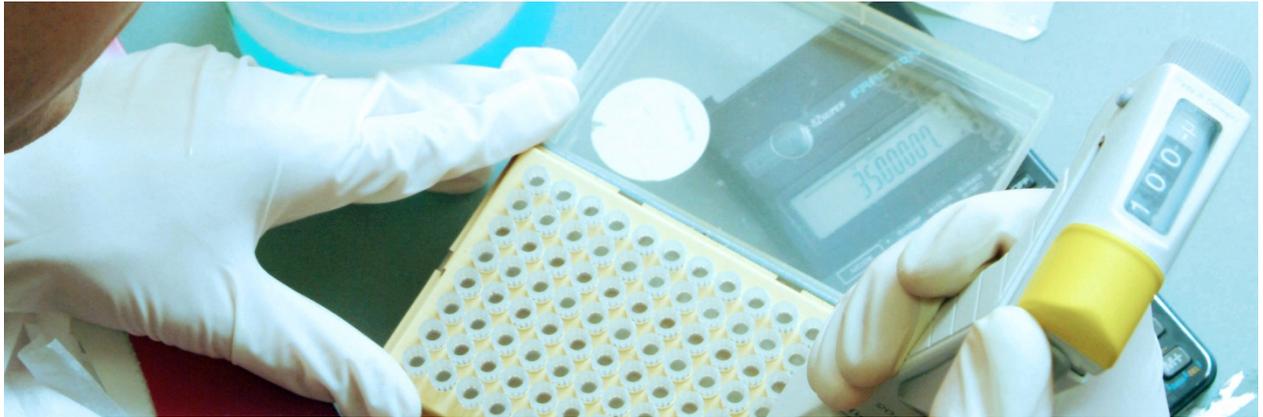


# Traitement oral ou parentéral de la carence en fer



Rapport du 24 octobre 2014

## **Organe scientifique du Swiss Medical Board**

Conseil d'experts :

- Nikola Biller-Andorno, Prof. Dr. méd. Dr. phil., Professeure ordinaire d'éthique biomédicale, Université Zurich
- Eva Cignacco, Dr. (PhD Nursing Sciences), dipl. Sage-femme, Institut des sciences infirmières, Université Bâle
- Stefan Felder, Prof. Dr. rer. pol., Ordinarius d'économie de la santé, Université Bâle
- Peter Jüni, Prof. Dr. méd., Professeur d'épidémiologie clinique, Université Berne (jusqu'au 30/08/2013)
- Peter Meier-Abt, Prof. Dr. méd., ém. Professeur de pharmacologie clinique et toxicologie, Université Zurich, président de l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM)
- Urs Metzger, Prof. Dr. méd. Dr. h.c., ém. médecin chef chirurgie, Zurich
- Brigitte Tag, Prof. Dr. iur utr., Professeure ordinaire de droit pénal, procédure pénale et droit de la médecine, Université Zurich

Secrétariat :

- Max Baumann, Prof. Dr. iur, RA, (droit) IDE
- Ruth Baumann-Hölzlem Dr. théol., (éthique) IDE
- Hans Bohnenblust, Dipl. Ing. ETH, M.S. MIT, (technology assessment) EBP
- Brida von Castelberg, Dr. méd. (médecine), IDE
- Patrik Hitz, Dipl. Ing. ETH, ND MiG, (technology assessment) EBP
- Danielle Stettbacher, Sozialwissenschaftlerin M.A., (rédaction/administration) EBP
- Christian Weber, Dr. méd. MPH, (médecine, économie de la santé) EBP

## **Mentions légales**

Organe scientifique Swiss Medical Board  
Secrétariat  
Zollikerstrasse 65  
8702 Zollikon

[info@medical-board.ch](mailto:info@medical-board.ch)

[www.swissmedicalboard.ch](http://www.swissmedicalboard.ch)

## Kurzfassung

Eisen ist ein bedeutendes Element für den menschlichen Körper, da es zentraler Baustein des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin und damit für die Versorgung der Zellen mit Sauerstoff verantwortlich ist. Darüber hinaus spielt Eisen in zahlreichen Stoffwechselprozessen eine wichtige Rolle. Verstärkter Eisenmangel führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit (mit Müdigkeit, Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen) und kann zu einer Anämie (Blutarmut) führen. Darüber hinaus kann Eisenmangel insbesondere bei chirurgischen Interventionen einen erheblichen Risikofaktor darstellen.

Obwohl durch eine eisenreiche Ernährung oder Massnahmen einer verbesserten Eisenresorption einer Unterversorgung in der Regel vorgebeugt werden kann, muss in einigen Fällen Eisen medikamentös substituiert werden. Hierbei ist grundsätzlich zwischen einer oralen und einer parenteralen Therapie zu unterscheiden.

Im vorliegenden Bericht wird untersucht, ob eine Behandlung des symptomatischen, schweren Eisenmangels mittels parenteraler Eisenpräparate gegenüber einer oralen Therapie für den Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit und der Lebensqualität mit Vorteilen verbunden ist. Hierbei werden auch die potenziell unerwünschten Wirkungen und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der Behandlung betrachtet.

Auf Basis der bestehenden Literatur kann gefolgert werden, dass

- beide Verabreichungsformen die Symptome des Eisenmangels und die Surrogatparameter des Eisenstoffwechsels (Hämoglobinkonzentration, Ferritin, Transferrin) hinreichend positiv beeinflussen können und dies nicht auf einem Placeboeffekt beruht.
- die parenterale Therapie diesen Effekt insbesondere bei einem symptomatischen, schweren Eisenmangel schneller und quantitativ ausgeprägter erreicht.

Die dargestellten Überlegungen führen zu folgenden Empfehlungen:

- **Bei Patienten mit einem symptomatischen, schweren Eisenmangel oder einer Eisenmangelanämie ist nach sorgfältiger Abklärung eine parenterale Substitutionstherapie sinnvoll. Bei der Durchführung sind eine entsprechende Überwachung und Interventionsbereitschaft in Hinsicht auf eventuelle Nebenwirkungen sicherzustellen.**
- **Gleichzeitig ist eine geeignete Behandlung der Ursache(n) des Eisenmangels einzuleiten.**
- **Darüber hinaus sollte immer geprüft werden, ob Patienten im Zusammenhang mit einer chirurgischen Intervention von einer parenteralen Eisensubstitutionstherapie profitieren können.**

## Abrégé

Le fer constitue un élément important du corps humain car c'est le principal constituant du pigment rouge du sang, l'hémoglobine. Il est ainsi responsable de l'approvisionnement des cellules en oxygène. Le fer joue également un rôle majeur dans de nombreux processus métaboliques. Une importante carence en fer entraîne une forte diminution des capacités physiques et intellectuelles (avec fatigue, maux de tête et troubles de la concentration) et peut engendrer une anémie. De plus, la carence en fer peut constituer un facteur de risque, notamment en cas d'intervention chirurgicale.

Bien qu'il soit en général possible de prévenir une insuffisance d'apport en fer par une alimentation riche en fer ou par des mesures permettant une meilleure absorption du fer, il faut dans certains cas compléter par un apport médicamenteux en fer. Il convient d'établir ici une distinction fondamentale entre traitement oral et traitement parentéral.

Le présent rapport examine la question de savoir si le traitement d'une grave carence en fer symptomatique par des préparations parentérales à base de fer présente des avantages pour le patient, en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport à un traitement oral. Il examine également les effets indésirables possibles et le rapport coût-efficacité du traitement.

Sur la base de la littérature existante, on peut tirer les conclusions suivantes.

- Les deux modes d'administration peuvent avoir un effet suffisamment positif sur les symptômes de la carence en fer et les paramètres de substitution du métabolisme du fer (concentration en hémoglobine, ferritine, transferrine), sans que cela soit dû à un effet placebo.
- Le traitement parentéral permet d'obtenir cet effet plus rapidement et de façon plus marquée quantitativement, notamment en cas de grave carence en fer symptomatique.

Les réflexions exposées conduisent aux recommandations suivantes.

- **Chez les patients présentant une grave carence en fer symptomatique ou une anémie ferriprive, un traitement substitutif parentéral est souhaitable après un examen minutieux. Il convient, pendant l'administration du traitement, d'assurer une surveillance adéquate et d'être prêt à intervenir par rapport à d'éventuels effets secondaires.**
- **Il convient, dans le même temps, de mettre en place un traitement adapté de la/des cause(s) de la carence en fer.**
- **Il faut en outre toujours vérifier si les patients peuvent bénéficier d'un traitement parentéral de supplémentation en fer dans le cadre d'une intervention chirurgicale.**

## Sintesi

Il ferro rappresenta un elemento importante per il corpo umano in quanto principale costituente del pigmento rosso dell'emoglobina e quindi responsabile dell'apporto di ossigeno alle cellule. Il ferro riveste inoltre un ruolo fondamentale in numerosi processi metabolici. Un'importante carenza in ferro genera una forte diminuzione delle capacità fisiche e mentali (affaticamento, mal di testa, disturbi della concentrazione) e può portare ad un'anemia. Inoltre, una carenza di ferro può costituire un fattore di rischio importante, in particolare in caso d'intervento chirurgico.

Nonostante di regola sia possibile prevenire un'insufficienza d'apporto in ferro attraverso un'alimentazione ricca in ferro o attraverso delle misure che ne consentano un miglior assorbimento, in alcuni casi è necessario completare tale apporto attraverso una somministrazione medicamentosa di ferro. In tal senso è importante distinguere fra trattamento orale e parenterale.

Nel presente rapporto viene esaminato se il trattamento di una grave carenza di ferro sintomatica tramite la somministrazione parenterale di un preparato a base di ferro presenti dei vantaggi per il paziente, in termini di efficacia e di qualità di vita, rispetto ad un trattamento orale. Lo studio esamina pure gli effetti collaterali possibili e il rapporto costo-efficacia del trattamento.

Sulla base della letteratura esistente si può affermare quanto segue:

- Entrambe le modalità di somministrazione possono avere un effetto sufficientemente positivo sui sintomi da carenza di ferro e sui i parametri correlati del metabolismo del ferro (concentrazione dell'emoglobina, ferritina, transferrina), senza che questo sia riconducibile a un effetto placebo.
- Il trattamento parenterale permette di ottenere questo effetto più rapidamente e in maniera quantitativamente più marcata, in particolare in caso di grave carenza sintomatica di ferro.

Le riflessioni esposte inducono le raccomandazioni seguenti:

- **per i pazienti che presentano una grave carenza in ferro sintomatica o un'anemia ferripriva, un trattamento sostitutivo parenterale è consigliabile dopo un attento esame. Durante la somministrazione del trattamento è importante garantire una sorveglianza adeguata ed essere pronti ad intervenire in caso di reazioni avverse.**
- **Nel contempo è importante definire il trattamento adeguato della/le causa/e della carenza di ferro.**
- **Oltre a ciò, occorre sempre verificare se un paziente possa trarre benefici da una terapia marziale per via parenterale nel contesto di un intervento chirurgico.**

## Summary

Iron is an important element for the human body, being the central constituent of the red blood pigment hemoglobin, and therefore responsible for supplying the cells with oxygen. Iron also plays a key part in a large number of metabolic processes. Substantial iron deficiency leads to considerable impairment of physical and mental capacity (with fatigue, headaches, and concentration disorders), and can also lead to anemia. In addition, iron deficiency can be a substantial risk factor, particularly in the context of surgical interventions.

Although iron-rich nutrition or measures for improved iron absorption can generally prevent deficiency, in some cases iron needs to be substituted using medication. There are basically two types of therapies: oral and parenteral.

This report seeks to determine whether using parenteral iron preparations to treat severe symptomatic iron deficiency has advantages for the patient in comparison with using an oral therapy, with regard to efficacy and quality of life. In this context, the potential side effects and the cost-efficacy ratio of treatment are also taken into consideration.

On the basis of the existing literature, it can be concluded that

- both forms of administration can exert a positive influence on the symptoms of iron deficiency and on the surrogate parameters of iron metabolism (hemoglobin concentration, ferritin, transferrin) to a sufficient degree, and that this is not based on a placebo effect.
- parenteral therapy achieves this effect more rapidly and with distinct quantitative advantages, in particular in cases of severe symptomatic iron deficiency.

Based on the considerations presented, the following recommendations are made:

- **Parenteral substitution therapy is recommended for patients with severe symptomatic iron deficiency or iron deficiency anemia after careful examination. Patients should be closely monitored during treatment and staff should be prepared to take action if side effects occur.**
- **At the same time, suitable treatment of the cause(s) of the iron deficiency should be initiated.**
- **In addition, it should always be assessed whether patients could benefit from parenteral iron substitution therapy in the context of surgical interventions.**

## Avant-propos

Le Swiss Medical Board analyse et évalue les méthodes de diagnostic et les interventions thérapeutiques d'un point de vue médical, économique, éthique et juridique. L'enjeu consiste essentiellement à évaluer le rapport coûts-efficacité des prestations thérapeutiques qui sont financées par le biais de l'assurance obligatoire des soins, puis à formuler des recommandations à l'intention des décideurs politiques et des prestataires. L'objectif est d'assurer l'utilisation optimale des moyens disponibles. Pour l'explication des prémisses et de la démarche méthodologique, prière de se reporter au rapport « Évaluation des procédures thérapeutiques – approche méthodologique (situation au 31 octobre 2011) ». Ce rapport est disponible sur le site Internet de Swiss Medical Board ([www.swissmedicalboard.ch](http://www.swissmedicalboard.ch)).

L'organe scientifique interdisciplinaire, indépendant de l'administration, des prestataires et de l'industrie, est composé d'un conseil d'experts et de l'équipe du secrétariat, qui élaborent les rapports et formulent des recommandations en tant que base de décisions à l'intention de l'Association. Des spécialistes externes sont mis à contribution en fonction des thèmes. L'Association est responsable du choix des thèmes et de la mise en œuvre des recommandations.

Le présent rapport, intitulé « Traitement de la carence en fer », a été élaboré entre les mois de février et septembre 2014. Le traitement de fond des différents chapitres ainsi que la formulation du rapport ont été confiés à l'équipe du Secrétariat. Les projets de rapports ont été examinés par le conseil d'experts et discutés conjointement avec l'équipe du secrétariat dans le cadre de deux ateliers du Swiss Medical Board. La version finale du rapport et de ses recommandations a été adoptée en septembre 2014.

Les spécialistes suivants ont été mis à contribution, sur proposition de la FMH, pour la préparation du présent rapport :

- Jan Borovicka, Prof. Dr. méd, hôpital cantonal de Saint-Gall
- Christian Breymann, Prof. Dr. méd, GGS – Gynäkologie & Geburtshilfe Seefeld, Zurich
- Bernard Favrat, Dr. méd., Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
- Markus Schmutz-Liner, PD Dr. méd, hôpital pédiatrique Zürich
- Donat R. Spahn, Prof. Dr. méd, hôpital universitaire Zürich

Ces spécialistes ont été interrogés au cours d'un entretien de deux heures environ par deux représentants de l'équipe du secrétariat sur les divers aspects de la problématique, puis invités à prendre position sur la partie médicale du présent rapport (chapitres 1 à 4). Le Swiss Medical Board remercie ces spécialistes pour leurs précieuses contributions. Ceux-ci n'ont pas été associés à l'établissement de la version finale du rapport. Le rapport et en particulier les recommandations ont été élaborés et adoptés par le secrétariat et le conseil d'experts du Swiss Medical Board et ne reflètent donc pas nécessairement l'opinion des spécialistes.



---

# Sommaire

1	Introduction .....	1
1.1	Situation initiale.....	1
1.2	Problématique .....	4
1.3	Recherche de la littérature.....	4
1.3.1	Résultats de la recherche de littérature .....	6
2	Effets médicaux.....	8
2.1	Effets souhaités .....	8
2.1.1	Résultats des méta-analyses .....	8
2.1.2	Résultats d'autres études primaires.....	10
2.1.3	Discussion.....	11
2.2	Effets indésirables.....	12
2.2.1	Résultats des études.....	12
2.2.2	Discussion.....	13
2.3	Évaluation de l'effet en QALY .....	14
2.3.1	Hypothèses et calculs.....	15
3	Coûts.....	17
4	Comparaison coûts-effet.....	18
4.1	Rapport coûts-efficacité .....	18
4.2	Impact sur les dépenses de santé .....	18
5	Considération des aspects éthiques.....	19
5.1	Évaluation des fondements scientifiques.....	19
5.2	Considérations d'éthique sociale.....	20
5.3	Considérations d'éthique individuelle.....	20
6	Considération des aspects juridiques.....	22
6.1	Fondements juridiques.....	22
6.2	Conformité EAE.....	22
6.3	Obligation d'information et de diligence.....	23
7	Résumé, appréciation globale et recommandations .....	24
7.1	Résumé et appréciation globale.....	24
7.2	Recommandations .....	28
A1	Bibliographie .....	A-1



# 1 Introduction

## 1.1 Situation initiale

Le corps humain contient de 2 à 4 grammes de fer environ. Le fer constitue un élément important du corps humain, car c'est le principal constituant du pigment rouge du sang, l'hémoglobine. Il est ainsi responsable de l'approvisionnement des cellules en oxygène. Le fer joue également un rôle majeur dans de nombreux processus métaboliques.

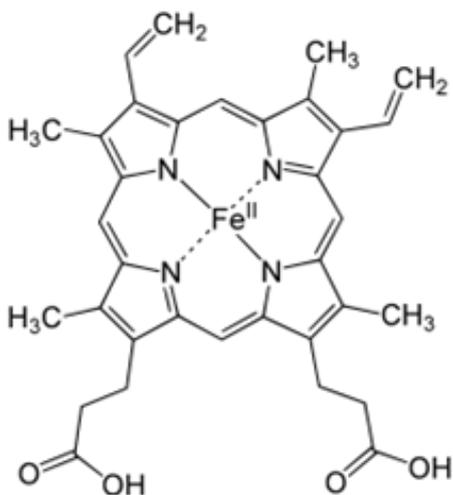


Fig. 1 : Structure chimique de l'hème

Environ 60 % du fer présent dans le corps sont contenus dans les globules rouges (érythrocytes), en tant que constituant du pigment rouge du sang, les autres 40 % étant liés à des protéines de transport et de stockage (p.ex. ferritine), des enzymes et des cellules musculaires (myoglobine). Le fer est avant tout absorbé sous forme d'oligo-élément à travers l'alimentation. En raison de la régénération de la peau et de la muqueuse intestinale et urogénitale, le corps perd quotidiennement du fer, lequel doit être remplacé à travers l'alimentation. Chez les femmes en âge de procréer s'ajoute également la menstruation. Chez l'homme adulte en bonne santé, le besoin d'apport s'élève de 10 à 15 mg environ par jour, alors qu'il est légèrement plus élevé chez les femmes en bonne santé en raison de la menstruation. On constate également un besoin accru pendant la croissance, durant la grossesse ou chez les sportifs (de haut niveau). Il y a carence en fer de l'organisme (sidéropénie) quand l'alimentation ne suffit pas à couvrir ce besoin en fer.

La carence en fer ne présente souvent aucun symptôme à ses débuts, alors qu'une carence en fer plus marquée entraîne une forte diminution des capacités physiques et intellectuelles (avec fatigue, maux de tête et troubles de la concentration) et peut engendrer une anémie. Elle peut également provoquer des troubles complexes (destruction de la muqueuse, fissures de la peau partant des coins de la bouche, ongles et cheveux cassants, sensation de brûlure au niveau de la langue et dysphagie (sensation de gêne ou de blocage lors de la déglutition)), ce qu'on appelle le syndrome de Plummer-Vinson. Une carence en fer peut constituer un facteur de risque

important, notamment en cas d'intervention chirurgicale. On constate une mortalité accrue et une augmentation sensible des complications péri- et post-opératoires chez les patients<sup>1</sup> souffrant d'une carence en fer préopératoire ou d'une anémie ferriprive [Munoz et al., 2014 ; Musallam et al., 2011 ; Spahn et al., 2013].

Les causes de la carence en fer sont, à côté des pertes en fer naturelles susmentionnées, des saignements chroniques dans l'appareil digestif (p. ex. ulcères d'estomac), une résorption du fer insuffisante (p. ex. en cas de maladies intestinales) ou un besoin en fer accru (croissance à l'adolescence, grossesse, sportifs, dons de sang réguliers). La carence en fer peut également jouer un rôle dans d'autres maladies (maladies rénales chroniques, cancers, insuffisance cardiaque).

En présence des symptômes susmentionnés, le diagnostic d'une carence en fer s'effectue par le biais d'une analyse de sang. Les symptômes ne sont toutefois généralement pas spécifiques et peuvent être provoqués par d'autres maladies, si bien que la carence en fer n'est pas toujours diagnostiquée d'emblée. Dans la mesure où le taux de fer sérique est soumis à des fluctuations de courte durée, il convient de vérifier d'autres paramètres en cas de soupçon de carence en fer, notamment ceux qui caractérisent les réserves de fer (taux de **ferritine**) et le transport du fer dans le corps (saturation de la **transferrine**) ; il faut en outre déterminer la concentration d'hémoglobine et d'autres paramètres de l'héogramme<sup>2</sup> pour pouvoir démontrer la présence éventuelle d'une anémie ferriprive. De manière très générale<sup>3</sup>, les valeurs suivantes peuvent être considérées comme normales : ferritine > 50 µg/l, saturation de la transferrine > 20 %, hémoglobine > 12-13 g/dl, MCV 85-98 fl<sup>4</sup>, MCHC 31-37 g/dl.

Selon ces valeurs, la carence en fer peut être divisée en trois stades :

Stade	Désignation	Paramètres
I	Carence en fer (déficit des réserves)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Baisse</b> du taux de ferritine et de transferrine</li> <li>➤ MCV et MCHC normaux</li> <li>➤ Taux d'hémoglobine normal</li> </ul>
II	Carence en fer (troubles initiaux de l'hématopoïèse)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Baisse</b> du taux de ferritine et de transferrine</li> <li>➤ MCV et MCHC <b>faibles</b></li> <li>➤ Taux d'hémoglobine normal</li> </ul>
III	Anémie ferriprive	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Baisse</b> du taux de ferritine et de transferrine</li> <li>➤ MCV et MCHC <b>faibles</b></li> <li>➤ <b>Baisse</b> du taux d'hémoglobine</li> </ul>

Tableau 1: Stades de la carence en fer

Les symptômes de la carence en fer décrits ci-dessus se produisent en règle générale aux stades II et III, bien qu'on les observe également parfois au stade I.

<sup>1</sup> Seule la forme masculine est utilisée dans le présent rapport. Ces indications valent bien entendu également pour les patientes.  
<sup>2</sup> En général, le « volume globulaire moyen » (MCV) et la « teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine » (MCHC).  
<sup>3</sup> Il est possible de différencier encore plus ces valeurs selon le sexe et la tranche d'âge.  
<sup>4</sup> fl: femtolitre (1 fl = 10<sup>-15</sup> litre)

La carence en fer est l'une des maladies de carence les plus communes chez l'homme et représente la cause d'anémie la plus fréquente dans près de 80 % des cas (en Europe de l'Ouest). Elle touche environ 600 millions de personnes à travers le monde, essentiellement dans des pays du deuxième et du tiers monde [Bhutta et al., 2012 ; Kassebaum et al., 2014 ; Miller., 2013]. Dans ces pays, la carence en fer représente un problème médical plus grave qu'en Europe de l'Ouest, car elle va souvent de pair avec d'autres conditions défavorables (p. ex. malnutrition). La carence en fer est cependant un problème également très répandu en Suisse, notamment chez les enfants, les adolescents et les femmes. Selon les estimations, 7 % à 15 % de la population suisse souffrent de carence en fer [Herberg et al., 2001 ; Marx, 1997 ; Schleiffenbaum et al., 2006]. La proportion de la population suisse souffrant **d'anémie** ferriprive est cependant sensiblement plus faible, même si l'on ne dispose pas de chiffres fiables. Bien qu'il soit en général possible de prévenir une insuffisance d'apport en fer par une alimentation riche en fer ou par des mesures permettant une meilleure absorption du fer, il faut dans certains cas compléter par un apport médicamenteux en fer. Il convient d'établir ici une distinction fondamentale entre les préparations ferriques orales et administrées par voie intraveineuse<sup>5</sup>.

De l'avis unanime des spécialistes consultés, un apport médicamenteux en fer ne doit être envisagé que si la carence en fer entraîne les symptômes susmentionnés. Dans de tels cas, le traitement ferrique initial sera en règle générale oral, sous réserve de contre-indications<sup>6</sup>. Le traitement ferrique intraveineux convient plus aux **graves** carences en fer **symptomatiques** ou à une **anémie ferriprive** manifeste. Cela correspond également aux recommandations des différentes directives (p. ex. [DGHO., 2011 ; Goddard et al., 2011]).

Les préparations orales à base de fer se présentent sous forme de comprimés, de sirop ou de gouttes. On distingue entre les préparations à base de fer à deux ou trois valences<sup>7</sup>. La durée du traitement chez des patients souffrant d'un épuisement total de leurs réserves de fer est de trois à six mois. Les problèmes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, coliques, diarrhée et constipation) figurent parmi les effets indésirables les plus fréquents du traitement. Ces effets indésirables semblent moins marqués lors de l'utilisation de préparations à base de fer à trois valences.

En cas de substitution ferrique intraveineuse, la préparation à base de fer est directement injectée ou administrée sous forme de perfusion brève (traitement parentéral). La durée du traitement est globalement plus courte que pour le traitement de substitution oral. Les effets indésirables susmentionnés peuvent également se produire lors du traitement intraveineux, mais ils sont plus rares. De graves réactions allergiques ont cependant également été rapportées.

---

<sup>5</sup> Par souci d'exhaustivité, il convient également de mentionner la possibilité d'une injection intramusculaire. Ce type de traitement est cependant généralement rare en Suisse, car il peut être très douloureux et s'accompagne d'effets indésirables spécifiques.

<sup>6</sup> Exemples : nouveau-nés, patients souffrant d'un syndrome de malabsorption, tel que la maladie de Crohn, patients souffrant d'une maladie rénale chronique/avec dialyse.

<sup>7</sup> Le terme « valence » renvoie ici à la valence électrochimique. Elle indique la charge ionique d'un atome à l'intérieur d'une liaison chimique.

---

## 1.2 Problématique

Cette évaluation est basée sur le document « Évaluation des procédures thérapeutiques – approche méthodologique – situation au 31 octobre 2011. »

Le présent rapport examine la question de savoir si le traitement d'une grave carence en fer symptomatique par des préparations parentérales à base de fer présente des avantages pour le patient, en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport à un traitement oral. Il examine également les effets indésirables possibles et le rapport coûts-efficacité du traitement.

Cette étude n'a pas pour objet la pose d'indication relative à la carence en fer, ni une définition précise d'une grave carence en fer. Ce dernier point est d'autant plus difficile qu'il ne peut être déterminé à partir de résultats d'analyse en laboratoire universellement valables.

La première partie est en conséquence descriptive et s'efforce :

- de recueillir et de vérifier les données et les faits,
- de déterminer les effets médicaux (souhaités et indésirables),
- de déterminer les coûts et
- d'analyser le rapport coûts-efficacité.

Ce document s'appuie, dans la mesure du possible, sur des études et des enquêtes publiées. Afin d'obtenir des indications concrètes, des valeurs quantitatives ont été calculées ou estimées pour les effets et les coûts. Certaines hypothèses ont également été établies à divers endroits. Les résultats obtenus ont ensuite été examinés sur le plan de leurs

- aspects éthiques et
- aspects juridiques.

Le document s'appuie finalement sur ces conclusions pour dresser une appréciation globale et formuler des recommandations.

## 1.3 Recherche de la littérature

Afin d'évaluer l'effet des deux méthodes de substitution ferrique, il s'est tout d'abord avéré nécessaire de rechercher des revues et des méta-analyses systématiques de qualité comme base de départ. Les auteurs se sont en outre appuyés sur certaines études contrôlées randomisées (ECR), lorsque celles-ci n'apparaissaient pas dans les revues et méta-analyses identifiées. Les ECR et les méta-analyses d'ECR présentent généralement les résultats les moins incertains, lorsqu'elles sont méthodologiquement adéquates et adaptées à la problématique en question.

Les publications retenues renvoient à des études, où les patients ont été assignés de façon randomisée à un groupe dans lequel on a procédé à une substitution ferrique parentérale, tandis que le groupe témoin suivait un traitement de substitution oral.

On trouvera également la présentation des résultats de certaines études d'observation pertinentes à titre complémentaire.

La recherche de ces publications s'est appuyée sur les banques de données suivantes :

- Cochrane Library
- PubMed / Medline
- EMBASE

à partir des mots de recherche suivants : « iron deficiency », « treatment » et « anemia » (et de leurs combinaisons, sous forme de texte libre, dans les titres, les abrégés et en tant que terme MeSH).

Le choix des publications a été limité à la littérature anglophone, francophone et germanophone publiée au cours des 10 dernières années. La recherche a cependant été effectuée uniquement à partir des termes de recherche anglais susmentionnés. Les listes de références des publications consultées dans leur version intégrale ont été examinées en vue d'identifier d'autres publications.

On se reportera à la Fig. 2 pour la procédure de recherche de la littérature.

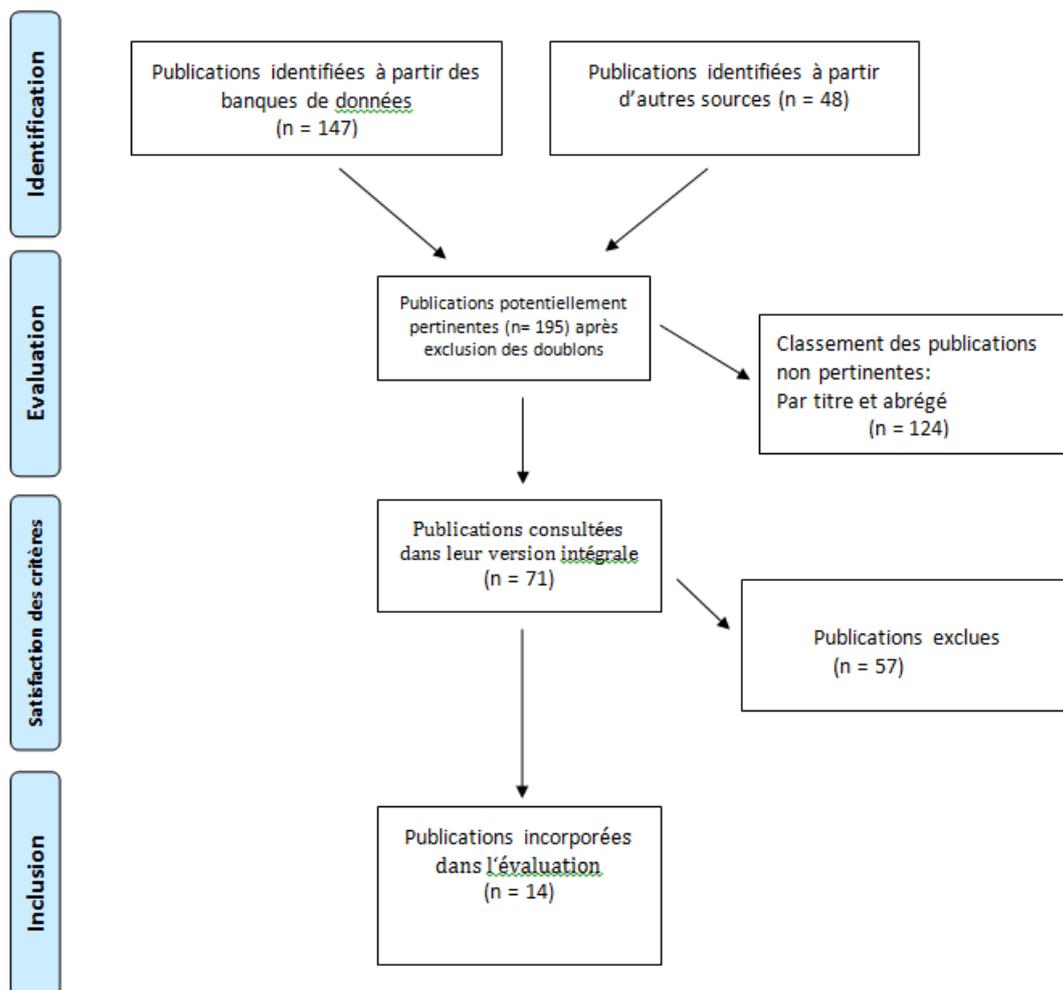


Fig. 2 : Procédure de recherche de la littérature (date de référence 18/03/2014)

Une liste contenant l'ensemble des publications jugées pertinentes a ensuite été soumise aux spécialistes susmentionnés à des fins d'évaluation et communiquée pour consultation aux décanats des cinq facultés de médecine suisses ainsi qu'à l'Association des entreprises pharmaceutiques suisses pratiquant la recherche (*INTERPHARMA*), l'Association des entreprises pharmaceutiques en Suisse (*VIPS*) et l'Association *INTERGENERIKA*. Cette procédure de consultation a permis d'identifier d'autres travaux de littérature secondaire

### 1.3.1 Résultats de la recherche de littérature

Huit méta-analyses ou revues systématiques ont pu être au total identifiées, dont :

- 2 analyses du traitement de la carence en fer au sein de la population générale,
- 5 analyses du traitement de la carence en fer au sein de groupes de patients spécifiques et
- 1 analyse des effets indésirables du traitement de substitution ferrique.

Il a en outre été possible d'identifier 5 autres ECR qui ne figuraient pas dans les méta-analyses susmentionnées ainsi qu'une collecte rétrospective de données relatives aux effets secondaires indésirables (Bailie et al.).

L'évaluation de qualité de la littérature identifiée et incorporée dans l'évaluation a été confiée à deux experts indépendants l'un de l'autre, conformément à la procédure du réseau SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)<sup>8</sup>. Les publications ont ensuite été classées selon l'une des quatre catégories suivantes :

<b>Hypothèse de biais faible</b>	<b>A</b>	La totalité ou la grande majorité des critères d'évaluation sont remplis. Il n'y a pas lieu de s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis.
<b>Hypothèse de biais basse à modérée</b>	<b>B1</b>	Certains des critères d'évaluation sont remplis. Il n'y a guère lieu de s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis ou décrits de façon adéquate.
<b>Hypothèse de biais modérée à élevée</b>	<b>B2</b>	Certains des critères d'évaluation sont remplis. On peut éventuellement s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue, lorsque les critères ne sont pas remplis ou décrits de façon adéquate.
<b>Hypothèse de biais élevée</b>	<b>C</b>	Certains des critères d'évaluation sont remplis. On peut s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis ou décrits de façon adéquate.

<sup>8</sup> <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>; les listes de contrôle suivent aujourd'hui le schéma d'évaluation du GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Tableau 2: Catégories d'évaluation de la qualité

Les études identifiées sont réparties comme suit :

Auteur principal	Type	Population de patients	Catégorie
Casgrain et al.	MA	Population générale	B1
Litton et al.	MA	Population générale	A
Abaramki et al.	MA	Malade rénale chronique	A
Kapoor et al.	MA	Insuffisance cardiaque	B1
Malone et al.	MA	Chirurgie bariatrique	B2
Reveiz et al.	MA	Femmes enceintes	A
Vucic et al.	MA	Nouveau-nés	A
Cancelo-Hildago et al.	MA	Population générale (effets indésirables)	B2
Van Wyck et al.	ECR	Femmes après la naissance	A
Seid et al.	ECR	Femmes après la naissance	B1
Kulnigg et al.	ECR	Maladies intestinales inflammatoires	B1
Onken et al.	ECR	Population générale	A
Bisbe et al.	ECR	Après intervention endoprothétique du genou	A
Bailie et al.	Retro	Population générale	./.

*MA: Méta-analyse ; ECR : étude contrôlée randomisée ; Rétro : collecte de données rétrospective (il n'existe pas de liste de contrôle SIGN pour les collectes de données rétrospectives).*

---

## 2 Effets médicaux

### 2.1 Effets souhaités

Bien que le traitement de la carence en fer constitue un défi important du point de vue de la santé publique, les études sont peu nombreuses. Les études randomisées, pour autant qu'elles ont été effectuées, se caractérisent par un faible nombre de participants ; les méthodologies sont en outre très hétérogènes par rapport aux groupes de patients étudiés, à l'intervention menée et aux effets déterminés. On tiendra également compte du fait que les événements rapportés dans les méta-analyses ne reposent pas sur l'évaluation de toutes les études primaires comprises dans l'analyse, dans la mesure où bon nombre de ces études ne couvrent que des aspects partiels.

#### 2.1.1 Résultats des méta-analyses

Casgrain et al. [Casgrain et al., 2012] ont examiné, dans le cadre d'une méta-analyse de 41 ECR regroupant 3 577 participants, l'effet d'une substitution ferrique sur le niveau en fer et le taux d'hémoglobine. L'étude portait sur des adultes en bonne santé chez qui l'administration orale de 10 mg à plus de 100 mg de fer élémentaire a été comparée à un placebo ou à une autre absorption de fer. Les athlètes de haut niveau, les donneurs de sang réguliers et les personnes souffrant de maladies chroniques ont été exclus de cette étude. L'augmentation de la ferritine sérique est en corrélation avec la durée des études (hausse de la concentration de ferritine de 0,51 µg/l et par semaine, intervalle de confiance à 95 % 0,02-1,0 µg/l), mais aussi avec la dose de fer administrée. La substitution ferrique a entraîné une augmentation de la concentration d'hémoglobine de 0,51 g/dl en moyenne (intervalle de confiance à 95 % 0,37-0,65 g/dl). Les auteurs soulignent cependant le potentiel de biais élevé et l'hétérogénéité importante des études incluses.

Litton et al. [Litton et al., 2013] ont examiné, dans le cadre d'une méta-analyse de 75 études portant sur 10 879 patients, la sécurité et l'efficacité d'un traitement ferrique intraveineux par rapport à un traitement placebo ou à une autre substitution ferrique orale. Dix-huit de ces études affichaient un risque de biais faible et 57 un risque de biais élevé. La méta-analyse a révélé une augmentation significative sur le plan statistique de la concentration d'hémoglobine moyenne (de 0,65 g/dl, intervalle de confiance à 95 % 0,51-0,79 g/dl) dans le cas d'un traitement parentéral comparé à un traitement oral. Le traitement ferrique intraveineux s'accompagnait également d'un risque sensiblement réduit pour les transfusions sanguines (rapport de risque 0,74, intervalle de confiance à 95 % 0,62-0,88). Aucune différence n'a été constatée par rapport à la mortalité (rapport de risque 1,1, intervalle de confiance à 95 % 0,8-1,5) et à l'incidence d'effets secondaires graves (rapport de risque 0,9, intervalle de confiance à 95 % 0,8-1,1). Le traitement ferrique intraveineux était cependant lié à un taux d'infection élevé (rapport de risque 1,33, intervalle de confiance à 95 % 1,1-1,64).

---

Albaramki et al. [Albaramki et al., 2012] ont examiné, dans le cadre d'une revue Cochrane de 2012, l'efficacité du traitement ferrique parentéral et oral chez les adultes et les enfants souffrant d'une maladie rénale chronique. Vingt-huit études regroupant 2 098 participants ont été au total prises en compte dans l'analyse. La période de suivi des études concernées allait de 1,3 à 24 mois. La concentration d'hémoglobine (différence moyenne 0,9 g/dl, intervalle de confiance à 95 % 0,44-1,37), la concentration de ferritine (différence moyenne 243,25 µg/l, intervalle de confiance à 95 % 188,74-297,75) et la saturation de la transferrine (différence moyenne 10,2 %, intervalle de confiance à 95 % 5,56-14,83) étaient sensiblement plus élevées dans le cas du traitement ferrique intraveineux que du traitement ferrique oral. Aucune différence de mortalité n'a été constatée entre les deux groupes.

Kapoor et al. [Kapoor et al., 2013] ont examiné l'influence d'un traitement ferrique parentéral chez des patients souffrant d'une carence en fer et d'une insuffisance cardiaque existante par rapport à des « paramètres d'évaluation objectifs », tels que la mortalité et les taux de ré-hospitalisation. Dans 5 ECR identifiées portant sur 631 patients, aucune différence n'a été constatée en termes de mortalité (OR 0,66, intervalle de confiance à 95 % 0,30-1,44), mais on note une réduction significative du taux de ré-hospitalisation (OR 0,26, intervalle de confiance à 95 % 0,08-0,80) et une amélioration significative des symptômes d'insuffisance cardiaque.

Malone et al. [Malone et al., 2013] ont comparé l'effet d'un traitement ferrique parentéral (carboxymaltose) à un traitement oral standard dans 5 études regroupant 281 participants, qui devaient subir une intervention de chirurgie bariatrique<sup>9</sup>. Chez les deux groupes, une augmentation de la concentration d'hémoglobine, de la concentration de ferritine et de la saturation de la transferrine a été observée, mais cette augmentation tendait à être plus élevée pour le traitement ferrique parentéral.

Reveiz et al. [Reveiz et al., 2011] ont examiné, dans le cadre d'une revue Cochrane de 2011, l'efficacité du traitement ferrique oral et parentéral chez des femmes enceintes. Les auteurs ont pu identifier 23 études regroupant 3 198 femmes, qui ont été publiées entre 1965 et 2010. Bon nombre de ces études ne portaient que sur de très faibles nombres de participantes, avaient souvent été menées dans des pays du tiers monde et affichaient un potentiel de distorsion (partiellement élevé). En ce qui concerne la concentration d'hémoglobine 4 semaines après la naissance, on constate un léger avantage pour le traitement ferrique intraveineux (différence moyenne 0,44 g/dl, intervalle de confiance à 95 % 0,05-0,82), avec un écart un peu plus sensible à la naissance (différence moyenne 0,75 g/dl, intervalle de confiance à 95 % 0,34-1,16). La mortalité chez les mères et les nouveau-nés n'a été recherchée que dans une seule étude [Singh et al., 1998] et n'a présenté aucune différence entre les groupes de traitement oral et parentéral. Les auteurs concluent en résumé que les preuves existantes ne permettent pas d'établir si et de quelle manière la carence en fer doit être traitée pendant la grossesse.

---

<sup>9</sup> Le terme de chirurgie bariatrique regroupe tout un ensemble d'interventions chirurgicales destinées à favoriser une réduction de poids durable chez les patients souffrant d'un surpoids considérable (p. ex. pose d'un anneau gastrique).

Vucic et al. [Vucic et al., 2013] ont examiné, dans le cadre d'une revue systématique, l'influence d'un traitement de substitution ferrique sur la taille et le poids du nouveau-né (voire de l'enfant), la circonférence de la tête ou le poids à la naissance. Ils ont identifié 21 ECR consacrées à cette question chez les (jeunes) enfants et les adolescents ainsi que 7 autres ECR portant sur des femmes enceintes. Le résultat global de l'analyse (modèle random-effects) n'a révélé aucun effet significatif sur le plan statistique du traitement ferrique par rapport aux paramètres susmentionnés. Le traitement ferrique ne semble pas non plus avoir d'effet sur le développement psychomoteur ou cognitif des jeunes enfants [Wang et al., 2013].

### 2.1.2 Résultats d'autres études primaires

Van Wyck et al. [Van Wyck et al., 2007] ont examiné, dans le cadre d'une étude contrôlée randomisée, l'efficacité de l'administration intraveineuse à haute dose de carboxymaltose ferrique comparée à un traitement ferrique oral chez des femmes anémiques après la naissance. Ces patientes anémiques (taux d'hémoglobine [Hb] égal ou inférieur à 10 g/dl) ont reçu, dans un délai de 10 jours après la naissance, soit du carboxymaltose ferrique IV (1 000 mg pendant 15 minutes), soit 325 mg de sulfate de fer par voie orale trois fois par jour pendant 6 semaines. Cent soixante-quatorze patientes ont reçu du carboxymaltose ferrique en 3, 2 ou 1 injection(s) (10,9 %, 79,3 % et 9,8 % des patientes) ; 178 ont reçu la préparation orale à base de fer. Comparées à celles qui suivaient le traitement oral, les patientes qui suivaient le traitement parentéral ont affiché une augmentation du taux d'hémoglobine  $\geq 3,0$  g/dl (86,3 % contre 60,4 %,  $p < 0,001$ ). Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté. Les auteurs font état de résultats similaires pour une autre étude contrôlée randomisée portant sur 477 femmes dont l'anémie était imputable à une grave hémorragie utérine [Van Wyck et al., 2009].

Seid et al. [Seid et al., 2008] ont examiné, dans le cadre d'une étude contrôlée randomisée multicentrique, 291 femmes présentant un taux d'hémoglobine de 10 g/dl ou moins dans un délai de 10 jours après la naissance. Cent quarante-trois femmes ont reçu un apport de fer par voie parentérale (carboxymaltose ferrique pendant 15 minutes), 148 du sulfate de fer à raison de 325 mg par voie orale trois fois par jour pendant 6 semaines. Les patientes qui suivaient le traitement intraveineux affichaient beaucoup plus fréquemment un taux d'hémoglobine de plus de 12 g/dl (91,4 % contre 66,7 %,  $p < 0,0001$ ), une saturation de la transferrine sérique plus élevée et des taux de ferritine supérieurs. Le traitement parentéral présentait également moins d'effets indésirables.

Kulnigg et al. [Kulnigg et al., 2008] ont examiné, dans le cadre d'une étude multicentrique, la non-infériorité et la sécurité de l'administration de carboxymaltose ferrique par voie intraveineuse par rapport à l'administration orale de sulfate de fer pour réduire l'anémie ferriprive en cas de maladies intestinales inflammatoires. Deux cents patients ont été randomisés pour un rapport de 2:1 (137 par voie intraveineuse : 63 par voie orale). Le paramètre primaire était l'évolution du taux d'hémoglobine (Hb) de la valeur de départ à la 12<sup>ème</sup> semaine. La valeur hb moyenne s'est améliorée de 8,7 à 12,3 g/dl dans le groupe de traitement parentéral et de 9,1 à 12,1 g/dl dans le groupe de traitement oral ( $p = 0,6967$ ).

Onken et al. [Onken et al., 2014] ont récemment publié les résultats d'une étude multicentrique randomisée portant sur l'efficacité et la sécurité d'un apport en fer administré par voie intraveineuse (carboxymaltose ferrique) chez des patients souffrant d'une carence en fer. Ils ont examiné 507 patients, qui présentaient un succès thérapeutique insuffisant à l'issue d'un traitement ferrique oral de 14 jours. Deux cent-cinquante de ces patients ont été affectés de manière randomisée à un groupe, qui a reçu deux perfusions de fer par voie intraveineuse (de 750 mg à chaque fois à intervalle d'une semaine) ; chez 257 patients, le traitement ferrique oral a été poursuivi à raison de 3 x 325 mg par jour pendant 14 jours supplémentaires. L'augmentation moyenne de la concentration d'hémoglobine était sensiblement plus élevée chez le groupe qui suivait le traitement intraveineux avec 1,57 ( $\pm$  1,19) g/dl ( $p = 0,001$ ) par rapport au groupe de traitement oral avec 0,8 ( $\pm$  0,8). En ce qui concerne les effets secondaires graves (mortalité globale, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel, défaillance cardiaque, arythmies, événements hyper- ou hypotensifs), aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes.

Bisbe et al. [Bisbe et al., 2014] ont examiné, dans le cadre d'une étude contrôlée randomisée, l'efficacité du carboxymaltose ferrique IV en tant que traitement de l'anémie postopératoire suivant une intervention endoprothétique du genou. Les patients souffrant d'anémie postopératoire et n'ayant pas reçu de transfusions préalables ont été randomisés dans un groupe avec traitement de substitution ferrique parentéral ( $n=60$ ) ou oral ( $n=62$ ). 42,3 % des patients suivant un traitement parentéral ont affiché une augmentation tendancielle du taux d'hémoglobine entre les 4<sup>ème</sup> et 30<sup>ème</sup> jours suivant l'opération, contre 23,5 % des patients traités par voie orale ( $p = 0,04$ ). La qualité de vie (mesurée sur le score EQ- 5D) était comparable entre les groupes. Aucun effet indésirable n'a été rapporté pour le traitement intraveineux.

### 2.1.3 Discussion

Les résultats des études présentées ici doivent être interprétés avec beaucoup de prudence, dans la mesure où les études comprises dans les différentes revues sont de nature très hétérogène, notamment en ce qui concerne :

- le nombre généralement modeste de participants,
- les fortes variations de carence en fer,
- les différences sensibles entre les régimes de traitement,
- l'utilisation de médicaments présentant une galénique différente,
- la réalisation de nombreuses études hors de l'espace européen dans des pays dont le mode de vie n'est pas comparable à celui de la Suisse,
- la restriction à des populations de patients présentant certaines caractéristiques déterminées.

Les indications relatives aux paramètres d'évaluation objectifs sont très limitées. Selon les quelques études qui ont examiné de manière comparative l'influence du traitement de substitution ferrique sur la mortalité, il ne semble pas y avoir de différence entre le traitement

---

ferrique oral et parentéral. On peut par ailleurs conclure que les deux modes d'administration peuvent avoir un effet suffisamment positif sur les symptômes de la carence en fer et les paramètres de substitution du métabolisme du fer (concentration en hémoglobine, ferritine, transferrine), sans que cela soit dû à un effet placebo. [Favrat et al., 2012 ; Favrat et al., 2014 ; Pasricha et al., 2014 ; Vaucher et al., 2012]. Le traitement parentéral permet d'obtenir cet effet plus rapidement et de façon plus marquée quantitativement.

## 2.2 Effets indésirables

Les effets indésirables des préparations à base de fer dépendent du mode d'administration et du dosage. Les préparations orales à base de fer s'accompagnent essentiellement de réactions gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhée ou constipation, douleurs d'estomac ou ventrales). On observe parfois des maux de tête, mais très rarement des réactions allergiques. Selon les spécialistes consultés et les informations professionnelles, ces effets indésirables semblent être plus rares pour les préparations de fer III que pour les préparations de fer II (voir note en bas de page 7).

Pour les préparations parentérales à base de fer, on observe en principe les mêmes effets indésirables, même si ceux-ci sont beaucoup plus rares. Ceci étant, la survenue de réactions d'hypersensibilité immédiates (réactions anaphylactiques), qui peuvent potentiellement entraîner la mort, sont plus fréquentes que pour les préparations orales à base de fer. Ces réactions sont extrêmement rares, à la condition que l'administration soit effectuée correctement (perfusion lente de 30 à 40 minutes). D'autres symptômes ont par ailleurs été rapportés, tels qu'une éruption cutanée, des réactions et des décolorations sur le site d'injection et une modification provisoire du taux de phosphate sérique.

Il existe en outre un risque d'hémochromatose sévère en cas de surdosage, qui peut se traduire à court terme par de fortes douleurs d'estomac, des vomissements importants et de la diarrhée. D'importantes pertes de fluide corporel peuvent également provoquer un choc potentiellement mortel. Les patients qui se sont remis des premiers symptômes de l'hémochromatose peuvent souffrir le lendemain d'une forte baisse de la tension artérielle, de crampes et d'une sévère inflammation du foie.

### 2.2.1 Résultats des études

Dans le cadre d'une revue systématique de 111 études regroupant 10 695 participants, Cancelo-Hidalgo et al. [Cancelo-Hidalgo et al., 2013] ont déterminé l'incidence des effets indésirables pour un traitement ferrique oral avec une dose quotidienne type de 80 à 120 mg. Les auteurs ont établi ici une distinction entre les formes galéniques des préparations orales à base de fer. Le sulfate de fer à base de mucoprotéose présente le plus faible taux d'effets secondaires gastro-intestinaux (3,7 %), suivi du succinate de fer (7,0 %), du gluconate de fer (29,9 %) et du fumarate de fer (43,4 %).

---

Bailie et al. [Bailie et al., 2011] ont examiné le nombre d'effets secondaires graves indésirables (réactions anaphylactiques et autres réactions allergiques) pour les préparations parentérales à base de fer en Amérique du Nord et en Europe. Trois formes de préparations galéniques ont été examinées :

- Gluconate de fer III (FG)
- Saccharose-hydroxyde de fer III (ES)
- Dextrose de fer

Pour l'Europe, le taux d'effets indésirables graves a été de 0,4 pour le FG, de 0,9 pour l'ES et de 15,6 pour le dextrose de fer, ces taux s'entendant par million d'équivalent de dose de 100 mg de fer. Il convient de souligner que la préparation avec le taux plus élevé (**dextrose de fer**) **n'est plus disponible dans le commerce en Suisse** et dans de nombreux autres pays européens. L'étude ne portait pas sur les préparations parentérales à base de fer plus récentes (p. ex. carboxymaltose ferrique et ferumoxytol). Des travaux plus récents indiquent cependant que le profil de sécurité du carboxymaltose et du ferumoxytol sont probablement comparables [Macdougall et al., 2014 ; Malone et al., 2013].

Les méta-analyses et revues décrites au chapitre 2.1.1 examinent également en partie l'incidence des effets indésirables :

L'analyse comparative de Litton et al. [Litton et al., 2013] n'a pas permis de constater de différence concernant la mortalité entre les participants ayant suivi un traitement ferrique parentéral et oral (rapport de risque 1,1, intervalle de confiance à 95 % 0,8-1,5). Aucune différence n'a également été identifiée entre les deux groupes par rapport aux effets indésirables graves (rapport de risque 1,1, intervalle de confiance à 95 % 0,9-1,2). Le groupe ayant suivi un traitement parentéral affichait cependant un taux d'infection plus élevé (rapport de risque 1,33, intervalle de confiance à 95 % 1,1-1,64).

Albaramki et al. [Albaramki et al., 2012], qui ont comparé le traitement ferrique parentéral et oral chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, n'ont également constaté aucune différence concernant la mortalité (RR 1,16, intervalle de confiance à 95 % 0,35-3,84). Dans le groupe des patients ayant suivi un traitement ferrique parentéral, le taux d'effets secondaires était légèrement plus faible, sans pour autant présenter de pertinence statistique ; par contre, le nombre de réactions allergiques était légèrement plus élevé.

Dans la revue Cochrane de Reveiz et al. [Reveiz et al., 2011], les auteurs indiquent toutefois que les données sont insuffisantes pour permettre d'établir avec certitude une différence entre les effets indésirables du traitement ferrique parentéral et oral.

### 2.2.2 Discussion

Les résultats d'études identifiés par rapport aux effets indésirables du traitement de substitution ferrique doivent être également interprétés avec beaucoup de prudence. Dans le cas des préparations orales à base de fer, une tendance se dessine selon laquelle les préparations à base

de fer avec trois valences présentent moins d'effets indésirables que les préparations à base de fer avec deux valences, au prix cependant d'une biodisponibilité moindre [Morgan et al., 2002]. Il est en outre problématique de constater que toutes les études s'expriment certes sur la fréquence des effets indésirables, mais non sur leur durée. Au niveau des soins réels, cet aspect a sans doute une influence sensible sur la conformité des patients au traitement oral. Il n'existe cependant à cet égard que très peu de publications : la plupart proviennent de pays non européens et rapportent des taux de conformité de 30 % à 90 % (p. ex. [Amsel et al., 2002 ; Habib et al., 2009 ; Seck et al., 2008 ; Souza et al., 2009]). On ne dispose pas de données spécifiques à la Suisse.

Selon les études, les préparations parentérales à base de fer disponibles en Suisse semblent aller de pair avec une sécurité suffisante, sous réserve de respect des mesures de sécurité énoncées dans les informations professionnelles et les directives [DGHO., 2011 ; Goddard et al., 2011]. Bailie et al. [Bailie et al., 2011] soulignent à cet égard des différences sensibles dans la manière de rapporter les effets indésirables du traitement ferrique parentéral, non seulement entre l'Amérique du Nord et l'Europe, mais aussi au sein de l'Europe même. Il n'est pas clair si ces différences sont imputables à des concepts de traitement divergents ou à un « underreporting » partiel. Dans l'ensemble, compte tenu des données disponibles, on peut estimer que le traitement ferrique parentéral pose un risque légèrement plus élevé d'effets indésirables graves et rares, tandis que les autres effets secondaires sont moins fréquents dans le traitement parentéral.

## 2.3 Évaluation de l'effet en QALY

L'évaluation de l'effet de la substitution ferrique en QALY et le modèle d'effet portent essentiellement sur des personnes qui souffrent d'une grave carence en fer symptomatique ou d'une anémie ferriprive manifeste.

### Qualité de vie

Une carence en fer symptomatique affecte la qualité de vie. Selon le degré de gravité, la dégradation de la qualité de vie peut être marquée ou plus modérée. En cas de survenue d'effets secondaires pendant le traitement (de nature gastro-intestinale dans la plupart des cas), le traitement est parfois interrompu (souvent par le patient lui-même) ou remplacé par une autre préparation. Un traitement de substitution ferrique s'accompagne cependant, dans l'ensemble, d'une amélioration nette de la qualité de vie [Gutzwiller et al., 2013 ; Peuranpaa et al., 2014 ; Seid et al., 2014 ; Viethen et al., 2014].

L'indice de Karnofsky a été utilisé pour évaluer la qualité de vie, conformément à la méthodologie du Swiss Medical Board ; il faut toutefois avoir conscience que l'utilisation de cet indice représente en règle générale une forte simplification, puisqu'il s'agit d'une échelle purement « fonctionnelle », qui ne tient pas compte, en grande partie, des aspects émotionnels subjectifs. L'indice de Karnofsky offre, d'autre part, une variable de mesure plutôt

« objectivable » à des fins de comparaison, au regard des bases de décision de l'assurance obligatoire des soins (AOS).

Valeur	Description
1,0	Le patient ne présente aucun signe ou symptôme de maladie
0,9	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie
0,8	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs
0,7	Le patient est capable de se prendre en charge, mais est incapable de mener une vie normale ou de travailler
0,6	Le patient nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart des soins personnels
0,5	Le patient nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents
0,4	Le patient est handicapé et nécessite une aide et des soins particuliers presque quotidiennement
0,3	Le patient est sévèrement handicapé. L'hospitalisation est nécessaire.
0,2	Le patient, très malade, nécessite un traitement de soutien actif
0,1	Le patient est moribond, le processus fatal progressant rapidement
0,0	Décès

Tableau 3 : Indice de Karnofsky [Karnofsky et al., 1949]

### 2.3.1 Hypothèses et calculs

Les hypothèses suivantes ont en outre été établies pour le modèle d'effet d'un traitement de substitution ferrique.

- Les patients souffrant d'une grave carence en fer symptomatique ont une qualité de vie réduite. Celle-ci s'élève en moyenne à 0,75 selon l'indice de Karnofsky.
- Dans le cadre d'une substitution ferrique orale, il faut compter 16 semaines pour corriger la carence en fer et parvenir à une qualité de vie en grande partie normale (indice de Karnofsky 0,95). Pendant le traitement oral, la qualité de vie de certains patients est réduite, temporairement du moins, en raison de la survenue des effets

secondaires. Il est supposé que la qualité de vie augmente continuellement de 0,75 à 0,95 (valeur moyenne : 0,85) sur l'indice de Karnofsky pendant la durée du traitement.

- Dans le cadre d'une substitution ferrique parentérale, on suppose que les symptômes de la carence en fer disparaissent en grande partie après 3 semaines et que les patients atteignent une qualité de vie de 0,95 sur l'indice de Karnofsky. Cette qualité de vie de 0,95 est maintenue pendant toute la durée d'observation (13 à 16 semaines).
- Dans les deux cas, on suppose que l'effet du traitement dure un an.

Le graphique suivant représente le modèle d'effet :

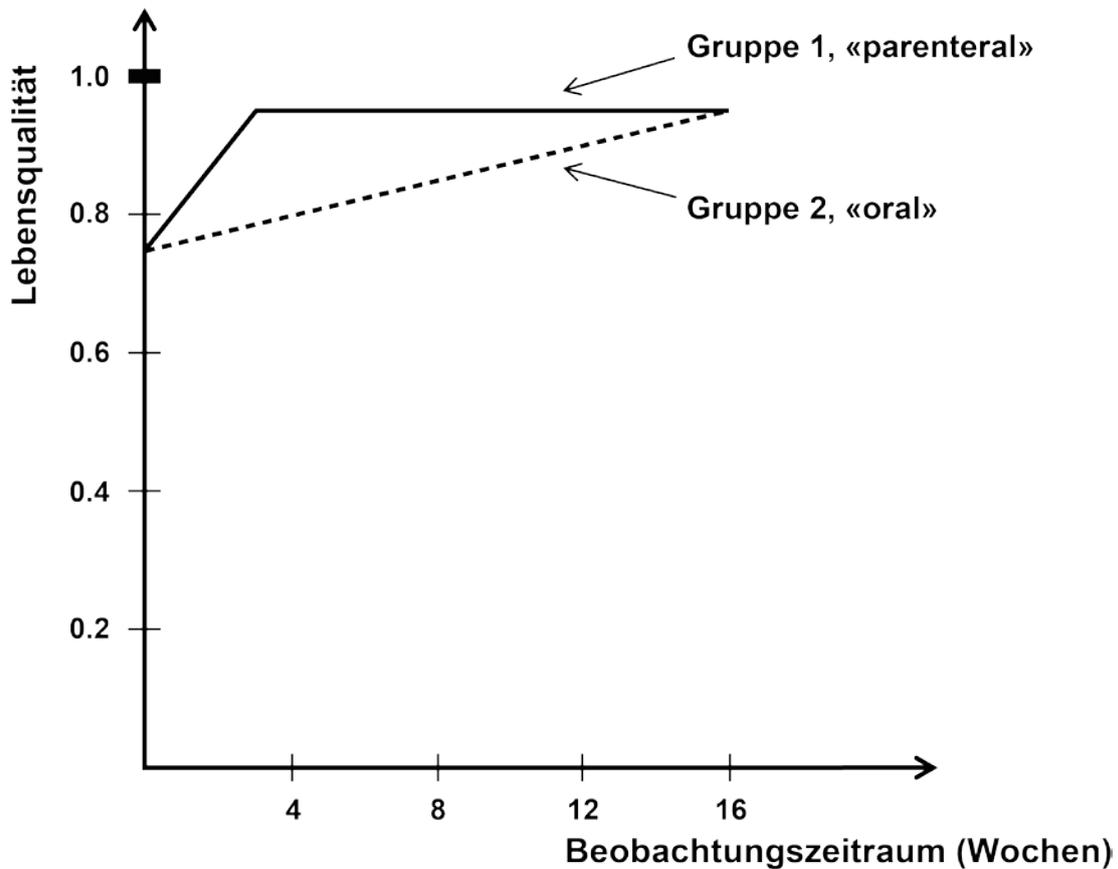


Fig. 3 : *Modèle d'effet*

L'effet  $W$  du traitement ferrique oral en QALY se calcule comme suit :

$$W = (16/52 \times 0,85) + (36/52 \times 0,95) = 0,2615 + 0,6577 = 0,9192 \text{ QALY}$$

L'effet  $W$  du traitement ferrique parentéral (intraveineux) en QALY se calcule comme suit :

$$W = (3/52 \times 0,85) + (49/52 \times 0,95) = 0,0490 + 0,8952 = 0,9442 \text{ QALY}$$

La réalisation d'un traitement ferrique parentéral, par rapport à un traitement de substitution oral, se traduit par une différence de 0,025 QALY.

### 3 Coûts

Les présents calculs tiennent compte des coûts directs, c.-à-d. de l'ensemble des coûts<sup>10</sup> qui surviennent lors du diagnostic et du traitement éventuel de la personne. Ceux-ci incluent l'ensemble des coûts afférents aux séjours hospitaliers, aux consultations médicales, au diagnostic et au traitement. Les coûts directs intègrent l'ensemble des dépenses prises en charge par les répondants des coûts du système de santé publique (c.-à-d. les assureurs, cantons, patients (quote-part/franchise)). Les coûts indirects (par exemple à la suite d'une perte de travail) ne sont pas analysés de manière séparée dans cette étude.

Les coûts intangibles sont en partie couverts par la prise en compte de la qualité de vie. Ils ne sont pas examinés séparément dans cette section, mais sont abordés dans le chapitre sur les considérations éthiques.

L'évaluation des coûts repose sur l'hypothèse que les coûts des consultations médicales, des analyses de laboratoire et des prescriptions sont identiques pour le traitement de substitution ferrique oral et parentéral.

En cas de traitement de substitution ferrique oral, seuls les coûts du médicament sont pris en compte. En cas de grave carence en fer symptomatique, on partira de l'hypothèse que le traitement de substitution ferrique oral donne lieu à l'administration quotidienne de 200 mg de fer pendant 16 semaines. Les coûts du traitement s'élèvent alors à **100 CHF environ** (avec de légères variations selon la préparation choisie).

En cas de traitement de substitution ferrique parentéral, il convient de tenir compte des coûts du médicament, ainsi que des coûts des consommables, de l'accès veineux et de la surveillance du patient pendant la perfusion du médicament. On partira de l'hypothèse que le traitement parentéral repose sur l'administration de 1 000 mg de carboxymaltose ferrique. Les coûts du traitement <sup>11</sup> s'élèvent donc à **510 CHF environ**.

En cas de traitement ferrique parentéral, le surcoût par rapport au traitement ferrique oral est donc de **410 CHF environ**.

---

<sup>10</sup> Selon la théorie économique, il conviendrait de différencier les « coûts » du « prix ». Les coûts sont déterminés par un processus de production (p. ex. les dépenses en ressources matérielles et en personnel d'un prestataire), tandis que les prix sont fixés de façon tarifaire (p. ex. le remboursement d'une prestation par les répondants des coûts). Pour des raisons de simplification, le concept de coût a été utilisé tout au long du présent document, et ce bien que le terme de « prix » aurait été plus approprié dans la plupart des cas

<sup>11</sup> Base de calcul : positions TARMED 00.0850, 00.1370 x 3, consommables 12 CHF environ, prix catalogue pour Ferrinject®

## 4 Comparaison coûts-effet

### 4.1 Rapport coûts-efficacité

Un traitement ferrique parentéral permet d'obtenir un effet supérieur de 0,025 QALY par rapport à un traitement ferrique oral (0,9442 contre 0,9192 QALY, voir chapitre 2.3).

Pour parvenir à cet effet, il convient de dépenser 410 CHF de plus que pour un traitement de substitution oral.

Le rapport coûts-efficacité est donc de :

$410 \text{ CHF} / 0,025 \text{ QALY} = \mathbf{16\ 400 \text{ CHF par QALY}}$ .

Le rapport coûts-efficacité est favorable.

D'autres études d'économies de la santé décrivent également un rapport coûts-efficacité plutôt favorable du traitement ferrique parentéral [Gutzwiller et al., 2012 ; Wong et al., 2013], bien qu'il s'agisse dans les deux cas d'études menées sur des populations de patients bien spécifiques.

### 4.2 Impact sur les dépenses de santé

De l'avis des spécialistes consultés, on peut partir du principe que 15 % environ de la population (soit près de 1 200 000 personnes) présentent une carence en fer. On ne dispose cependant pas de données spécifiques sur le nombre de personnes en Suisse qui souffrent d'une grave carence en fer symptomatique ou d'une anémie ferriprive. On ne connaît pas non plus le rapport numérique actuel entre traitement oral et traitement parentéral en Suisse. Si l'on suppose que 5 % des personnes présentant une carence en fer (soit 60 000 personnes environ) souffrent d'une grave carence en fer symptomatique ou d'une anémie ferriprive et optent pour un traitement parentéral plutôt qu'oral, le surcoût pour le système de santé public est de l'ordre de 25 millions CHF.

## 5 Considération des aspects éthiques

Une grave carence en fer symptomatique et l'anémie ferriprive augmentent la mortalité et affectent sensiblement la qualité de vie des personnes concernées. Il n'est pas possible de déterminer actuellement la prévalence en Suisse en raison du manque de données. Le traitement de la grave carence en fer symptomatique et de l'anémie ferriprive est cependant pertinent sur le plan de l'éthique sociale et individuelle, compte tenu de la souffrance des personnes concernées.

### 5.1 Évaluation des fondements scientifiques

Les fondements scientifiques du traitement de substitution de la carence en fer et de l'anémie ferriprive sont insuffisants. Il est quasiment acquis que le traitement de substitution (oral ou parentéral) est supérieur à un traitement placebo. Toutefois, les études portent sur des nombres de participants restreints, les régimes de traitement sont à peine comparables, les médicaments présentent une forme galénique différente et les populations de patients sont très spécifiques et ne peuvent donc être généralisées. Le fait qu'un grand nombre d'études aient été effectuées hors de l'espace européen, dans des conditions d'alimentation et des systèmes de santé différents, est particulièrement problématique. Compte tenu de l'impact de l'alimentation sur la carence en fer, le biais des études menées dans des pays présentant de mauvaises conditions d'alimentation est donc important.

Il convient par ailleurs de tenir compte du fait que les symptômes cliniques ne sont pas nécessairement en corrélation avec les résultats d'analyse en laboratoire caractéristiques de la carence en fer (p. ex. taux de ferritine). On observera en outre que différentes méthodes de mesure de laboratoire sont utilisées, lesquelles peuvent entraîner des résultats divergents. Les symptômes cliniques doivent donc être au premier plan pour la pose d'indication d'un traitement de substitution ferrique.

Il est indéniable qu'une grave carence en fer symptomatique et une anémie ferriprive augmentent la mortalité et affectent sensiblement la qualité de vie des personnes concernées. Il est possible de combattre ces symptômes à l'aide d'un traitement ferrique oral et parentéral. Le traitement oral peut entraîner de nombreux effets indésirables (tels que nausées, problèmes gastro-intestinaux, etc.) et doit se poursuivre pendant plusieurs semaines. La conformité des patients au traitement ferrique oral est souvent médiocre, en raison des effets indésirables. Au contraire de ces effets indésirables réversibles et fréquents du traitement oral, le traitement parentéral peut entraîner des décolorations irréversibles de la peau au niveau du site d'injection ou des infections, voire, dans certains cas très rares, un choc anaphylactique. À l'inverse du traitement oral, le traitement parentéral agit très rapidement. Les effets indésirables du traitement ferrique parentéral peuvent être cependant presque toujours évités, à condition de l'administrer « dans les règles de l'art ».

---

Si le besoin de traitement de la grave carence en fer symptomatique et de l'anémie ferriprive est scientifiquement démontré, le besoin de traitement d'une légère carence en fer symptomatique est plus controversé.

## 5.2 Considérations d'éthique sociale

Compte tenu des connaissances marginales sur la prévalence de la carence en fer et de l'anémie ferriprive en Suisse, il convient, pour des raisons d'éthique sociale, d'encourager les projets de recherche qui étudient de plus près leur répartition, leurs causes et leurs implications en vue de préciser la pose d'indication du traitement de la carence en fer et de l'anémie ferriprive. Il reste encore à examiner les conséquences du non-traitement d'une faible carence en fer. Face à ce manque de connaissances, le risque de sur- et de sous-traitement de la population est réel, notamment en cas de faible carence en fer. L'attrait financier accroît encore le risque de surtraitement, notamment pour le traitement ferrique parentéral.

Les conséquences du **non-traitement d'une grave carence en fer symptomatique** et d'une anémie ferriprive affectent cependant, de manière démontrée, la qualité de vie et les capacités des personnes concernées. Le traitement de la grave carence en fer symptomatique et de l'anémie ferriprive présente donc un intérêt sociétal. Il convient à ce titre de privilégier le traitement ferrique parentéral par rapport au traitement de substitution oral, dans les cas de grave **carence en fer symptomatique** et d'anémie ferriprive, en raison notamment du rapport coûts-efficacité plus favorable. Cela présuppose cependant que le traitement soit administré avec le soin nécessaire et que les mesures de précaution soient prises pour prévenir les effets indésirables.

## 5.3 Considérations d'éthique individuelle

En termes de pratique médicale, la pose d'indication de la carence en fer s'accompagne de deux problèmes différents : la carence en fer n'est pas toujours diagnostiquée d'emblée lors des consultations médicales, si bien qu'elle peut ne pas être détectée ni traitée pendant une période de temps prolongée. En cas de grave carence en fer symptomatique, les patients peuvent donc souffrir d'une dégradation évitable de la qualité de vie, susceptible d'avoir un réel impact sur leur capacité et leur aptitude au travail. À l'inverse, un traitement oral ou parentéral précipité, mené sans examens approfondis dès l'apparition de symptômes susceptibles d'indiquer une carence en fer, peut éventuellement et inutilement exposer les patients aux effets indésirables d'un traitement ferrique. Les causes et les maladies réelles ne sont par ailleurs souvent ni détectées ni traitées.

Dans le cadre de la relation médecin-patient, la pose d'indication individuelle de la carence en fer et de l'anémie ferriprive occupe une place centrale. Lorsque la pose d'indication révèle une « carence en fer » ou « une anémie ferriprive », il convient de rechercher soigneusement et, le cas échéant, de traiter les raisons de cette carence en fer et de cette anémie ferriprive. Le dialogue avec le patient revêt alors une réelle importance. Les symptômes de type fatigue, etc. peuvent

justement avoir plusieurs causes. Si une grave carence en fer symptomatique est diagnostiquée et qu'un traitement ferrique est indiqué, le patient doit être informé des avantages et des inconvénients du traitement ferrique oral ou parentéral, afin qu'il puisse prendre une décision informée.

---

## 6 Considération des aspects juridiques

### 6.1 Fondements juridiques

Les médicaments destinés au traitement de la carence en fer et inscrits dans la liste de spécialités sont pris en charge par l'assurance obligatoire des soins (OAS), sous réserve de franchise et de quote-part<sup>12</sup>. Ces médicaments sont autorisés par swissmedic. L'autorisation présuppose en principe que le médicament est « de grande qualité, sûr et efficace » (voir Art. 10 alinéa 1 lettre a de la Loi sur les produits thérapeutiques/LPTh, SR 812.21).

Le « bon » traitement ferrique relève donc avant toute de l'utilisation optimale des divers médicaments disponibles, voire des formes posologiques pour les patients individuels.

### 6.2 Conformité EAE

- Efficacité : en cas de constat de carence en fer, on accordera une attention toute particulière aux causes de cette carence, si l'on veut que le traitement qui s'ensuit ne se contente pas de combattre les symptômes.<sup>13</sup> Les directives (voir chapitre 1.1) recommandent de démarrer, en règle générale, par un traitement oral en l'absence de circonstances particulières exigeant un traitement intraveineux immédiat, une fois la carence en fer diagnostiquée. Les informations sur les médicaments autorisées par swissmedic pour la préparation à base de fer administrable par voie intraveineuse Ferinject® contiennent par exemple des indications détaillées dont il doit être tenu compte lors du dosage/de l'utilisation. La « dose totale cumulée » doit être... calculée individuellement et ne doit pas être dépassée » (à l'aide de la « formule de Ganzoni »).
- Adéquation : les informations sur les médicaments susmentionnées indiquent par ailleurs à la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » que l'« administration intraveineuse des préparations à base de fer parentérales (peut) provoquer des réactions d'hypersensibilité aiguës immédiates (réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes), qui peuvent être mortelles ». Et : « Ferinject® doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Il convient d'interroger le patient avant chaque injection de Ferinject® pour savoir s'il a déjà subi des effets indésirables lors de l'administration intraveineuse d'une préparation à base de fer ». Les informations sur les médicaments pour le Venofer®, dont l'administration s'effectue également par voie intraveineuse, précisent en outre que « les patients doivent être surveillés pendant au moins 30 minutes après

---

<sup>12</sup> Les nombreux « compléments alimentaires et fortifiants contenant du fer », qui sont disponibles sur le marché, ne sont pas abordés ici.

<sup>13</sup> L'une des causes possibles de la carence en fer est p. ex. la malabsorption à la suite d'une maladie cœliaque (voir chapitre 1.1). La prévalence de la maladie cœliaque est en hausse (voir à cet égard Alberto Rubio-Tapia et al., Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease, *Gastroenterology*, juillet 2009, 137(1):88-93). A cela s'ajoute qu'il faut souvent des années, presque 12 ans selon une étude canadienne, pour diagnostiquer correctement une maladie cœliaque (voir Ann Cranery et al., The Canadian Celiac Health Survey, *Digestive Diseases & Sciences*, avril 2007 ; 52(4):1087-1095: « Le délai de diagnostic moyen était de 11,7 ans »).

---

l'administration de préparations à base de fer afin de détecter l'apparition de tous signes et symptômes de réaction d'hypersensibilité. »

Les conditions d'utilisation et les mises en garde susmentionnées s'accompagnent d'exigences accrues en termes d'administration correcte du traitement parentéral et d'information préalable des patients.

Face à l'apport rapide de doses de fer élevées, il convient également, dans le cas du traitement parentéral, de procéder à un contrôle à posteriori rapide des paramètres ferriques (comme la ferritine sérique et la saturation de la transferrine), dans la mesure où le risque de surdosage nocif (hémosidérose) est plus élevé pour cette forme d'administration que pour un traitement oral plus long.

On notera également que les surdosages sont possibles lors des traitements oraux. Les informations sur les médicaments de plusieurs préparations orales soulignent expressément qu'une surcharge en fer de longue durée peut se traduire par une hémosidérose et une hémochromatose « notamment lorsqu'une anémie réfractaire est diagnostiquée par erreur comme une anémie ferriprive » (p. ex. informations sur les médicaments de ferro sanol® et Kendural®, ce qui souligne l'importance d'une recherche approfondie des causes de chaque carence en fer). En vertu de l'alinéa 1 de l'Art. 33 OPAS (Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins – SR 832.111.31), l'adéquation d'un médicament doit être entre autres évaluée en fonction de ses effets indésirables potentiels, ce qui vaut bien entendu également pour son utilisation.

- Économicité : comme il l'a été montré au chapitre 4.1, le traitement ferrique parentéral en cas de grave carence en fer symptomatique et d'anémie ferriprive offre un rapport coûts-efficacité favorable. Sous réserve d'utilisation appropriée (voir à cet égard les explications de la rubrique Adéquation et du chapitre 6.3), le traitement ferrique parentéral satisfait également au critère de l'économicité.

### 6.3 Obligation d'information et de diligence

La déviation des recommandations des directives et des informations sur les médicaments autorisées par swissmedic peut constituer une entorse à l'obligation d'information et de diligence du médecin, pour autant qu'elle n'est pas justifiée par les circonstances du cas concret. Sur le plan juridique en cas de sinistres, on pourra au moins supposer un allègement de la charge de la preuve pour la victime, voire postuler dans certains cas (p. ex. négligence grave ou violation intentionnelle des obligations d'information et de diligence) un renversement de la charge de la preuve. Par ailleurs, la déviation par rapport à des régimes de traitement « éprouvés » ou la mise en pratique d'un nouveau traitement s'accompagne aussi d'un devoir d'information supplémentaire à cet effet : le patient doit pouvoir décider s'il souhaite ou non subir le traitement « non orthodoxe » ou le nouveau traitement (p. ex. expérimental) qui lui est proposé.

---

## 7 Résumé, appréciation globale et recommandations

### 7.1 Résumé et appréciation globale

#### **Situation initiale**

Le fer constitue un élément important du corps humain car c'est le principal constituant du pigment rouge du sang, l'hémoglobine. Il est ainsi responsable de l'approvisionnement des cellules en oxygène. Le fer joue également un rôle majeur dans de nombreux processus métaboliques. La carence en fer ne présente souvent aucun symptôme à ses débuts. Une importante carence en fer entraîne par contre une forte diminution des capacités physiques et intellectuelles (avec fatigue, maux de tête et troubles de la concentration) et peut engendrer une anémie. De plus, la carence en fer peut constituer un facteur de risque notable, notamment en cas d'intervention chirurgicale. On constate une mortalité accrue et une augmentation sensible des complications péri- et post-opératoires chez les patients souffrant d'une carence en fer préopératoire ou d'une anémie ferriprive.

Les causes de la carence en fer sont, à côté des pertes en fer naturelles, des saignements chroniques dans l'appareil digestif (p. ex. ulcères d'estomac), une résorption du fer insuffisante (p. ex. en cas de maladies intestinales) ou un besoin en fer accru (croissance à l'adolescence, grossesse, sportifs, dons de sang réguliers). La carence en fer peut également jouer un rôle dans d'autres maladies (maladies rénales chroniques, cancers, insuffisance cardiaque).

La carence en fer est un problème également très répandu en Suisse, notamment chez les enfants, les adolescents et les femmes. Selon les estimations, jusqu'à 15 % de la population suisse souffrent de carence en fer. La proportion de la population suisse souffrant d'une grave carence en fer symptomatique ou d'anémie ferriprive est cependant sensiblement plus faible, même si l'on ne dispose pas de données à cet égard. Bien qu'il soit en général possible de prévenir une insuffisance d'apport en fer par une alimentation riche en fer ou par des mesures permettant une meilleure absorption du fer, il faut dans certains cas compléter par un apport médicamenteux en fer. Il convient d'établir ici une distinction fondamentale entre les préparations à base de fer administrées par voie orale et par voie intraveineuse.

Le présent rapport examine la question de savoir si le traitement d'une grave carence en fer symptomatique par des préparations parentérales à base de fer présente des avantages pour le patient, en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport à un traitement oral. Il examine également les effets indésirables possibles et le rapport coûts-efficacité du traitement.

#### **Effets souhaitables**

Sur la base de la littérature identifiée et prise en compte dans l'évaluation, il est possible de tirer les principaux enseignements suivants :

- Les deux modes d'administration peuvent avoir un effet suffisamment positif sur les symptômes de la carence en fer et les paramètres de substitution du métabolisme du fer (concentration en hémoglobine, ferritine, transferrine).
- Le traitement parentéral permet d'obtenir cet effet plus rapidement et de façon plus marquée quantitativement.

Les résultats des études présentées ici doivent être toutefois interprétés avec beaucoup de prudence, dans la mesure où les études comprises dans les différentes revues sont de nature très hétérogène, notamment en ce qui concerne :

- le nombre généralement modeste de participants,
- les différences sensibles entre les régimes de traitement,
- l'utilisation de médicaments présentant une galénique différente,
- la réalisation de nombreuses études hors de l'espace européen dans des pays dont le système de santé et la situation alimentaire ne sont pas comparables à ceux de la Suisse,
- la restriction à des populations de patients présentant certaines caractéristiques déterminées.

### **Effets indésirables**

Les effets indésirables des préparations à base de fer dépendent du mode d'administration et du dosage. Les préparations orales à base de fer s'accompagnent essentiellement de réactions gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhée ou constipation, douleurs d'estomac ou ventrales). On observe également parfois des maux de tête.

Pour les préparations parentérales à base de fer, on observe en principe les mêmes effets indésirables, même si ceux-ci sont beaucoup plus rares. Ceci étant, la survenue de réactions d'hypersensibilité immédiates (réactions anaphylactiques), qui peuvent potentiellement entraîner la mort, sont plus fréquentes que pour les préparations orales à base de fer. Pour les médicaments autorisés en Suisse, ces réactions sont extrêmement rares, à la condition que l'administration soit effectuée correctement (perfusion lente de 30 à 40 minutes). D'autres symptômes ont par ailleurs été rapportés, tels qu'une éruption cutanée, des réactions et des décolorations sur le site d'injection et une modification provisoire du taux de phosphate sérique.

### **Évaluation de l'effet en QALY**

L'évaluation de l'effet de la substitution ferrique en QALY et le modèle d'effet portent essentiellement sur des personnes qui souffrent d'une grave carence en fer symptomatique ou d'une anémie ferriprive manifeste.

Les hypothèses suivantes ont en outre été établies pour le modèle d'effet d'un traitement de substitution ferrique.

- Les patients souffrant d'une grave carence en fer symptomatique ont une qualité de vie réduite. Celle-ci s'élève en moyenne à 0,75 selon l'indice de Karnofsky.

- Dans le cadre d'une substitution ferrique orale, il faut compter 16 semaines pour corriger la carence en fer et parvenir à une qualité de vie en grande partie normale (indice de Karnofsky 0,95). Pendant le traitement oral, la qualité de vie de certains patients est réduite, temporairement du moins, en raison de la survenue des effets secondaires. Il est supposé que la qualité de vie augmente continuellement de 0,75 à 0,95 (valeur moyenne : 0,85) sur l'indice de Karnofsky pendant la durée du traitement.
- Dans le cadre d'une substitution ferrique parentérale, on suppose que les symptômes de la carence en fer disparaissent en grande partie après 3 semaines et que les patients atteignent une qualité de vie de 0,95 sur l'indice de Karnofsky. Cette qualité de vie de 0,95 est maintenue pendant toute la durée d'observation (13 à 16 semaines).
- Dans les deux cas, on suppose que l'effet du traitement dure un an.

Compte tenu des hypothèses susmentionnées, la réalisation d'un traitement ferrique parentéral par rapport à un traitement de substitution oral se traduit par une différence de 0,025 QALY en faveur du traitement parentéral.

#### Coûts et rapport coûts-efficacité

En cas de traitement de substitution ferrique oral, il convient de prendre en compte les coûts du médicament. En cas de grave carence en fer symptomatique, on partira de l'hypothèse que le traitement de substitution ferrique oral donne lieu à l'administration quotidienne de 200 mg de fer pendant 16 semaines. Les coûts du traitement s'élèvent alors à **100 CHF environ** (avec de légères variations selon la préparation retenue).

En cas de traitement de substitution ferrique parentéral, il convient de tenir compte des coûts du médicament, ainsi que des coûts des consommables, de l'accès veineux et de la surveillance du patient pendant la perfusion du médicament. On partira de l'hypothèse que le traitement parentéral repose sur l'administration de 1 000 mg de carboxymaltose ferrique. Les coûts du traitement s'élèvent donc à **510 CHF environ**.

En cas de traitement ferrique parentéral, le surcoût par rapport au traitement ferrique oral est donc de **410 CHF environ**.

Comme il l'est expliqué ci-dessus, un traitement ferrique parentéral permet d'obtenir un effet supérieur de 0,025 QALY par rapport à un traitement ferrique oral.

Le rapport coûts-efficacité est donc de **16 400 CHF par QALY** et est favorable.

#### Aspects éthiques et juridiques

Compte tenu des fondements scientifiques, on notera qu'il est démontré que le traitement de substitution (oral ou parentéral) est supérieur à un traitement placebo. Toutefois, les études portent sur des nombres de participants restreints, les régimes de traitement sont à peine comparables, les médicaments présentent une forme galénique différente et les populations de patients sont très spécifiques et ne peuvent donc être généralisées. Le fait qu'un grand nombre d'études aient été effectuées hors de l'espace européen, dans des conditions d'alimentation et des systèmes de santé différents, est particulièrement problématique. Compte tenu de l'impact

de l'alimentation sur la carence en fer, le biais des études menées dans des pays présentant de mauvaises conditions d'alimentation est donc important.

Il convient par ailleurs de tenir compte du fait que les symptômes cliniques ne sont pas nécessairement en corrélation avec les résultats d'analyse en laboratoire caractéristiques de la carence en fer (p. ex. taux de ferritine). On observera en outre que différentes méthodes de mesure de laboratoire sont utilisées, lesquelles peuvent entraîner des résultats divergents. Les symptômes cliniques doivent donc être au premier plan pour la pose d'indication d'un traitement de substitution ferrique.

Du point de vue de l'éthique sociale, on notera que les conséquences du non-traitement d'une grave carence en fer symptomatique et d'une anémie ferriprive peuvent affecter, de manière démontrée, la qualité de vie et les capacités des personnes concernées. Le traitement de la grave carence en fer symptomatique et de l'anémie ferriprive présente donc un intérêt sociétal. Il convient à ce titre de privilégier le traitement ferrique parentéral par rapport au traitement de substitution oral, dans les cas de grave carence en fer symptomatique et d'anémie ferriprive, en raison notamment du rapport coûts-efficacité plus favorable.

Du point de vue de l'éthique individuelle, la pose d'indication individuelle de la carence en fer et de l'anémie ferriprive occupe une place centrale dans le cadre de la relation médecin-patient. Lorsque la pose d'indication révèle une « carence en fer » ou une « anémie ferriprive », il convient de rechercher soigneusement et, le cas échéant, de traiter les raisons de cette carence en fer et de cette anémie ferriprive. Le dialogue avec le patient revêt alors une réelle importance. Les symptômes de type fatigue ou état d'épuisement peuvent justement avoir plusieurs causes. Si une grave carence en fer symptomatique ou une anémie ferriprive est diagnostiquée et qu'un traitement ferrique est indiqué, le patient doit être informé des avantages et des inconvénients du traitement ferrique oral ou parentéral, afin qu'il puisse prendre une décision informée.

Sur le plan juridique, on retiendra que les médicaments destinés au traitement de la carence en fer et inscrits dans la liste de spécialités sont pris en charge par l'assurance obligatoire des soins (OAS). En cas de constat de carence en fer, on accordera une attention toute particulière aux causes de cette carence. Les réactions d'hypersensibilité potentielles s'accompagnent d'exigences accrues en termes d'administration correcte du traitement parentéral et d'information préalable des patients. Le traitement ferrique parentéral offre un rapport coûts-efficacité favorable. Sous réserve d'utilisation appropriée, le traitement ferrique parentéral satisfait ainsi aux critères EAE.

## 7.2 Recommandations

Les réflexions exposées conduisent aux recommandations suivantes :

- **Chez les patients présentant une grave carence en fer symptomatique ou une anémie ferriprive, un traitement substitutif parentéral est souhaitable après un examen minutieux. Il convient, pendant l'administration du traitement, d'assurer une surveillance adéquate et d'être prêt à intervenir par rapport à d'éventuels effets secondaires.**
- **Il convient, dans le même temps, de mettre en place un traitement adapté de la/des cause(s) de la carence en fer.**
- **Il faut en outre toujours vérifier si les patients peuvent bénéficier d'un traitement parentéral de supplémentation en fer dans le cadre d'une intervention chirurgicale.**

## A1 Bibliographie

- [1] Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 1 : CD007857.
- [2] Amsel S, Boaz M, Ballin A, et al. Low compliance of iron supplementation in infancy and relation to socioeconomic status in Israel. *Pediatrics* 2002, 110 (2 Pt 1): 410-1.
- [3] Bailie G, Hörl W, Verhoef J. Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America. *Arzneimittelforschung* 61 (5), 267-275. 2011.
- [4] Bhutta ZA, Salam RA. Global nutrition epidemiology and trends. *Ann Nutr Metab* 2012, 61 Suppl 1 : 19-27.
- [5] Bisbe E, Molto L, Arroyo R, et al. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 2014.
- [6] Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Apr;101(1):67-73.
- [7] Calvet X, Ruiz MA, Dosal A, et al. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose for the ambulatory treatment of severe iron deficiency. *PLoS One* 2012, 7 (9): e45604.
- [8] Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2013, 29 (4): 291-303.
- [9] Casgrain A, Collings R, Harvey LJ, et al. Effect of iron intake on iron status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2012, 96 (4): 768-80.
- [10] DGHO. Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Leitlinie. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Anonymous . 2011.
- [11] Favrat B, Balck K, Breymann C, et al. Evaluation of a Single Dose of Ferric Carboxymaltose in Fatigued, Iron-Deficient Women – PREFER a Randomized, Placebo-Controlled Study. *PLoS One* 2014, 9 (4): e94217.
- [12] Favrat B, Waldvogel AS, Vaucher P, et al. [Iron deficiency without anemia: where are we in 2012?]. *Rev Med Suisse* 2012, 8 (364): 2277-1.
- [13] Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011, 60 (10): 1309-16.

- 
- [14] Gutzwiller FS, Pfeil AM, Comin-Colet J, et al. Determinants of quality of life of patients with heart failure and iron deficiency treated with ferric carboxymaltose: FAIR-HF sub-analysis. *Int J Cardiol* 2013, 168 (4): 3878-83.
- [15] Gutzwiller FS, Schwenkglenks M, Blank PR, et al. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *Eur J Heart Fail* 2012, 14 (7): 782-90.
- [16] Habib F, Alabdin EH, Alenazy M, Nooh R. Compliance to iron supplementation during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2009, 29 (6): 487-92.
- [17] Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001, 4 (2B): 537-45.
- [18] Kapoor M, Schleinitz MD, Gemignani A, Wu WC. Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2013, 13 (1): 35-44.
- [19] Karnofsky D, Burchenal J. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod C, ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press, 1949. p. 196.
- [20] Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014, 123 (5): 615-24.
- [21] Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal woman with low serum ferritin concentration. *Blood*. 2011 Sep 22; 118(12): 3222-7.
- [22] Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT®) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008, 103 (5): 1182-92.
- [23] Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2013, 347 : f4822.
- [24] Macdougall IC, Strauss WE, McLaughlin J, et al. A Randomized Comparison of Ferumoxytol and Iron Sucrose for Treating Iron Deficiency Anemia in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014.
- [25] Malone M, Barish C, He A, Bregman D. Comparative review of the safety and efficacy of ferric carboxymaltose versus standard medical care for the treatment of iron deficiency anemia in bariatric and gastric surgery patients. *Obes Surg* 2013, 23 (9): 1413-20.
- [26] Marx JJ. Iron deficiency in developed countries: prevalence, influence of lifestyle factors and hazards of prevention. *Eur J Clin Nutr* 1997, 51 (8): 491-4.

- 
- [27] Miller JL. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013, 3 (7).
- [28] Morgan EH, Oates PS. Mechanisms and regulation of intestinal iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002, 29 (3): 384-99.
- [29] Munoz M, Gomez-Ramirez S, Cuenca J, et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients. *Transfusion* 2014, 54 (2): 289-99.
- [30] Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011, 378 (9800): 1396-407.
- [31] Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion* 2014, 54 (2): 306-15.
- [32] Pasricha SR, Low M, Thompson J, et al. Iron supplementation benefits physical performance in women of reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr* 2014, 144 (6): 906-14.
- [33] Peuranpaa P, Heliovaara-Peippo S, Fraser I, et al. Effects of anemia and iron deficiency on quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014, 93 (7): 654-60.
- [34] Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011,(10): CD003094.
- [35] Schleiffenbaum BE, Schaer DJ, Burki D, et al. Unexpected high prevalence of metabolic disorders and chronic disease among young male draftees - the Swiss Army XXI experience. *Swiss Med Wkly* 2006, 136 (11-12): 175-84.
- [36] Seck BC, Jackson RT. Determinants of compliance with iron supplementation among pregnant women in Senegal. *Public Health Nutr* 2008, 11 (6): 596-605.
- [37] Seid MH, Dahl NV, Lau G, et al. Effect of ferumoxytol on quality of life in iron deficiency anemia from abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2014, 123 Suppl 1 : 181S-2S.
- [38] Seid MH, Derman RJ, Baker JB, et al. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 199 (4): 435-7.
- [39] Singh K, Fong YF, Kuperan P. A comparison between intravenous iron polymaltose complex (Ferrum Hausmann) and oral ferrous fumarate in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. *Eur J Haematol* 1998, 60 (2): 119-24.

- 
- [40] Souza AI, Batista FM, Bresani CC, et al. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. *Cad Saude Publica* 2009, 25 (6): 1225-33.
- [41] Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet* 2013, 381 (9880): 1855-65.
- [42] Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion* 2009, 49 (12): 2719-28.
- [43] Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007, 110 (2 Pt 1): 267-78.
- [44] Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012, 184 (11): 1247-54.
- [45] Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: A pilot study. *Int J Cardiol* 2014.
- [46] Vucic V, Berti C, Vollhardt C, et al. Effect of iron intervention on growth during gestation, infancy, childhood, and adolescence: a systematic review with meta-analysis. *Nutr Rev* 2013, 71 (6): 386-401.
- [47] Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 6 : CD001444.
- [48] Wong G, Howard K, Hodson E, et al. An economic evaluation of intravenous versus oral iron supplementation in people on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2013, 28 (2): 413-20.