d'anémie des malades hospitalisés. Ces pathologies sont fréquentes mais leur prévalence est souvent sous-estimée (2).

### 1.2.1. Carence martiale

La carence en fer est le premier déficit nutritionnel mondial **(9)**. Sa prévalence dépend de l'âge (enfants prématurés, période de croissance...), du sexe (principalement chez les femmes), de l'état physiologique (grossesse, allaitement, menstruations...), de l'environnement (régime alimentaire) et du statut socio-économique.

En France, les étiologies les plus fréquentes sont :

→ Les saignements chroniques (> 90% des cas de carence martiale) :

- digestifs : ulcères, varices œsophagiennes, hémorroïdes, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, gastrite hémorragique, cancers...
- gynécologiques : métrorragies, stérilets, fibromes, cancers...
- hématuries macroscopiques
- dons du sang ou prises de sang répétés

→ Les défauts d'apport :

- nourrissons (régime lacté pauvre en fer)
- femmes après grossesses multiples et/ou rapprochées
- personnes âgées sous alimentées
- population dénutrie, végétarienne

→ Les défauts d'absorption :

- gastrectomies, maladie cœliaque, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- traitements (anti-acides, topiques gastro-intestinaux tels les inhibiteurs de la pompe à protons ou alginates),
- buveurs de thé...

La carence en fer, en dehors de toute anémie, peut entraîner une diminution des performances intellectuelles et de la productivité, une fatigabilité à l'effort, un temps de récupération plus long et une diminution des défenses immunitaires **(10)**.

Selon les recommandations de la HAS 2011, le bilan minimal pour identifier une carence martiale est **(11)** :

- NFS (Hb et pourcentage de globules rouges hypochromes, évaluent le fer fonctionnel) ;



- Ferritinémie (évalue le fer de réserve) : en 1<sup>ère</sup> intention, quelque soit la situation clinique du patient ;
- CST (évalue le fer de transport) : intérêt dans les situations inflammatoires ou d'insuffisance rénale chronique ;
- Fer sérique et Transferrine : n'apportent pas d'informations supplémentaires (pas d'indication en dosage seuls) mais permettent de calculer le CST.

Selon le contexte clinique (recherche étiologique), on peut évaluer : réticulocytes, CTF, CRP, vitamines B12 et B9, haptoglobine, TSH.

Les bilans suivants restent à discuter : RsTf, bilirubine, érythropoïétine endogène si myélodysplasie, myélogramme.

### 1.2.2. Anémie ferriprive

L'anémie ferriprive est une anémie par carence martiale. Elle constitue un stade très avancé de la carence en fer. L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dL chez l'homme et à 12 g/dL chez la femme.

On distingue différents seuils d'intensité de l'anémie selon le taux d'hémoglobine (*tableau 1*).

Seuils CTCAE V4	Taux d'Hb (g/dL)
Grade 0 - normal	Femme : 12-16 / Homme : 13-17
Grade 1 - légère	10 – valeur normale basse
Grade 2 - modérée	8 - 10
Grade 3 – sévère	< 8

**Tableau 1** : Intensité de l'anémie (12)

Selon l'OMS, l'anémie ferriprive concerne 25% de la population mondiale et représente la première cause des anémies de l'adulte (13).

Deux phénomènes peuvent en être à l'origine : une déplétion des réserves en fer ou un défaut de mobilisation des réserves et un ralentissement de la synthèse de l'hémoglobine et des autres molécules contenant du fer.

Au niveau clinique, les signes dépendent de la rapidité d'installation de l'anémie et de son intensité. Les symptômes généraux d'une anémie sont : asthénie (signe révélateur), pâleur cutanéomuqueuse, céphalées, fatigue musculaire.

En ce qui concerne l'anémie ferriprive, on peut retrouver des symptômes plus spécifiques selon la gravité de l'anémie : troubles des phanères (peau sèche et rugueuse, alopecie modérée), koïlonichie, glossite, dysphagie.

Les symptômes de gravité d'une anémie sont : lassitude physique, dyspnée d'effort, tachycardie, signes respiratoires (polypnée) puis hypotension et troubles neurologiques. Ils révèlent une mauvaise tolérance à l'anémie.

Au niveau biologique, sur l'hémogramme, on observe une anémie microcytaire (après plusieurs mois de déséquilibre), hypochrome et arégénérative (défaut de synthèse de l'hémoglobine et de production des globules rouges par la moelle), souvent associée à une légère thrombocytose. On remarque aussi une hyposidérémie importante avec diminution de la ferritinémie puis du CST.

### **1.2.3. Anémie inflammatoire**

L'inflammation a un double impact : elle réprime l'érythropoïèse et elle interfère dans le métabolisme du fer (**14**). Le stock en fer est suffisant mais non mobilisable. Ainsi, la production des globules rouges reste faible. L'anémie inflammatoire est, elle aussi, microcytaire, avec une diminution du fer sérique.

L'anémie inflammatoire, ou « anémie des maladies chroniques », touche de nombreux patients atteints d'infections, de maladies auto-immunes mais aussi de cancers. Ceci accroît considérablement la morbidité de la maladie sous-jacente.

### **1.2.4. Anémie mixte**

Dans un contexte inflammatoire couplé à une carence martiale « vraie », on parle d'anémie mixte, elle est inflammatoire (carence fonctionnelle) et ferriprive (carence absolue).

La *tableau 2* résume les variations des paramètres biologiques permettant de faire un diagnostic différentiel entre les différents types d'anémie. Il est possible de différencier les anémies par la mesure du coefficient de saturation de la transferrine, de la partie soluble du récepteur à la transferrine, de la ferritine et des marqueurs de l'inflammation.

Valeurs normales	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
<b>PARAMETRES HEMATOLOGIQUES</b>			
<b>Hb</b> (H : 13-17 g/dL F : 12-16 g/dL)	↓↓	↓	↓
<b>VGM</b> (80-100 fl)	↓↓	<b>N ou ↓ modérément</b>	↓
<b>CCMH</b> (32-35 %)	↓	↓ ou N	↓ ou N
<b>Réticulocytes</b> (20-80 G/L)	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>MARQUEURS DU BILAN MARTIAL</b>			
<b>Fer sérique</b> (10-30µmol/L)	↓	↓	↓
<b>Transferrine</b> (2-4 g/L)	↑	↓ ou N	↓ ou N ou ↑
<b>CST</b> (20-40 %)	↓↓↓	↓	↓↓
<b>Ferritine</b> (H : 20-250 µg/L F : 15-150 µg/L)	↓	↑ ou N	↓ ou N ou ↑
<b>RsTf</b> (0,76-1,76 mg/L)	↑	<b>N</b>	↑
<b>MARQUEUR INFLAMMATOIRE</b> <b>CRP</b> (< 5 g/L)	<b>N</b>	↑	↑

**Tableau 2** : Variation des marqueurs du métabolisme du fer dans les anémies ferriprives, inflammatoires et mixtes (**personnel**)

L'identification de la physiopathologie de l'anémie sera primordiale pour définir la prise en charge thérapeutique : traitement de la cause en cas d'anémie inflammatoire ou supplémentation martiale dans l'anémie ferriprive.

### 1.2.5. Surcharge en fer

L'apport parentéral excessif en fer, principalement par des transfusions répétées, peut être à l'origine d'une surcharge en fer secondaire iatrogène, à long terme. Par saturation des systèmes de régulation du métabolisme du fer, des complexes ferriques réactifs s'accumulent à l'intérieur des cellules parenchymateuses, à l'origine de la formation de radicaux libres. La toxicité chronique de cette surcharge en fer aboutit à des troubles métaboliques avec complications cardiaques, hépatiques, endocriniennes et ostéo-articulaires. De plus, elle pourrait contribuer à la fois, à l'initiation d'une tumeur, mais aussi à sa croissance (**15**). Il est donc important d'éviter toute surcharge en fer chez un patient atteint de cancer dont les réserves sont normales.

Le traitement s'effectue par saignées ou par chélateurs du fer en cas de contre-indication aux saignées (Déféroxamine injectable – DESFERAL® ou Déférasirox comprimé – EXJADE®).

## 1.2.6. Particularités du patient en oncologie et recommandations

### 1.2.6.1. Asthénie et anémie

La maladie cancéreuse entraîne souvent une asthénie mais celle-ci est aussi un effet indésirable des traitements. Il semblerait que 80% des malades sous chimiothérapie soient concernés par l'asthénie, symptôme affectant profondément et durablement la qualité de vie des patients **(10)**. Quand un patient en oncologie se plaint d'asthénie, il est essentiel de faire un bilan d'anémie.

Chez le patient atteint de cancer, l'anémie est souvent mixte, en lien avec un syndrome inflammatoire chronique. Elle est associée à une augmentation de la morbidité et à une réduction de la qualité de vie **(16)**.

Selon une étude publiée en 2006, près de 40% des malades atteints de cancer sont anémiés et seulement 40% des malades anémiés sont traités pour leur anémie **(17)**. En 2004, une autre étude randomisée, menée par Auerbach, a été publiée dans le « Journal of Clinical Oncology ». Sur 157 patients présentant une anémie chimio-induite (ferritine basse ou normale et CST < 20%), 68% des patients étaient traités par une association ASE et fer IV, 36% par fer oral et 25% ne recevaient ni de fer ni d'ASE **(18)**.

Les proportions de patients traités diffèrent entre ces deux études mais ceci reflète la non prise en charge systématique des anémies dans un cadre d'oncologie.

De plus, des études médico-économiques confirment que l'anémie chez le patient atteint de cancer entraîne des charges supplémentaires en terme de coûts médicaux directs, il est donc important de la prendre en charge **(19)**.

L'anémie par carence martiale est présente chez environ 30% des malades atteints de cancer avant toute instauration de traitement par chimiothérapie, ce taux atteint 69% chez les malades traités par une chimiothérapie contenant des sels de platine **(20)**.

### 1.2.6.2. Étiologies des anémies

En oncologie, plusieurs étiologies ou facteurs concourent à la survenue des anémies :

- Insuffisance médullaire : infiltration de la moelle osseuse par la tumeur, anémie de maladies chroniques ;

- Inflammation ;
- Causes périphériques : hémorragie, hémolyse, insuffisance rénale, déficit nutritionnel ;
- Chirurgie ;
- Iatrogénie : chimiothérapie (toxicité médullaire, déficit en EPO, hémolyse) (*tableau 3*), radiothérapie (anémie retardée, selon les zones irradiées).

Agent	Grade ½ (%) *	Grade ¾ (%) *	Cancer
Cisplatine	NR	11	TETE ET COU
Docétaxel	73 – 85	2 – 10	CPNPC
	58 – 60	27 – 42	OVAIRE
5-FU	NR	11	TETE ET COU
	50 – 54	5 – 8	COLORECTAL
Paclitaxel	93	7	SEIN
Topotecan	NR	32	CPPC
	67	32	OVAIRE
Vinorelbine	67 - 71	5 - 14	SEIN
<b>Protocole</b>			
Cisplatine – Cyclophosphamide	43	9	OVAIRE
Cisplatine – Etoposide	59	16 – 55	CPPC
VIP	NR	52	CPPC
5-FU – Carboplatine	42	14	TETE ET COU
CHOP	49	17	LNH
Paclitaxel – Doxorubicine	78 – 84	8 – 11	SEIN
Paclitaxel - Carboplatine	10 - 59	5 - 34	CPNPC
NR = non renseigné ; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules ; CPPC = cancer du poumon à petites cellules ; LNH = lymphome non hodgkinien 5-FU = 5-fluorouracil ; VIP = etoposide – ifosfamide – cisplatine ; CHOP = cyclophosphamide – doxorubicine – vincristine – prednisone * échelles WHO ou NCI			

**Tableau 3** : Chimiothérapies pouvant induire une anémie : incidences (21)

### 1.2.6.3. Traitement des anémies par carence martiale

#### → FER

Le fer oral est indiqué dans le traitement d'une carence martiale absolue. Cependant, en pratique, chez un patient dont la qualité de vie est déjà dégradée, les médecins préfèrent le fer injectable en raison de la mauvaise tolérance digestive du fer oral. De plus, dès lors que la carence martiale est fonctionnelle, le fer oral ne pourra pas être absorbé au niveau intestinal, il n'a donc aucun intérêt à être prescrit. Le fer injectable a donc son utilité chez un patient atteint de cancer avec un syndrome inflammatoire, tout en court-circuitant la barrière intestinale, il permettra d'augmenter le taux de fer circulant.

Le fer injectable n'a pas d'AMM spécifique en oncologie, mais l'EORTC recommande son utilisation chez les patients recevant une chimiothérapie anémiante ou en situation de néoplasie active. L'ESMO, l'ASCO et l'ASH recommandent l'utilisation du fer injectable en cas de carence martiale, en oncologie (22).

En ce qui concerne le traitement des anémies par fer oral ou IV, voici les recommandations des NCCN 2017 selon le bilan martial **(23)** :

- Carence martiale absolue (ferritinémie < 30 ng/mL ET CST < 20%) → supplémentation par fer IV ou oral puis réévaluer à 4 semaines. Si l'Hb n'a pas augmenté, envisager une part de carence martiale fonctionnelle ;
- Carence martiale fonctionnelle (ferritinémie entre 30 et 500 µg/L inclus ET CST < 50%) → supplémentation par fer IV avec un traitement par ASE ;
- Possible carence martiale fonctionnelle (500 < ferritinémie ≤ 800 µg/L ET CST < 50%) → pas d'utilité de la supplémentation systématique par fer, envisager le fer IV pour certains patients. Cette catégorie constitue une zone un peu floue par manque d'études pour rédiger des recommandations claires ;
- Pas de carence en fer (ferritinémie > 800 ng/mL OU CST ≥ 50%) → pas d'utilité de supplémentation par fer oral ou IV.

Dans les recommandations NCCN de 2015, la troisième catégorie n'existait pas mais les limites basses et hautes de la ferritine étaient identiques pour délimiter les carences martiales absolue ou fonctionnelle **(24)**.

Selon l'AFSOS, on distingue deux catégories **(1)** :

- Si ferritinémie < 30 ng/mL et CST < 15% : supplémentation par fer IV ou oral ;
- Si ferritinémie < 800 ng/mL et CST < 20% : discuter du traitement par ASE et de la supplémentation par fer IV ou oral.

Ces recommandations étaient déjà valables en 2015 **(25)**.

Selon plusieurs sources, le fer IV réduit le coût de la prise en charge de l'anémie dans le cancer, en diminuant l'utilisation des ASE et le nombre de transfusions **(26, 27)**.

→ **AGENTS STIMULANT L'ERYTHROPOIESE** (*annexe 1*)

Les ASE sont des érythropoïétines, facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules malignes.

Depuis 2007, des effets secondaires majeurs des ASE ont été documentés (événements vasculaires thrombotiques et potentielle stimulation de la croissance tumorale chez les patients atteints de cancer, avec un impact sur la survie des

patients). L'EMA et l'ANSM ont donc réexaminés la sécurité d'emploi des spécialités concernées. Une mise en garde sur leur utilisation dans le traitement de l'anémie des patients atteint de cancer a été inscrite dans leur RCP.

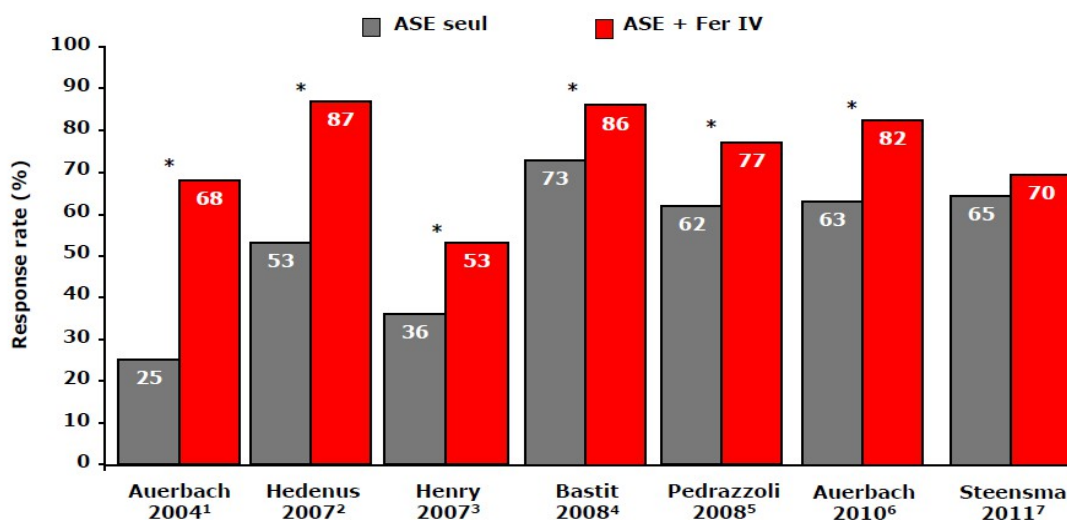
Selon l'avis de la HAS de 2016, le rapport bénéfice - risque de l'utilisation des ASE chez le patient atteint de cancer est favorable tant qu'ils sont utilisés selon l'AMM.

Il est nécessaire de corriger les causes d'anémies pouvant affecter la réponse érythropoïétique, autres que la chimiothérapie. Seules les anémies symptomatiques avec Hb < 10 g/dL du patient adulte traité par chimiothérapie doivent être prises en charge par ASE, après bilan martial corrigé, avec l'objectif Hb ≥ 10 g/dL sans dépasser 12 g/dL (28).

Il est nécessaire de réévaluer les traitements par ASE à 4 semaines, d'arrêter si la réponse est non satisfaisante à 6-8 semaines et ne pas poursuivre à plus d'un mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

Au niveau international, les recommandations ne sont pas harmonisées (annexe 2).

S'il y a un traitement par ASE\*, une co-prescription de fer IV est recommandée. En effet, le traitement de la carence martiale augmente le nombre de répondeurs aux ASE. Selon plusieurs études, l'association du fer IV améliore la réponse hématopoïétique d'un traitement par ASE (augmentation du taux d'Hb > 2 g/dL ou Hb ≥ 12 g/dL) (figure 5).



1. Auerbach, JCO 2004;22:1301; 2. Hedenus; Leukemia 2007;21:627; 3. Henry, Oncologist 2007;12:231; 4. Bastit, JCO 2008;26:1611; 5. Pedrazzoli, JCO 2008;26:1619; 6. Auerbach, Am J Hematol 2010;85:655; 7. Steensma, JCO 2011;29:97.

**Figure 5 : Intérêt de l'association fer IV et ASE (29)**

\*ASE = époétines α, β, θ (EPREX®, NEORECORMON®, EPORATIO®), darbépoétine α (ARANESP®) et biosimilaires (BINOCRIT®, RETACRIT®)

De plus, cette co-prescription permet de diminuer le nombre de transfusions sanguines et d'améliorer la qualité de vie des patients, sans augmenter les effets indésirables **(30, 31)**.

## → **TRANSFUSIONS**

La transfusion sanguine permet d'élever le taux d'hémoglobine rapidement mais uniquement à court terme (1 culot globulaire fait augmenter l'Hb de 1 g/dL soit 200 – 250 mg de fer). Elle comporte des risques (hémolyses, syndrome respiratoire aigu, risque infectieux, surcharge en fer, développement d'allo-anticorps).

De plus, elle signifie que le patient doit se déplacer à l'hôpital de façon non anticipée, ce qui représente un coût temps – énergie non négligeable chez un patient déjà affaibli par sa prise en charge.

Enfin, elle représente un coût important (environ 190 euros la poche de concentrés de globules rouges, sans compter la prise en charge du patient).

Elle n'est pas conseillée en première intention pour le traitement de l'anémie par carence martiale chronique, et doit être évitée au temps que possible.

Selon les recommandations NCCN 2017, la transfusion de culots globulaires se fait en fonction du taux d'hémoglobine et de l'état clinique du patient **(23)** :

- Asymptomatique sans comorbidités significatives → surveillance, à réévaluer ;
- Haut risque (diminution progressive d'hémoglobine avec une chimiothérapie récente) ou asymptomatique avec des comorbidités (maladie cardiaque, maladie pulmonaire chronique, maladie vasculaire cérébrale) → transfusion avec objectif Hb > 7 g/dL ;
- Symptomatique → transfusion pour maintenir un taux d'hémoglobine suffisant pour éviter les symptômes.

Dans les recommandations anglo-saxonnes, le seuil critique pour la transfusion de culots globulaires est de 7 g/dL contre 8g/dL selon la HAS (ou 10 g/dL si pathologie cardiovasculaire ou mauvaise tolérance clinique) **(1)**.



## 1.3. Usage clinique des spécialités pharmaceutiques à base de fer

### 1.3.1. Classification des différentes spécialités de fer (32)

#### > Classification ATC (Anatomique, Thérapeutique, Clinique)

- B : sang et organes hématopoïétiques
- B03 : préparations antianémiques
- B03A : préparations martiales

#### → **Formes orales**

- B03AA : fer bivalent, préparations orales
- B03AB : fer trivalent, préparations orales
- B03AD : fer en association avec l'acide folique
- B03AE : fer dans d'autres associations

#### → **Formes injectables**

- B03AC : fer, préparations parentérales

#### > Classification Pharmacothérapeutique

Métabolisme – Diabète – Nutrition

Éléments minéraux

Fer

#### > Classification Thérapeutique

Cancérologie et hématologie

Anti-anémiques

Fer

Par voie orale, l'apport se fait principalement sous forme de sels ferreux, mieux absorbés que les sels ferriques. La dose de fer élémentaire varie selon les différents sels de fer. Beaucoup de spécialités sont disponibles :

- ASCOFER<sup>®</sup>, ascorbate ferreux (33 mg de fer ferreux par gélule) (Tradiphar<sup>™</sup>)
- FER AP-HP<sup>®</sup>, sulfate ferreux heptahydraté (0,5 mg de fer métal par gélule) (AP-HP)
- FERROSTRANE<sup>®</sup>, férédétate de sodium monohydraté (34 mg de fer/cuillère mesure) (Teofarma<sup>™</sup>)
- FUMAFER<sup>®</sup>, fumarate ferreux monohydraté (poudre, 33 mg de fer par cuillère doseuse, ou 66 mg de fer par comprimé) (Sanofi<sup>™</sup>)
- TARDYFERON<sup>®</sup>, sulfate ferreux (80 mg de fer par comprimé) (Pierre Fabre<sup>™</sup>)

Le fer existe aussi en association : pour exemple, l'acide ascorbique facilite l'absorption du fer

- FERRO-GRAD VITAMINE C 500<sup>®</sup>, sulfate ferreux (105 mg de fer par comprimé) + acide ascorbique (Teofarma<sup>™</sup>)
- TIMOFEROL<sup>®</sup>, sulfate ferreux (50 mg de fer par gélule) + acide ascorbique (Elerte<sup>™</sup>)
- INOFER<sup>®</sup>, succinate ferreux (50 mg de fer par comprimé) + acide succinique (Lisapharm<sup>™</sup>)
- TARDYFERON B9<sup>®</sup>, sulfate ferreux (50 mg de fer par comprimé) + acide folique (Pierre Fabre<sup>™</sup>)
- TOT'HEMA<sup>®</sup>, digluconate ferreux (50 mg de fer par ampoule) + manganèse et cuivre (Innotech International<sup>™</sup>)

Par voie parentérale, les fers injectables commercialisés en France sont administrés par voie intraveineuse (perfusion plus ou moins rapide) ou directement dans le circuit sanguin extracorporel en hémodialyse :

→ **Complexe d'hydroxyde ferrique et de saccharose**

- VENOFER<sup>®</sup>, 20 mg/mL, flacon de 100 mg (5 mL) (Vifor Pharma<sup>™</sup>)
- FER ARROW<sup>®</sup>, 20 mg/mL, flacon de 100 mg (5 mL) (Arrow Generics<sup>™</sup>)
- FER MYLAN<sup>®</sup>, 20 mg/mL, flacon de 100 mg (5 mL) (Mylan<sup>™</sup>)
- FER SANDOZ<sup>®</sup>, 20 mg/mL, flacon de 100 mg (5 mL) (Sandoz<sup>™</sup>)
- FER PANPHARMA<sup>®</sup>, 20 mg/mL, flacon de 100 mg (5 mL) (Panpharma<sup>™</sup>)

→ **Carboxymaltose ferrique**

- FERINJECT<sup>®</sup>, 50 mg/mL, flacon de 100 mg (2 mL), 500 mg (10 mL) ou 1000 mg (20 mL) (Vifor Pharma<sup>™</sup>)

### **1.3.2. Indications des spécialités à base de fer et place du fer injectable**

Les fers administrés par voie orale sont utilisés pour un traitement curatif et/ou préventif de l'anémie par carence martiale chez le nourrisson, l'enfant, l'adulte et la femme enceinte. Par mauvaise biodisponibilité orale, ils nécessitent un traitement

prolongé pour permettre une restauration complète des réserves en fer, et impliquent une toxicité gastro-intestinale importante.

Les fers utilisés par voie injectable ont plusieurs AMM :

→ **VENOFER® et ses génériques – Hydroxyde ferrique saccharose**

- Traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale, quand un traitement par voie orale a été insuffisant ou mal toléré ;
- En situation préopératoire : patients inclus dans un programme de don de sang autologue, avec anémie modérée (Hb entre 9-11 g/dL) et ferritinémie < 150 µg/L ;
- En traitement des anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale ;
- En traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin quand le traitement par voie orale n'est pas adapté.

→ **FERINJECT® - Carboxymaltose ferrique**

Traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées. Le diagnostic de la carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés.

L'injection de fer injectable est contre-indiquée en cas :

- d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- d'anémie non liée à une carence martiale ;
- de signe de surcharge martiale ;
- de troubles de l'utilisation du fer.

### **1.3.3. Pharmacovigilance**

La toxicité directe du fer injectable est expliquée par la quantité de fer libre libéré. Quand il est libéré en trop grande quantité, il sature la transferrine et entraîne la production d'espèces réactives de l'oxygène toxiques et histaminolibératrices.

Les effets indésirables les plus fréquents des fers injectables sont : nausées, céphalées, étourdissements, hypertension.

L'extravasation de fer IV peut entraîner une douleur, une inflammation et une coloration brune définitive de la peau. Le pH du Carboxymaltose ferrique étant neutre, elle peut ne pas être ressentie tout de suite par le patient contrairement au fer saccharose, dont le pH est basique.

Les effets les plus sévères sont rares : réactions anaphylactoïdes, angio-œdème et pertes de connaissance.

Après la mise en évidence par l'EMA d'accidents graves d'hypersensibilité avec le fer dextran (FERRISAT®) (arrêt commercialisation 01/10/15), tous les fers injectables ont été réévalués. Dans son rapport de septembre 2013, il faisait état de 25 cas de réactions d'hypersensibilité attribuées au Carboxymaltose ferrique dans les études et de 236 cas issus des données post commercialisation.

Le PRAC (Pharmacovigilance risk assessment committee) a conclu que les accidents graves d'hypersensibilité peuvent survenir avec tous les fers injectables, y compris si une administration précédente a été bien tolérée (Hydroxyde ferrique dextran >> Hydroxyde ferrique saccharose – Carboxymaltose ferrique).

Depuis novembre 2013, tous les fers injectables sont donc réservés à l'usage hospitalier afin d'assurer une meilleure prise en charge et une meilleure surveillance du patient **(33)**. Ils ont été placés sur la « Liste des médicaments sous surveillance renforcée » pour « étude de sécurité post autorisation » **(34)**.

Selon l'ANSM, les bénéfices des spécialités à base de fer IV restent supérieurs aux risques, sous réserve de respecter les recommandations suivantes :

- Ces spécialités ne doivent pas être utilisées en cas d'hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un de ses excipients, et en cas d'hypersensibilité grave connue à tout autre fer administré par voie parentérale ;
- Le risque de réactions d'hypersensibilité est accru chez certains patients (allergies connues, troubles immunitaires ou inflammatoires, antécédents sévères d'asthme ou d'eczéma) ;
- Lors de la grossesse, ces spécialités ne doivent être utilisées qu'en cas d'absolue nécessité (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> semestres) ;
- Les données du RCP de chaque spécialité doivent être respectées et l'administration doit se faire en présence de personnel formé à la prise en

- charge des réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes, dans un environnement ayant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation ;
- Les patients doivent être étroitement surveillés pendant et 30 minutes après l'administration, afin de détecter tout symptôme d'intolérance, d'hypersensibilité ou d'extravasation ;
  - Comme les accidents graves d'hypersensibilité peuvent survenir y compris si une administration précédente a été bien tolérée, la dose test n'est pas recommandée.

Ces recommandations sont reprises dans un document d'information donné aux patients recevant du fer injectable **(35)**.

## **1.4. Référencement du Carboxymaltose ferrique**

### **1.4.1. Intérêt**

Le Carboxymaltose ferrique 500 mg a été référencé au COL courant 2012. Il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au fer saccharose, dans le traitement de la carence martiale. La Commission de la Transparence de la HAS souligne, cependant, l'intérêt pratique de perfusions courtes et peu nombreuses avec le Carboxymaltose ferrique **(36)**. Le *tableau 4* compare les deux spécialités **(37, 38)**.

L'absence de dextrans dans les deux spécialités limite le risque d'anaphylaxie. Les complexes de type I « robustes » (fer carboxymaltose) ont un poids moléculaire élevé et une structure homogène. La libération du fer est régulée, il y a donc un faible potentiel de saturation de la transferrine et une faible toxicité. Ceci permet une administration rapide de fortes doses **(39)**.

Au contraire, les complexes de type II « semi-robustes » (fer saccharose) libèrent de grandes quantités de fer libre dans le sang. Ils présentent un fort taux de saturation de la transferrine et une forte toxicité, ce qui entraîne des doses maximales plus faibles et des temps d'injection plus longs.

	<b>Hydroxyde ferrique saccharose</b>	<b>Carboxymaltose ferrique</b>
<b>Dilution</b>	NaCl 0,9% uniquement	NaCl 0,9% uniquement
<b>Concentration</b>	> 1 mg/mL	> 2 mg/mL
<b>Injection</b>	IV stricte en perfusion lente (débit minimum : 3,5 mL/mn)	IV stricte directe ou perfusion (< 15mn)
<b>Dose à administrer</b>	Calculée individuellement selon la formule de Ganzoni* (existe abaque de la dose en fonction du poids et de l'Hb désirée)	Pas de calcul Selon intervalles d'Hb et de poids du patient
<b>Dose max</b>	300 mg par administration en 90 mn minimum	1g par administration et par semaine en 15mn
<b>Intervalles</b>	48h entre les injections, jusqu'à 3 injections par semaine Plusieurs semaines de traitement possibles pour entretien	J1 ± J8 ± J15

**Tableau 4** : Comparaison des administrations du Carboxymaltose ferrique et du fer saccharose (37, 38)

De plus, avec le Carboxymaltose ferrique, l'administration est plus rapide et moins source d'erreur (pas de calcul de dose, débit de dose plus élevé). Il permet moins d'injections pour administrer la même quantité de fer, ce qui facilite son utilisation, l'observance et préserve la capital veineux du patient.

### 1.4.2. Prescription

Le Carboxymaltose ferrique est un médicament réservé à l'usage hospitalier (Article R5143-5-2 du CSP) et en liste I.

La dose cumulée de Carboxymaltose ferrique nécessaire pour restaurer les réserves en fer est déterminée à partir du poids corporel et du taux d'hémoglobine (*tableau 5*). Elle peut être administrée en 1 à 3 semaines, à raison d'une perfusion par semaine. Elle ne doit pas dépasser 1000 mg par injection et par semaine.

Chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 35 kg, il ne faut pas dépasser une dose cumulée de fer de 500 mg. Pour les patients obèses, il est recommandé de considérer un poids  $\geq 70$  kg.

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

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

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

Poids corporel	35 - < 50 kg		50 - < 70 kg		≥ 70 kg	
	< 10 g/dL	≥ 10 g/dL	< 10 g/dL	≥ 10 g/dL	< 10 g/dL	≥ 10 g/dL
Dose à J1 (mg)	500	500	1000	1000	1000	1000
Dose à J8 (mg)	500	500	500	-	1000	500
Dose à 15 (mg)	500	-	-	-	-	-
Dose totale (mg)	1500	1000	1500	1000	2000	1500

**Tableau 5** : Détermination de la dose (mg) de Carboxymaltose ferrique nécessaire (37)

Pour les patients avec un taux d'Hb > 14 g/dL, il est possible d'administrer une dose initiale de Carboxymaltose ferrique de 500 mg, à renouveler selon le bilan martial. Cependant, en pratique, une carence martiale sans anémie est rarement détectée. Après supplémentation, un contrôle régulier doit être effectué afin de s'assurer que les réserves en fer sont corrigées et maintenues.

Au COL, 12 protocoles de perfusion informatisés ont été mis en place en juin 2016, afin d'aider les prescripteurs, selon le poids, le taux d'Hb et le jour de la cure (figure 6). La dilution et les paramètres à surveiller lors de l'administration sont paramétrés (figure 7).

- FERINJECT - Poids > ou = 70 kg - Hb > ou = 10 g/dl - J1
- FERINJECT - Poids > ou = 70 kg - Hb > ou = 10 g/dl - J8
- FERINJECT - Poids > ou = 70 kg - Hb < 10 g/dl - J1
- FERINJECT - Poids > ou = 70 kg - Hb < 10 g/dl - J8
- FERINJECT - Poids de 35 à 50 kg - Hb > ou = 10 g/dl - J1
- FERINJECT - Poids de 35 à 50 kg - Hb > ou = 10 g/dl - J8
- FERINJECT - Poids de 35 à 50 kg - Hb < 10 g/dl - J1
- FERINJECT - Poids de 35 à 50 kg - Hb < 10 g/dl - J15
- FERINJECT - Poids de 35 à 50 kg - Hb < 10 g/dl - J8
- FERINJECT - Poids de 50 à 70 kg - Hb > ou = 10 g/dl - J1
- FERINJECT - Poids de 50 à 70 kg - Hb < 10 g/dl - J1
- FERINJECT - Poids de 50 à 70 kg - Hb < 10 g/dl - J8

**Figure 6** : Protocoles de perfusion paramétrés (personnel)

**Figure 7** : Paramétrage d'une prescription de Carboxymaltose ferrique (personnel)

Le Carboxymaltose ferrique est prescrit par voie intraveineuse :

- Il peut être administré par **voie intraveineuse directe**, non dilué, à une dose allant jusqu'à 1000 mg (sans dépasser 15 mg/kg de poids corporel). Au COL, l'administration ne se fait pas de façon directe.
- Il peut être administré en **perfusion intraveineuse** à une dose allant jusqu'à 1000 mg de fer (sans dépasser 20 mg/kg de poids corporel) (*tableau 6*).

Volume requis de FERINJECT®	Dose de fer équivalente	Quantité maximale de solution stérile de NaCl 0.9%	Durée minimum d'administration
2 – 4 mL	100 – 200 mg	50 mL	-
> 4 à 10 mL	> 200 – 500 mg	100 mL	6 mn
> 10 à 20 mL	> 500 à 1000 mg	250 mL	15 mn

**Tableau 6** : Schéma de dilution du Carboxymaltose ferrique pour perfusion intraveineuse (37)

### 1.4.3. Administration

L'administration du Carboxymaltose ferrique doit être réalisée sous surveillance médicale attentive (pression artérielle, fonction cardiaque, fréquence respiratoire, aspect cutané) pendant et au moins 30 minutes après chaque administration, afin d'évaluer toute survenue d'effets indésirables type anaphylactique ou extravasation.



## **2. EVALUATION DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DU FER INJECTABLE AU COL**

## 2.1. Introduction

### 2.1.1. Données de consommation et de coût

Nous avons requêté les données de consommation du Carboxymaltose ferrique 500 mg depuis son référencement (*tableau 7*). Le prix est négocié par le groupement Unicancer et le marché national se fait pour 2 ans.

Année		2013	2014	2015	2016	1 <sup>er</sup> semestre 2017
Nombre d'unités dispensées	Chirurgie	193	293	274	237	91
	HDJ adultes	138	226	302	193	88
	Services d'hospitalisation médicale conventionnelle	165	154	125	49	48
	Total	496	673	701	479	227
Coût annuel TTC (euros)		35920,82	44929,35	52351,81	36832,78	18841 (6 mois)

**Tableau 7** : Consommation et coût global du Carboxymaltose ferrique au COL de 2013 à 2017 (personnel)

La consommation du Carboxymaltose ferrique a augmenté en 2014. Ceci est expliqué par son passage en réserve hospitalière.

Pour expliquer la baisse de consommation en 2016, nous avons requêté le nombre de prescriptions par prescripteur. Celle-ci peut être expliquée par le départ de certains médecins / internes plus sensibilisés à la recherche de la carence martiale.

### 2.1.2. Justification de l'étude

En raison du coût important et de la surveillance nécessaire de ces traitements, nous avons jugé important de faire un état des lieux des prescriptions de fer injectable, dans le but d'évaluer son bon usage. En parallèle, nous voulions évaluer l'impact d'un protocole informatisé sur la conformité des prescriptions. Ce travail avait pour but d'accorder les pratiques médicales aux recommandations des sociétés savantes en cancérologie, d'améliorer la qualité des soins et d'optimiser la prise en charge des patients du COL.

## **2.2. Objectifs**

### **2.2.1. Objectif principal**

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la conformité des prescriptions de fer injectable au regard des recommandations actuelles, en termes d'indication du Carboxymaltose ferrique et de déroulement de la cure (dose reçue à J1, J8 +/- J15), sur 20 mois de prise en charge.

### **2.2.2. Objectif secondaire**

Les objectifs secondaires sont :

- Décrire les modalités d'utilisation du fer injectable au COL ;
- Décrire la population incluse dans l'étude ;
- Évaluer l'impact d'un protocole informatisé, mis en place le 14 juin 2016, sur la conformité des prescriptions de Carboxymaltose ferrique.

## **2.3. Matériels et méthode**

### **2.3.1. Schéma général de l'étude**

L'étude consiste en une évaluation des pratiques professionnelles concernant la prescription de Carboxymaltose ferrique, seul fer injectable référencé au COL. C'est une étude observationnelle et monocentrique (Centre Oscar Lambret). Le recueil des données dans les dossiers médicaux informatisés des patients s'est fait de manière rétrospective sur 20 mois. Il s'est effectué en remplissant une grille de recueil, élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire.

L'étude a aussi permis d'évaluer l'impact d'un protocole informatisé mis en place le 14/06/2016.

### **2.3.2. Plan d'échantillonnage**

→ Population source

La population source est constituée de tout patient hospitalisé dans les services du COL de juin 2015 à février 2017.

→ Nombre de sujets

Le nombre de sujets nécessaire a été calculé à partir du critère principal : évaluation de la conformité des prescriptions de fer injectable au regard des recommandations actuelles (variable binaire). Nous faisons l'hypothèse d'une augmentation de la conformité des prescriptions grâce à la mise en place d'un protocole informatisé. Il est attendu dans le groupe « informatisé » une évolution spontanée favorable, c'est à dire un taux d'augmentation de conformité de 30% (soit de 50% à 80% de conformité). Pour mettre en évidence cette augmentation, avec un  $\alpha$  bilatéral de 5% et une puissance de 90%, il faut inclure 114 patients, soit 57 patients par groupe (avant / après protocole informatisé).

→ Population de l'étude

La population de l'étude est constituée de tout patient adulte concerné par au moins une injection de Carboxymaltose ferrique, pour une indication de carence martiale. Le recueil détaillé concerne seulement une cure par patient (la première cure dans la période de l'étude pouvant correspondre à la X<sup>ème</sup> cure dans l'histoire médicale du patient).

Nous avons sélectionné les dossiers selon le service et la date de prescription, en essayant de constituer 2 groupes ayant le même nombre de patients, avant et après la date d'instauration du protocole informatisé (14 juin 2016).

En cas de prescriptions répétées de Carboxymaltose ferrique chez un même patient pendant la période d'étude, mais trop éloignées pour correspondre à la même cure, seule la première prescription sortant dans la requête a été étudiée.

→ Critères d'inclusion

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

- être âgés de 18 ans et plus au moment de l'injection du fer injectable ;
- avoir été hospitalisés dans l'un des services retenus pendant la période considérée : hôpitaux de jour adultes, services d'hospitalisation médicale conventionnelle ;
- avoir reçu au moins une administration de Carboxymaltose ferrique au COL ;
- que les données minimales requises soient disponibles (sexe, poids, service d'hospitalisation, date d'administration du fer injectable, posologie).

→ Critères d'exclusion

- Patient pédiatrique
- Patient hospitalisé en service de chirurgie

### **2.3.3. Sources de données**

Plusieurs outils ont été utilisés lors de cette étude afin de croiser les informations et de faire une sélection des dossiers susceptibles de contenir une prescription de fer injectable entrant dans le champ d'audit :

- PHARMA<sup>®</sup> (Computer Engineering) : logiciel de gestion économique et financière, permettant d'éditer toutes les dispensations pour un même patient, de recueillir les données de consommation et de coûts des différentes spécialités disponibles au livret thérapeutique ;
- DXCARE<sup>®</sup> (Medasys): logiciel de prescription et dossier patient informatisé, permettant de recueillir toutes les données afin de remplir la grille d'évaluation.

Par l'intermédiaire de ce logiciel, nous avons pu déterminer les dispensations entrant dans le cadre de l'audit ;

- BUSINESS OBJECT<sup>®</sup> : logiciel permettant de faire une requête dans DXCARE<sup>®</sup> ;
- SHERLOCK<sup>®</sup> : moteur de recherche fonctionnant par mot clé, aidant à la recherche des informations dans les dossiers patient, y compris dans les courriers médicaux.

Les prescriptions entrant dans le champ d'audit ont été sélectionnées de façon exhaustive par requête BUSINESS OBJECT<sup>®</sup> dans DXCARE<sup>®</sup>, en tenant compte du service de prescription. Ceci nous a permis d'éditer un listing de patients pour notre étude.

En partenariat avec la direction qualité, cette évaluation des pratiques professionnelles a été validée institutionnellement.

La grille de recueil a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire constitué de 2 pharmaciens, 1 interne en pharmacie, 3 médecins, 1 directrice qualité (*annexe 3*). Ce groupe de travail a permis d'avoir une vision globale sur les indications, les pratiques de prescription, les référentiels utilisés au sein du COL, et d'élaborer une grille de recueil répondant à la problématique du sujet.

Aucune demande à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés n'a été effectuée. Au COL, l'existence d'un Correspondant Informatique et Libertés, et d'une charte signée, facilitent les démarches pour tout travail sur des données patient. L'anonymat des patients a été respecté en effectuant le recueil avec les IPP.

#### **2.3.4. Critères de jugement de l'usage du Carboxymaltose ferrique**

La conformité de l'indication de prescription est évaluée par le bilan martial : taux d'hémoglobine, ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine. Nous avons donc relevé les critères nécessaires selon l'ANSM et la HAS. Pour étudier la conformité, nous avons suivi les recommandations de deux sociétés savantes nationale et internationale telles que l'AFSOS et le NCCN ;

La conformité de la prescription est évaluée en comparant la dose administrée et la dose recommandée, en fonction du taux d'hémoglobine, du poids du patient et du schéma protocolaire. Pour cela, nous avons utilisé le RCP prévu dans l'AMM.

#### **2.3.5. Variables d'intérêt, données recueillies**

Afin d'aider à l'analyse des dossiers et permettre une étude de la population, les différentes données recueillies sont :

- Concernant le patient : IPP, sexe, poids ;
- Concernant l'hospitalisation : service d'hospitalisation ;

Grâce au dossier patient informatisé, nous avons pu détecter toute administration de Carboxymaltose ferrique en dehors de la période de l'étude si celle-ci a été effectuée au sein du COL. Les médecins du groupe de travail nous ont assuré que toute cure commencée au COL était systématiquement poursuivie au COL et non à l'extérieur du site ou ceci devait être mentionné dans les dossiers médicaux.

- Concernant la tumeur : localisation de la tumeur primitive, type histologique, présence ou non de métastases ;
- Concernant la prescription : date de prescription, statut du prescripteur (senior ou interne), fréquence d'administration (jour de la cure), dose prescrite ;
- Concernant les résultats biologiques : bilan martial (date du bilan, taux d'hémoglobine, type d'anémie, taux du fer sérique, ferritinémie, CST, taux des

folates et de la vitamine B12), bilan rénal (clairance de la créatinine), bilan inflammatoire (CRP), bilan hépatique (transaminases,  $\gamma$ -GT, PAL) ;

Les résultats relevés sont ceux disponibles jusqu'à 1 mois avant la première administration de fer injectable.

- Concernant le contexte médicamenteux : protocole de chimiothérapie en cours, thérapeutiques potentiellement anémiantes, supplémentation par fer oral à domicile reconduite ou non à l'hôpital, médicaments antianémiques (vitamine B12 ou acide folique). La co-prescription d'ASE ou de transfusions est aussi répertoriée ;
- Concernant la iatrogénie : manifestations allergiques lors de l'administration du Carboxymaltose ferrique, antécédents d'allergie.

### **2.3.6. Déroulement de l'étude**

→ Mode de recueil des données

Le recueil des données dans le dossier patient informatisé s'est effectué sur DXCARE® à l'aide du logiciel SHERLOCK® afin de ne rater aucune information pouvant être écrite dans un dossier médical.

La grille de recueil a été remplie simultanément à la lecture du dossier patient.

→ Gestion des données

Pour chaque dossier, l'IPP a permis de conserver l'anonymat des patients sans relever leur identité. Une base de données a été créée sur le logiciel EXCEL® à partir des informations recueillies.

L'analyse des dossiers a été réalisée avec le groupe de travail pluridisciplinaire ayant élaboré la grille de recueil afin d'avoir un avis pharmaceutique et médical sur les dossiers ne suivant pas les recommandations.

### **2.3.7. Plan d'analyse statistique**

L'analyse statistique a consisté à :

- Décrire la population avec les méthodes classiques de la statistique descriptive : les variables quantitatives ont été résumées sous forme de moyenne, écart-type, médiane et extrêmes et les variables qualitatives ont été

présentées sous forme de tables de contingence avec la fréquence et le pourcentage par modalité ;

- Étudier l'association entre les deux groupes (avant et après la création du protocole informatisé) et les variables catégorielles (conformité des prescriptions, injection en accord avec les recommandations AFSOS 2016, injection en accord avec les recommandations NCCN 2017) : l'analyse a été faite en utilisant le test du Khi-2 ou de Fisher exact en cas de faibles effectifs.
- De plus, un test de comparaison des proportions a été utilisé afin de voir s'il existe une différence significative ou non de réponses entre les deux types de recommandations AFSOS 2016 et NCCN 2017.

Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.05$ .

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Stata v13.1 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP).

## **2.4. Résultats**

### **2.4.1. Données relatives aux patients de l'étude**

#### **2.4.1.1. Caractéristiques de la population**

Sur la période de l'étude, l'ensemble des dossiers inclus concernait un total de 114 patients, correspondant à 152 séjours d'hospitalisation. Deux patients ont été exclus de l'étude car l'injection de Carboxymaltose ferrique faisait suite à des hémorragies. Le sex-ratio était de 1,07 et l'âge médian de 62 ans. L'ensemble des caractéristiques démographiques est regroupé dans le *tableau 8*.

Les tumeurs les plus fréquentes dans cette étude étaient les cancers uro-gastro-intestinaux et gynécologiques et le type histologique le plus fréquent était le carcinome (tableau 8). La grande majorité des patients présentait un stade métastatique (78%).

Selon la date de prescription, deux groupes ayant le même nombre de patients ont été formés soit 56 personnes dans chaque groupe, avant et après la création du protocole.

#### **2.4.1.2. Caractéristiques biologiques**

Les données biologiques sont regroupées dans le *tableau 9*. Sur les 112 patients, la majorité ne présentait pas d'insuffisance rénale, soit une clairance rénale



supérieure à 60 mL/mn/1,73m<sup>2</sup> (83%), ni de trouble hépatique. Les taux de folates et de vitamine B12 étaient, dans la majorité des bilans, non renseignés (respectivement 61% et 60%). La CRP n'était pas renseignée chez 66 patients (59%) et elle était augmentée chez 39 patients (35%) avec des taux allant de 7 à 279 mg/L.

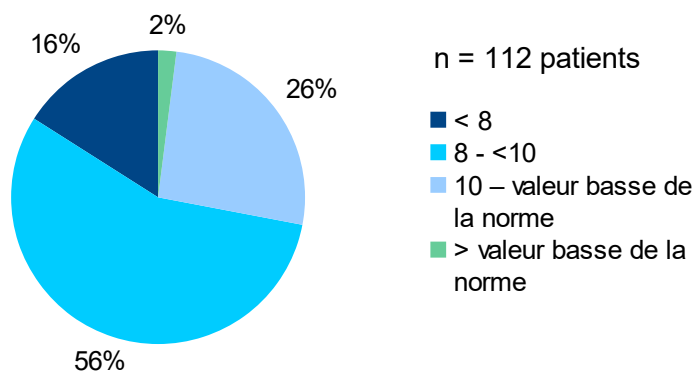
Caractéristiques	n (%)
<b>Démographie</b>	
Nombre de patients	112
Sex-ratio	1,07
Nombre d'hommes	58 (48)
Nombre de femmes	54 (52)
Age médian (ans)	62 [31 - 83]
<b>Tumeur primitive</b>	
ORL	11 (10)
Sein	7 (6)
Gynécologique	36 (32)
Poumon	3 (3)
Uro-digestif	47 (42)
Autres	3 (3)
Inconnue	5 (4)
<b>Type histologique</b>	
Adénocarcinome	38 (34)
Autres carcinomes	62 (55)
Sarcome	10 (9)
Carcino-sarcome	1 (1)
Autres	1 (1)
<b>Stade métastatique</b>	
Métastases	87 (78)

**Tableau 8** : Caractéristiques démographiques et oncologiques (**personnel**)

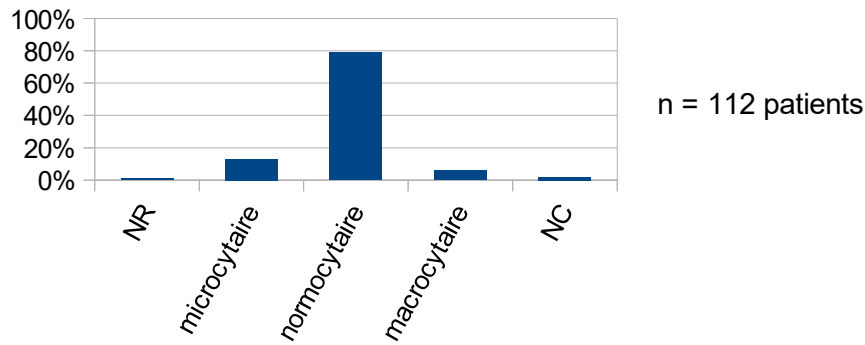
Caractéristiques	n (%)
<b>Bilan inflammatoire (n = 46 patients)</b>	
CRP	
normale	7 (8)
augmentée	39 (35)
<b>Bilan rénal (n = 112)</b>	
Clairance rénale (mL/mn/1,73m <sup>2</sup> )	
< 30	1 (1)
30 - 60	18 (16)
> 60	93 (83)
Insuffisance rénale (CL < 60)	19 (17)
<b>Bilan hépatique</b>	
Transaminases (n = 91)	
normales	84 (75)
augmentées	7 (8)
γ-GT (n = 85)	
normales	47 (42)
augmentées	38 (34)
PAL (n = 86)	
normales	55 (49)
augmentées	31 (28)
<b>Autres dosages</b>	
Folates (ng / mL) (n = 44)	
< 3,1	6 (5)
> 3,1	38 (34)
B12 (ng / mL) (n = 45)	
< 0,2	5 (4)
0,2 - 1	32 (29)
> 1	8 (7)

**Tableau 9** : Caractéristiques biologiques (**personnel**)

Sur la NFS, 2 patients avaient une hémoglobine normale et près de la moitié des patients avaient une hémoglobine comprise entre 8 et 10 g/dL (56%) avec principalement une anémie normocytaire (79%) contre 13% d'anémie microcytaire (figures 8, 9).



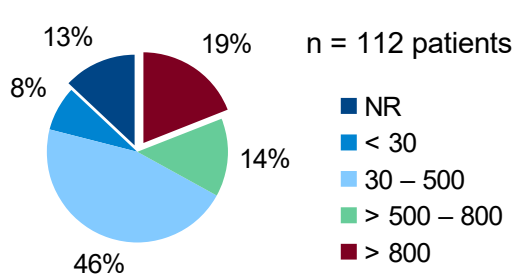
**Figure 8** : Répartition des valeurs de l'hémoglobine (g/dL) (**personnel**)



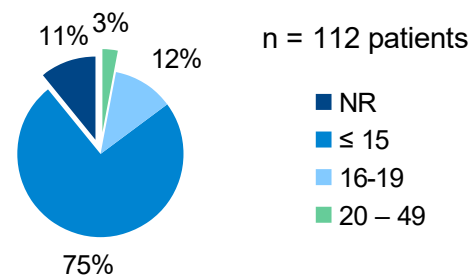
**Figure 9 : Type d'anémie (personnel)**

Les valeurs de la ferritinémie et du CST n'étaient pas renseignées dans, respectivement, 13% et 11% des bilans effectués avant prescription du Carboxymaltose ferrique.

Dans notre étude, 9 patients avaient une ferritinémie inférieure à 30 ng/mL (8%) et 21 patients avaient une ferritinémie supérieure à 800 ng/mL (19%) (figure 10). La majorité des patients avaient un CST inférieur ou égal à 15% (75%), et aucun bilan ne mentionnait un CST supérieur ou égal à 50% (figure 11).

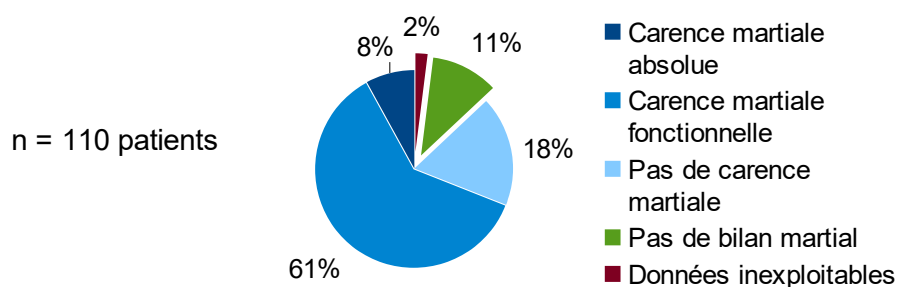


**Figure 10 : Répartition de la ferritinémie (ng/mL) (personnel)**



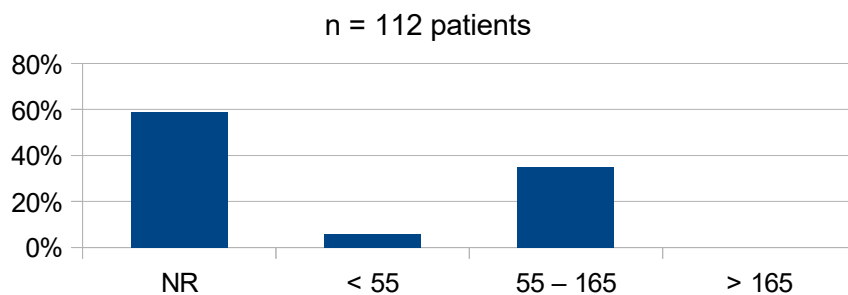
**Figure 11 : Répartition du CST (%) (personnel)**

Sur les 110 patients dont l'Hb était abaissée, selon le référentiel AFSOS, on retrouvait une majorité de carence martiale fonctionnelle (61%). Le bilan martial n'a pas été effectué ou il était espacé de plus d'1 mois par rapport à l'administration du fer injectable chez 11% des patients (figure 12).



**Figure 12 : Répartition des types de carence martiale (personnel)**

La sidérémie était renseignée chez 97 patients (87%) et elle était normale chez 7 patients (6%) (*figure 13*).

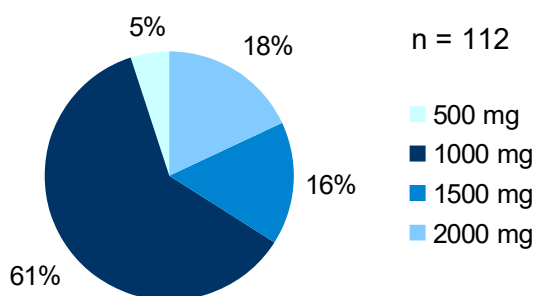


**Figure 13** : Répartition des concentrations de fer sérique ( $\mu\text{g/dL}$ ) (**personnel**)

#### 2.4.1.3. Données relatives à l'attitude thérapeutique

L'ensemble des patients a bénéficié d'un traitement par Carboxymaltose ferrique (seul fer injectable référencé dans notre établissement sur la période de l'étude). Sur les 112 patients inclus, 38 patients sont revenus pour une deuxième administration de fer injectable. Aucun patient n'a reçu de troisième injection.

Sur les 38 patients ayant une deuxième administration, 4 patients l'ont reçue un mois après la première injection. Concernant la dose totale reçue en Carboxymaltose ferrique, 61% des patients ont reçu 1000 mg (*figure 14*).



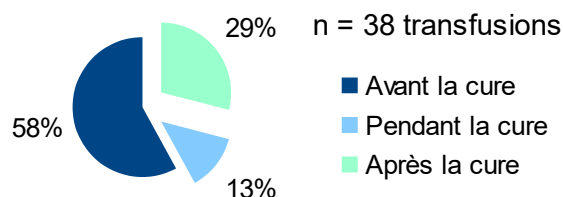
**Figure 14** : Dose totale reçue lors d'une cure de Carboxymaltose ferrique (**personnel**)

Aucun des patients de l'étude n'a eu de manifestation de type allergique et la majorité des patients n'avaient pas d'antécédent d'allergie (88%).

La prescription d'ASE avant administration du Carboxymaltose ferrique concernait 18 patients.

La majorité des patients n'a pas reçu de transfusion (72%). Sur les 38 transfusions effectuées, 32 patients étaient concernés (*figure 15*). Au total, 5 patients ont reçu plusieurs transfusions :

- 1 patient a reçu 4 transfusions avant, 1 transfusion pendant et 2 transfusions après la cure ;
- 1 patient est concerné par 2 transfusions après la cure ;
- 3 patients ont reçu 1 transfusion avant et après la cure.



**Figure 15** : Répartition des transfusions effectuées (**personnel**)

#### **2.4.1.4. Caractéristiques des traitements concomitants**

La majorité des patients (83%) bénéficiait en parallèle d'une chimiothérapie (concomitante au séjour ou non). Selon une requête effectuée par le DIM, 69,77% des patients sont venus pour une chimiothérapie en parallèle de l'injection de Carboxymaltose ferrique, 6,20% pour une transfusion, et 3,49% pour une autre raison. Sur la période d'étude, 20,54% des patients sont venus pour une injection seule de FERINJECT®.

Sur 112 patients, 6 patients étaient concernés par la prise de fer oral dont une prise était justifiée par la présence d'une carence martiale absolue.

89% des patients n'étaient pas concernés par une supplémentation en vitamines (acide folique ou vitamine B12).

La prise quotidienne de thérapeutiques potentiellement anémiantes concernait 41 patients (inhibiteur de la pompe à protons, héparine, anti-agrégant plaquettaire, metformine, furosémide, anti-inflammatoire non stéroïdien...) **(40)**.

#### **2.4.2. Données relatives aux séjours étudiés**

Sur l'ensemble des séjours étudiés, la majorité des injections survenait en hôpital de jour (62% pour la première administration et 63% pour la deuxième administration) et les prescriptions étaient principalement réalisées par des internes

(58% pour le premier séjour et 66% pour le deuxième séjour). Les données sont regroupées dans le *tableau 10*.

Caractéristiques	n (%)
<b>Services de prescription</b>	
<b>Première injection (n = 112)</b>	
HDJ adultes	72 (64)
Services d'hospitalisation médicale conventionnelle	40 (36)
<b>Deuxième injection (n = 38)</b>	
HDJ adultes	26 (68)
Services d'hospitalisation médicale conventionnelle	12 (32)
<b>Troisième injection (n = 0)</b>	
<b>Prescripteurs</b>	
<b>Première injection (n = 112)</b>	
Senior	47 (42)
Interne	65 (58)
<b>Deuxième injection (n = 38)</b>	
Senior	13 (34)
Interne	25 (66)

**Tableau 10** : Caractéristiques des séjours étudiés (**personnel**)

La majorité des patients a reçu une dose de 1000 mg (93% à la première injection, 53% à la deuxième injection) (*Figures 16 et 17*). Un patient a reçu une dose de 1500 mg en une injection.

**Figure 16** : Répartition des doses lors du premier séjour (**personnel**)

**Figure 17** : Répartition des doses lors du second séjour (**personnel**)

## **3. DISCUSSION**

### **3.1. Avantages et limites de cette étude**

Les avantages relevés sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude rétrospective faite à partir des dossiers médicaux informatisés, il n'existe donc pas de biais de prescription ou de mémorisation ;
- L'étude sur dossier médical permet une vision de la pratique réelle tandis qu'un interrogatoire des médecins aurait pu entraîner un biais lié à l'enquêteur par souci de bonne conformité aux recommandations ;
- La requête des informations a été faite de manière exhaustive.

Plusieurs limites ont été détectées :

- Les bilans martiaux peuvent être faits à l'extérieur du COL sans avoir été scannés et intégrés au Dossier Patient Informatisé. L'absence de bilan martial dans DXCARE® peut donc être erronée ;
- La multiplicité des référentiels entraîne une difficulté pour évaluer « le bon usage » du médicament ;
- Cette étude ne tient pas compte de tous les patients présentant une anémie. Il serait intéressant de faire un second travail afin de détecter tous les patients devant nécessiter d'un traitement par Carboxymaltose ferrique.

### **3.2. Nombre de sujets**

L'objectif fixé de 114 patients pour cette étude n'a pas été atteint mais des groupes équitables ont pu être formés avant et après le protocole. Ceci s'explique par l'exclusion de deux dossiers en raison d'hémorragies.

### **3.3. Commentaires sur le choix des sociétés savantes**

Les recommandations sur la position du fer injectable dans la prise en charge de l'anémie chez le patient atteint de cancer sont multiples. Il a été décidé de comparer les référentiels AFSOS et NCCN. L'AFSOS, société francophone, est suivie par les praticiens du COL. La NCCN, société américaine, propose les recommandations les plus à jour et les plus claires.

## 3.4. Commentaires sur les résultats

### 3.4.1. Caractéristiques de la population générale

En ce qui concerne les patients inclus, notre population est homogène avec un sex-ratio de 1,07 et un stade métastatique prépondérant (78%).

Selon les données relatives à la tumeur primitive, on retrouve plus de tumeurs uro-digestives (42%) et gynécologiques (32%). Ceci n'est pas représentatif du COL où il y a une forte prise en charge des cancers du sein (6% dans cette étude), mais ceci est en accord avec la prévalence des risques de carence martiale en digestif et en gynécologie (hémorragies...).

Pour ce qui est du type histologique, les adénocarcinomes sont moins représentés (34%) que les autres carcinomes (55%), or au COL, ce sont les adénocarcinomes qui sont plus pris en charge. L'information sur le type histologique a été recueillie dans les compte-rendus d'anapathologie, elle est donc considérée comme fiable.

### 3.4.2. Caractéristiques biologiques

Dans cette étude, nous avons retrouvé 2 patients non anémiques dont l'un avait une carence martiale absolue, ce patient n'a pas reçu d'ASE ou de transfusion mais avait du fer oral à domicile. L'autre patient n'avait pas de carence martiale mais a reçu une transfusion avant l'injection de fer sans que le bilan de carence martiale soit refait, son injection n'avait donc pas d'intérêt. Il est important de rappeler le délai raisonnable d'un mois maximum sans transfusion ou ASE avant l'injection pour s'appuyer sur le bilan martial.

L'étude FERRIM, financée par Vifor Pharma™, démontre que la supplémentation martiale par voie intraveineuse permet d'atténuer rapidement l'état de fatigue chez les patients non anémiques souffrant de carence en fer **(41)**. Cette étude a été effectuée chez des patientes pré-ménopausées mais d'autres articles vont dans ce sens puisque les conséquences non hématologiques d'une carence martiale sans anémie sont aujourd'hui admises **(42)**.

En pratique, il est très difficile de détecter une carence martiale sans anémie puisque le bilan martial est souvent réalisé suite à une NFS dont l'hémoglobine est abaissée.



Le bilan martial a été manquant chez 12 patients de l'étude et les données étaient incomplètes chez 2 patients. Il est nécessaire de rappeler le bilan de base pour une carence martiale.

Dans la population *screenée*, 79% des patients ont une carence martiale (d'après la définition AFSOS) dont 99% d'anémiques, ce qui est supérieur aux données issues d'une étude épidémiologique retrouvant 42,6 % de patients atteints de carence martiale dont 33 % d'anémiques (**43**). Cette comparaison est à nuancer puisque leur population est constituée à 70% de tumeurs solides et à 30% d'hématologie, alors que notre étude ne concerne que des tumeurs solides.

Dans cette même étude, la carence martiale était à 81,9% fonctionnelle et à 18,1% absolue. Dans notre étude, on retrouve 88,4% de carence martiale fonctionnelle et 11,6% de carence martiale absolue (d'après la définition AFSOS).

Une des explications à cette différence pourrait être que notre population présente une maladie globalement plus avancée que dans l'étude épidémiologique sus citée. Cette proportion importante de carence martiale fonctionnelle reflète bien la part inflammatoire présente chez nos patients atteints de cancer. Le faible taux de carence martiale absolue entraîne un questionnement sur le référencement du fer oral pour les services de médecine conventionnelle et les HDJ adultes.

Sur les 110 patients anémiés, 20 patients n'ont pas de carence martiale selon les recommandations NCCN. On peut distinguer deux catégories :

- 1 patient a une ferritinémie augmentée et un CST normal, on considère que l'absence de carence martiale est avérée ;
- 19 patients ont une ferritinémie augmentée mais un CST diminué. Pour ces patients, les recommandations AFSOS ne permettent pas de répondre à la présence d'une carence martiale ou non, contrairement aux recommandations NCCN. Cette catégorie de patients est mal définie et la prise en charge doit être discutée au cas par cas.

### **3.4.3. Caractéristiques relatives aux thérapeutiques**

Sur les 112 patients de l'étude, 69 patients ont reçu une dose totale insuffisante (61,6%), 13 patients une dose totale excessive (11,6%) et 30 patients une dose totale recommandée (26,8%).

Ce rapport est aussi retrouvé dans une autre étude sur le Carboxymaltose ferrique en gériatrie (51% de dose insuffisante, 9% de dose excessive, 35% de dose adaptée). Cette étude regroupe seulement 30% de patients avec une néoplasie active mais, en gériatrie, l'anémie est souvent multifactorielle et la carence martiale majoritairement fonctionnelle **(44)**.

Un grand nombre de patients n'a pas reçu la dose totale nécessaire à la reconstitution des réserves en fer selon le RCP. A notre connaissance, aucune étude ne détaille les motifs de sous-dosages lors d'un traitement par fer IV. Après interrogation des prescripteurs, il s'avère qu'une seconde administration de fer est difficile à organiser surtout quand le patient n'est pas hospitalisé et que son état ne permet pas un transport aisé. Dans les autres cas, nous supposons que ceci est expliqué par un oubli ou une méconnaissance du schéma d'administration (dose non adaptée au poids). L'absence du J8 a pu être volontaire pour certains patients traités par chimiothérapie anémifiante, leur NFS étant refaite avant chaque cure et un bilan martial au besoin ou pour tenir compte d'une éventuelle transfusion. La 2<sup>ème</sup> injection a pu être décalée à J15 ou à 1 mois pour faire revenir le patient selon ses rendez-vous hospitaliers.

D'ailleurs, lors du recueil, l'information « 2<sup>ème</sup> injection à faire » a été retrouvée dans le dossier de 4 patients sans que celle-ci ne soit faite.

Le Carboxymaltose ferrique permettant une injection d'une quantité importante de fer, une seule injection permettrait peut-être de recharger les réserves en fer de façon non négligeable comparé aux autres formes de fer injectable. Dans un travail de thèse réalisé en 2016, les résultats ne montrent pas de différence significative au niveau biologique pour une dose de 1000 mg de carboxymaltose ferrique ou > 1000 mg **(44)**. Ceci pose la question de l'intérêt de prescrire plus de 1000 mg de carboxymaltose ferrique. Ils ont conclu ne pas pouvoir répondre fermement 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.

Il est nécessaire de rappeler l'importance de donner la dose suffisante en fer au patient afin d'effectuer une bonne prise en charge de sa carence martiale, mais aussi d'éviter les doses excessives de fer et donc les surcharges en fer.

Il aurait été intéressant de faire l'étude de surveillance du bilan martial pour évaluer l'impact de l'injection de fer injectable si la posologie est normale ou insuffisante sur l'évolution de l'hémoglobinémie et le CST.

Lors de cette étude, la posologie maximale en une prise n'a pas toujours été respectée (1000 mg pour le Carboxymaltose ferrique). Un patient a en effet reçu 1500 mg en une seule injection. Ceci peut s'expliquer par une méconnaissance des posologies usuelles et du protocole du Carboxymaltose ferrique.

Aucun effet indésirable n'a été observé lors de l'injection de fer injectable alors que 13 patients avaient des allergies médicamenteuses connues (plus grand risque d'hypersensibilité au fer injectable), ce qui diffère avec les données du Centre Régional de Pharmacovigilance. Depuis 2012, ils ont retrouvé 382 déclarations de pharmacovigilance avec le Carboxymaltose ferrique, dont 11 mises en jeu du pronostic vital. Au total, ils ont retrouvé 719 déclarations concernant le fer injectable, toutes spécialités confondues, dont 23 mises en jeu du pronostic vital.

Sur les 6 patients prenant du fer oral, 1 seule prise était justifiée par une carence martiale absolue. L'ancienneté du traitement à domicile n'a pas été recueillie mais on peut suspecter l'inefficacité du traitement justifiant le recours au fer injectable. Il sera nécessaire de revoir la place du fer oral en oncologie.

Vu le taux de carence martiale fonctionnelle, une plus forte proportion de patients concernés par la prise d'ASE pouvait être attendue. Cependant, très peu de patients reçoivent des ASE en hospitalisation, les injections étant majoritairement réalisées en ville.

#### **3.4.4. Conformité de l'étude**

Sur le 1<sup>er</sup> séjour, la conformité selon le type de prescripteur ne diffère pas.

L'administration du fer injectable est majoritairement en accord avec les recommandations francophone et américaine (respectivement 76% pour l'AFSOS et 78% pour le NCCN).

L'utilisation du médicament est conforme dans 21% des cas.

Il n'existe aucune différence significative entre le nombre d'injections en accord avec les recommandations AFSOS 2016 et NCCN 2017 ( $p = 0,7$ ). On compte 17% des patients ayant une conformité de prescription avec les recommandations AFSOS 2016 et NCCN 2017, en tenant compte du bon usage du médicament.

Il n'y a aucune différence significative sur la conformité des prescriptions avant (50%) et après (50%) la création des protocoles informatisés. On conclut donc qu'il n'existe pas d'impact avec la création d'un protocole (test du Chi<sup>2</sup> de Pearson). Le protocole informatisé seul est insuffisant, l'accompagnement et la formation des prescripteurs semblent nécessaires.

On peut donc conclure à un bon suivi des recommandations mais à un mauvais usage du médicament. Ceci peut être expliqué par une méconnaissance du schéma protocolaire et le décalage de la cure de FERINJECT<sup>®</sup> pour éviter de faire venir le patient seulement pour ceci.

De plus, selon les transfusions effectuées avant ou pendant la cure, les doses de fer injectable ont pu être diminuées sans vérification systématique du bilan martial.

### **3.5. Axes d'amélioration et plan d'action en vue d'une harmonisation des pratiques**

Une communication a été faite par mail au référencement du Carboxymaltose ferrique en 2012, avec des recommandations succinctes sur le bilan martial, les recommandations en oncologie, le schéma posologique et les pratiques d'administration. Cette communication a certainement été insuffisante au regard de la complexité de la prise en charge des anémies. De plus, en questionnant les équipes médicales, nous nous apercevons qu'ils ne connaissent pas forcément l'existence des protocoles informatisés.

Suite aux résultats de cette étude, des mesures d'amélioration ont été prises. Un focus spécifique est fait sur les prescriptions de Carboxymaltose ferrique lors de l'analyse pharmaceutique. Le médecin est appelé en cas de désaccord avec les recommandations validées ou avec les posologies recommandées par le RCP. La dose éventuellement attendue lors d'une 2<sup>ème</sup> administration est précisée sur la prescription informatisée.

Une sensibilisation régulière des prescripteurs semble également essentielle. A chaque changement d'internes, dans les services de l'étude, le pharmacien et l'interne en pharmacie présentent les protocoles informatisés disponibles dans DXCARE<sup>®</sup>, dont celui du Carboxymaltose ferrique. Cette communication sur le bon usage du Carboxymaltose ferrique est complétée par la distribution d'un disque

d'aide à la prescription, fourni par Vifor Pharma™, à chaque interne (*annexe 4*). Les internes représentant une grosse partie des prescripteurs (60%), cette formation est primordiale dans les services.

Ceci sera complété par une communication sur les recommandations sur l'anémie dans un contexte d'oncologie et le rappel de l'intérêt d'un bilan de carence martiale systématique, en tenant compte d'éventuelles transfusions.

Il s'est avéré que les médecins utilisaient différents référentiels parfois contradictoires. Pour répondre à tous les profils de patients et face à la diversité des recommandations, il a été décidé, avec le groupe de travail pluridisciplinaire, d'effectuer un logigramme décisionnel clair de prise en charge recoupant les différentes recommandations (HAS, AFSOS, NCCN) (*annexe 5*). Il permet d'évaluer la place du fer, des ASE et des transfusions.

Une catégorie de patients posait un problème de prise en charge. Lorsque la ferritinémie était très augmentée et le CST abaissé, les recommandations officielles ne renseignaient pas les mêmes limites biologiques. Afin d'identifier la réelle part de carence martiale, il a été proposé un nouveau dosage, celui du RsTf. Il donne les mêmes informations que l'hepcidine mais il coûte moins cher (16,20 euros contre 450 euros pour l'hépcidine) et il est remboursé.

Selon Thomas et col et d'autres auteurs, il semble légitime de doser le RsTf en oncologie, surtout si un traitement par ASE est en cours (**45, 46, 47**). La HAS recommande ce dosage selon certaines situations (**11**).

Si le rapport RsTf / Log ferritine est augmenté (norme selon les kits), la carence martiale est vérifiée, le traitement par fer injectable est donc justifié (**48**).

Une communication en CME est prévue le 26 septembre afin de présenter les résultats de cette étude, les mesures mises en place et le logigramme décisionnel.

### **3.6. Impact d'un retour du Carboxymaltose ferrique en réserve hospitalière**

→ Impact sur la prise en charge

Selon la requête effectuée par le DIM, les patients viennent peu pour une injection seule de Carboxymaltose ferrique (20,54%) mais, en majorité, pour une

chimiothérapie en parallèle, sur une courte durée. La cure de Carboxymaltose ferrique est intégrée dans une prise en charge globale du patient afin d'améliorer son confort de vie. Par exemple, si une cure de chimiothérapie est effectuée tous les 15 jours, il sera plus pratique de faire revenir le patient à J15 au lieu de J8. Il serait donc difficile de respecter le bon usage du médicament concernant le schéma protocolaire même s'il est connu. Il semble donc légitime de se demander si la cure de Carboxymaltose ferrique ne serait pas mieux suivie en ville.

→ Financier

Lors de cette étude, 276 flacons de FERINJECT® 500 mg ont été consommés. Avec une prise en charge conforme, ceci aurait représenté une consommation de 367 flacons. Cela représente une augmentation de 33% par rapport au budget total du fer IV sur les trois années.

Pour évaluer le coût réel de ces bonnes pratiques, il faudrait aussi tenir compte du surplus de 69 séjours et du coût de la prise en charge en HDJ.

Les études pharmaco-économiques sont actuellement peu développées en France **(49)**. Il est facile de comparer le prix des différentes injections selon la forme galénique utilisée, cependant, on doit étudier l'efficacité à long terme de cette administration de fer (normalisation de l'hémoglobine et de la ferritinémie) et les coûts directs et indirects de la prise en charge. Il faut tenir compte du contexte clinique de l'anémie et il est compliqué d'évaluer les fluctuations de l'état des malades en présence ou non d'état inflammatoire chronique.

Dans le contexte de cancer, il faut aussi tenir compte de la régression de l'asthénie et du retour à domicile plus ou moins précoce. Des études semblent favorables à la correction rapide des anémies post-chimiothérapie par l'usage précoce et plus fréquent du fer injectable **(50, 51)**.

L'étude PACE est en cours actuellement en France, menée par le service ICAR – Néphrologie à la Pitié-Salpêtrière **(52)**. Elle évalue le coût pharmaco-économique de la prise en charge de l'anémie chimio-induite en intégrant les ASE et les transfusions. Elle sera clôturée en décembre 2017.

# **CONCLUSION**

L'anémie, et l'asthénie engendrée, concernent une grande partie des patients atteints de cancer, qu'ils soient sous chimiothérapie ou non. Si les symptômes de l'anémie peuvent être confondus avec ceux de la maladie cancéreuse, la bonne prise en charge de ces anémies reste essentielle pour améliorer la qualité de vie des patients et le bon suivi de leur prise en charge anticancéreuse.

Les études sur le bon usage des médicaments font partie du système de management de la qualité dans tous les établissements de santé. Cette évaluation des pratiques de prescription du Carboxymaltose ferrique, médicament sensible et à coût élevé, s'est révélée très informative et enrichissante. Cette étude montre l'écart qu'il peut y avoir entre les indications mentionnées dans le RCP du produit, les nombreuses recommandations en vigueur et l'usage réel en pratique clinique. Il s'est révélé nécessaire d'améliorer la communication sur l'utilisation du Carboxymaltose ferrique et le protocole informatisé existant, et d'harmoniser les pratiques de prise en charge de la carence martiale au sein du COL, en élaborant un logigramme clair recoupant les diverses recommandations.

La prescription de fer injectable nécessite encore d'être optimisée en améliorant le diagnostic de l'anémie ferriprive avant toute prescription, en respectant les bonnes pratiques de prescription et d'administration et en assurant un suivi biologique en ambulatoire. Afin d'évaluer les axes d'amélioration mis en place, il sera nécessaire de prévoir une réévaluation des pratiques de prescription du Carboxymaltose ferrique.

Le retour en réserve hospitalière du Carboxymaltose ferrique a permis de mieux sécuriser la prise en charge des patients. Cependant, nous avons aussi pu observer la difficulté de concilier le schéma protocolaire proposé par le RCP et le circuit hospitalier. De plus, le changement de tarification des HDJ, à ce jour en discussion, pourra être une contrainte supplémentaire s'il devait s'effectuer **(53, 54)**. On peut se demander si tout ceci ne changera pas la prise en charge des carences martiales, à l'avenir.



# **ANNEXES**

Molécules	Doses recommandées	Doublement de doses à 4 semaines si augmentation des réticulocytes < 40 000/μl ou de l'hémoglobine < 1 g/dl
<b>Darbepoétin α : Aranesp® (P)</b> <i>Seringues préremplies 10, 20,30,40, 50, 60, 80,100, 130, 150, 300, 500 μg</i> <i>Stylos 60, 80,100, 150, 300 et 500 μg</i>	500 μg toutes les 3 semaines ou 2,25 μg/kg/semaine	
<b>Époétine α : Binocrit® (BS), Eprex® (P)</b> <i>Seringues préremplies 1 000, 2 000, 3 000, 4 000, 5 000, 6 000, 8 000, 10 000, 20 000, 30 000, 40 000 UI</i>	150 UI/kg 3 fois par semaine ou 450 UI/kg/semaine	X <i>et arrêt après 4 semaines si réponse toujours insuffisante</i>
<b>Epoétine β : Neorecormon® (P)</b> <i>Seringues préremplies 2 000, 3 000, 4 000, 5 000, 6 000, 10 000, 20 000, 30 000 UI</i>	450 UI/kg/semaine	X <i>et arrêt après 4 semaines si réponse toujours insuffisante</i>
<b>Epoétine θ : Eporatio® (BS)</b> <i>Seringues préremplies 20 000, 30 000 UI</i>	20 000 UI/semaine	X <i>Puis 60 000 UI à 8 semaines et arrêt après ces 4 semaines supplémentaires si réponse toujours insuffisante</i>
<b>Epoétine zéta : Retacrit® (BS)</b> <i>Seringues préremplies 1 000, 2 000, 3 000, 4 000, 5 000, 6 000, 8 000, 10 000, 20 000, 30 000, 40 000 UI</i>	150 UI/kg 3 fois par semaine ou 450 UI/kg/semaine	X <i>et arrêt après 4 semaines si réponse toujours insuffisante</i>

- P : Princeps ; BS : BioSimilaire
- Il n'y a pas de différence entre les différents ASE

#### Annexe 1: Formes d'ASE disponibles en France indiqués en cancérologie (1)

	EORTC <sup>(1)</sup>	ASCO/ASH <sup>(2)</sup>	SOR <sup>(3)</sup>	ESMO <sup>(4)</sup>	NCCN <sup>(5)</sup>
Indication	- Anémie symptomatique sous chimiothérapie (CT) - Anémie asymptomatique sous CT sous conditions	- Anémie symptomatique sous CT - Anémie asymptomatique sous CT sous conditions	Anémie symptomatique sous CT	Anémie symptomatique sous CT	Anémie symptomatique sous CT
Initiation	- < 11g/dL - < 11,9 g/dL sous conditions	- < 10 g/dL - ≥ 10 g/dL et < 12 g/dL sous conditions	- Standards < 10 g/dL - Options : ≥ 10 g/dL et < 12 g/dL	< 10 g/dL	< 11 g/dL
Cible	< 12 g/dL	« the lowest Hb concentration needed to avoid transfusions »	< 12 g/dL	< 12 g/dL	< 12 g/dL
Prévention	Non	Non	Non	Non	Non

**Annexe 2:** Recommandations pour l'utilisation des ASE (Vanlemmens L, Desplechin A, Marliot G. Anémie et cancer, des recommandations à la pratique ; 28 juin 2016)

(1) : Aapro MS, Link H., *Oncologist* 2008 / (2) : Rizzo, *JCO*, Vol 28, 33, Nov 2010 / (3) : SOR 2007 / (4) : Bokemeyer et al. *Eur J Cancer* 2004 / (5) : *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (v1.2016)*

## Grille audit UTILISATION DE FER INJECTABLE

<b>Evaluateur :</b>	<b>Date :</b>	<b>Service:</b>		
<b>Fiche auditée n° :</b>				
<b>PATIENT</b>				
IPP du patient:				
Sexe du patient:	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F			
Âge :				
Poids du patient:				
<b>TUMEUR</b>				
Localisation tumeur primitive	<input type="checkbox"/> ORL <input type="checkbox"/> Sein <input type="checkbox"/> Gynéco <input type="checkbox"/> Poumon <input type="checkbox"/> Uro-digestif <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Inconnue			
Type histologique	<input type="checkbox"/> Adénocarcinome <input type="checkbox"/> Carcinome <input type="checkbox"/> Sarcome <input type="checkbox"/> Carcino-Sarcome <input type="checkbox"/> Autres			
Métastases	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
<b>PRESCRIPTION</b>				
Prescripteur	<input type="checkbox"/> Senior <input type="checkbox"/> Interne			
Date de la prescription:				
Jour:	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 15			
Dose (mg):				
<b>CRITERES</b>	<b>OUI</b>	<b>SI OUI</b>	<b>NON</b>	<b>COMMENTAIRES</b>
<b>BILANS</b>				
Présence d'un bilan martial		Date du bilan :		
Créatinine (mg/L)		Valeur :		
Clairance de la créatinine (ml/mn/1.73m <sup>2</sup> )		Valeur :		
Valeur de la CRP		Valeur :		
Hb (g/dl)	<input type="checkbox"/> < 8 <input type="checkbox"/> 8 - < 10 <input type="checkbox"/> 10 - valeur basse de la norme <input type="checkbox"/> > Valeur basse de la norme			
Fer sérique (µg/dL)		Valeur :		
Ferritine (ng/mL)	<input type="checkbox"/> < 30 <input type="checkbox"/> 30 - 500 <input type="checkbox"/> > 500 - 800 <input type="checkbox"/> > 800			
CST	<input type="checkbox"/> ≤ 15% <input type="checkbox"/> 16 - 19% <input type="checkbox"/> 20 - 49% <input type="checkbox"/> ≥ 50%			

Anémie	<input type="checkbox"/> Microcytaire <input type="checkbox"/> Normocytaire <input type="checkbox"/> Macrocytaire		
Folate ( $\mu\text{g/L}$ )	<input type="checkbox"/> <3,1 <input type="checkbox"/> >3,1		
Dosage B12 (ng/mL)	<input type="checkbox"/> <0,2 <input type="checkbox"/> 0,2 à 1 <input type="checkbox"/> >1		
<b>CRITERES</b>	<b>OUI</b>	<b>SI OUI</b>	<b>NON</b>
Prescription de spéciafoldine ou B12			
<b>BILAN HEPATIQUE</b>			
Transaminases	<input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Augmentées <input type="checkbox"/> Non disponibles		
$\gamma$ -GT	<input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Augmentées <input type="checkbox"/> Non disponibles		
PAL	<input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Augmentées <input type="checkbox"/> Non disponibles		
<b>AUTRES THERAPEUTIQUES</b>			
Prescription d'ASE		Date:	
Patient sous chimiothérapie		Protocole:	
Autre thérapeutique potentiellement anémiant			
Transfusion	<input type="checkbox"/> Avant la cure -> n° ____ <input type="checkbox"/> Pendant la cure -> n° ____ <input type="checkbox"/> Après la cure -> n° ____		
<b>IATROGENIE</b>			
Manifestation de type allergique		Symptômes :	
Antécédents d'allergie		Nature :	

Autres commentaires :

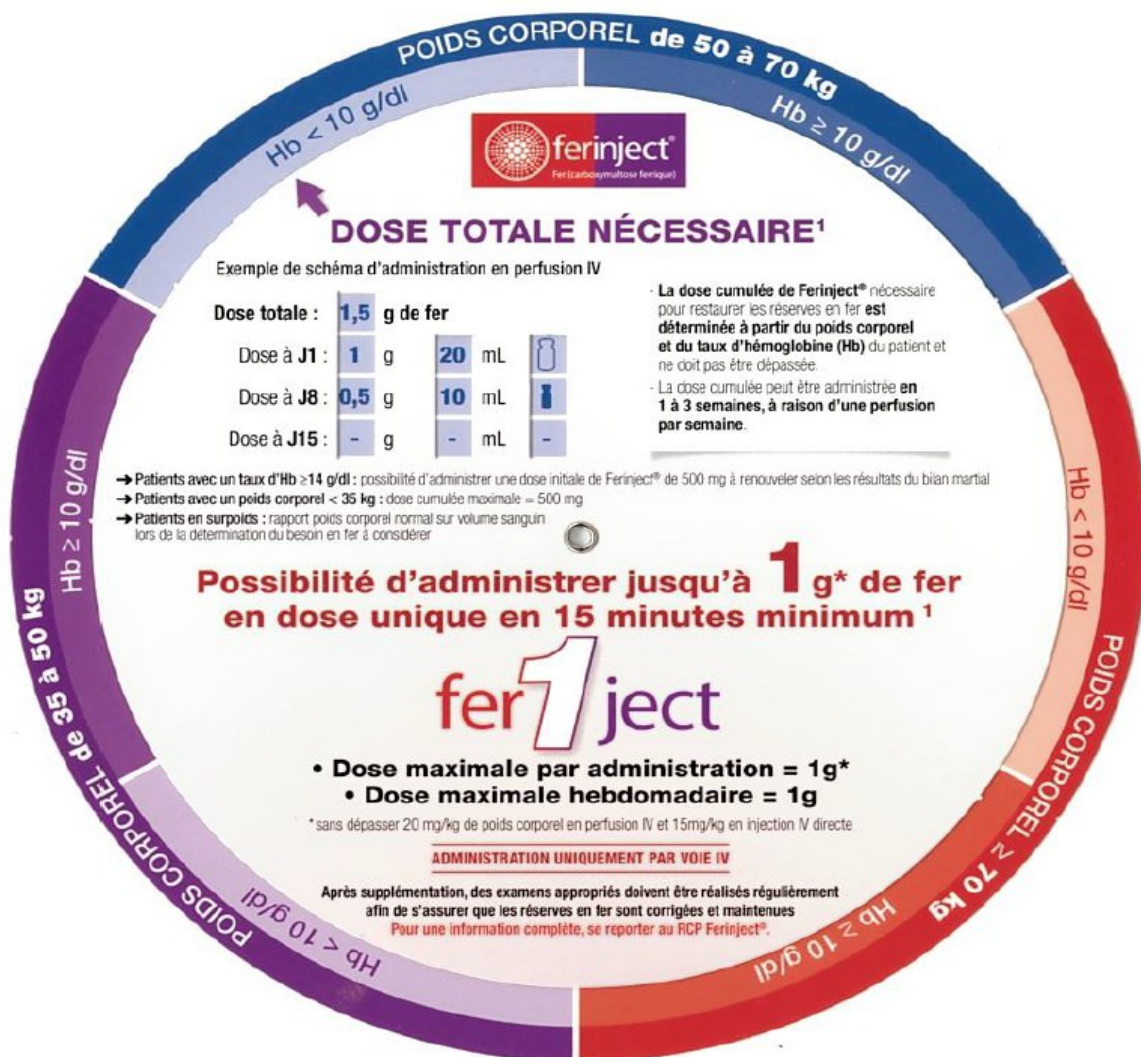
---



---

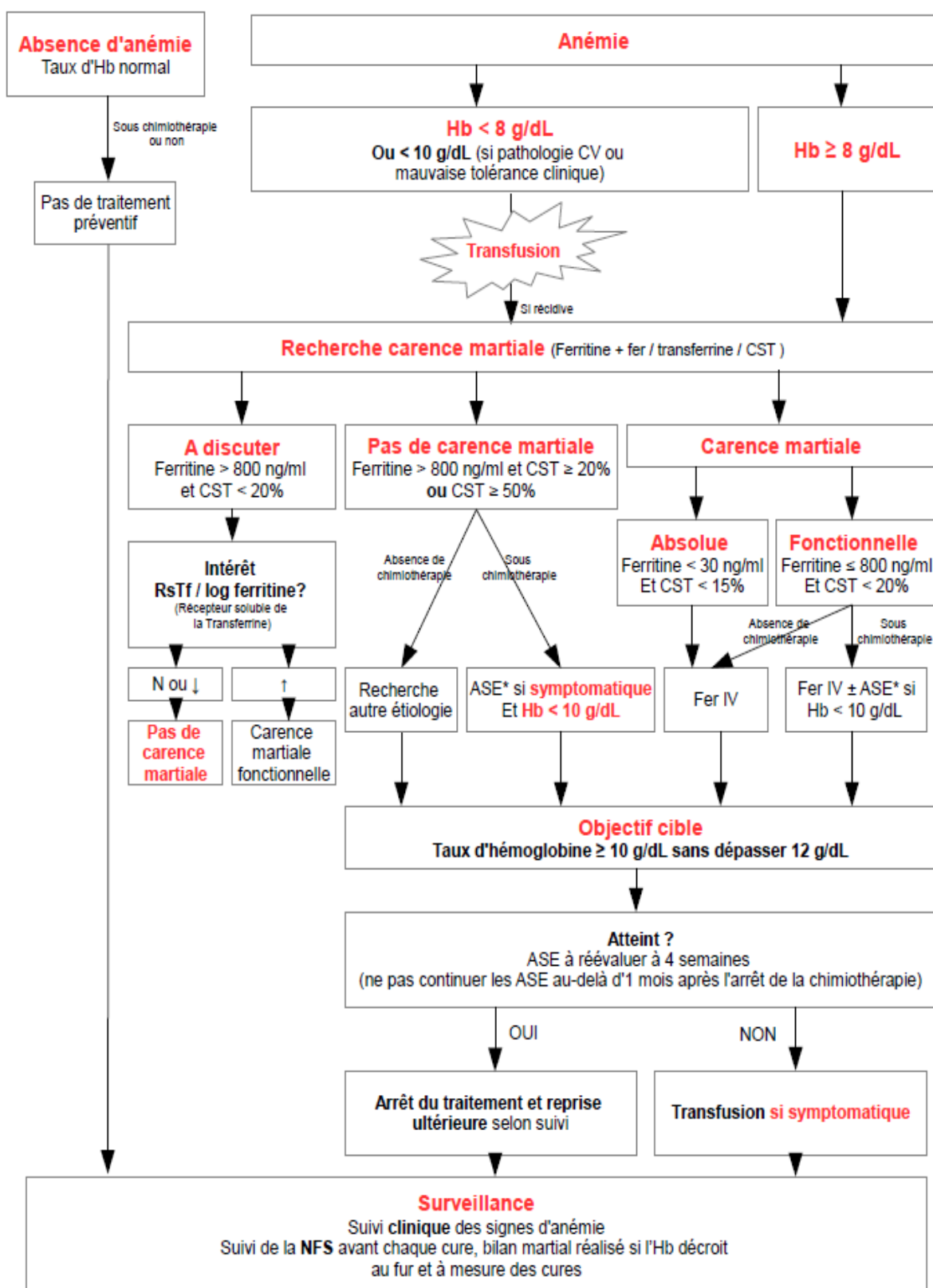


---



Annexe 4: Disque d'aide à la prescription de FERINJECT® fourni par Vifor Pharma™

## Traitement de l'anémie chez le patient atteint de cancer



\*ASE = Agent Stimulant l'Erythropoïèse

Annexe 5: Logigramme de prise en charge de l'anémie du patient atteint de cancer, au COL

# **BIBLIOGRAPHIE**



1. AFSOS. Anémie et cancer ; 16 nov 2016 [Internet]. [consulté le 6 juin 2017]. Disponible sur: [http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/anemie\\_2016\\_AFSOS.pdf](http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/anemie_2016_AFSOS.pdf)
2. A.S. Sipert, D. Schlecht-Bauer, S. Fedrizzi, A. Coquerel, A. Aubourg, JC. Mangin. Dossier du CNHIM - Anémie par carence martiale, place du fer injectable. Vol. Tome XXXIII, 6. 2012.
3. Loreal O., Pigeon C., Deugnier Y., Brissot P. Métabolisme du fer. /data/revues/03998320/00240005/56/ [Internet]. 29 févr 2008 [consulté le 5 août 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/98502>
4. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. Métabolisme du fer chez l'homme [Internet]. 2012 [consulté le 3 août 2017]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/43-metabolisme-du-fer-chez-lhomme>
5. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, Lasocki S, Zambrowski J-J, Mebazaa A, et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart*. 21 juin 2014;heartjnl-2014-305669.
6. Colin JP. L'hémoglobine pour les nuls. Le Blog de M.Colin. 30 nov 2011 [Internet]. [consulté le 6 août 2017]. Disponible sur: <http://svtcolin.blogspot.fr/2011/11/hemoglobine-resume-fiche-nuls.html>
7. Brousseau A. Carence martiale et anémie au cours d'un cancer colorectal [Internet]. [consulté le 6 juillet 2017]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/5392821/>
8. Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica*. 1 févr 2010;95(2):175-8.
9. World Health Organization Dept of Nutrition for Health and Development. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. 2001 [consulté le 5 août 2017]; Disponible sur: <http://www.who.int/iris/handle/10665/66914>
10. Pageot C. Etude observationnelle de l'usage clinique du fer injectable au CHU de Bordeaux. Th D Pharm, Bordeaux; 2014 [Internet]. [consulté le 12 mars 2017]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01078626/document>
11. HAS. RAPPORT D' EVALUATION\_ Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer ; Mars 2011 [Internet]. [consulté le 5 août 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport\\_devaluation\\_bilan\\_martial\\_carence\\_2011-11-09\\_17-21-31\\_723.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf)
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 4.03 ; 2010-06-14 [Internet]. [consulté le 12 mars 2017]. Disponible sur: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
13. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*. avril 2009;12(4):444-54.
14. Projet INFLAFER (Mécanismes de l'anémie inflammatoire: interférences entre inflammation et métabolisme...) | ANR - Agence Nationale de la Recherche [Internet]. [consulté le 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.agence-nationale-recherche.fr/?Projet=ANR-10-MIDI-0004>

15. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer*. mai 2013;13(5):342-55.
16. Dubois RW, Goodnough LT, Ershler WB, Van Winkle L, Nissenson AR. Identification, diagnosis, and management of anemia in adult ambulatory patients treated by primary care physicians: evidence-based and consensus recommendations. *Curr Med Res Opin*. févr 2006;22(2):385-95.
17. Birgegård G, Apro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J, et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology*. 2005;68 Suppl 1:3-11.
18. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous Iron Optimizes the Response to Recombinant Human Erythropoietin in Cancer Patients With Chemotherapy-Related Anemia: A Multicenter, Open-Label, Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 1 avril 2004;22(7):1301-7.
19. Lyman GH, Berndt ER, Kallich JD, Erder MH, Crown WH, Long SR, et al. The economic burden of anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. avril 2005;8(2):149-56.
20. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr*. avril 2001;4(2B):537-45.
21. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 6 oct 1999;91(19):1616-34.
22. Updated Anaemia Guidelines: ASH NICE ESMO - anaemia-neutropenia-thrombosis-cancer-2015-09-20-AAPRO.pdf [Internet]. [consulté le 5 août 2017]. Disponible sur: <http://oncologypro.esmo.org/content/download/65248/1175275/file/anaemia-neutropenia-thrombosis-cancer-2015-0920-AAPRO.pdf>
23. Cancer- and chemotherapy- Induced Anemia - NCCN version 2.2017 [Internet]. [consulté le 12 mars 2017]. Disponible sur: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anemia.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf)
24. Cancer- and chemotherapy- Induced Anemia - NCCN version 3.2014 [Internet]. [consulté le 12 mars 2017]. Disponible sur: <http://williams.medicine.wisc.edu/anemia.pdf>
25. AFSOS. Anémie et cancer ; 26 mars 2012 [Internet]. [consulté le 26 juillet 2017]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/anemieetcancer.pdf>
26. Luporsi E, Mahi L, Morre C, Wernli J, de Pouvourville G, Bugat R. Evaluation of cost savings with ferric carboxymaltose in anemia treatment through its impact on erythropoiesis-stimulating agents and blood transfusion: French healthcare payer perspective. *J Med Econ*. 2012;15(2):225-32.
27. Szucs TD, Blank PR, Schwenkglens M, Apro M. Potential Health Economic Impact of Intravenous Iron Supplementation to Erythropoiesis-Stimulating Agent Treatment in Patients with Cancer- or Chemotherapy-Induced Anemia. *Oncology*. 2011;81(1):45-9.
28. Assurance maladie. Bon usage des médicaments, ASE en cancérologie ; Janvier 2016 [Internet]. [consulté le 3 août 2017]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5043/document/ase-cancerologie\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5043/document/ase-cancerologie_assurance-maladie.pdf)

29. Janssen. Anémie et cancer : que retenir ? AFSOS Paris ; 16-18 Oct 2013 [Internet]. [consulté le 12 mars 2017]. Disponible sur: <http://ftp.comm-sante.com/SB/CONGRESAFSOS/vendredi18/scotte.pdf>
30. Baribeault D, Auerbach M. Iron replacement therapy in cancer-related anemia. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 mai 2011;68(10 Suppl 1):S4-14; quiz S15-16.
31. C. Thibault. Fer injectable, meilleur que la transfusion. *LeCancer.fr*. 1 mars 2017 [Internet]. 2017 [consulté le 26 juillet 2017]. Disponible sur: <http://lecancer.fr/actus-scientifiques/sos/fer-injectable-meilleur-transfusion/>
32. VIDAL - La base de données en ligne des prescripteurs libéraux [Internet]. [consulté le 5 août 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
33. Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse : une utilisation réservée aux établissements de santé en raison du risque de réactions graves d'hypersensibilité - Point d'information - ANSM [Internet]. [consulté le 7 juin 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Specialites-a-base-de-fer-pour-injection-intraveineuse-une-utilisation-reservee-aux-etablissements-de-sante-en-raison-du-risque-de-reactions-graves-d-hypersensibilite-Point-d-information>
34. Liste des médicaments sous surveillance renforcée - ANSM [Internet]. [consulté le 3 août 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Liste-des-medicaments-sous-surveillance-renforcee/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Liste-des-medicaments-sous-surveillance-renforcee/(offset)/1)
35. Fer pour injection intraveineuse : informations pour les patients [Internet]. [consulté le 6 juillet 2017]. Disponible sur: [http://www.sandoz.fr/cs/groups/public/@sge\\_fr/documents/document/n\\_prod\\_1283723.pdf](http://www.sandoz.fr/cs/groups/public/@sge_fr/documents/document/n_prod_1283723.pdf)
36. HAS. FERINJECT\_Commission de la Transparence\_Avis ; 4 mars 2015 [Internet]. [consulté le 7 juin 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13635\\_FERINJECT\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT13635.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13635_FERINJECT_PIC_REEV_Avis3_CT13635.pdf)
37. VIDAL - FERINJECT 50 mg/ml sol inj p perf - Synthèse [Internet]. [consulté le 3 août 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/ferinject-99763.htm>
38. VIDAL - VENOFER 20 mg/ml sol inj IV - Synthèse [Internet]. [consulté le 3 août 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/venofer-104657.htm>
39. Toblli JE, Angerosa M. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:2475-91.
40. J.K. Aronson. MEYLER'S Side effects of drugs. Elsevier; Vol 7, 16ème édition.
41. Krayenbuehl P-A, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*. 22 sept 2011;118(12):3222-7.
42. Martius F. Carence martiale sans anémie – un sujet brûlant? *Forum Med Suisse* 2009;9(15–16):294–299 [Internet]. [consulté le 3 août 2017]. Disponible sur: [http://www.schwabe.ch/fileadmin/EMH/pdf/Eisenmangel\\_Martius\\_F.pdf](http://www.schwabe.ch/fileadmin/EMH/pdf/Eisenmangel_Martius_F.pdf)

43. Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juillet 2013;24(7):1886-92.
44. Vieillefault M. Analyse des pratiques de prescription de carboxymaltose ferrique en gériatrie. Th D Méd, Poitiers ; 2016 [Internet]. [consulté le 3 août 2017]. Disponible sur: <http://petille.univ-poitiers.fr/notice/view/56674>
45. Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, Thomas L. The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2006;23(1):23-36.
46. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol Off Publ Int Soc Lab Hematol*. 2005;11(1):14-23.
47. Ludwig H, Evstatiev R, Kornek G, Aapro M, Bauernhofer T, Buxhofer-Ausch V, et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127:907-19.
48. BIOFORMA n°48. Métabolisme du fer: physiologie et pathologie; 2011 [Internet]. [consulté le 3 août 2017]. Disponible sur: <http://www.sjbm.fr/images/cahiers/2011-Bioforma-48-M%C3%A9tabolisme%20du%20fer.pdf>
49. Vonesch M-A, Grangier G, Girard P, Dussart C. Étude de l'usage du fer injectable en établissement de santé et de son impact en terme d'économie hospitalière. *Ann Pharm Fr*. juillet 2016;74(4):296-303.
50. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *The Lancet*. 5 mai 2007;369(9572):1502-4.
51. Auerbach M, Ballard H. Intravenous iron in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. juillet 2008;6(6):585-592; quiz 592.
52. Pharmaco-économie de la prise en charge de l'anémie. - LeCancer.fr [Internet]. [consulté le 26 juillet 2017]. Disponible sur: <http://lecancer.fr/congres/mascc-2017/mascc-2017-24juin/pharmaco-economie-de-prise-charge-de-lanemie/>
53. Arrêté du 27 février 2017 modifiant l'arrêté du 19 février 2015 modifié relatif aux forfaits alloués aux établissements de santé mentionnés à l'article L. 162-22-6 du code de la sécurité sociale ayant des activités de médecine, obstétrique et odontologie ou ayant une activité d'hospitalisation à domicile.
54. Décret n° 2017-247 du 27 février 2017 relatif à l'adaptation des règles de financement des établissements de santé | Legifrance [Internet]. [consulté le 3 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/2/27/AFSH1701109D/jo/texte>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ...PITON... Marie.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 08/09/2017 à 17h00. Amphithéâtre ou salle : CAZIN .....

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ...MARLIOT..... Prénom : ...Guillaume.....

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 23/06/17  
Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : ...SIMON..... Prénom : ...Nicolas.....

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 23/8/2017  
Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen  
D. CUNY [Signature]

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.



# UNIVERSITÉ LILLE 2

## DROIT ET SANTÉ

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

#### Serment de Galien

**E**n présence des Maîtres de l'Université, représentant l'Ordre des Pharmaciens, je promets et je jure :

**D**'être fidèle dans l'exercice de la Pharmacie aux lois de l'Honneur, de la Probité et du désintéressement ;

**D**'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la Santé Publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le Malade et sa dignité humaine ;

**D**e ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;

**D**e ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

**R**espectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon Art et de rester digne de leurs enseignements.

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

**Q**ue je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie)**  
Année Universitaire 2016/2017

**Nom :** PITON  
**Prénom :** Marie

**Titre du mémoire / thèse :**  
ANEMIE ET CANCER : EVALUATION DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DE FER INJECTABLE,  
DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER

**Mots-clés :** anémie, cancer, fer injectable, évaluation, prescription

---

**Résumé :**

**Introduction :** Jusqu'à 75% des patients atteints de cancer peuvent présenter des anémies multifactorielles. Leur traitement est essentiel afin d'améliorer le quotidien de ces patients et ne pas retarder leur prise en charge anticancéreuse. Le fer injectable est un pilier de cette prise en charge. A cet égard, nous avons souhaité évaluer les pratiques de prescription de Carboxymaltose ferrique au sein de notre établissement.

**Matériels et méthode :** Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer la conformité des prescriptions de fer injectable au regard des recommandations actuelles, en termes d'indication du Carboxymaltose ferrique et de déroulement de la cure, et d'évaluer l'impact de protocoles informatisés. C'est une étude observationnelle, monocentrique et rétrospective sur 20 mois. La population de l'étude est constituée de tous les patients ayant reçu au moins une injection de Carboxymaltose ferrique au sein des hôpitaux de jour adultes et des services d'hospitalisation médicale conventionnelle.

**Résultats :** 112 patients d'âge médian 62 ans, avec des tumeurs principalement uro-digestives et gynécologiques et présentant un stade métastatique. 98% des patients avaient une hémoglobinémie abaissée. 81% des patients avaient une ferritinémie inférieure à 800 ng/mL et 87% un CST < 20%. Selon les recommandations AFSOS, 61% des patients étaient en carence martiale fonctionnelle, 18% en carence martiale absolue, 11% sans carence martiale et les données étaient inexploitable pour 10% des patients. La prescription d'ASE et de transfusions a concerné respectivement 16% et 28% des patients.

**Discussion / Conclusion :** Pour 19 patients anémiés dont la ferritinémie est augmentée et le CST abaissé, la prise en charge n'était pas homogène selon les recommandations suivies. La dose totale reçue est principalement insuffisante (62%). Nous avons pu observer la méconnaissance du schéma protocolaire du médicament mais aussi la difficulté de concilier ce schéma et le circuit hospitalier. Au final, on relève 17% de conformité des prescriptions avec un bon suivi des recommandations AFSOS (76%) et NCCN (78%) mais un bon usage du médicament non suivi (21%). L'impact des protocoles informatisés n'a pas été concluant. La prescription de fer injectable nécessite encore d'être optimisée en améliorant le diagnostic de l'anémie ferriprive avant toute prescription, en respectant les bonnes pratiques de prescription et en assurant un suivi biologique régulier. Le faible taux de carence martiale absolue entraîne un questionnement sur le référencement du fer oral, en oncologie. L'accompagnement et la formation des prescripteurs semblent nécessaires. Un disque d'aide à la prescription fourni par Vifor Pharma a été distribué et un logigramme clair de prise en charge a été élaboré avec un groupe de travail pluridisciplinaire. Un nouveau dosage, le rapport RsTf / log ferritine sera proposé lorsque la ferritinémie est très augmentée et le CST abaissé, afin de vérifier la justification du fer injectable.

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur le Docteur Nicolas SIMON**  
Maître de Conférences des Universités - Faculté de Pharmacie de Lille  
Pharmacien, Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Guillaume MARLIOT**  
Directeur de thèse  
Pharmacien, Praticien Spécialiste - Centre Oscar Lambret, Lille

**Madame le Docteur Sophie LIABEUF**  
Maître de Conférences des Universités - Faculté de Pharmacie d'Amiens  
Pharmacien, Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Madame le Docteur Diane PANNIER**  
Médecin, Praticien Spécialiste - Centre Oscar Lambret, Lille