



**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2019

THÈSE 2019 / TOU3 / 2040

## **THÈSE**

### **POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Obtenu après soutenance du  
Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 12 Juillet 2019 par

**VERT CHARLOTTE**

Née le 09/05/1991 à Cahors (46)

---

## **PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE PAR CARENCE MARTIALE CHEZ DES PATIENTS BENEFICIANT D'UNE CHIRURGIE COLORECTALE CARCINOLOGIQUE**

---

Directeur de thèse : Dr Véronique DUHALDE

### JURY

Président	Professeur Brigitte SALLERIN
1 <sup>er</sup> assesseur	Docteur Caroline FAURE-SAMIER
2 <sup>ème</sup> assesseur	Docteur Anne GALINIER
3 <sup>ème</sup> assesseur	Docteur Charlène COOL
4 <sup>ème</sup> assesseur	Docteur Isabelle LABADENS
5 <sup>ème</sup> assesseur	Docteur Jean Marie CONIL
6 <sup>ème</sup> assesseur	Docteur Jean GRELLET



**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 08 janvier 2018**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

## Remerciements

---

## Table des matières

---

<b>Remerciements</b> .....	<b>5</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des illustrations</b> .....	<b>8</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>10</b>
<b>Liste des annexes</b> .....	<b>12</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>I. Rappels sur les anémies</b> .....	<b>3</b>
<b>I.1. Définition, épidémiologie</b> .....	<b>3</b>
<b>I.2. Caractérisation d'une anémie</b> .....	<b>4</b>
I.2.1. Le Volume Globulaire Moyen (VGM) .....	4
I.2.2. La Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH).....	4
I.2.3. Le taux de réticulocytes .....	5
<b>I.3. Aspects physiologiques du métabolisme du fer</b> .....	<b>6</b>
I.3.1. Métabolisme du fer .....	6
I.3.2. Régulation du métabolisme du fer .....	10
I.3.3. Répartition du fer dans l'organisme .....	11
I.3.4. Fonctions principales du fer .....	12
<b>I.4. Exploration biologique du métabolisme du fer</b> .....	<b>14</b>
I.4.1. Les marqueurs utilisés en routine .....	14
<b>I.5. Aspects pathologiques du métabolisme du fer</b> .....	<b>19</b>
I.5.1. L'anémie ferriprive .....	19
I.5.2. L'anémie inflammatoire.....	22
I.5.3. L'anémie mixte.....	26
I.5.4. Traitement de ces anémies.....	29
<b>II. Rappels sur le cancer colorectal</b> .....	<b>47</b>
<b>II.1. Définition, épidémiologie</b> .....	<b>47</b>
<b>II.2. Stratégie thérapeutique</b> .....	<b>48</b>
<b>II.3. Prise en charge</b> .....	<b>49</b>
II.3.1. La radiothérapie .....	49
II.3.2. La chimiothérapie.....	49
II.3.3. La chirurgie .....	49
<b>III. Anémie préopératoire dans un contexte de cancer colorectal : les recommandations</b> .....	<b>54</b>
<b>III.1. L'anémie dans un contexte préopératoire</b> .....	<b>54</b>
<b>III.2. L'anémie dans un contexte de cancer</b> .....	<b>57</b>
<b>III.3. Les recommandations concernant le diagnostic biologique</b> .....	<b>58</b>
<b>III.4. Les recommandations concernant la prise en charge de l'anémie préopératoire</b> .....	<b>60</b>

<b>IV. Étude sur la prise en charge de l’anémie par carence martiale chez des patients bénéficiant d’une chirurgie colorectale carcinologique au CHU de Toulouse .....</b>	<b>64</b>
<b>IV.1. Contexte et objectifs.....</b>	<b>64</b>
<b>IV.2. Méthodes .....</b>	<b>66</b>
IV.2.1. Schéma d’étude.....	66
IV.2.2. Population d’étude.....	66
IV.2.3. Recueil et circuit des données.....	67
IV.2.4. Méthode d’analyse statistique .....	70
<b>IV.3. Résultats.....</b>	<b>72</b>
IV.3.1. Descriptif des patients des échantillons 2015 et 2016.....	72
IV.3.2. Application du protocole .....	77
<b>IV.4. Discussion.....</b>	<b>85</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>97</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>99</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>107</b>
<b>Serment de Galien .....</b>	<b>121</b>

## Liste des illustrations

---

Figure 1 : Métabolisme du fer (5) .....	7
Figure 2 : Transport du fer dans l'organisme .....	9
Figure 3 : Schéma de la répartition du fer dans l'organisme (16).....	12
Figure 4 : Modélisation de l'hémoglobine adulte .....	13
Figure 5 : Représentation d'un récepteur de la transferrine (24).....	17
Figure 6 : Stades de la carence martiale (32), d'après Suominen P., Punnonen K., Rajamäki A. et Irjala K. (1998) .....	21
Figure 7 : Principales affections associées à l'anémie inflammatoire (20) .....	23
Figure 8 : Modifications du métabolisme du fer (5) .....	24
Figure 9 : Physiopathologie d'une carence martiale en présence d'inflammation chronique (37).....	26
Figure 10 : Modification des paramètres biologiques sanguins en fonction de la nature de l'anémie (40) .....	28
Figure 11 : Taux de choc anaphylactique sous Fer IV (48).....	31
Figure 12 : Risque de choc anaphylactique pour des doses cumulées de 1000mg de fer IV (48).....	32
Figure 13: Besoins en fer à supplémenter avec Ferinject® (51) .....	36
Figure 14 : Besoins en fer à supplémenter avec Monover® (52).....	37
Figure 15 : Représentation du métabolisme des complexes fer-glucides dans le macrophage (54).....	38
Figure 16 : Les seuils transfusionnels en anesthésie (58) .....	41
Figure 17 : Impact de la transfusion peropératoire sur la morbi-mortalité à 30 jours (63) .....	43
Figure 18 : Recommandations de l'HAS sur l'utilisation d'EPO en anesthésie (58)..	44
Figure 19 : Balance bénéfices/risques des ASE (66).....	45
Figure 20 : Les stades du cancer colorectal.....	48
Figure 21 : Exérèse du mésorectum .....	51
Figure 22 : Prévalence de l'altération du statut martial en fonction du type de chirurgie, chez des patients ayant une hémoglobinémie < 13 g/dL .....	54
Figure 23 : Impact de l'anémie préopératoire sur la mortalité et la morbidité à 30 jours (87) .....	55
Figure 24 : Prévalence de la mortalité à 30 jours selon la présence d'une anémie et de certains facteurs de risque .....	56
Figure 25 : Proposition d'algorithme pour la détection, l'évaluation et la prise en charge de l'anémie préopératoire .....	61
Figure 26 : Proposition d'algorithme de traitement par Fer et EPO en préopératoire	62
Figure 27 : Algorithme de prise en charge de l'anémie par carence martiale préopératoire en chirurgie digestive au CHU de Toulouse.....	65
Figure 28 : Distribution d'hémoglobinémie des patients de 2015 aux différentes périodes d'intérêt .....	74
Figure 29 : Distribution d'hémoglobinémie des patients de l'échantillon 2016 aux différentes périodes d'intérêt.....	75
Figure 30 : Prévalence de l'anémie dans les échantillons 2015 et 2016, selon les différentes périodes d'intérêt.....	76
Figure 31 : Diagramme d'application du protocole sur l'échantillon de patients de 2016.....	78
Figure 32 : Distribution d'hémoglobinémie des 7 patients de l'échantillon 2016 ayant reçu du fer conformément au protocole, aux différentes périodes d'intérêt .....	79

Figure 33 : Répartition des causes de non-respect du protocole .....	80
Figure 34 : Diagramme d'application théorique du protocole pour l'échantillon de patients de 2015 .....	83



## Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Classification des différents types d'anémie .....	5
Tableau 2 : Etiologies des fluctuations de transferrinémie .....	15
Tableau 3 : Etiologies des fluctuations de ferritinémie .....	16
Tableau 4 : Etiologies des fluctuations des taux de récepteurs solubles à la transferrine.....	18
Tableau 5 : Bilan martial d'une anémie ferriprive .....	21
Tableau 6 : Bilan martial d'une anémie inflammatoire .....	25
Tableau 7 : Variations des marqueurs du métabolisme du fer dans les différents types d'anémie (17) .....	27
Tableau 8 : Caractéristiques des fers IV .....	33
Tableau 9 : Différents types de résection d'une tumeur colique.....	50
Tableau 10 : Différents types de résection d'une tumeur rectale .....	51
Tableau 11 : Classification de l'anémie selon le critère de sévérité .....	57
Tableau 12 : Valeurs seuils de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine pour le diagnostic d'une carence martiale absolue (CMA) ou fonctionnelle (CMF).....	59
Tableau 13 : Données recueillies aux périodes préopératoire, peropératoire et postopératoire .....	68
Tableau 14 : Caractéristiques individuelles des patients inclus dans la population de l'étude. ....	72
Tableau 15 : Données préopératoires, peropératoires et postopératoires des patients inclus dans la population de l'étude. ....	73
Tableau 16 : Description des posologies de Ferinject® administrées et attendues ..	81
Tableau 17 : Durées moyennes d'hospitalisation du groupe de patients ayant reçu du fer conformément au protocole et du groupe de patients n'ayant pas reçu de fer alors qu'il était indiqué par le protocole.....	82

## Liste des annexes

---

Annexe 1 : Érythropoïèse.....	107
Annexe 2 : Recommandations diagnostic biologique carence en fer.....	108
Annexe 3 : Note d'information concernant l'utilisation du Fer IV en milieu hospitalier .....	109
Annexe 4 : Bon usage de l'utilisation des EPO en cancérologie.....	110
Annexe 5 : Classification TNM.....	111
Annexe 6 : Schéma de traitement du protocole FOLFOX.....	113
Annexe 7 : Approche globale du PBM.....	114
Annexe 8 : Protocole d'administration de fer injectable : FERINJECT®.....	115
Annexe 9 : Score ASA.....	117
Annexe 10 : Score de Charlson.....	118
Annexe 11 : Comparaison de l'efficacité du fer iv préopératoire dans plusieurs études réalisées chez des patients de chirurgie colorectale carcinologique.....	119
Annexe 12 : Schéma du parcours patient, du diagnostic du cancer colorectal jusqu'à l'intervention chirurgicale.....	120

## Liste des abréviations

---

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASCO-ASH	American Society of Clinical Oncology - American Society of Hematology)
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASE	Agents stimulant l'érythropoïèse
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CHU	Centre hospitalier universitaire
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CRP	Protéine C réactive
CST	Coefficient de saturation de la transferrine
CTF	Capacité totale de fixation
DMT1	Dimetal Transporter 1
EMA	Agence Européenne du Médicament
EPO	Érythropoïétine
ESA	European Society of Anaesthesiology
FDA	Food and Drug Administration
fL	Femtolitres
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de Santé
IMC	Indice de masse corporelle
IRE	Iron Responsive Element
IRP	Iron Regulatory Protein

IV	Intraveineuse
JO	Journal Officiel
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NATA	Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and thrombosis
NCCN	Nationale Comprehensive Cancer Network
PBM	Patient Blood Management
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RH	Réserve hospitalière
RTf	Récepteur à la transferrine

## INTRODUCTION

---

L'anémie représente depuis plusieurs années un véritable enjeu de santé publique selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Fréquemment retrouvée dans le cadre du cancer colorectal, sa présence peut être favorisée par le saignement de la tumeur ou la stimulation inflammatoire liée au cancer.

Les patients bénéficiant d'une chirurgie colorectale carcinologique sont donc plus à risque de présenter une anémie préopératoire.

Connue pour être un facteur de risque de transfusion, ces dernières années ont été marquées par une recrudescence d'études s'intéressant à ses conséquences en terme de morbi-mortalité postopératoire.

La prise en charge de l'anémie préopératoire suscite de plus en plus de recommandations. Elle s'inscrit dans le concept de Patient Blood Management (PBM), que l'on peut traduire par « gestion personnalisée du capital sanguin », qui permet d'optimiser la prise en charge des patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale à risque hémorragique. Il vise à mettre en place une stratégie coordonnée, fondée sur des concepts scientifiquement validés, dont l'objectif est de diminuer la morbidité et la mortalité péri-opératoire.

Dans la première partie, nous ferons tout d'abord un rappel sur les anémies, en détaillant la physiopathologie, le diagnostic biologique et le traitement des trois types d'anémie en lien avec une altération du métabolisme du fer : l'anémie par carence martiale absolue, l'anémie par carence martiale fonctionnelle et l'anémie mixte.

Une deuxième partie sera consacrée à des rappels sur le cancer colorectal et sa prise en charge médicale et chirurgicale.

Dans la troisième partie, nous évoquerons les recommandations disponibles concernant le diagnostic et la prise en charge de l'anémie préopératoire dans le contexte du cancer colorectal.

Enfin, la quatrième partie sera consacrée à l'évaluation de l'application d'un protocole de prise en charge préopératoire de l'anémie par carence martiale chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie colorectale carcinologique, mis en place fin 2015 dans un service de chirurgie digestive au CHU de Toulouse.

# I. Rappels sur les anémies

---

## I.1. Définition, épidémiologie

L'anémie est un état pathologique dans lequel le nombre des hématies est insuffisant pour répondre aux besoins physiologiques de l'organisme, altérant ainsi la capacité de transport d'oxygène.

Elle se définit classiquement selon les critères de l'OMS de 1968 par une concentration d'hémoglobine inférieure (1) :

- à 12 g/dL chez la femme,
- à 13 g/dL chez l'homme,
- à 11 g/dL chez la femme enceinte,
- à 11 g/dL chez l'enfant de 6 à 59 mois, à 11,5 g/dL chez l'enfant de 5 à 11 ans, à 12 g/dL chez l'enfant de 12 à 14 ans.

L'anémie est considérée comme « légère à modérée » lorsque :

- $8 < \text{Hémoglobinémie} < 13 \text{ g/dL}$  chez l'homme,
- $8 < \text{Hémoglobinémie} < 12 \text{ g/dL}$  chez la femme.

Elle est sévère quand la concentration d'hémoglobine est inférieure à 8 g/dL pour les 2 sexes.

Cette définition simplifiée n'est valable qu'en présence d'un volume plasmatique total normal. En effet lorsque ce volume augmente, il entraîne une diminution relative de l'hémoglobine : on parle alors « d'anémies par hémodilution » ou « fausses anémies ». Elles sont surtout rencontrées physiologiquement en fin de la grossesse ou en cas d'insuffisance cardiaque, de splénomégalies ou de grandes hyperprotidémies.

Dans la population générale adulte, la prévalence de l'anémie est élevée, elle oscille entre 5 et 20%. Cette prévalence est d'autant plus importante chez certaines populations : patients âgés ou présentant des comorbidités (telles que l'insuffisance rénale chronique), patients issus de milieu défavorisé (carence nutritionnelle) (2).

Le syndrome anémique est représenté par trois types de signes cliniques (3) :

- Une pâleur cutanéomuqueuse, très variable d'un patient à l'autre et peu proportionnelle au taux d'hémoglobine,

- Des signes traduisant l'adaptation de l'organisme à la diminution des transports d'oxygène : dyspnée d'effort, polypnée, tachycardie,
- Des signes d'hypoxie au niveau des deux tissus les plus consommateurs en oxygène : le myocarde (signes d'angor, souffle cardiaque) et le système nerveux central (asthénie, ralentissement, vertiges, céphalées).

Les principaux signes de gravité à rechercher sont le choc hypovolémique, au décours d'hémorragies abondantes le plus souvent, et les atteintes d'organes représentées par les décompensations cardio-respiratoires.

## **I.2. Caractérisation d'une anémie**

Un bilan initial est à réaliser devant toute anémie afin d'en comprendre son mécanisme principal et donc d'en préciser l'étiologie.

Il comprend 3 paramètres de l'hémogramme, que nous allons détailler ci-après.

### **I.2.1. Le Volume Globulaire Moyen (VGM)**

Le diagnostic étiologique d'une anémie repose prioritairement sur ce paramètre. Il rend compte de la taille des globules rouges.

3 grands types d'anémie sont retrouvés :

- Les anémies microcytaires :  $VGM < 82$  femtolitres (fL),
- Les anémies normocytaires :  $82 \text{ fL} < VGM < 100 \text{ fL}$ ,
- Les anémies macrocytaires :  $VGM > 100 \text{ fL}$ .

### **I.2.2. La Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH)**

Elle indique la concentration moyenne d'hémoglobine dans un globule rouge.

2 grands types d'anémie sont retrouvés :

- Les anémies hypochromes :  $CCMH < 310 \text{ g/L}$ ,
- Les anémies normochromes :  $310 \text{ g/L} < CCMH < 360 \text{ g/L}$ .

### I.2.3. Le taux de réticulocytes

Les réticulocytes sont des globules rouges immatures. Ils quittent la moelle osseuse et se retrouvent dans le sang où ils évoluent en globules rouges définitifs (ou érythrocytes) en 1 à 2 jours par diminution de la taille et perte de l'ARN résiduel. Ils circulent dans le sang périphérique en nombre proportionnel à l'activité érythropoïétique médullaire. Ce taux traduit donc la capacité de la moelle à produire de nouveaux globules rouges.

On retrouve donc :

- Les anémies régénératives, de cause non médullaire avec un taux de réticulocytes > 120 G/L,
- Les anémies hyporégénératives, directement provoquées par une cause centrale, au niveau médullaire, ayant un taux de réticulocytes < 120 G/L.

Les valeurs de référence sont généralement comprises entre 40 G/L et 80 G/L.

Une fois l'anémie caractérisée, il est plus aisé de la confronter aux principales étiologies connues. Cette classification associée aux éléments cliniques permettra de finaliser l'orientation diagnostique.

Tableau 1 : Classification des différents types d'anémie

<b>ANEMIE</b>	<b>Macrocytaire</b>	<b>Normocytaire</b>	<b>Microcytaire</b>
<b>Régénérative</b>	-Régénération médullaire post-traitement (chimiothérapie, apport vitaminique)	- Pertes sanguines aiguës - Hémolyse (maladies hémolytiques, toxiques, infections)	- Hémoglobinopathies
<b>Arégénérative</b>	- Carences vitaminiques - Dysmyélopoïèses	- Pathologies médullaires	- Carence martiale vraie - Carence martiale fonctionnelle

Dans le cadre de ce travail, nous allons détailler les anémies en lien avec une altération du métabolisme du fer, à savoir l'anémie par carence martiale vraie, et l'anémie par carence martiale fonctionnelle.

Avant de définir ces deux types d'anémie, j'ai choisi de faire quelques rappels sur le métabolisme du fer.



### **I.3. Aspects physiologiques du métabolisme du fer**

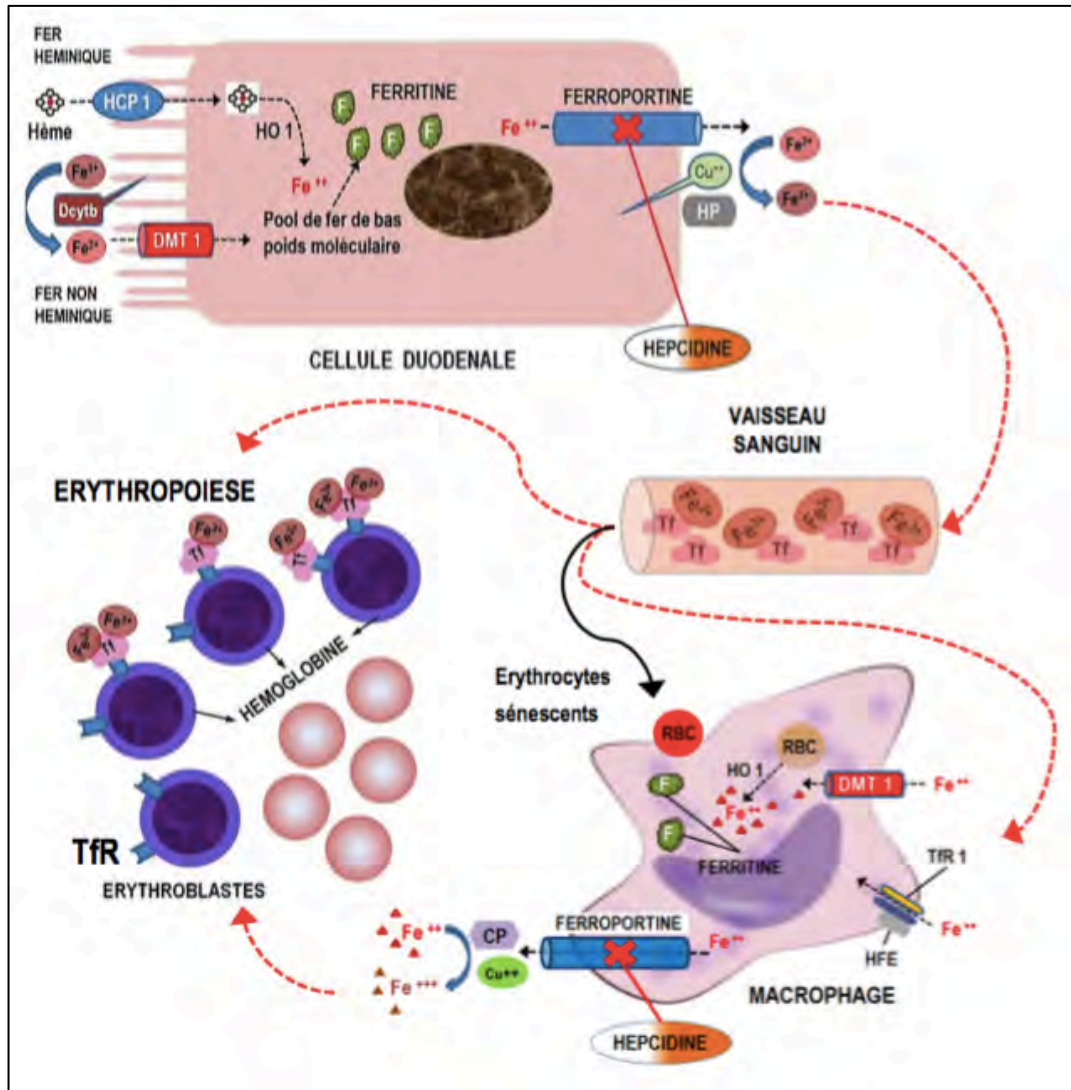
#### **I.3.1. Métabolisme du fer**

Le fer est un oligo-élément essentiel chez tous les êtres vivants. L'organisme d'un adulte en contient entre 30 et 45 mg/kg, soit environ 4 grammes (4).

Principalement retrouvé au niveau des globules rouges, fixé sur leur hémoglobine, il se trouve également dans différents compartiments de l'organisme que nous détaillerons par la suite.

Comme tout oligoélément, l'homéostasie du fer est obtenue grâce à son métabolisme. Ce dernier présente une caractéristique essentielle : il s'agit d'un système pratiquement clos, reposant sur un recyclage quasi complet de ses éléments. En situation physiologique, il existe un état d'équilibre, finement régulé entre les apports et les pertes.

Ce métabolisme est représenté sur la figure 1 ci-après. Nous pouvons observer qu'il implique un site d'absorption (duodénum), des sites d'utilisation (moelle osseuse principalement), et des sites de stockage et de récupération (foie et cellules du système macrophagique). Il peut se résumer en 3 étapes que nous allons détailler.



- |  |  |
|--|--|
| 1 HCP 1 : <u>H</u> ème <u>C</u> arrier <u>P</u> rotein 1       | 2 Dcytb : <u>D</u> uodenal <u>c</u> ytochrome <u>b</u> reductase |
| 3 DMT 1 : <u>D</u> ivalent <u>M</u> etal <u>T</u> ransporter 1 | 4 TfR : <u>T</u> ransferrin <u>R</u> eceptor                     |
| 5 Hp : Héphaestine   | 6 HO 1 : <u>H</u> ème <u>O</u> xygénase 1                        |
| 7 CP : <u>C</u> éru <u>l</u> o <u>p</u> lasmine                |  |
- RBC : Red blood cells

Figure 1 : Métabolisme du fer (5)

### I.3.1.1. L'absorption intestinale

L'apport de fer exogène provient exclusivement de notre alimentation. Nous ingérons quotidiennement 10 à 20 mg de fer contenus principalement dans la viande, sous forme héminique ou ferreux (FeII) et dans les fruits et légumes, sous forme non héminique ou ferrique (FeIII).

Seul le fer ferreux est absorbé. Une réduction préalable du fer ferrique est nécessaire, par des réductases intestinales ou par des réducteurs contenus dans le bol alimentaire comme la vitamine C.

Ce fer ferreux pénètre ensuite au niveau du pôle apical d'un entérocyte par le transporteur membranaire DMT1 (Dimetal Transporter 1), dont l'expression dépend du taux de fer, qu'il soit exogène ou endogène.

Une fois absorbé, le fer peut être stocké sous forme de ferritine, ou être exporté au niveau du pôle basal de l'entérocyte par un second transporteur étant la ferroportine. Il y sera oxydé en fer ferrique à la sortie des cellules duodénales pour pouvoir se fixer par la suite à la transferrine circulante (6).

### **I.3.1.2. Le transport aux cellules utilisatrices**

Le fer extracellulaire n'est jamais libre car potentiellement toxique de par sa capacité à réagir avec le peroxyde d'hydrogène et à former des radicaux libres. C'est pourquoi il est en permanence lié à la transferrine (7).

Cette protéine de transport, synthétisée au niveau hépatique, peut fixer jusqu'à 2 ions ferriques. Dans le compartiment sanguin, elle peut se trouver sous 3 formes :

- Fixant 2 atomes de fer (saturée) ou fixant 1 seul atome de fer, on parle « d'holo-transferrine »
- Non complexée à du fer, on parle « d'apo-transferrine »

En effet, elle va se retrouver chargée d'un ou 2 atomes de fer suite à un « don » de fer par une cellule l'ayant stocké sous forme de ferritine. Cette transferrine chargée en fer va ensuite, via la circulation sanguine, délivrer du fer aux cellules utilisatrices par fixation à un récepteur spécifique présent à leur surface : le récepteur à la Transferrine (RTf).

Cette liaison provoquera alors l'internalisation de ce complexe, puis sa dissociation intracellulaire pour permettre l'utilisation du fer ainsi que la « remise en circulation » de la transferrine seule, aussi appelée apo-transferrine.

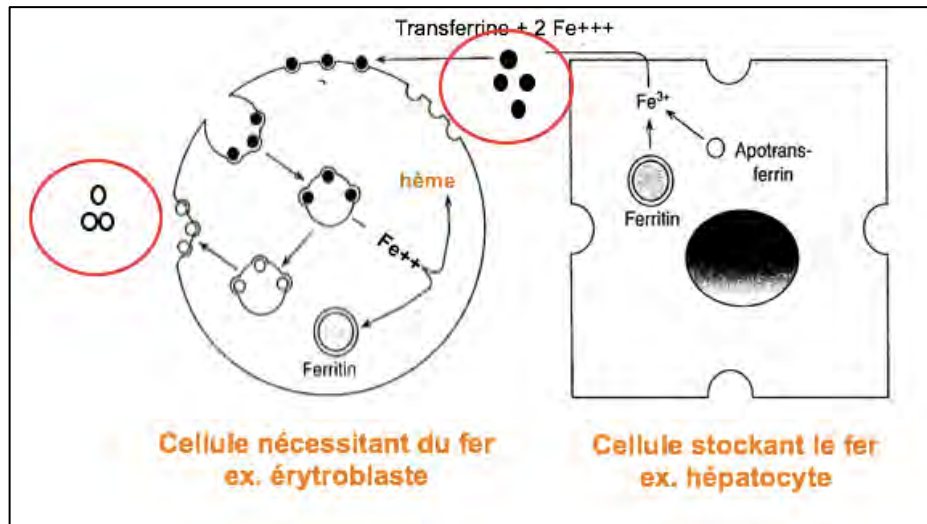


Figure 2 : Transport du fer dans l'organisme

### I.3.1.3. Le stockage

Le stockage, sous forme de fer ferreux, peut se faire à 2 niveaux :

- Après **internalisation dans une cellule**, le fer non utilisé dans l'un des processus physiologiques sera stocké sous une forme liée à la ferritine.

A ce titre, il se trouvera en majorité dans les cellules hépatiques, mais aussi dans n'importe quelle cellule utilisatrice, dans des quantités moindres (macrophages de la rate, macrophages de la moelle osseuse, entérocytes, ...).

- Après phagocytose des globules rouges sénescents, phénomène que l'on nomme « **érythrophagocytose** », le fer va directement être stocké dans les macrophages de la moelle osseuse. Cette érythrophagocytose permet un catabolisme de l'hème par l'hème oxygénase.

Il s'agit d'une forme de recyclage du fer, permettant un apport endogène (22 mg) à l'organisme important, couvrant notamment les besoins journaliers de l'érythropoïèse.

Dans tous les cas, une fois dans le cytosol, le fer est donc :

- soit stocké par la **ferritine** pour un usage ultérieur,
- soit exporté vers l'extérieur de la cellule grâce à la ferroportine couplée à la céruloplasmine qui va permettre sa ré-oxydation en fer ferrique et sa fixation sur la transferrine. Le mécanisme complet de ce relargage est encore peu connu (8).

La ferroportine s'insère dans la membrane des cellules. Ses sites d'expression majeurs sont la membrane basale des entérocytes et la membrane des macrophages, cellules qui sont les principales sources de fer pour le plasma. La ferroportine est donc un acteur moléculaire majeur du contrôle de la biodisponibilité du fer plasmatique (9).

Une autre forme de stockage est l'hémosidérine. C'est une protéine lysosomale correspondant à une forme dégradée de ferritine, qui stocke le fer de manière stable et insoluble, très difficilement mobilisable. Elle est retrouvée principalement dans les macrophages de la moelle osseuse ainsi que les hépatocytes.

### **I.3.2. Régulation du métabolisme du fer**

La régulation du métabolisme du fer est un mécanisme très complexe, faisant intervenir un grand nombre d'acteurs, non encore identifiés en totalité.

Il existe deux déterminants de cette régulation : le niveau des réserves en fer et la demande érythropoïétique (10).

De façon simplifiée, nous pouvons décrire 2 types de régulation :

- **La régulation au niveau intracellulaire**

Il s'agit d'une régulation par le biais des protéines régulatrices du fer ou IRP (*Iron Regulatory Protein*), capables de se fixer sur un élément spécifique nommé élément de réponse au fer ou IRE (*Iron Responsive Element*). Cet IRE est une zone spécifique de l'ARN messager des protéines chargées de moduler la concentration intracellulaire du fer comme la Tf, la ferritine ou la ferroportine (11).

Ce contrôle s'exerce donc à un stade post-transcriptionnel. Il permettra de moduler l'entrée cellulaire, le stockage et l'exportation du fer.

- **La régulation au niveau systémique, par l'intermédiaire de l'hepcidine**

Au début des années 2000, plusieurs équipes de chercheurs ont découvert une nouvelle hormone impliquée à la fois dans l'immunité innée et dans le métabolisme du fer : l'hepcidine. Cette dernière, synthétisée par le foie participe grandement à la régulation du métabolisme du fer.

Elle agit principalement au niveau des macrophages tissulaires et des entérocytes duodénaux (12). Elle va favoriser la séquestration du fer à ces 2 niveaux, en bloquant la sortie du fer par fixation puis dégradation de la ferroportine (13).

Elle empêche :

- Le relargage du fer héminique contenu dans les macrophages,
- Le relargage dans la circulation sanguine du fer contenu dans les entérocytes suite à l'absorption digestive.

L'action de l'hepcidine bloque donc tout le flux cellulaire du fer.

Il est à noter que l'absorption duodénale du fer est fortement régulée par la sécrétion hépatique d'hepcidine : la quantité absorbée est exactement la quantité perdue par desquamation épithéliale et par les cycles menstruels chez la femme (pertes estimées à 1 mg par jour). En moyenne, seulement 1 à 2 mg de fer sont finalement absorbés au niveau des entérocytes du duodénum (14).

La synthèse d'hepcidine est induite par la surcharge en fer et l'inflammation. A l'inverse, la synthèse d'hepcidine est réprimée en cas de stimulation de l'érythropoïèse et de carence martiale, permettant ainsi le flux du fer (15) des cellules de stockage vers les cellules utilisatrices.

### I.3.3. Répartition du fer dans l'organisme

Au total, le fer se présente sous 3 formes théoriques, de la plus abondante à la moins abondante :

- **Le fer fonctionnel** (2,9 g) : Fixé sur l'hémoglobine au niveau des érythrocytes circulants et des érythroblastes en formation (2,5 g). Une plus petite partie est également fixée à la myoglobine ou encore aux cytochromes et à certains enzymes comme la catalase (0,4g).
- **Le fer en réserve** (1g) : Lié à la ferritine, et dans une moindre mesure à l'hémosidérine.
- **Le fer transporté** (3 mg) : Lié à la transferrine plasmatique (ou sérique), qui va être distribué aux différents compartiments fonctionnels et de réserve.

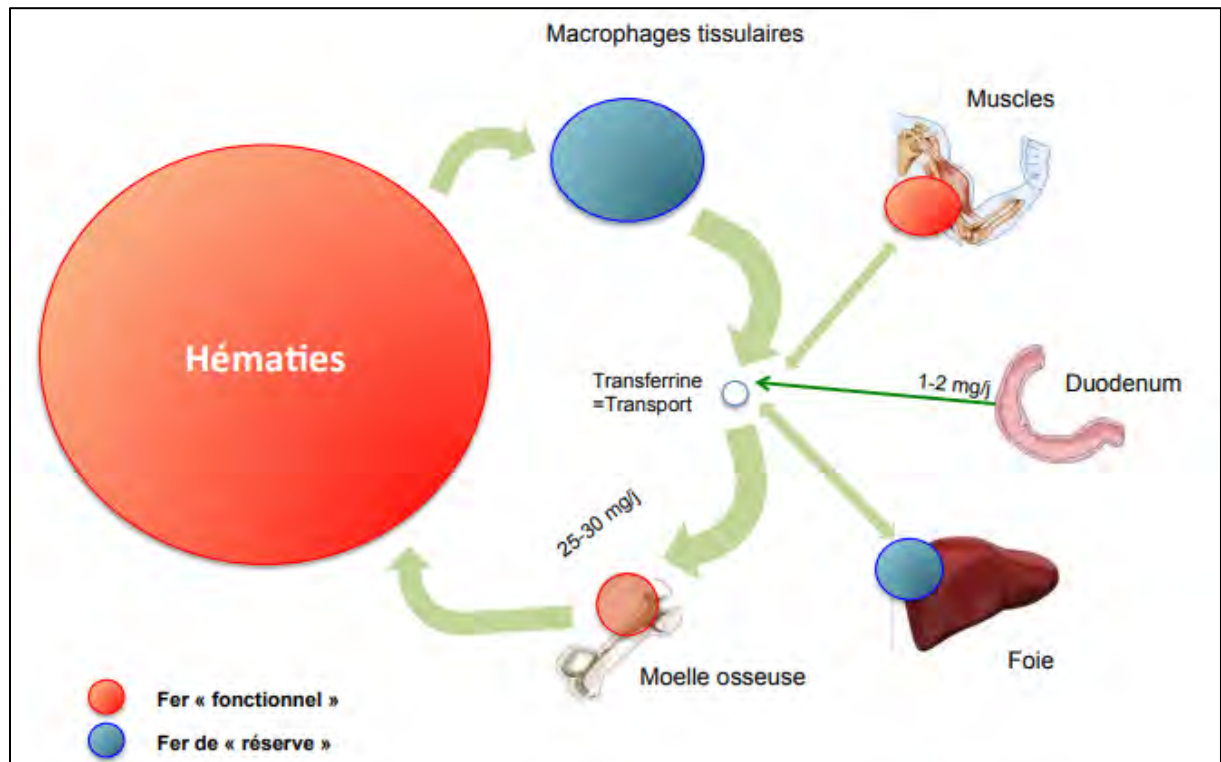


Figure 3 : Schéma de la répartition du fer dans l'organisme (16)

### I.3.4. Fonctions principales du fer

La fonction majeure du fer est de participer à l'érythropoïèse.

Pour rappel, ce phénomène, très actif, est le processus de production des érythrocytes à partir de cellules souches hématopoïétiques situées au niveau de la moelle osseuse. Chaque jour  $200 \times 10^9$  globules rouges sont produits, chacun ayant une durée de vie d'environ 120 jours. Le fer est capital car il entre dans la constitution de l'hème. L'hémoglobine est un tétramère constituée de 4 chaînes de globines (2 chaînes  $\alpha$  et de 2 chaînes  $\beta$  chez l'adulte), chaque chaîne de globine étant associée à une molécule d'hème. Chaque hème fixe une molécule d'oxygène : le fer a donc un rôle essentiel dans le transport de l'oxygène dans le sang.

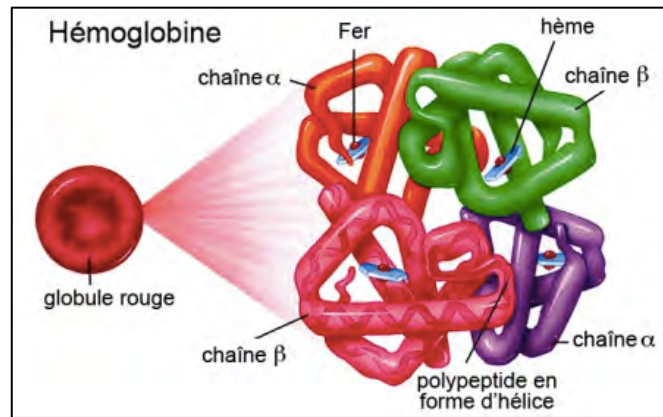


Figure 4 : Modélisation de l'hémoglobine adulte

Deux autres facteurs de régulation de l'érythropoïèse sont décrits :

- Les facteurs de croissance : le premier à avoir été découvert est l'érythropoïétine (EPO), mais de nombreux autres ont été identifiés comme par exemple l'IL-3. Ils assurent la différenciation, la multiplication et la maturation des cellules souches hématopoïétiques,
- Les coenzymes des vitamines B9 (folates) et B12 (cobalamine) pour la synthèse de l'ADN nécessaire aux mitoses des précurseurs érythrocytaires. Leur déficit entraîne des anomalies morphologiques des globules rouges.

Un schéma du processus de l'érythropoïèse est détaillé en annexe 1 (5).

Par ailleurs, le fer est indispensable à de nombreux processus physiologiques de l'organisme (17) :

- utilisation de l'oxygène par les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale,
- constituant de plusieurs cytochromes, de la myoglobine,
- cofacteur enzymatique (catalase, peroxydase) et transcription de certains ARN messagers.



## **I.4. Exploration biologique du métabolisme du fer**

### **I.4.1. Les marqueurs utilisés en routine**

Avant de citer les différents paramètres dosés en routine, il convient de rappeler que le « gold standard » pour affirmer une carence martiale reste la coloration de Perls. Elle démontre visuellement l'absence de fer colorable dans les frottis médullaires, tant dans les érythroblastes que dans les macrophages (18).

#### **I.4.1.1. Fer sérique**

Le fer sérique est la concentration de fer total en circulation dans le sang, non fixé à l'hémoglobine des globules rouges mais fixé aux protéines et essentiellement à la transferrine. Il présente d'importantes variations nycthémérales intra-individuelles : il peut être modifié en quelques minutes, avec une amplitude moyenne de 30 à 40%. Sa concentration sérique augmente également après les repas (19) ou la prise d'un traitement par fer. Son dosage est recommandé le matin, à jeun.

Sa mauvaise spécificité et sensibilité entraînent depuis plusieurs années la remise en cause de son dosage isolé.

Les valeurs usuelles chez l'homme sont comprises entre 12 - 30  $\mu\text{mol/L}$  et entre 9 - 30  $\mu\text{mol/L}$  chez la femme.

#### **I.4.1.2. Transferrine**

La transferrine est une bêta globuline synthétisée par le foie. Elle permet donc le transport du fer.

Comme cité précédemment, la transferrine, selon qu'elle fixe ou non du fer, existe dans l'organisme sous 3 formes. La transferrine dosée en laboratoire correspond à la totalité de la transferrine présente dans la circulation sanguine. En conditions physiologiques, il est retrouvé de façon théorique :

- 1/3 de transferrine fixant 2 atomes de fer,
- 1/3 de transferrine fixant 1 atome de fer,
- 1/3 d'apo-transferrine.

La transferrine est donc saturée en fer à 30%, résultat de l'équilibre entre apotransferrine et holotransferrine à 1 ou 2 atomes de fer.

Les variations physiologiques des valeurs de la transferrine sont moins importantes que celles du fer sérique mais sont quand même à prendre en compte (19).

Les valeurs normales chez l'homme et la femme sont comprises entre 2,4 - 3,8 g/L.

Tableau 2 : Etiologies des fluctuations de transferrinémie

Transferrinémie diminuée	Transferrinémie augmentée
<p>Surcharges en fer : hémochromatose, apports majorés</p> <p>Défaut de production : insuffisance hépatocellulaire, syndromes inflammatoires, dénutrition</p>	<p>Carence martiale : carence d'apport, troubles de l'absorption, saignements mineurs chroniques</p> <p>Imprégnations estrogéniques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- endogène (grossesse, thyrotoxicoses)</li> <li>- iatrogène (traitement anticonceptionnel, estrogénothérapie ménopause ou cancer de la prostate)</li> </ul>

Son dosage permet principalement d'obtenir la **capacité totale de fixation de la transferrine** (CTF). Elle est définie par la formule ci-dessous :

$$\text{CTF } (\mu\text{mol/l}) = \text{transferrine } (\text{g/l}) \times 25$$

1 g de transferrine fixe environ 25  $\mu\text{mol}$  de fer, ce qui correspond à 2 atomes de fer par molécule de transferrine à caractère fonctionnel. Les valeurs normales de la CTF sont de l'ordre de 40 à 80  $\mu\text{mol/l}$ .

**Le coefficient de saturation de la transferrine** (CST) est exprimé par la formule suivante :

$$\text{CST} = \frac{\text{Fer sérique } (\mu\text{mol/L})}{\text{CTF } (\mu\text{mol/L})} \times 100$$

Il informe sur le transport et la livraison du fer aux cellules utilisatrices et reflète donc le fer disponible pour l'érythropoïèse. Un CST bas signe un défaut de transport du fer vers la moelle osseuse.

En situation physiologique, les valeurs du taux (ou coefficient) de saturation en fer de la transferrine plasmatique sont de l'ordre de 20% à 40 %.

Une des limites du CST est qu'il est influencé par les variations du fer sérique et de celles de la transferrine (20).

### I.4.1.3. Ferritine

Il n'existe pas de cycle nyctéméral pour la ferritine mais les valeurs normales sont néanmoins variables en fonction de l'âge et du sexe.

Le fer ayant un fort pouvoir oxydatif, potentiellement dangereux pour les constituants cellulaires, la ferritine est avant tout un moyen de protéger la cellule.

Elle est composée d'une enveloppe protéique (apoferritine) de 24 sous-unités, de type H (heavy) et de type L (light), et d'une cavité centrale où vient se loger le fer ferrique. La proportion de ces sous-unités varie selon le tissu où l'on retrouve la ferritine (21). Une molécule de ferritine peut contenir jusqu'à 4500 atomes de fer (22).

La ferritine intra-érythrocytaire est un bon reflet des stocks, mais son dosage exige un sang fraîchement prélevé et une séparation des leucocytes, ce qui en limite l'usage en routine (19).

En pratique, seule la ferritine plasmatique, extracellulaire, est dosée. La concentration de ferritine dans le sang évolue parallèlement à celle de la ferritine tissulaire, en particulier hépatique, et est donc un bon reflet des réserves en fer de l'organisme directement mobilisables.

En pathologie, son taux est un bon reflet des surcharges tissulaires. Cependant on ne sait toujours pas si elle provient de cellules endommagées ou si elle est activement sécrétée par les cellules saines (23).

Les valeurs usuelles chez l'homme sont comprises entre 30 - 300 µg/L et entre 20 - 200 µg/L chez la femme.

Habituellement, 100 µg/l de ferritine sérique correspond approximativement à 1g de fer en réserve.

On peut noter, de façon simple et définitive, qu'une ferritinémie basse, inférieure à 15 µg/l est le signe d'une carence en fer quel que soit l'individu (19).

Tableau 3 : Etiologies des fluctuations de ferritinémie

<b>Ferritinémie diminuée</b>	<b>Ferritinémie augmentée</b>
Carence martiale	Augmentation de sa synthèse : syndromes inflammatoires, hémochromatoses idiopathiques, hémosidéroses post transfusionnelles  En cas de lyse cellulaire aiguë (hépatite, infarctus, hémolyse) ou chroniques (cirrhoses).

#### I.4.1.4. Récepteur soluble de la transferrine (RsTf)

Le RsTf est un marqueur du métabolisme du fer, identifié en 1999. Il ne faut pas le confondre avec le récepteur membranaire de la transferrine (RTf). Ce dernier est une glycoprotéine transmembranaire, ubiquitaire et particulièrement abondante à la surface des précurseurs érythrocytaires de la moelle osseuse. Les précurseurs médullaires de la lignée érythrocytaire contiennent plus de 75% des RTf exprimés de l'organisme.

Son domaine extracellulaire possède 2 sites de fixation pour la transferrine qui permet l'entrée du fer dans la cellule. Sa synthèse est directement régulée par les besoins cellulaires en fer.

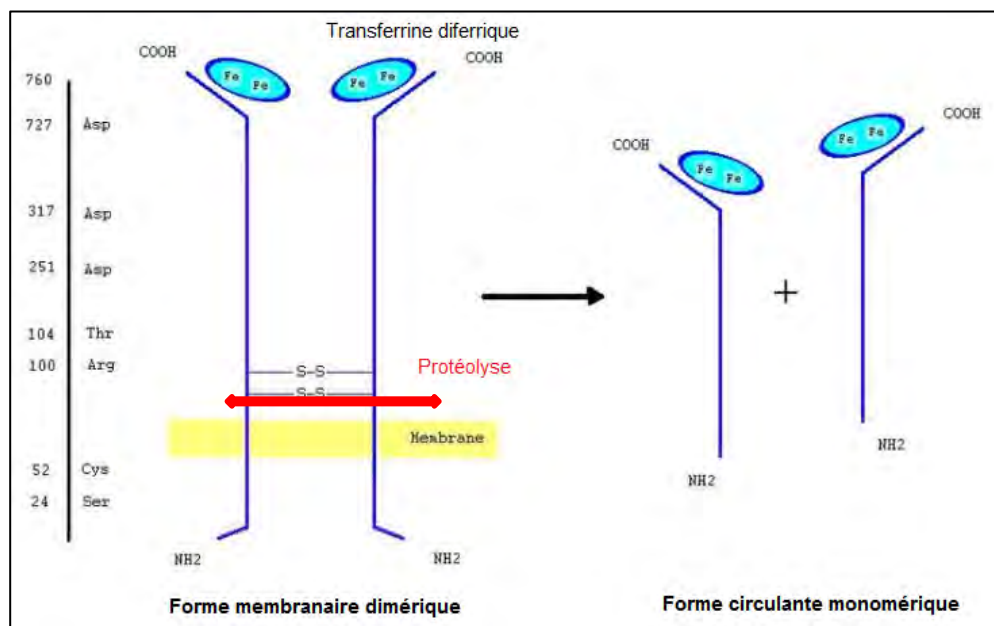


Figure 5 : Représentation d'un récepteur de la transferrine (24)

La forme actuellement dosée en pratique est la forme soluble du récepteur membranaire de la transferrine, directement obtenue par protéolyse du domaine extracellulaire C terminal de ce dernier : elle circule dans le plasma sous forme monomérique. Il a été montré que sa quantité était proportionnelle au taux du récepteur cellulaire (25). Son dosage est de plus en plus utilisé en pratique (26).

Sa synthèse est directement régulée par les besoins cellulaires en fer. Les taux circulants de RsTf dépendent donc directement de la quantité de récepteurs par cellule d'une part, et de la quantité de précurseurs érythrocytaires d'autre part.

Tableau 4 : Etiologies des fluctuations des taux de récepteurs solubles à la transferrine

<b>RsTf diminué</b>	<b>RsTf augmenté</b>
Faible activité érythropoïétique : aplasie médullaire, hypoplasie médullaire, IRC (diminution de synthèse en EPO)	Forte activité érythropoïétique : carence martiale, anémies régénératives, LLC, traitement par EPO (27)

L'avantage de ce marqueur est son indépendance vis-à-vis du statut inflammatoire. La variabilité intra-individuelle est faible.

Bien que la littérature générale suggère depuis plusieurs années qu'il présente un avantage dans la stratégie diagnostique d'une anémie, son dosage, plus récent, est cependant très peu retrouvé dans les recommandations actuelles.

L'augmentation du RsTf signe une carence tissulaire en fer fonctionnel. Chronologiquement, lors d'une spoliation sanguine, elle apparaît après la chute de la ferritine mais avant les modifications du VGM.

Il peut actuellement être utilisé dans d'autres domaines cliniques : en néphrologie, pour ajuster le traitement par EPO chez les insuffisants rénaux chroniques, ou dans la lutte anti-dopage, pour détecter les sportifs sous EPO.

La technique de dosage utilisée actuellement est un immunodosage. La principale difficulté reste l'absence de standardisation internationale qui entraîne une hétérogénéité des résultats ainsi que des valeurs de référence (28).

Pour rappel, un bon marqueur est une molécule qui peut être dosée à l'aide d'une technique actuellement accessible, standardisée, et à un moindre coût.

Au centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse, elles sont comprises entre 1,9 et 4,4 mg/L chez la femme, et entre 2,2 et 5 mg/L chez l'homme, avec le kit Roche®.

Enfin, depuis quelques années, différents ratios (RsTf/log ferritine et RsTf/ferritine) sont proposés pour augmenter la performance du dosage des RsTf seuls (29). Des chercheurs se sont notamment intéressés au ratio RsTf/log ferritine.

Des valeurs seuils de ces ratios ont été établies pour notamment faciliter le diagnostic de la carence martiale vraie en situation inflammatoire :

- ratio <1 : anémie inflammatoire,
- ratio >2 : anémie par carence martiale ou anémie mixte (20).

Un des avantages de ce ratio serait sa variation plus précoce que celle du RsTf seul (30).

## **I.5. Aspects pathologiques du métabolisme du fer**

Une perturbation du métabolisme du fer peut conduire à l'anémie via deux principaux mécanismes :

- par carence en fer en cas d'insuffisance d'apport alimentaire, augmentation des besoins ou exagération des pertes sanguines,
- par indisponibilité du fer pour l'érythropoïèse sous l'effet de cytokines inflammatoires.

Il existe aussi des situations mixtes où interviennent ces deux mécanismes (inflammatoire et ferriprive).

### **I.5.1. L'anémie ferriprive**

La carence martiale est définie par des stocks en fer tissulaire insuffisants. Il s'agit de la première cause d'anémie carencielle dans le monde, y compris dans les « pays développés », elle est responsable de près de 50% des anémies (31).

En effet, lorsque le déficit en fer ne permet plus de conserver un niveau d'érythropoïèse suffisant, l'anémie apparaît : elle est le stade ultime de la carence martiale.

Les symptômes cliniques de l'anémie par carence martiale sont ceux de l'anémie associés à des altérations plus spécifiques comme des troubles des phanères (peau sèche et rugueuse, alopecie, ongles fendillés, fragiles et concaves), une glossite (langue rouge décapillée, sensible) et parfois une dysphagie (3).

#### **I.5.1.1. Les étiologies**

Trois grands types d'étiologies sont donc retrouvés dans la population générale. Cette liste d'étiologies n'est pas exhaustive.

##### **▪ L'augmentation des pertes**

L'étiologie principale est le saignement chronique, représentant plus de 90% des situations de carence, avec notamment :

- Des saignements digestifs (à envisager en premier lieu chez l'homme) : provenant d'ulcères, varices œsophagiennes, gastrites hémorragiques, Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), tumeurs bénignes ou malignes,
- Des saignements gynécologiques : ménométrorragies, stérilets, fibromes, tumeurs bénignes ou malignes,

- Des dons du sang répétés ou prises de sang itératives.
- **La diminution des apports** : par un défaut réel d'apport (dénutrition) ou par l'existence d'une malabsorption (patients gastrectomisés (malabsorption duodénale), MICI, maladie cœliaque).
- **L'augmentation des besoins** : en cas de grossesse par exemple et de grossesses rapprochées.

### I.5.1.2. Physiopathologie et profil biologique

L'installation d'une anémie par carence martiale est progressive. La physiopathologie du métabolisme du fer permet de comprendre les différentes variations des paramètres dosables.

Une carence martiale vraie prolongée s'accompagne dans le temps de l'évolution de plusieurs marqueurs biologiques :

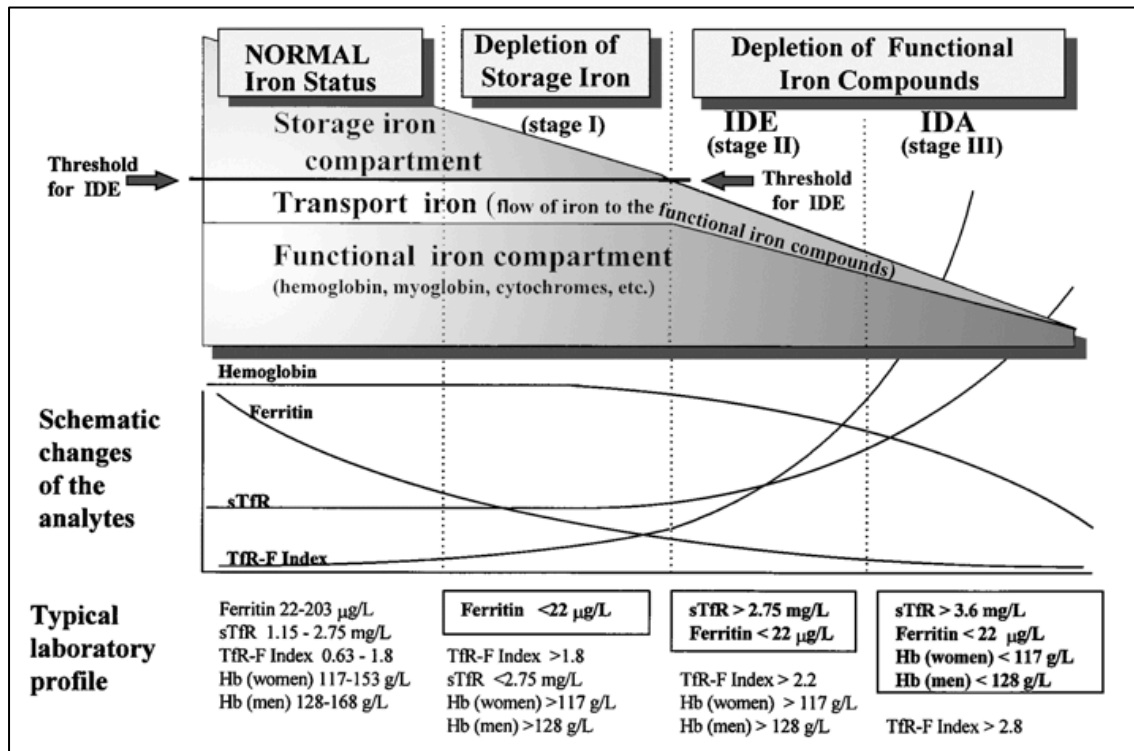
1. Premièrement, la diminution du taux de ferritine, conséquence de la diminution progressive des réserves en fer, qui permet de maintenir la synthèse de l'hème,
2. Puis des mécanismes compensatoires se mettent en place de façon plus ou moins concomitante, et selon la réponse hépatique à la sécrétion d'hepcidine :
  - **L'augmentation de la sécrétion de transferrine** pour augmenter le transport du fer aux compartiments fonctionnels, principalement représentés par la moelle osseuse.  
Cette augmentation associée progressivement à la diminution de la concentration de fer sérique se traduit par une **diminution du CST**.
  - **L'augmentation de la concentration de RsTf** : pour capter le plus possible le fer circulant et ainsi maintenir une activité érythropoïétique minimale, la synthèse des RTf est augmentée à la surface des précurseurs érythrocytaires. On observe donc, de manière proportionnelle, une augmentation de la concentration de RsTf.

D'un point de vue temporel, la carence martiale peut être distinguée en 3 stades successifs :

- Stade 1 : **Manque de réserves en fer**. Une diminution de l'absorption ou une perte de fer mène à un épuisement des réserves. L'érythropoïèse est encore conservée.
- Stade 2 : **Manque de fer fonctionnel**. L'apport insuffisant de fer aux précurseurs des érythrocytes diminue l'activité érythropoïétique. Ce n'est que grâce aux mécanismes

compensatoires cités précédemment qu'une quantité normale d'hémoglobine peut être conservée.

- **Stade 3 : Anémie.** Finalement la synthèse normale de l'hémoglobine n'est plus assurée. Il apparaît donc une anémie ferriprive, microcytaire.



IDE = Iron-deficient erythropoiesis, IDA = iron deficiency anemia, sTfR = Récepteur soluble de la transferrine, TfR-F Index = ratio sTfR/log ferritine

Figure 6 : Stades de la carence martiale (32), d'après Suominen P., Punnonen K., Rajamäki A. et Irjala K. (1998)

La correction de la carence martiale engendrera la correction de ces paramètres dans l'ordre exactement inverse.

Le bilan martial théorique d'une anémie ferriprive retrouve donc :

Tableau 5 : Bilan martial d'une anémie ferriprive

	Ferritine	Fer sérique	Transferrine	CST	RsTf	Ratio RstF/log ferritine
<b>Carence martiale absolue</b>	↓	↓	↑	↓↓↓	↑	↑



## **I.5.2. L'anémie inflammatoire**

L'anémie inflammatoire, encore appelée *anémie des maladies chroniques* (ACD), est le diagnostic différentiel d'une anémie ferriprive, appartenant toutes deux à la catégorie des anémies microcytaires arégénératives.

Elle se caractérise également par des perturbations du métabolisme du fer et de son homéostasie, avec une séquestration du fer par l'action de l'hepcidine.

L'inflammation représente la deuxième cause d'anémie après la carence martiale, et la première chez les patients hospitalisés (16).

Avant de devenir microcytaire, cette anémie est généralement normocytaire arégénérative.

### **I.5.2.1. Les étiologies**

Les causes principales d'anémie inflammatoire sont :

- les infections, aiguës ou chroniques,
- les cancers (hémopathies et tumeurs solides),
- les maladies auto- immunes,
- l'insuffisance rénale chronique. Parmi les causes de cet état inflammatoire chronique nous pouvons citer notamment la maladie rénale initiale (glomérulonéphrite, pyélonéphrite chronique, etc.), par la production de cytokines pro-inflammatoires. La dialyse peut également en être la cause, par la mise en contact du sang avec les matériaux non biologiques qui active le système du complément (33).

Comme le montre la figure ci-dessous, ces étiologies se retrouvent fréquemment en situation clinique.

Associated Diseases	Estimated Prevalence* percent
Infections (acute and chronic)	18–95 <sup>8-10</sup>
Viral infections, including human immunodeficiency virus infection	
Bacterial	
Parasitic	
Fungal	
Cancer†	30–77 <sup>9,12-14</sup>
Hematologic	
Solid tumor	
Autoimmune	8–71 <sup>5,9,15,16</sup>
Rheumatoid arthritis	
Systemic lupus erythematosus and connective-tissue diseases	
Vasculitis	
Sarcoidosis	
Inflammatory bowel disease	
Chronic rejection after solid-organ transplantation	8–70 <sup>17-19</sup>
Chronic kidney disease and inflammation	23–50 <sup>20-22</sup>

Figure 7 : Principales affections associées à l'anémie inflammatoire (20)

### I.5.2.2. Physiopathologie et profil biologique

Les mécanismes biologiques intervenant dans l'anémie inflammatoire sont de plus en plus étudiés mais ne sont toujours pas clairement connus et compris (34).

La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires est au centre de ces mécanismes.

Il est cependant possible de différencier 3 types de mécanismes participant à cette diminution du fer fonctionnel, ces derniers étant provoqués à la base par l'activation du système immunitaire (reconnaissance entre les lymphocytes T et les monocytes) due à un agent causal.

#### 1. Modification du métabolisme du fer

- **Médiée par l'IL-6** : cette cytokine induit une augmentation de la synthèse d'hepcidine (35) par le foie. Comme décrit précédemment, cette hormone induit une diminution du

fer et sa séquestration dans les macrophages et les entérocytes, aux dépens de la circulation. Le fer n'est donc plus disponible pour l'érythropoïèse.

- **Médiée par le TNF- $\alpha$**  : il augmente la phagocytose des érythrocytes sénescents par les macrophages. Le fer y reste donc stocké. Son recyclage (extériorisation dans la circulation sanguine) est alors impossible tant que l'hepcidine, synthétisée en grande quantité, dégrade la ferroportine à leurs surfaces.

Le manque de fer fonctionnel résultant de ce trouble de la distribution du fer, malgré des réserves pleines, est déterminant dans la pathogenèse de l'anémie inflammatoire.

## 2. Modification directe de l'érythropoïèse

- **Médiée par l'IL-1, le TNF- $\alpha$  et l'INF- $\gamma$**  : elles entraînent une induction d'apoptose des progéniteurs, une résistance à l'EPO au niveau des progéniteurs par compétition (16) et une altération de la formation et de l'activité de l'EPO.

## 3. Modification indirecte de l'érythropoïèse

- **Médiée par l'IL-1 et le TNF- $\alpha$**  : ces cytokines inhibent la production d'EPO au niveau du rein et donc inhibent l'érythropoïèse (16).

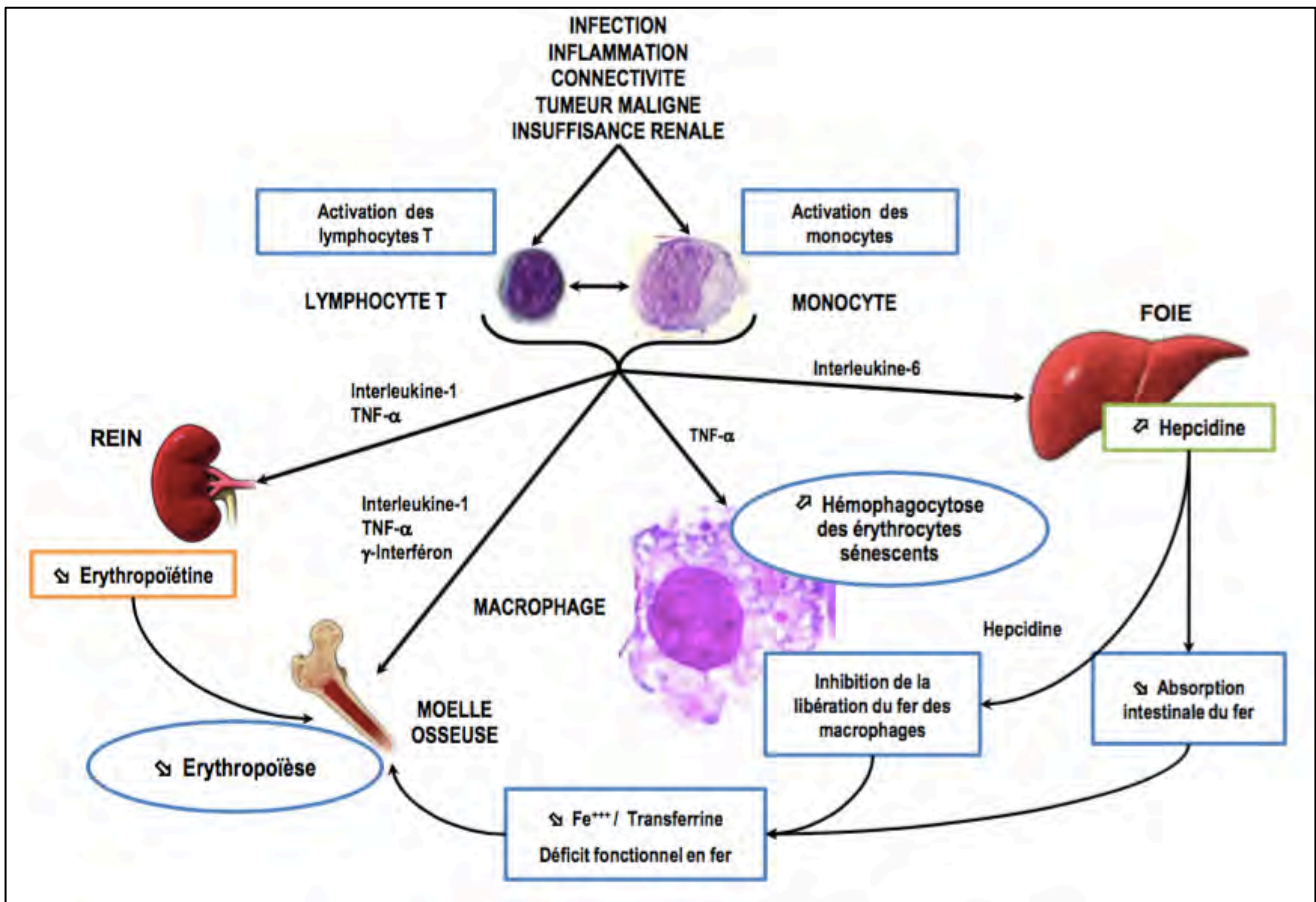


Figure 8 : Modifications du métabolisme du fer (5)

Le bilan martial théorique d'une anémie inflammatoire retrouve donc :

Tableau 6 : Bilan martial d'une anémie inflammatoire

	<b>Ferritine</b>	<b>Fer sérique</b>	<b>Transferrine</b>	<b>CST</b>	<b>RsTf</b>	<b>Ratio RstF/log ferritine</b>
<b>Carence martiale fonctionnelle</b>	N ou ↑	↓	↓	N ou ↓	N	↓

Il est important de préciser que la transferrine et la ferritine sont toutes deux des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. En situation d'inflammation, le foie va privilégier la synthèse de molécules ayant un rôle pour contrôler l'inflammation, au détriment de certaines autres.

En ce sens, leurs concentrations respectives sont modifiées indépendamment et sans relation avec les réserves hépatiques en fer (34) : la transferrine va être diminuée alors que la ferritine va voir sa synthèse augmenter.

Ceci entraîne donc une diminution du CST, mais moins importante qu'en cas d'anémie ferriprive où le taux de transferrine est augmenté.

D'autre part, le taux de RsTf est normal. Le fer étant séquestré dans les réserves et non disponible pour l'érythropoïèse, on pourrait penser que leur taux augmente. Mais en pratique, le besoin en EPO des précurseurs érythropoïétiques est directement réprimé par l'inflammation. En effet, l'action des cytokines pro-inflammatoires va exercer un rétrocontrôle négatif et empêcher une augmentation de la synthèse de ces RsTf.

Dans cette situation d'inflammation, il faut donc ajouter à ce bilan martial le dosage des marqueurs utilisés en pratique qui sont représentés par la protéine C réactive (CRP) (17) et/ou la vitesse de sédimentation (VS).

### I.5.3. L'anémie mixte

Lorsque les 2 types d'anémie que nous venons de détailler précédemment coexistent chez un même patient, nous parlons d'anémie mixte. En effet, en situation inflammatoire le défaut d'apport de fer lié à sa séquestration (carence martiale « fonctionnelle » ou érythropoïèse déficiente en fer) peut coexister avec une véritable diminution des réserves en fer (carence martiale vraie).

Il s'agit certainement d'une des anémies les plus difficiles à diagnostiquer compte tenu du panel de marqueurs biologiques disponibles à l'heure actuelle et du manque de standardisation de son diagnostic. Il existe un véritable enjeu thérapeutique au diagnostic de cette carence martiale en présence d'inflammation, puisque que le traitement martial y est indiqué (36). Sa physiopathologie est présentée en figure 9.

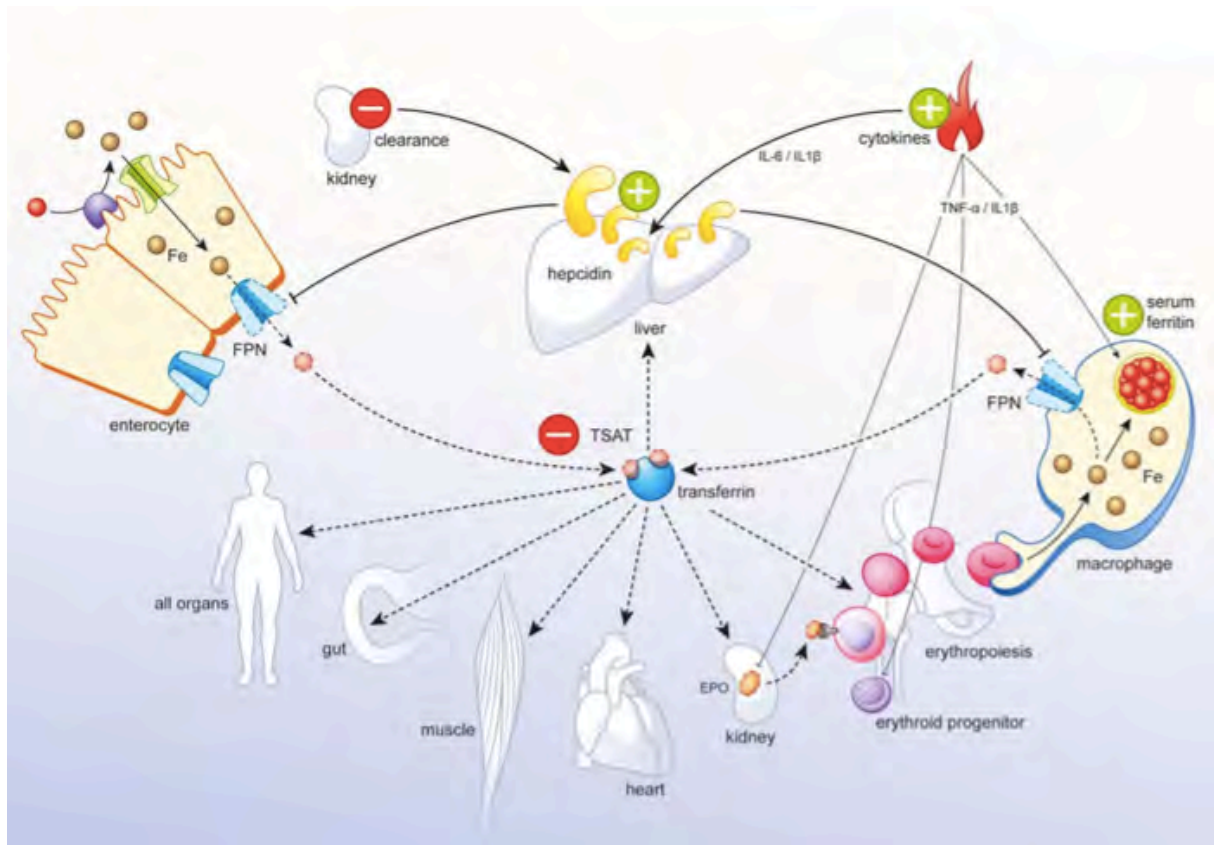


Figure 9 : Physiopathologie d'une carence martiale en présence d'inflammation chronique (37)

Un rapport établi par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2011 propose le tableau suivant, permettant de mieux distinguer ces 3 anémies d'un point de vue biologique.

Tableau 7 : Variations des marqueurs du métabolisme du fer dans les différents types d'anémie (17)

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
Paramètres hématologiques			
Hb	↓↓	↓	↓
VGM	↓↓	→ ou ↓modérément	↓
CCMH	↓	↓ ou →	↓ ou →
Réticulocytes	→	→	→
Marqueurs du bilan du fer			
Fer sérique	↓	↓	↓
Transferrine	↑	↓ ou →	↓ ou → ou ↑
CST	↓↓↓	↓	↓↓
Ferritine	↓	↑ ou →	↓ ou → ou ↑
RsTf	↑	→	↑
Ratio RsTf/log ferritine	↑>2	↓<1	↑>2
Marqueurs inflammatoires	→	↑	↑

CCMH : contenu corpusculaire moyen en hémoglobine ; CST : coefficient de saturation de la transferrine ; Hb : hémoglobine ; RsTf : récepteurs solubles de la transferrine ; VGM : volume globulaire moyen.

Ce tableau illustre le fait qu'en situation inflammatoire, le bilan martial usuel (ferritinémie et CST) est souvent insuffisant pour détecter cette carence martiale absolue.

En effet, les anomalies biologiques attendues dans la situation de carence martiale peuvent être dissimulées par les effets spécifiques et parfois contraires de l'inflammation :

- La diminution de la ferritine est contrée par l'augmentation de sa synthèse comme protéine de l'inflammation,
- L'augmentation de la transferrine peut être atténuée de par sa synthèse diminuée en cas d'inflammation active.

Le RsTf ainsi que son ratio semblent être des marqueurs actuellement intéressants pour repérer cette carence martiale absolue, en présence d'inflammation.

Dans ce contexte de difficulté diagnostique, des marqueurs supplémentaires sont attendus dans les années à venir. Le dosage de l'hepcidine pourrait faire partie du futur bilan martial et être un marqueur fiable de la présence d'une anémie inflammatoire.

Les données en clinique humaine sont encore peu nombreuses et contradictoires. Pour exemple, Theurl et al. ont retrouvé des taux indétectables d'hepcidine chez un patient ayant une anémie mixte (38). A contrario, dans une étude prospective observationnelle, la valeur de l'hepcidine a été indicative : chez des patients de réanimation (inflammatoires) ayant une carence martiale associée, des valeurs d'hepcidine normales ou basses ont été retrouvées. Les auteurs ont montré, à l'aide de courbes ROC (receiver operating characteristic), qu'une



valeur d'hepcidine < 130 g/L était indicative d'une carence martiale en présence d'inflammation avec une relativement bonne spécificité de 85 % (39).

Ces données ne sont pas à extrapoler directement à tous les patients et toutes les situations cliniques, mais elles ont le mérite de montrer l'intérêt du dosage de l'hepcidine.

Paramètre sanguin	Carence martiale vraie	Anémie inflammatoire	Carence martiale + inflammation
Ferritine	↘	↗	→ ou ↗
Saturation de la Transferrine (Tfsat)	↘	→ ou ↘	→ ou ↘
Récepteur soluble de la Transferrine (sTfR)	↗	→ ou ↘	↗
Protéine C-réactive (CRP)	→	↗	↗
Hepcidine attendue	↘	↗	→ ou ↘

Figure 10 : Modification des paramètres biologiques sanguins en fonction de la nature de l'anémie (40)

Cette figure montre que l'hepcidine, dont l'expression est réprimée par la carence en fer et stimulée par l'inflammation, se situe à un niveau intermédiaire dans le contexte mixte de l'anémie ferriprive associée aux maladies inflammatoires chroniques.

La principale limite reste à l'heure actuelle le défaut de standardisation. Plusieurs méthodes de dosage de l'hepcidine existent, elles ont une bonne reproductibilité mais les valeurs absolues varient considérablement d'une méthode à l'autre (41). Pour ces raisons, ce marqueur n'est donc pas encore utilisé en routine.

Malgré ces différents éléments, il convient toutefois de rappeler que l'interprétation des marqueurs du statut martial :

- doit toujours se faire parallèlement à celle de l'hémogramme,
- doit impérativement tenir compte du contexte clinique de chaque patient (pertes sanguines, inflammation chronique),
- doit faire rechercher d'autres étiologies d'anémies carentielles, comme la carence en vitamine B12 ou en folates.

## **I.5.4. Traitement de ces anémies**

Le traitement de ces anémies est avant tout étiologique.

Le traitement de l'anémie ferriprive consiste donc à déterminer et traiter la cause du déficit martial. En fonction de cette dernière, le clinicien sera cependant amené à substituer cette carence martiale par prescription de fer et à suivre la correction de l'anémie.

Le traitement de l'anémie inflammatoire reste le traitement de la pathologie ayant causé l'inflammation. Les réserves martiales étant abondantes dans ce type d'anémie, le fer oral ou IV n'est pas recommandé.

Comme dit précédemment, le traitement de l'anémie mixte n'aura lieu qu'une fois la carence martiale absolue identifiée.

Enfin, pour ces 3 types d'anémies, en cas d'hémoglobinémie < 8 g/dL ou en cas d'instabilité hémodynamique, qui représentent des critères d'urgence, une transfusion de culots globulaires doit bien sûr être envisagée. Nous la détaillerons dans le I.5.4.3.

### **I.5.4.1. Supplémentation martiale par voie orale**

Le traitement substitutif consiste à apporter des sels ferreux, mieux absorbés que les sels ferriques.

Lors d'une anémie avec carence martiale absolue, la supplémentation en fer se fait préférentiellement par voie orale, notamment pour son caractère non invasif, ainsi que pour son prix nettement moins coûteux qu'un traitement par voie IV.

Le fer per os est indiqué en cas de traitement curatif et/ou préventif de l'anémie par carence martiale dans différentes populations (adulte, femme enceinte, enfant, nourrisson) (42).

Le fer oral présente 2 inconvénients, pouvant limiter son utilisation :

- L'absorption intestinale du fer, comme tout fer alimentaire, est médiocre (10 à 20%). Il est préférable de l'administrer à jeun (une heure avant le repas).

Cette absorption est d'autant plus médiocre lorsque le fer est utilisé en présence d'anémies mixtes. Comme cité précédemment, la surproduction d'hepcidine lors de la réaction inflammatoire augmente sa séquestration au niveau de l'entérocyte (43).

- Le deuxième point important est la fréquence d'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du TARDYFERON®



répertorie de façon « fréquente » des diarrhées, de la constipation ou encore des douleurs abdominales, pouvant être responsables d'une mauvaise observance par le patient.

En pratique, la quantité nécessaire de fer oral pour augmenter le taux d'hémoglobine de 1g/dl est autour de 200mg (pour un adulte de 65kg), et de 700mg si l'on veut corriger les réserves (qui correspondent à 2 à 3 g/dL d'hémoglobinémie).

Cela représente 20 à 70 jours de traitement, en rappelant que l'absorption intestinale est limitée à 10-15mg/j lors de prises quotidiennes, même si les doses ingérées sont importantes (44).

Cette durée de traitement peut donc être très longue, surtout en cas d'anémie profonde.

#### **I.5.4.2. Supplémentation martiale par voie intraveineuse (IV)**

La voie IV permet l'apport de doses nettement plus élevées, sans limitation liée à l'absorption. C'est pourquoi elle trouve son intérêt lorsque la supplémentation doit être rapide (contexte peropératoire), ou que l'anémie est sévère et mal tolérée.

Par comparaison avec la voie orale, toutes les spécialités de fer IV sont à base de sels ferriques.

Il existe actuellement 3 types distincts de fer IV disponibles sur le marché français :

- Complexe d'hydroxyde ferrique et de saccharose :
  - **VENOFER<sup>®</sup>**

Et ses similaires : Fer MYLAN<sup>®</sup>, Fer SANDOZ<sup>®</sup>, Fer ARROW<sup>®</sup>, Fer PANPHARMA<sup>®</sup>.

Ces médicaments sont en effet appelés « similaires », sur proposition de la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), qui ont reconnu que ces nouvelles molécules ne pouvaient être soumises, ni à la juridiction des génériques du fait de leurs structures moléculaires différentes, ni à celle des biosimilaires du fait de leur origine non biologique (45),(46). Pour rappel, un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui a les mêmes propriétés physico-chimiques, biologiques, et la même efficacité et sécurité qu'un médicament biologique de référence, déjà autorisé en Europe.

- Complexe d'hydroxide ferrique et de carboxymaltose :
  - **FERINJECT<sup>®</sup>**

- Complexe d'hydroxyde ferrique et de polymaltose :
  - **MONOVER®**

Ces 2 dernières familles représentent les fers de « nouvelle génération ».

#### I.5.4.2.1. Législation

Les spécialités de fers IV ont causé plusieurs cas de chocs anaphylactiques parfois fatals. Cet effet indésirable a d'ailleurs provoqué le retrait en octobre 2015 du marché français du seul représentant des fers dextrans : FERRISAT®. Le risque d'anaphylaxie fatale a été évalué dans une étude à 0,6% pour le FERRISAT® contre 0.002% avec les autres fers IV (47).

Dans un très large échantillon de plus de 688000 patients traités par fer IV, les chercheurs ont mesuré le risque de réactions anaphylactiques pour une dose cumulée de 1000mg sur 12 semaines reçue par chaque patient. Les résultats ont montré que les fers dextrans étaient associés à un risque élevé d'anaphylaxie (82/100000 patients), alors que les fers sucroses étaient eux associés à un risque beaucoup plus faible (21/100000 patients) (48). Il est à noter que cette étude a par ailleurs montré que tous ces fers ont encore moins de réactions allergiques décrites après la première injection.

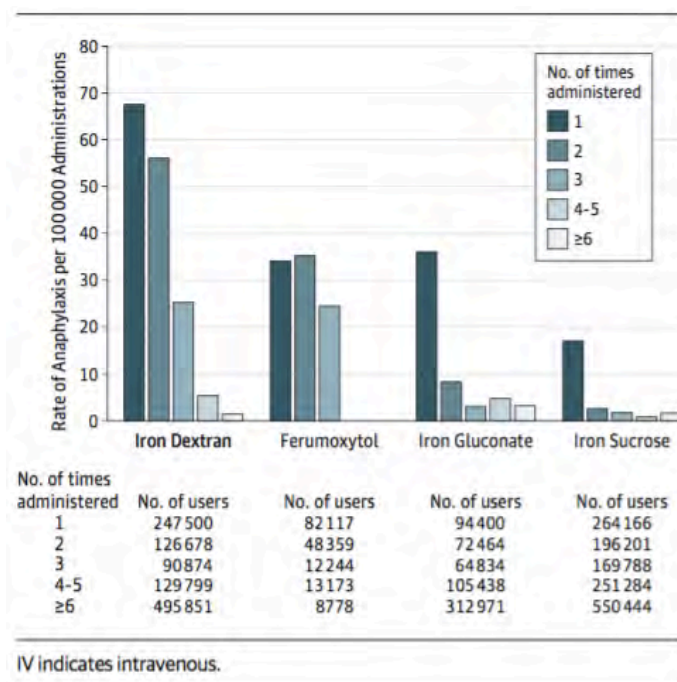


Figure 11 : Taux de choc anaphylactique sous Fer IV (48)

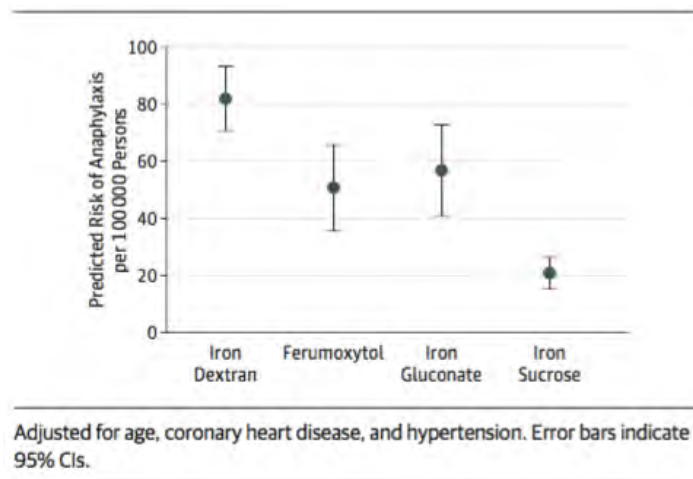


Figure 12 : Risque de choc anaphylactique pour des doses cumulées de 1000mg de fer IV (48)

Son autorisation de mise sur le marché (AMM) datant de l'année 2010, les données concernant les effets indésirables du carboxymaltose ferrique sont moins nombreuses. Les premières études montraient un taux de réaction allergique très faible (1,1 % de rash cutané ou réactions au point d'injection), avec aucun cas d'allergie grave (sur 1968 patients traités) (49). Il en va de même pour le fer polymaltose.

Des données de pharmacovigilance ont été analysées dans le rapport de l'EMA de Septembre 2013 (50). Ce dernier faisait état d'un risque d'hypersensibilité dans 0,06% des cas pour le fer carboxymaltose, contre 0,002% pour le fer saccharose. Il convient de rappeler que ces comparaisons de fréquence sont issues de données de notifications de pharmacovigilance, à considérer avec précaution.

Ce risque théorique d'anaphylaxie a donc conduit l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et l'EMA à demander début 2014 que la prescription, la dispensation et l'administration de ces médicaments soient obligatoirement réalisées « au sein des établissements de santé, en présence d'un personnel formé et des moyens nécessaires pour assurer une réanimation en cas de réaction allergique grave » (cf annexe 3).

Ces spécialités à base de fer sont donc soumises à prescription hospitalière et sont depuis réservées à l'usage hospitalier<sup>1</sup>. Ceci a donc nécessité la programmation d'hospitalisations de jour afin de pouvoir les administrer.

<sup>1</sup> Code la santé publique – Article R. 5143-5-2

Plus récemment, le 28 Février 2017, le statut règlementaire des spécialités pharmaceutiques classées en réserve hospitalière (RH), et notamment celui du fer injectable, a évolué.

En effet, un décret publié au Journal Officiel (JO), en application de l'article 79 de la loi n°2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale (LFSS), permet désormais à certains médicaments de la RH d'être administrés dans le cadre d'une prise en charge en « environnement hospitalier », sans admission formelle du patient dans une unité d'hospitalisation. La seule administration de ces médicaments ne doit donc plus générer la production de groupe homogène de séjours (GHS).

Un des objectifs de ce changement des modalités de financement est notamment de sécuriser la valorisation de cette administration qui pourrait ne plus l'être sans cette évolution.

Un nouveau forfait intitulé « AP2 », a donc été créé pour ces médicaments. Il comprend le cout moyen du médicament ainsi que les frais de son administration et de sa surveillance par une équipe de professionnels médicaux. Pour le fer injectable, ce forfait a été valorisé à 40€, basé sur le prix du Venofer®.

Ce forfait est donc actuellement déficitaire si on utilise le Ferinject®, pourtant plus adapté à une recharge en fer complète sur une seule journée.

Sur 2018, aucun forfait AP2 n'a été déclaré sur tous les services du CHU de Toulouse. Après révision de cette circulaire frontière, le forfait a été revalorisé à hauteur de 71,50€ au 1<sup>er</sup> mars 2019. Pour l'heure, les modalités de mise en œuvre pratique de ces forfaits étant complexes, ils ne sont toujours pas appliqués.

#### **I.5.4.2.2. Principales caractéristiques**

##### **I.5.4.2.2.1. Caractéristiques générales**

Les principales caractéristiques des fers IV sont répertoriées dans le tableau ci-dessous, afin de pouvoir les comparer de façon plus aisée.

Tableau 8 : Caractéristiques des fers IV

Substance active	Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose					Carboxymaltose ferrique	Complexe d'hydroxyde ferrique et de polymaltose
Nom déposé	VENOFER®	Fer MYLAN®	Fer SANDOZ®	Fer ARROW®	Fer PANPHARMA®	FERINJECT®	MONOVER®
Laboratoire	Vifor	Mylan	Sandoz	Arrow	Panpharma	Vifor	Aguettant
Teneur en fer	Ampoules 5 mL = 100 mg					Flacons 2 mL = 100 mg et 10 mL = 500 mg	Flacons 1 mL = 100 mg 2 mL = 200 mg 5 mL = 500 mg et 10 mL = 1000 mg
Dates d'AMM	1998	2008	2008	2010	2011	2010	2016
Indications	<p>1. Traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale, lorsqu'un traitement par fer oral s'est révélé inefficace ou mal toléré.</p> <p>2. Situation préopératoire : chez les malades inclus dans un programme de don de sang autologue en association avec les ASE, à condition qu'ils aient une anémie modérée (Hb entre 9 et 11 g/dL) et une ferritinémie initiale &lt;150 µg/L.</p> <p>3. Traitement des anémies aiguës en postopératoire immédiat chez les malades ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale.</p> <p>4. Traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.</p>					<p>Traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées.</p>	<p>1. Lorsque les préparations orales de fer sont inefficaces ou ne peuvent pas être utilisées.</p> <p>2. Lorsqu'il existe un besoin clinique de restaurer rapidement les réserves en fer.</p>
Dose maximale	300mg/injection (48h entre chaque injection)					1000mg/injection (jamais plus de 1000mg par semaine)	2000mg/injection (jamais plus de 20mg/kg par semaine)

<b>Modalités d'administration</b>	- Perfusion IV lente (après dilution avec une solution de NaCl, sans dépasser la concentration de 1 mg/mL) : 3,5 mL/min soit 300 mg en 1h30	- Injection IVD (jusqu'à 15 mg/kg) 200 à 500mg = 6 min 500 à 1000mg = 15 min  - Perfusion IV (après dilution avec une solution de NaCl, sans dépasser la concentration de 2 mg/mL)	- Injection IVD : 500mg jusqu'à 3 fois par semaine  - Perfusion IV (jusqu'à 20 mg/kg) (après dilution avec maximum 500 mL d'une solution de NaCl) ≤ 1000mg = 15 min > 1000mg = 30 min
<b>Principaux effets indésirables</b>	Troubles cardiovasculaires, troubles digestifs, dysgueusie, Hypersensibilité	Nausées, céphalées, HTA, troubles cutanés, hypophosphatémie, Hypersensibilité	Nausées Réactions au site d'injection

*mg : milligrammes, mL : millilitre, min : minutes, h : heure, g : gramme, µg : microgramme, L : litre, kg : kilogramme, €: euros, IV : intraveineuse, IVD : intraveineuse directe, NaCl : chlorure de sodium*

### I.5.4.2.2.2. Calcul de la posologie

Le calcul de la posologie à administrer est complexe. Cette posologie est déterminée en fonction du taux d'hémoglobine et du poids corporel, adaptée individuellement en tenant compte du déficit en fer total. Elle devrait être calculée selon la formule de Ganzoni<sup>2</sup> :

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

(Hb : hémoglobinémie)

Pour exemple : un patient pesant 60kg, a une hémoglobinémie dosée à 11 g/dL. La dose de fer à administrer pourra donc être calculée comme suit :

$$\begin{aligned} \text{Dose de fer à administrer (mg)} &= (60 \times (14-11)) \times 2,4 + 500 \\ &= 932 \end{aligned}$$

En pratique, pour les fers saccharose, la posologie recommandée chez l'adulte est généralement de 100 à 300 mg par injection, 1 à 3 fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection. Le laboratoire Vifor, commercialisant le Venofer®, ne nous a pas indiqué de justification pharmacodynamique ou pharmacocinétique expliquant cet intervalle. Il s'agit du délai ayant été utilisé dans les études cliniques avant mise sur le marché.

Pour le Ferinject® et le Monover®, des tableaux sont proposés dans le RCP afin de simplifier le calcul et de déterminer les besoins en fer.

**Étape 1 : Détermination des besoins en fer**

Les besoins individuels en fer à compléter avec Ferinject sont déterminés à partir du poids corporel et du taux d'hémoglobine (Hb) du patient. Se reporter au Tableau 1 pour déterminer les besoins en fer :

Tableau 1 : Détermination des besoins en fer

Hb		Poids corporel du patient		
g/dl	mmol/l	inférieur à 35 kg	de 35 kg à < 70 kg	70 kg et plus
< 10	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg
de 10 à < 14	de 6,2 à < 8,7	500 mg	1000 mg	1500 mg
≥ 14	≥ 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

La carence martiale doit être confirmée par des examens biologiques, comme indiqué à la rubrique Indications.

Figure 13: Besoins en fer à compléter avec Ferinject® (51)

<sup>2</sup> \* <35 kg de poids corporel : Hb cible = 13 g/dL et réserves de fer = 15 mg/kg de poids corporel

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

\*\* facteur 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 1000 x 10 (contenu de l'Hb en fer = 0,34% ; volume sanguin = 7% du poids corporel ; facteur 1000 = conversion de g en mg ; facteur 10 = conversion de L en dL)

2. Tableau simplifié

Besoin en fer

Hb (g/dL)	Patient ayant un poids corporel compris entre 50 et < 70 kg	Patient ayant un poids corporel ≥ 70 kg
≥ 10	1000 mg	1500 mg
< 10	1500 mg	2000 mg

L'effet du traitement doit être surveillé par des analyses biologiques. Pour atteindre le taux d'Hb cible, la dose totale de fer peut nécessiter un ajustement.

Figure 14 : Besoins en fer à supplémenter avec Monover® (52)

La posologie obtenue grâce aux tableaux ci-dessus doit ensuite être adaptée, pour ne jamais dépasser :

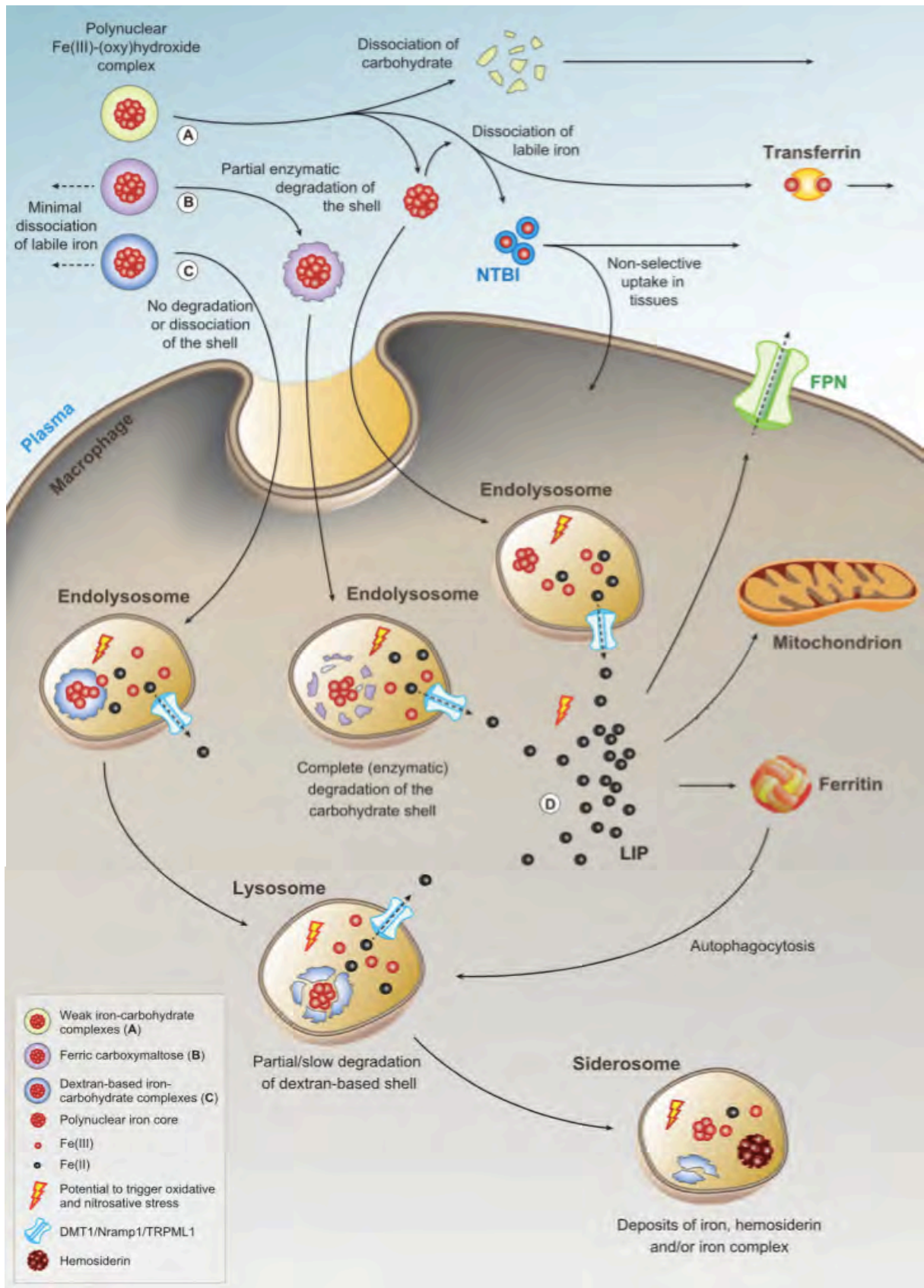
- Pour le Ferinject® : 15 mg de fer/kg de poids corporel (pour injection intraveineuse directe) ou 20 mg de fer/kg de poids corporel (pour perfusion intraveineuse) et 1000 mg de fer par injection
- Pour le Monover® : 500 mg jusqu'à trois fois par semaine (pour injection intraveineuse directe) ou 20 mg de fer/kg de poids corporel (pour perfusion intraveineuse).

#### **I.5.4.2.2.3. Pharmacodynamie/Pharmacocinétique**

Les préparations de fer intraveineuses sont des complexes fer-glucides. Elles se composent d'un noyau comprenant plusieurs atomes de fer (sous forme d'hydroxyde ferrique), entouré d'un ligand glucidique protecteur. C'est le type de ligand glucidique qui les différencie : Venofer® ligand saccharose, Ferinject® ligand carboxymaltose et Monover® ligand isomaltose. Ces médicaments peuvent être considérés comme des prodrogues : le fer doit être libéré de l'enveloppe glucidique pour être disponible sur son site d'action.

À l'heure actuelle, la pharmacodynamie et la cinétique de stockage et de libération du fer de ces complexes de fer intraveineux restent floues même si les principaux mécanismes sont décrits (53). La figure ci-dessous les illustre.





NTBI = non-transferrin-bound iron

Figure 15 : Représentation du métabolisme des complexes fer-glucides dans le macrophage (54)

Après administration IV, les cibles du complexe sont essentiellement représentées par les cellules du système réticulo-endothélial (regroupant les monocytes et macrophages) au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse (51).

A ce niveau, avant d'entrer dans la cellule cible, le fer peut être complètement dissocié de son ligand glucidique ou non :

- Fers dextrans : le complexe reste intact : il est directement endocyté par le macrophage,
- Venofer® : le complexe est complètement dissocié avant l'endocytose. La partie glucidique est éliminée au niveau rénal alors que le noyau de fer « relargue » quelques molécules de fer directement captées par la transferrine. Le reste du noyau est endocyté,
- Ferinject® : le complexe n'est pas dissocié : l' $\alpha$ -amylase dégrade partiellement la coque de maltose avant l'endocytose.

Après endocytose, les complexes et/ou noyau de fer sont dégradés : les noyaux de fer thermodynamiquement très stables peuvent prendre de longues périodes pour se décomposer dans les macrophages.

Le fer labile est libéré dans le cytosol via la protéine DMT1. Il peut alors :

- Être délivré aux mitochondries,
- Être exporté du macrophage vers la circulation sanguine via la ferroportine, et ainsi être transporté par la transferrine vers le foie, la moelle osseuse et d'autres tissus,
- Être stocké sous forme de ferritine.

#### **I.5.4.2.3. Avantages des fers nouvelle génération par rapport aux fers saccharose**

Deux avantages sont observés avec les fers nouvelle génération :

- **La durée d'injection IV** est nettement plus courte,
- **La dose injectable maximale** par injection/perfusion est plus importante.

Le fer carboxymaltose a un poids moléculaire élevé et une structure homogène. Avant endocytose, la quantité de fer relarguée dans la circulation sanguine est minime. Il y a donc un faible potentiel de saturation de la transferrine et une faible toxicité. Ceci permet une administration rapide de fortes doses.

Le fer saccharose, au contraire, est rapidement dissocié pour libérer de plus grandes quantités de fer libre dans le sang. Ce fer va saturer la transferrine plus rapidement, pouvant entraîner une forte toxicité. Les doses maximales sont donc plus faibles et les temps d'injection plus longs.

Pour exemples :

- Une dose de 300 mg carboxymaltose ferrique peut être administrée en IV directe (d'une durée de 3 minutes), alors que l'administration de la même dose sous forme de fer saccharose nécessite une perfusion IV d'au moins 1h et 30 minutes.
- La dose maximale de fer saccharose que l'on peut administrer en une fois est de 300 mg (perfusion de 1h30min), de 1000 mg (injection directe en 15 min) pour le fer carboxymaltose et de 2000 mg (perfusion de 30 min) avec le fer isomaltose. On mesure bien ici que le traitement par fer IV permet d'apporter en une fois des doses de fer équivalentes à 4 mois de traitement per os.

Quoiqu'il en soit, il convient de préciser que, selon l'avis de la Commission de Transparence de la HAS, le Ferinject® et le Monover® n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à Venofer® et aux autres spécialités de fers saccharose, dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées (55),(56).

### **I.5.4.3. La transfusion**

Elle permet d'augmenter rapidement, mais de façon transitoire, le taux d'hémoglobine. C'est pour cette raison qu'elle trouve sa place dans la prise en charge d'une anémie profonde, mal tolérée, ou d'une anémie peropératoire due aux pertes sanguines.

Un concentré globulaire augmente le taux d'hémoglobine de 0,7 à 1 g/dL et apporte environ 200 mg de fer (57).

La nécessité de transfuser repose théoriquement sur le besoin d'augmenter le transport artériel de l'O<sub>2</sub> aux tissus, défini par la formule suivante :

$$\dot{T}aO_2 = \dot{Q} \times CaO_2 \approx \dot{Q} \times SaO_2 \times [Hb] \times 1,39$$

*TaO<sub>2</sub> est de l'ordre de 5 mlO<sub>2</sub>/kg/min chez l'homme anesthésié,*

*CaO<sub>2</sub> représente la concentration en oxygène des artères,*

*Q représente le débit cardiaque*

*SaO<sub>2</sub> représente la saturation en oxygène*

*[Hb] représente la concentration en hémoglobine*

En pratique, la notion de seuil transfusionnel correspond à la valeur de la concentration d'hémoglobine en dessous de laquelle il est recommandé de ne pas descendre.

Elle a ses limites car d'autres facteurs doivent être pris en compte (58) :

- la cinétique du saignement ;
- le degré de correction de la volémie ;
- la tolérance clinique de l'anémie (signes d'insuffisance coronarienne, d'insuffisance cardiaque, tachycardie, hypotension, dyspnée, confusion mentale, etc.).

Même si la place et les conséquences de la transfusion sanguine sont de plus en plus controversées ces dernières années, elle reste un traitement très fréquent et indispensable dans certains cas. En chirurgie digestive, le taux de patients transfusés au cours de l'exérèse d'un cancer colorectal a déjà été évalué à plus de 50% (59).

L'HAS a cependant émis des recommandations de bonne pratique en 2014 concernant la transfusion dans différents domaines dont celui intitulé « Anesthésie, Réanimation, Chirurgie, Urgences ».

Différentes valeurs seuil y sont définies :

<b>B</b>	Les seuils transfusionnels suivants d'hémoglobine au cours de la période périopératoire sont recommandés : <ul style="list-style-type: none"><li>• 7 g/dl chez les personnes sans antécédents particuliers ;</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 10 g/dl chez les personnes ne tolérant pas cliniquement les concentrations d'hémoglobine inférieures ou atteintes d'insuffisance coronarienne aiguë ou d'insuffisance cardiaque avérée ou bêta-bloquées.</li></ul>
<b>AE</b>	Il est recommandé, au cours de la période périopératoire, de privilégier un seuil transfusionnel de 8-9 g/dl chez les personnes ayant des antécédents cardio-vasculaires.

Figure 16 : Les seuils transfusionnels en anesthésie (58)

L'hémoglobinémie cible en cas d'hémorragie au bloc opératoire est comprise entre 7 et 9 g/dL.

Au bloc opératoire, l'hémorragie est le plus souvent progressive. Sa prise en charge doit être monitorée et la transfusion de produits sanguins labiles décidée sur la base de critères cliniques et biologiques.

Les recommandations récentes de la Société européenne d'anesthésiologie (ESA) sont elles aussi en faveur d'une stratégie de transfusion plutôt restrictive (60). Elles préconisent une stratégie transfusionnelle pour maintenir un taux d'hémoglobine entre 7 et 9 g/dL en cas de saignement actif.

Bien que la transfusion soit un traitement rapidement efficace de l'anémie, elle expose à de nombreuses complications :

- Le risque de surcharge :
  - 1) L'œdème aiguë du poumon, qui est la plus fréquente des complications (incidence de 1%), retrouvé principalement chez des patients âgés ou porteurs d'une défaillance rénale ou cardiaque,
  - 2) L'hémosidérose (hémochromatose post-transfusionnelle) retrouvée chez les patients polytransfusés avec un risque à partir de 20 culots globulaires par an, principalement dans les pathologies hématologiques.
- Le risque immunologique :
  - 1) L'hémolyse aiguë, complication rare rencontrée lorsque les procédures transfusionnelles ne sont pas respectées et faisant intervenir des anticorps réguliers ou irréguliers,
  - 2) Le TRALI (transfusion related acute lung injury) qui correspond à un syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnel et la réaction du greffon contre l'hôte, rare mais fatale dans 90% des cas, rencontrée chez des patients fortement immunodéprimés de façon innée ou acquise.
- Le risque infectieux : le risque viral (VIH, VHB, VHC) est aujourd'hui limité grâce aux mesures de sécurité transfusionnelle, mais le risque bactérien persiste et constitue un accident fréquent et potentiellement grave (61).

Dans le domaine de la chirurgie en particulier, plusieurs chercheurs ont observé les conséquences de la transfusion.

En 2005, la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), dans des recommandations sur les soins périopératoires, mentionne, sur la base de plusieurs études, que la transfusion sanguine n'augmente pas la mortalité postopératoire en chirurgie colorectale mais constitue un risque indépendant de complications infectieuses postopératoires (62).

En 2011, une étude sur 10 000 patients bénéficiant d'une chirurgie majeure non cardiaque (63) a montré que la transfusion était un facteur de risque de morbi-mortalité post-opératoire, avec par exemple plus de complications pulmonaires, de sepsis ou encore de troubles thromboemboliques.



Outcome	Transfusion Group, Outcome Rate (%)	No Transfusion Group, Outcome Rate (%)	Unadj OR Txf vs. No Txf (95% CI)	Adj OR Txf vs. No Txf (95% CI)	Adj OR Txf vs. No Txf (PS Method) (95% CI)
Mortality	6.44	4.26	1.55 (1.24, 1.90)	1.29 (1.03, 1.62)	1.21 (0.96, 1.52)
Cardiac complications	2.08	1.40	1.50 (1.06, 2.12)	1.40 (0.97, 2.03)	1.31 (0.88, 1.95)
Pulmonary complications	12.6	6.03	2.24 (1.92, 2.63)	1.76 (1.48, 2.09)	1.75 (1.47, 2.08)
Renal complications	2.69	1.85	1.46 (1.08, 1.99)	1.32 (0.93, 1.88)	1.29 (0.91, 1.84)
CNS complications	0.69	0.58	1.20 (0.67, 2.15)	0.84 (0.43, 1.64)	0.68 (0.34, 1.38)
Sepsis complications	16.4	9.81	1.81 (1.58, 2.07)	1.43 (1.21, 1.68)	1.46 (1.24, 1.72)
Wound complications	9.17	4.65	2.07 (1.73, 2.48)	1.87 (1.47, 2.37)	1.89 (1.49, 2.41)
Thromboembolic complications	4.07	1.89	2.20 (1.69, 2.88)	1.77 (1.32, 2.38)	1.81 (1.34, 2.45)

Adj = adjusted; CI = confidence interval; CNS = central nervous system; OR = odds ratio; PS method = propensity score method; Txf = transfusion; Unadj = unadjusted.

Figure 17 : Impact de la transfusion peropératoire sur la morbi-mortalité à 30 jours (63)

Enfin, en 2012, une méta-analyse ayant inclus 21 000 patients avec cancer colorectal a permis d'observer que la transfusion était associée à un risque plus fréquent de récurrence du cancer, d'infection, de reprise chirurgicale et de mortalité (64).

Tous ces éléments justifient donc le développement d'une politique transfusionnelle restrictive afin d'éviter tout risque de complications lorsque la balance bénéfico-risque le permet.

#### I.5.4.4. Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)

Les ASE sont constitués d'EPO recombinante humaine qui est le principal facteur de croissance de l'érythropoïèse, majoritairement synthétisé par les cellules tubulaires rénales. Il existe trois molécules princeps (époétine alpha : Eprex®, époétine bêta : Neorecormon® et darbépoétine alpha : Aranesp®), deux biosimilaires (époétine alpha : Binocrit®, époétine zêta : Retacrit®) et une EPO recombinante humaine produite dans des cellules d'ovaire de hamster avec technologie de recombinaison de l'ADN (époétine thêta : Eporatio®). Leur utilisation en thérapeutique a débuté par le traitement de l'anémie chez les insuffisants rénaux chroniques. Leurs principales contre-indications sont :

- L'allergie à un des constituants,
- L'hypertension artérielle instable,
- Les érythroblastopénies spontanées ou secondaires à un traitement par EPO antérieur (65). Il s'agit d'un mécanisme immunologique par lequel l'organisme produit des Ac dirigés contre l'EPO endogène.

Dans le domaine de la chirurgie, l'utilisation de l'EPO a été démontrée comme étant efficace dans la prise en charge de l'anémie préopératoire en chirurgie orthopédique. En revanche, dans le domaine de la chirurgie colorectale carcinologique, l'EPO n'a pas démontré la preuve de son efficacité.

<b>A</b>	L'utilisation de l'EPO est recommandée en préopératoire de la chirurgie orthopédique hémorragique chez les patients modérément anémiques. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple Hb : 10 à 13 g/dl), et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1 800 ml).
<b>B</b>	L'utilisation d'EPO dans le cadre péri-opératoire de la chirurgie colorectale carcinologique n'est pas recommandée, en raison de l'insuffisance de données sur la preuve de son efficacité.

Figure 18 : Recommandations de l'HAS sur l'utilisation d'EPO en anesthésie (58)

Son utilisation en oncologie a été plus tardive mais pas moindre avec le traitement de l'anémie chimio-induite chez les patients présentant une tumeur solide, un lymphome malin ou un myélome multiple. Les recommandations émises par les différentes sociétés savantes de cancérologie concernent principalement la prise en charge de l'anémie chimio-induite, dont le pilier du traitement est représenté par les ASE.

Les recommandations du Nationale Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2014 (66), reprenant celles de l'ASCO-ASH (American Society of Clinical Oncology - American Society of Hematology) de 2010 préconisent de traiter par ASE les patients en cours de chimiothérapie avec une hémoglobine inférieure à 10 g/dL en prenant en compte les facteurs de risque de thromboembolie. Ils précisent que la recherche d'une carence martiale est à réaliser avant tout traitement. Un guide de bon usage de l'utilisation de ces thérapeutiques en cancérologie, rédigé conjointement par l'ANSM et l'Institut National du Cancer est présenté en annexe 4 (67).

Car en effet, malgré l'obtention de très bons résultats quant à l'augmentation rapide du taux d'hémoglobine et l'amélioration de la qualité de vie dans diverses indications, les ASE peuvent entraîner des risques. Leur balance bénéfices-risques est encore très débattue.

ESA in the Cancer Setting	
<b>Risks</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Increased thrombotic events</li> <li>▪ Possible decreased survival</li> <li>▪ Time to tumor progression shortened</li> </ul>
<b>Goals</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transfusion avoidance</li> <li>▪ Gradual improvement in anemia-related symptoms</li> </ul>

Figure 19 : Balance bénéfiques/risques des ASE (66)

La possibilité de stimulation de la croissance tumorale, et donc de progression du cancer, reste au cœur du débat. Cette crainte est sous-tendue par le fait que le récepteur à l'EPO, présent sur les précurseurs érythroïdes, est également exprimé par de nombreuses lignées de cellules tumorales (sein, ovaire, utérus, foie, rein) sous forme d'ARNm ou de protéine (68). Plusieurs études précliniques sur le rôle de l'EPO sur les cellules tumorales ont cependant des résultats contradictoires comme l'expose cette revue de la littérature sur le sujet (69). L'étude de Sinclair et al. (70) n'a par exemple pas retrouvé de surexpression du récepteur à l'EPO sur plusieurs biopsies de tissus tumoraux tels que le cerveau, le côlon, le rein, le sein, le lymphome, la prostate et le poumon. Ces résultats ont été remis en cause quelques années plus tard par plusieurs études expliquant qu'il n'existait pas de test fiable de détection des récepteurs à l'EPO du fait de leur non spécificité.

En ce qui concerne les résultats cliniques, plusieurs études ont mis en évidence un impact négatif des ASE sur la survie globale. L'étude BEST réalisée en 2005 chez des patientes en première ligne de traitement pour un cancer du sein métastatique a par exemple retrouvé une survie globale statistiquement diminuée à 12 mois dans le bras EPO versus placebo (71). Toutes ces études ont été réalisées chez des patients en cours de traitement par chimiothérapie ou radiothérapie.

Ainsi, devant les nombreux travaux réalisés et leurs résultats contradictoires quant à leur innocuité, le NCCN précise que les ASE ne sont pas recommandés :

- Chez les patients atteints de cancer ne recevant pas de chimiothérapie,
- Chez les patients recevant un traitement non myélosuppresseur,



- Chez les patients recevant une chimiothérapie myélosuppressive à visée curative (notamment en onco-hématologie, où l'effet attendu de la chimiothérapie est la myélosuppression)

L'ASCO recommande également de ne pas utiliser les ASE dans le traitement de l'anémie associée à une tumeur maligne chez les patients ne recevant pas de chimiothérapie myélosuppressive concomitante.

## II. Rappels sur le cancer colorectal

---

### II.1. Définition, épidémiologie

En France, le cancer colorectal est un problème majeur de santé publique. Il occupe le 3<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents chez l'homme après les cancers du poumon et de la prostate, et le 2<sup>ème</sup> rang chez la femme après le cancer du sein, avec respectivement environ 24 000 et 20 900 nouveaux cas par an.

Environ 18 000 décès par an dont 53 % chez l'homme sont recensés, ce qui situe le cancer colorectal au 2<sup>ème</sup> rang des décès par cancer les plus fréquents chez l'homme et au 3<sup>ème</sup> rang chez la femme (72).

Le cancer colorectal se déclare généralement après 50 ans (95% des nouveaux cas (73)).

Dans 60 % à 80 % des cas, une tumeur bénigne (appelée polype adénomateux ou adénome), se transforme en tumeur maligne de la muqueuse du côlon ou du rectum (adénocarcinome).

Environ 40 % des cancers colorectaux touchent le rectum et 60 % le côlon, principalement dans sa partie sigmoïde (74).

L'évocation du diagnostic se fera suite à l'apparition d'un ou plusieurs des signes cliniques suivants (75) :

- rectorragies ;
- symptômes digestifs (troubles du transit, douleurs abdominales) isolés en particulier après 50 ans en l'absence de réponse à un traitement symptomatique ;
- masse abdominale ou rectale ;
- obstruction intestinale ;
- anémie ferriprive sans cause évidente.

Il sera également évoqué à l'occasion d'un dépistage organisé (programme national), par recherche de sang occulte dans les selles, chez les hommes et les femmes âgés de 50 à 74 ans.

Ce dépistage repose actuellement sur un test immunologique capable de détecter la présence d'hémoglobine humaine dans les selles grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux, spécifiques de la partie globine de l'hémoglobine humaine (76). Le seuil de positivité est actuellement fixé à 150 ngHb/ml.

L'évocation de ce diagnostic devra, dans les 2 cas, faire réaliser une coloscopie totale avec biopsies des lésions suspectes.

La survie à 5 ans du cancer colorectal est d'environ 60 % (77).

## II.2. Stratégie thérapeutique

Cette stratégie sera décidée à la suite d'une réunion de concertation pluri-disciplinaire (RCP).  
L'équipe médicale se basera sur :

- La classification **TNM** (78) (tumor-node-metastasis) (présentée en annexe 5). Elle permet de définir le stade du cancer (cf figure 20), allant de 0 (tumeur in situ) à IV (cancer métastatique) en fonction de 3 critères : la **taille** de la tumeur primitive, la présence de **ganglions** régionaux envahis, et la présence de **métastases**,
- Les données d'anatomo-pathologie,
- La détection éventuelle de certaines anomalies génomiques,
- Les comorbidités du patient.

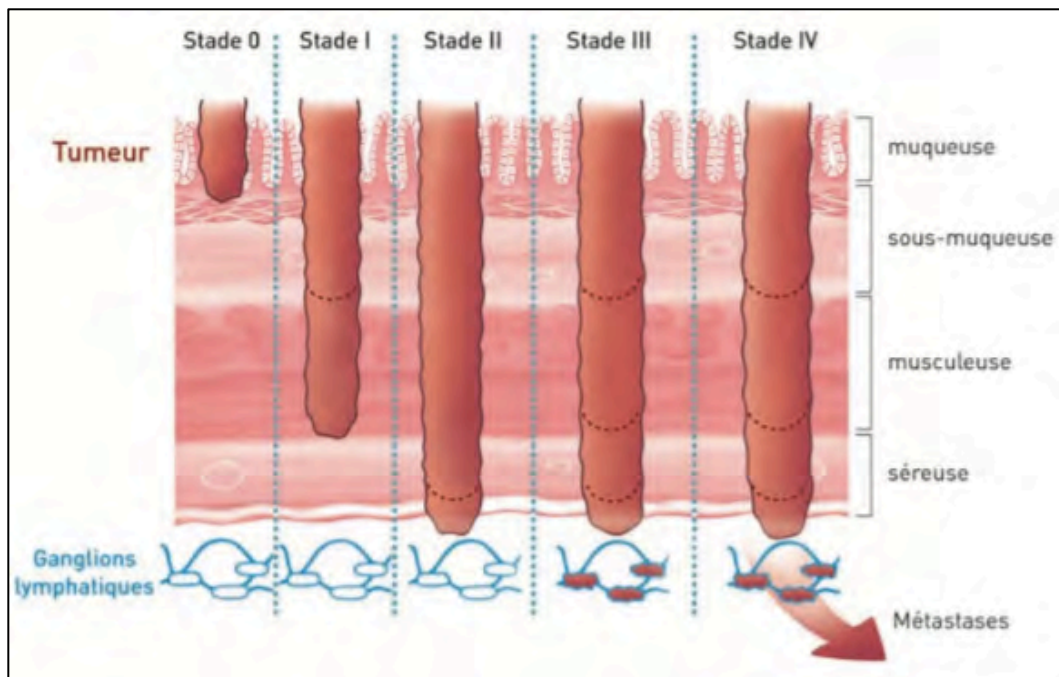


Figure 20 : Les stades du cancer colorectal

Nous ne détaillerons ici que la prise en charge des cancers colorectaux localisés (stade I à III), sans aborder celle des cancers métastatiques.

Le traitement des cancers colorectaux repose sur la chirurgie et la chimiothérapie, pouvant être associées pour le cancer du rectum à la radiothérapie.

## **II.3. Prise en charge**

### **II.3.1. La radiothérapie**

La radiothérapie ne trouve pas sa place dans le traitement du cancer du côlon, que ce soit en situation néoadjuvante ou adjuvante. En effet, cette technique a pour principal but de diminuer le risque de récurrence locale du cancer. Or, le cancer du côlon récidive rarement au même endroit, il a plutôt tendance à réapparaître sous forme de métastases hépatiques ou pulmonaires par exemple.

En revanche, elle est recommandée dans le traitement du cancer du rectum en situation néoadjuvante, associée ou non à une chimiothérapie, pour les stades II et III.

### **II.3.2. La chimiothérapie**

Les recommandations sont les mêmes pour les cancers du côlon et du rectum.

La chimiothérapie n'est recommandée qu'en cas de stade III, ou de stade II avec des facteurs de mauvais pronostic.

Il s'agit alors d'une **chimiothérapie adjuvante**, prescrite après la chirurgie :

- Schéma **FOLFOX** pendant 12 cycles (tous les 15 jours) (79), correspondant à l'association du 5-fluoro-uracile (ou Capecitabine si traitement à domicile) avec l'oxaliplatine.

Les modalités d'administration sont détaillées dans l'annexe 6.

### **II.3.3. La chirurgie**

La chirurgie garde une place prépondérante dans la stratégie thérapeutique, souvent multidisciplinaire, de la plupart des cancers digestifs.

#### **II.3.3.1. La chirurgie colique**




Le traitement du cancer colique repose sur la résection colique et le curage ganglionnaire.

La résection colique pour cancer impose à la fois d'assurer une marge intestinale suffisante (5 cm de chaque côté de la tumeur) et de préserver une vascularisation satisfaisante des segments coliques anastomosés (80).

Après exérèse de la tumeur et de la partie colique concernée, un rétablissement de la continuité digestive, appelé anastomose, doit être effectué. Cette anastomose porte le nom des segments digestifs mis en continuité : anastomose iléo-colique, colo-colique ou colo-rectale. L'abord de cette chirurgie sera réalisé par laparotomie ou laparoscopie.

Les différents types de résection, en fonction de la localisation de la tumeur, sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Différents types de résection d'une tumeur colique

Localisation de la tumeur	Type de résection	Éléments retirés	Type d'anastomose
Moitié droite du colon	 <p>Hémicolectomie droite</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caecum</li> <li>- Colon ascendant</li> <li>- Angle colique droit</li> <li>+/- colon transverse</li> </ul>	Iléo-colique
Moitié gauche du colon	 <p>Hémicolectomie gauche</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Colon descendant</li> <li>- Angle colique gauche</li> <li>+/- colon transverse</li> </ul>	Colo-colique
Colon sigmoïde	 <p>Sigmoïdectomie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Colon sigmoïde</li> </ul>	Colo-rectale

Il convient de préciser que les équipes chirurgicales peuvent, au cas par cas, préférer une colectomie subtotale :

- Du fait d'un curage plus étendu,
- D'un risque probablement plus faible de fistule anastomotique.

Chez 30% des patients (75), une dérivation temporaire, appelée colostomie de protection, peut parfois être nécessaire, pour mettre au repos la partie du colon anastomosée et éviter tout risque de lâchage de cette anastomose. Elle dépend directement de la localisation de la tumeur et de l'état du reste du colon.

### II.3.3.2. La chirurgie rectale

Le type d'intervention va vraiment dépendre du siège, de l'extension locorégionale, du sexe et de la morphologie du patient.

Cette chirurgie consiste à retirer la partie du rectum atteinte ainsi que le mésorectum, tissu graisseux entourant le rectum qui contient des ganglions lymphatiques et des vaisseaux sanguins.

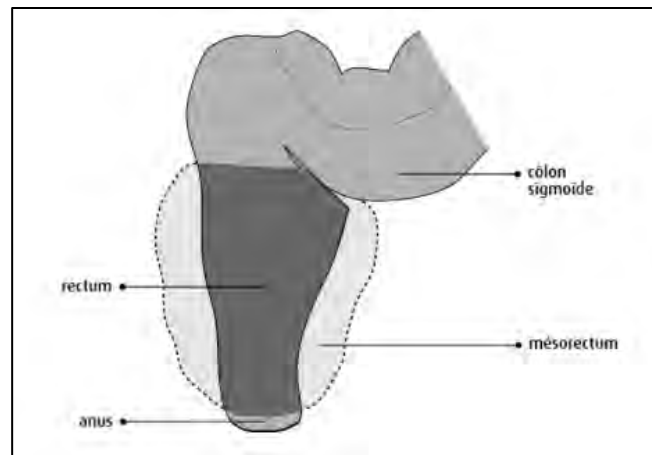
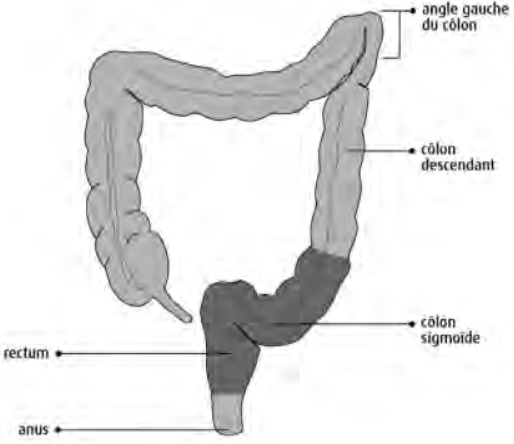
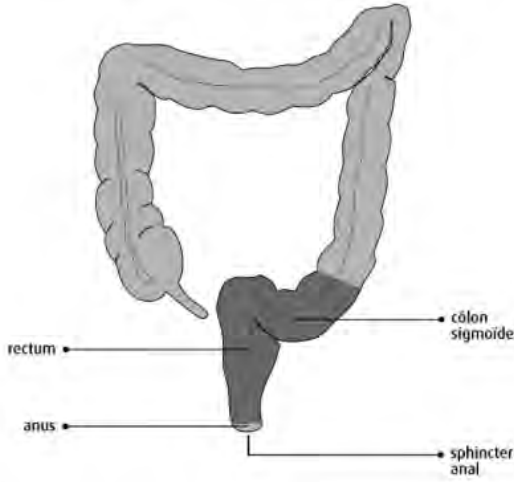
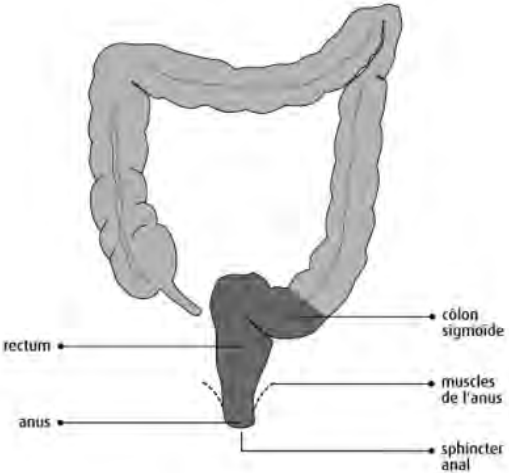


Figure 21 : Exérèse du mésorectum

Les différents types de chirurgie sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10 : Différents types de résection d'une tumeur rectale

Localisation de la tumeur	Type de résection	Éléments retirés
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Haut rectum</li> <li>- Moyen rectum</li> <li>- Bas rectum</li> </ul>	Proctectomie partielle (ou résection antérieure du rectum) (81)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Partie du rectum + mésorectum</li> <li>+/- bas sigmoïde</li> </ul> <p>(résection par voie abdominale)</p>

	 <p><b>Avec anatomose colo-rectale</b></p>	
	<p>Proctectomie totale (81)</p>  <p><b>Avec anastomose colo-anale</b></p>	<p>- Totalité du rectum + mésorectum +/- bas sigmoïde</p> <p>(résection par voie abdominale)</p>
<p>- Bas rectum +++</p>	<p>Amputation abdomino-périnéale (AAP) (81)</p> 	<p>- Bas sigmoïde - Totalité du rectum + mésorectum - Canal anal - Appareil sphinctérien</p> <p>(résection par voie abdominale pour le bas sigmoïde et le rectum) (résection par voie périnéale pour le canal anal et l'appareil sphinctérien)</p> <p>Cette technique aboutit assez fréquemment à une colostomie définitive.</p>

Il existe également l'exérèse transanale ou endoscopique pour certaines tumeurs superficielles.

Malheureusement, une colostomie définitive est réalisée pour environ 30 % des patients présentant un cancer du rectum.

Pour toutes ces résections, la voie coelioscopique est préférée à la voie laparotomique (recommandation de grade A) (80).

### **II.3.3.3. Le risque de saignement**

Dans la check-list « Sécurité du patient au bloc opératoire » (82), le risque de saignement périopératoire fait partie des éléments indispensables à vérifier au bloc opératoire pour toute intervention chirurgicale, avant même l'induction anesthésique. Les objectifs principaux de cet item de la check-list sont :

- l'identification préopératoire des interventions chirurgicales à risque hémorragique et/ou des situations cliniques propres au patient qui augmentent le risque de saignement,
- la mise en œuvre de mesures adéquates lorsque ce risque est identifié (la disponibilité des documents de groupage sanguin et la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI), accès veineux, produits et matériels de transfusion, etc.).

Les chirurgies présentant un risque de saignement important, évalué à plus de 500mL, sont principalement représentées par la chirurgie orthopédique, cardiaque et les situations obstétricales. La chirurgie colorectale présente un risque moindre. Dans une étude menée en 2015, chez des patients atteints de cancer colorectal non métastatique, la médiane des pertes sanguines périopératoires a été évaluée à 250mL. Les résultats montraient également que la chirurgie du rectum (pouvant aller jusqu'à un volume de pertes sanguines de 800mL) était plus pourvoyeuse de saignements que la chirurgie du côlon (83).

Outre le type de chirurgie, d'autres facteurs peuvent faire varier le volume de sang épanché en périopératoire comme la technique chirurgicale, les interventions de reprise chirurgicale (plus hémorragiques que les chirurgies de première intention), l'expérience du chirurgien et la qualité de l'hémostase locale.

Bien que ces volumes de pertes sanguines en chirurgie colorectale carcinologique soient relativement faibles, ne donnant pas forcément lieu à une transfusion, ils n'en sont pas moins négligeables.

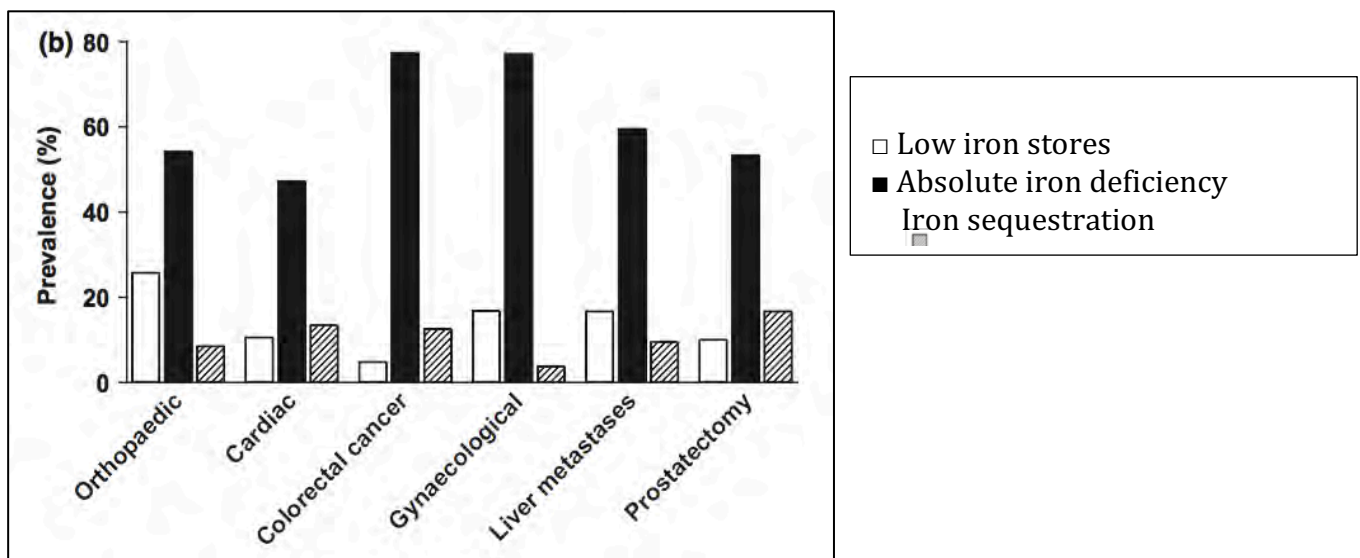


### III. Anémie préopératoire dans un contexte de cancer colorectal : les recommandations

#### III.1. L'anémie dans un contexte préopératoire

L'anémie préopératoire est une affection fréquente puisqu'elle est présente chez environ 35% des patients bénéficiant d'une chirurgie majeure (84). Son origine est multifactorielle, mais les carences martiales vraies et fonctionnelles sont les plus fréquemment retrouvées.

Une étude rétrospective menée sur plus de 300 patients a permis d'observer la prévalence de ce type d'anémie selon le type de chirurgie (85).



*Low iron stores = ferritin < 100  $\mu\text{g/l}$  and transferrin saturation > 20%*

*Absolute iron deficiency = ferritin < 30  $\mu\text{g/l}$ , d'après Muñoz, M. et al. (2017)*

*In the presence of inflammation (CRP > 5  $\text{mg/l}$ ), and/or transferrin saturation < 20%, a ferritin < 100  $\mu\text{g/l}$  cut-off was used for identification of absolute iron deficiency*

*Iron sequestration = ferritin > 100  $\mu\text{g/l}$  and transferrin saturation < 20%*

Figure 22 : Prévalence de l'altération du statut martial en fonction du type de chirurgie, chez des patients ayant une hémoglobinémie < 13 g/dL

La prévalence de l'anémie préopératoire a même été évaluée à 50 % chez 23 300 patients opérés de colectomie par laparotomie ou cœlioscopie entre 2005 et 2008 (86).

L'anémie préopératoire a été très étudiée ces dernières années. Une notion semble primordiale : elle est associée à une augmentation de morbi-mortalité post-opératoire.

Une étude prospective américaine publiée en 2017 a recensé les données de 227 425 patients bénéficiant d'une chirurgie majeure non cardiaque, dans 200 hôpitaux différents (87).

Les chercheurs ont évalué, chez les patients anémiés, la mortalité et la morbidité à 30 jours postopératoires en réalisant une analyse multivariée comprenant plus de 60 autres facteurs potentiels d'anémie. La morbidité comprenait une grande diversité de complications, notamment cardiaques (infarctus du myocarde), pulmonaires (pneumonies), neurologiques (accident vasculaire cérébral), rénaux (insuffisance rénale), et surtout infectieuses au niveau du site opératoire.

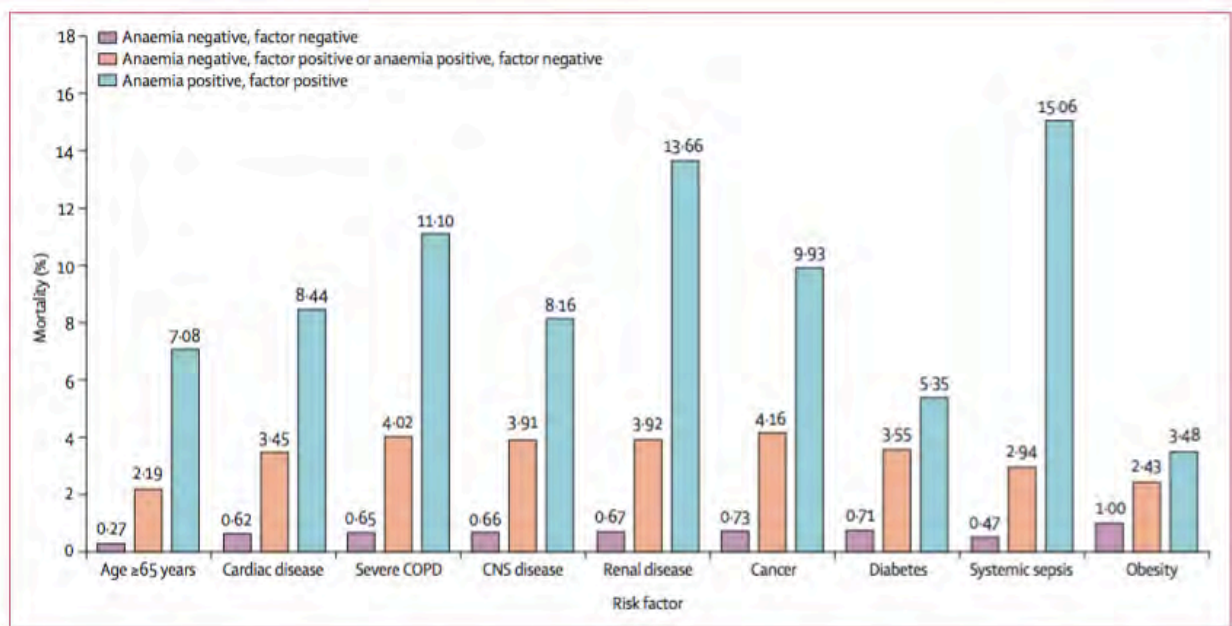
Les résultats montrent que l'anémie préopératoire est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité, même chez les patients ayant une anémie légère. Le terme « indépendant » est important car il permet d'isoler le facteur de risque « anémie préopératoire » qui a longtemps été confondu avec celui de la transfusion pour pallier cette anémie.

Les auteurs ont également établi une relation entre la profondeur de l'anémie et le risque de morbi-mortalité postopératoire. Même une anémie légère augmentait le risque relatif (RR) de 30 à 40%.

	No anaemia (n=158 196)	Mild anaemia (n=57 870)	Moderate-to-severe anaemia (n=11 359)	Any anaemia (n=69 229)
<b>Mortality</b>				
n	1240 (0.78%)	2037 (3.52%)	1155 (10.17%)	3192 (4.61%)
OR <sub>adjusted</sub>	Reference	4.62 (4.30-4.96)	14.33 (13.19-15.56)	6.12 (5.73-6.54)
OR <sub>adj-1</sub>	Reference	1.67 (1.54-1.80)	2.40 (2.18-2.65)	1.83 (1.70-1.97)
OR <sub>adj-2</sub>	Reference	1.41 (1.30-1.53)	1.44 (1.29-1.60)	1.42 (1.31-1.54)
<b>Composite morbidity</b>				
n	8436 (5.33%)	7677 (13.27%)	3170 (27.91%)	10 847 (15.67%)
OR <sub>adjusted</sub>	Reference	2.72 (2.63-2.81)	6.87 (6.56-7.20)	3.30 (3.20-3.40)
OR <sub>adj-1</sub>	Reference	1.60 (1.54-1.65)	2.59 (2.45-2.73)	1.75 (1.69-1.81)
OR <sub>adj-2</sub>	Reference	1.31 (1.26-1.36)	1.56 (1.47-1.66)	1.35 (1.30-1.40)

Figure 23 : Impact de l'anémie préopératoire sur la mortalité et la morbidité à 30 jours (87)

Cette étude illustre également le rôle aggravant de présenter une anémie préopératoire, associée à un facteur de risque de morbi-mortalité postopératoire. En effet, certaines pathologies décelables en préopératoire sont des facteurs de risque de morbidité et de mortalité postopératoire. Les cancers en font partie : on observe 4,16% de mortalité chez les patients atteints de cancer sans anémie préopératoire, contre 9,93% pour les patients atteints de cancer et anémiés.



COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

Figure 24 : Prévalence de la mortalité à 30 jours selon la présence d'une anémie et de certains facteurs de risque

Une autre étude, menée en 2014, a confirmé que cette augmentation de complications postopératoires entraînait un allongement de la durée d'hospitalisation (88).

Enfin, une méta-analyse réalisée en 2015, regroupant 24 études et sur plus de 900 000 patients a confirmé tous ces résultats (89). Le critère de jugement principal était la mortalité à 30 jours. Les critères secondaires étaient représentés par la survenue d'une insuffisance rénale, d'un accident vasculaire cérébral et d'un infarctus du myocarde. Il semble important de citer que les résultats de cette étude étaient similaires pour tous les types de chirurgie. L'anémie préopératoire était associée à une augmentation de la morbi-mortalité postopératoire, tant chez les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque que chez ceux bénéficiant d'une chirurgie non cardiaque.

Il est également important d'évoquer l'anémie postopératoire, encore plus fréquente que l'anémie préopératoire. En effet, l'étude observationnelle PREPARE réalisée dans 6 pays européens sur 1 534 patients, a permis de montrer que sa prévalence était en moyenne de 86% (90). 83% des patients non anémiques en préopératoire le devenaient en postopératoire, tandis que 97% des patients anémiques en préopératoire le restaient en postopératoire. Ces résultats semblent « logiques » dans la mesure où une chirurgie, même mineure, engendre une perte sanguine synonyme de perte de fer.

### III.2. L'anémie dans un contexte de cancer

L'anémie est l'une des complications les plus fréquentes en oncologie et elle est souvent révélatrice du cancer. Elle est retrouvée, toutes étiologies confondues, chez 30 à 90% des patients atteints d'un cancer (66). Une enquête européenne menée en 2004 sur l'anémie dans le contexte du cancer (ECAS) a révélé que 39% des patients cancéreux (tous types de cancers confondus) étaient anémiques avant toute chimiothérapie (91). Une revue de la littérature réalisée en 2012 a montré une prévalence de 29 à 60% de carence en fer chez les patients cancéreux dans cinq études distinctes (92).

En cancérologie, les valeurs seuils habituellement utilisées pour définir l'anémie varient selon les auteurs et les études. L'OMS et le National Cancer Institute (NCI) définissent l'anémie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL, pour les deux sexes (91).

La sévérité est évaluée en différents grades.

Tableau 11 : Classification de l'anémie selon le critère de sévérité

	Valeurs d'hémoglobine (g/dL)
Grade 0	<i>Valeur normale (&lt;12)</i>
Grade 1	10 - 11,9
Grade 2	8 – 9,9
Grade 3	6,5 – 7,9
Grade 4	< 6,5

Les mécanismes de cette anémie peuvent être multiples :

1) Touchant le métabolisme du fer :

- Saignements digestifs : occultes si la tumeur est située au niveau de la partie proximale du colon, ou visibles si la tumeur se situe au niveau de la partie distale du colon ou au niveau du rectum (93),
- Inflammation chronique.

2) De causes iatrogènes :

- Carences vitaminiques d'apport (principalement B9 et B12) ou effets des médicaments antagonistes des folates comme le Methotrexate ou le Triméthoprime. Un défaut des coenzymes de ces vitamines est responsable

d'un défaut de synthèse de l'ADN qui, au niveau de la moelle osseuse, entraîne une diminution des mitoses érythroblastiques alors que la maturation du cytoplasme se poursuit normalement,

- Effet cytotoxique des chimiothérapies directement sur l'érythropoïèse.

Ces mécanismes peuvent coexister chez un même patient (57).

Dans le cadre du cancer colorectal, l'anémie, présente chez 30 à 60% des patients (4), est favorisée par le saignement (occulte ou visible) ainsi que par la stimulation inflammatoire liée au cancer.

### III.3. Les recommandations concernant le diagnostic biologique

En 2011, une évaluation concernant le choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence martiale a été réalisée par la **HAS** (17) à la demande de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM). Ce comité a analysé les recommandations, rapports d'évaluation et consensus déjà existants.

Dans ce rapport, il est préconisé, dans le cadre d'une recherche de carence martiale :

- De doser uniquement la **ferritine sérique**. Ces recommandations rappellent qu'il n'est pas pertinent de doser le fer sérique seul ni associé à la ferritine (cf Annexe 2),
- De doser le fer sérique et la transferrine pour calculer le **CST**, en situation complexe (notamment d'inflammation),
- De ne doser le **Rstf et ses index** que dans de « rares situations en hématologie spécialisée ».

Chez notre population de patients, des recommandations ont également été établies pour le diagnostic de l'anémie par carence martiale.

Dans le domaine de la cancérologie, le **Nationale Comprehensive Cancer Network** dans ses «Clinical Practice Guidelines in Oncology» de 2017, retient les valeurs suivantes pour définir la carence martiale chez le patient atteint de cancer :

- Carence martiale absolue : ferritinémie < 30 ng/mL **et** CST < 20 %,
- Carence martiale fonctionnelle : 30 < ferritinémie < 500 ng/mL **et** CST < 50 %,
- Absence de carence martiale : ferritinémie > 800 ng/mL ou CST ≥ 50%.

Il convient de préciser que ces recommandations ont été élaborées principalement dans le but de proposer un traitement de l'anémie pour des patients recevant un traitement curatif avec chimiothérapie myélosuppressive.

Dans le domaine de l'anesthésie, seule l'**European Society of Anaesthesiology (ESA)** a émis en 2013 des recommandations concernant le diagnostic biologique de la carence martiale préopératoire (60). Elle a retenu les valeurs ci-dessous :

- Si ferritinémie < 30 µg/L : carence martiale absolue,
- Si ferritinémie entre 30 µg/mL et 100 µg/L : carence martiale absolue possible,
- Si ferritinémie > 100 µg/L : absence de carence martiale.

Ces valeurs n'apparaissent cependant plus dans la mise à jour de ces recommandations effectuée en 2017. Il y est seulement mentionné « qu'un diagnostic précis de l'anémie nécessite une investigation après avoir déterminé que les taux d'hémoglobine sont bas ».

En 2011, la **Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and thrombosis (NATA)** avait retenu les valeurs suivantes (94):

- Si ferritinémie < 30 µg/L et/ou CST < 20 % : carence martiale absolue,
- Si ferritinémie se situe entre 30 µg/mL et 100 µg/L et/ou CST < 20 % : carence martiale absolue probable,
- Si ferritinémie > 100 µg/L **et/ou** CST > 20% : absence de carence martiale.

Si l'on s'intéresse à d'autres domaines en France, nous pouvons également remarquer une hétérogénéité dans ce diagnostic biologique, comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau 12 : Valeurs seuils de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine pour le diagnostic d'une carence martiale absolue (CMA) ou fonctionnelle (CMF)

	<b>CMA</b>	<b>CMF</b>
<b>Gastroentérologie<sup>a</sup></b> (Recommandations European Crohn's and Colitis Organisation 2015)	Ft < 30 µg/L Ou CST < 16%	Ft > 100 µg/L et CST < 20%
<b>Néphrologie<sup>a</sup></b> (Recommandations European Renal Best Practice 2013)	Ft < 100 µg/L et CST < 20%	Ft < 300 µg/L et CST < 25%
<b>Cardiologie<sup>a,b</sup></b> (Recommandations European Society of Cardiology 2016)	Ft < 100 µg/L Ou 100 < Ft < 299 µg/L et CST < 20%	-

*Ft = ferritine, a : associé à une anémie, b : sans anémie.*

### **III.4. Les recommandations concernant la prise en charge de l'anémie préopératoire**

Il est apparu évident que la gestion du saignement périopératoire devait commencer en amont du bloc opératoire par l'implémentation de stratégies d'identification et de correction des facteurs de risque de saignement et des critères de tolérance à l'anémie.

Ces mesures ne modifient pas le risque hémorragique en lui-même, mais permettent une augmentation de l'hémoglobine préopératoire, et donc une diminution du recours à la transfusion sanguine périopératoire(95) et une diminution de l'anémie postopératoire.

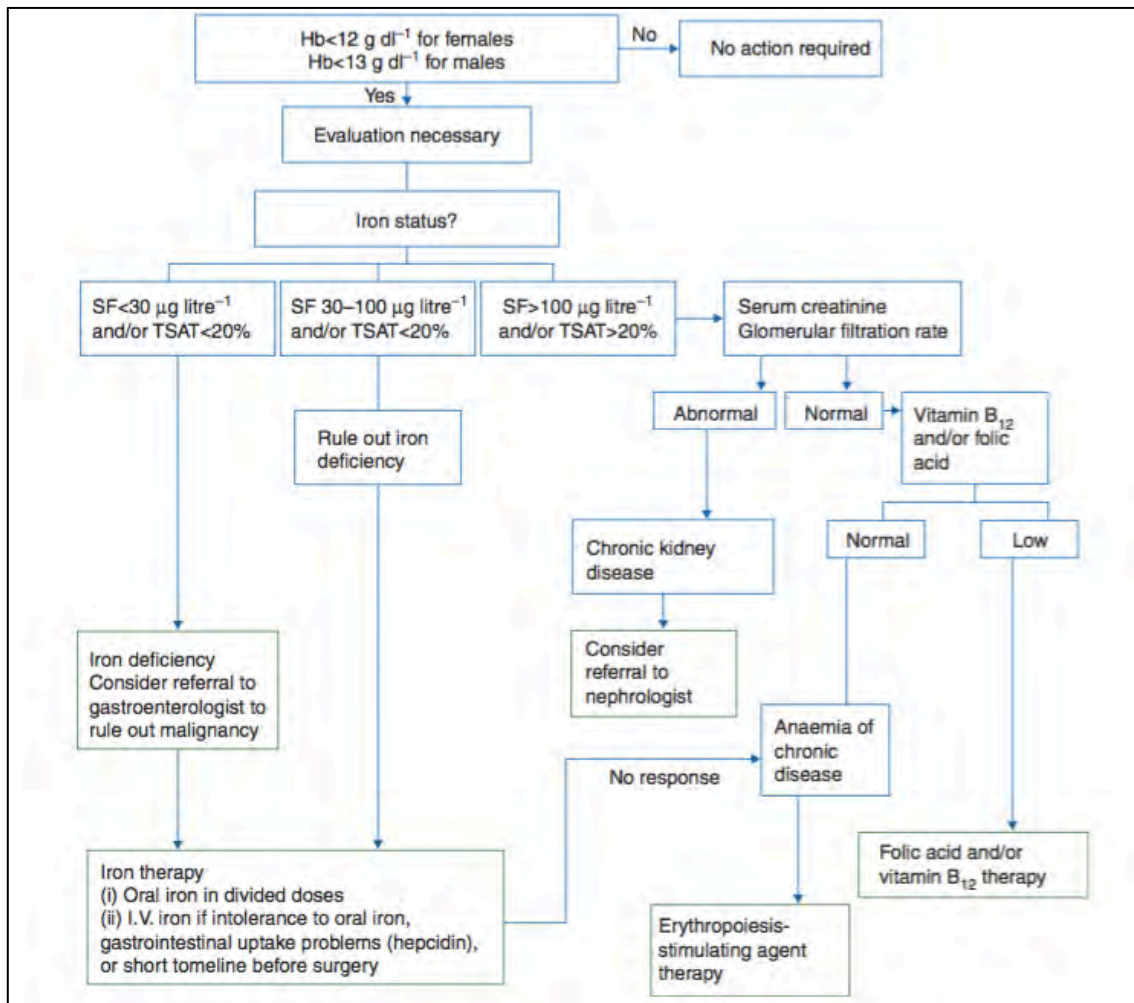
Les sociétés savantes ont émis des recommandations à ce sujet ces dernières années.

**La Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR)** a d'abord confirmé, dans ses recommandations de 2012 concernant les examens complémentaires préopératoires, la nécessité de réaliser un hémogramme en préopératoire de chirurgie non mineure, dans le but « d'élaborer une stratégie transfusionnelle » (96).

**L'American Society of Anesthesiologists (ASA)** a préconisé en 2015 d'évaluer le patient en préopératoire et de corriger l'anémie, et précise que cela peut faire appel à l'EPO et/ou au fer (97).

**L'ESA** a recommandé en 2017 de réaliser une numération 3 à 8 semaines avant une chirurgie à risque hémorragique. Elle a précisé qu'il fallait rechercher les causes de l'anémie (carence martiale, insuffisance rénale ou inflammation) et la traiter si nécessaire (98) : supplémenter en fer IV s'il s'agit d'une anémie par carence martiale vraie.

A l'heure actuelle, seule **la NATA** a publié un algorithme pour guider le diagnostic et la prise en charge de l'anémie préopératoire. Il a été réalisé pour des patients opérés de chirurgie orthopédique majeure (94).



SF = serum ferritin, TSAT = transferrin saturation

Figure 25 : Proposition d'algorithme pour la détection, l'évaluation et la prise en charge de l'anémie préopératoire

L'administration de fer a lieu :

- Pour une ferritinémie < 30 µg/L et/ou un CST < 20%,
- Pour une ferritinémie comprise entre 30 et 100 µg/L et/ou un CST < 20%. Il s'agit d'un « traitement d'épreuve » : si l'anémie est toujours présente, ils proposent alors l'administration secondaire d'un ASE.

Enfin, plus récemment en 2016, un nouvel algorithme a été présenté dans une conférence d'actualisation de la SFAR (16). Il s'agit d'un algorithme « local » de prise en charge préopératoire des patients, en fonction du type de chirurgie considérée, actuellement utilisé au CHU d'Angers.



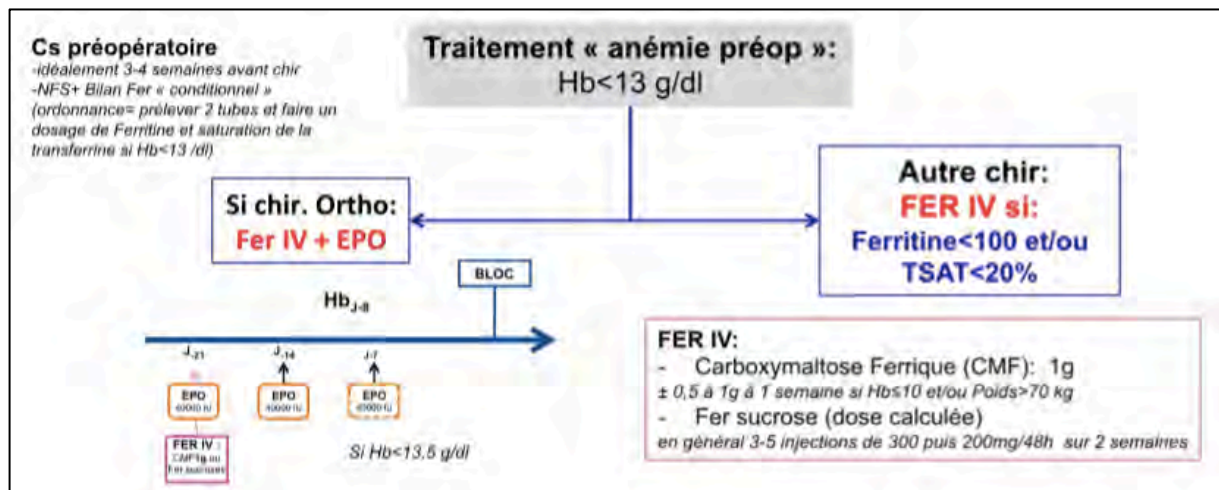


Figure 26 : Proposition d’algorithme de traitement par Fer et EPO en préopératoire

L’ensemble de ces recommandations récentes plaide donc pour une détection et un traitement de l’anémie en préopératoire. Cette démarche s’inscrit pleinement dans un concept relativement récent qu’est le « Patient Blood Management » (PBM).

Ce programme est une approche thérapeutique centrée sur le patient, fondée sur des preuves scientifiques, multidisciplinaire, visant à optimiser la qualité de la prise en charge globale de chaque patient. Il repose sur 3 piliers (99) :

1. **Optimiser l’hématopoïèse** (rechercher une anémie et la traiter, par des alternatives à la transfusion que sont l’administration de fer et d’EPO),
2. **Minimiser les pertes sanguines** (optimisation des anticoagulants peropératoires, arriver à des techniques de chirurgies moins invasives),
3. **Optimiser la tolérance du patient à l’anémie** (ajuster les seuils transfusionnels).

Le programme est présenté plus en détail en annexe 7.

La gestion de l’anémie préopératoire intéresse une partie du PBM. L’enjeu principal reste le traitement de l’anémie tout en limitant l’exposition à la transfusion sanguine (100).

Plusieurs établissements dans le monde ont lancé des programmes de PBM. L’Australie reste cependant le 1<sup>er</sup> pays à avoir développé ce programme « à grande échelle ». En effet, le PBM a été lancé par le ministère de la santé dans le domaine chirurgical et médical, dans tout l’ouest du pays. Il s’est ainsi intéressée à près de 600 000 patients entre 2008 et 2014. Les premiers résultats indiquent une diminution de 41% des transfusions, générant une diminution du taux d’infections nosocomiales, de la durée de séjour des patients, mais aussi une économie de 18 millions de dollars en couts directs, et environ 80 millions en couts indirects (101).

En France, certaines mesures du programme sont mises en place par des praticiens, mais la situation réelle des pratiques de PBM reste mal évaluée, car les exemples connus de déploiement de programmes structurés sont rares. Dans un objectif d'accompagner l'implémentation d'un tel programme en France, un livre blanc a été publié à l'occasion de la journée "Gestion personnalisée du capital sanguin en péri-opératoire" organisée le 13 décembre 2018 à l'Académie de Médecine. Il rassemble les différentes préconisations d'un comité d'experts représentatif de 7 sociétés savantes, concernant la gestion personnalisée du capital sanguin des patients en chirurgie programmée.

## **IV. Étude sur la prise en charge de l'anémie par carence martiale chez des patients bénéficiant d'une chirurgie colorectale carcinologique au CHU de Toulouse**

---

### **IV.1. Contexte et objectifs**

Depuis plusieurs années, le domaine de l'anesthésie se démarque par une volonté claire de réflexion et d'actions sur la maîtrise des risques. Les éléments permettant « d'évaluer le risque » dépendent à la fois du patient (comorbidités, traitements médicamenteux, âge) et de la chirurgie (caractère hémorragique, invasif et durée). Dans cet objectif, il a été recommandé d'effectuer une consultation pré-anesthésique (CPA).

Ces dernières années, un des nombreux enjeux de la CPA réside dans la gestion de l'anémie préopératoire (diagnostic et traitement), faisant partie du concept de « Patient Blood Management » ou *gestion personnalisée du capital sanguin*.

Plusieurs études ont en effet montré que l'anémie préopératoire, tout comme la transfusion peropératoire qu'elle peut entraîner, est associée à une mortalité accrue, une augmentation des complications postopératoires et un allongement de la durée moyenne du séjour hospitalier. Plusieurs sociétés savantes s'accordent donc à recommander la réalisation d'un bilan d'anémie avant une chirurgie non mineure, et de la traiter.

Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations spécifiques pour les patients atteints d'un cancer colorectal, dont l'anémie préopératoire est souvent mixte. Il existe pourtant un rationnel à en élaborer au vu de la prévalence élevée d'anémie préopératoire, et de la complexité de sa prise en charge du fait d'un diagnostic biologique difficile et de l'emploi non recommandé des ASE.

C'est donc dans ce contexte que l'équipe d'anesthésistes du service de chirurgie digestive de l'hôpital Purpan du CHU de Toulouse a mis en place fin 2015 un protocole de prise en charge systématique de l'anémie par carence martiale préopératoire. Il concerne les patients bénéficiant d'une chirurgie viscérale majeure, présentant une anémie par carence martiale. L'algorithme utilisé est le suivant :

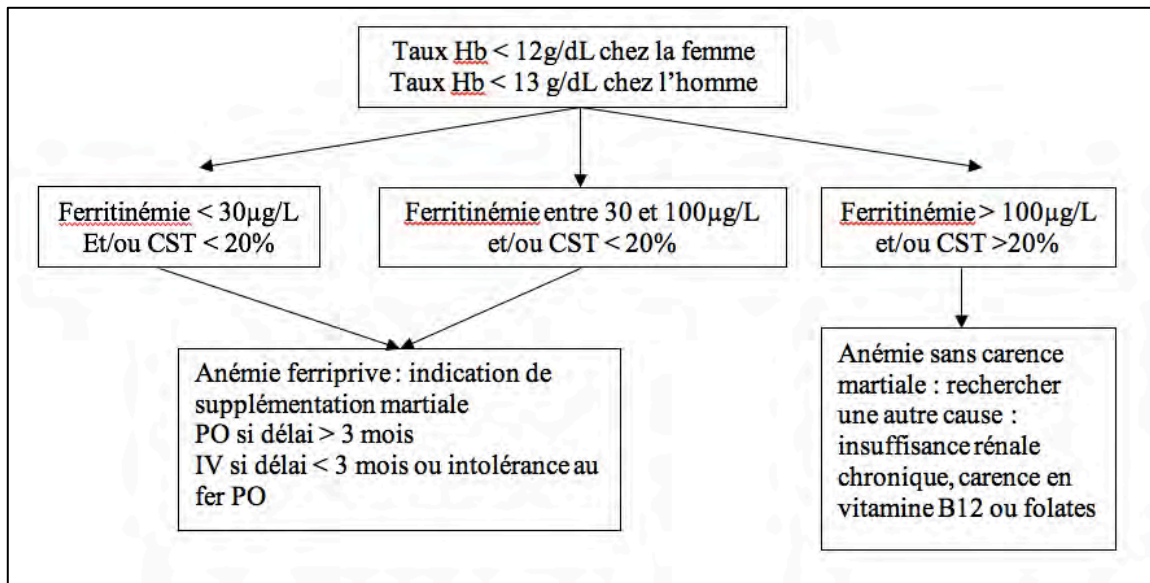


Figure 27 : Algorithme de prise en charge de l'anémie par carence martiale préopératoire en chirurgie digestive au CHU de Toulouse

L'intégralité du protocole se trouve en annexe 8.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'application du protocole de prise en charge préopératoire de l'anémie par carence martiale chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie colorectale carcinologique.

## **IV.2. Méthodes**

### **IV.2.1. Schéma d'étude**

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique, à partir des données de dossiers médicaux de patients ayant été hospitalisés en chirurgie digestive au CHU de Toulouse.

### **IV.2.2. Population d'étude**

Afin de pouvoir comparer les pratiques entre l'année 2015 (avant mise en place du protocole) et 2016 (après mise en place du protocole), deux échantillons de patients hospitalisés ont été constitués, d'une durée de 6 mois sur chaque année.

Il s'agissait de patients ayant été hospitalisés dans le service de chirurgie digestive du CHU de Toulouse pour bénéficier d'une chirurgie colorectale carcinologique.

Le critère d'inclusion était la prise en charge chirurgicale d'un adénocarcinome colique ou rectal par colectomie, proctectomie et/ou anastomose colorectale (qu'elle soit iléo-colique, colo-colique, colo-rectale ou colo-anale).

Les critères de non inclusion étaient :

- Prises en charge chirurgicales lourdes, plus à risque de complications postopératoires :
  - o Amputation abdomino-périnéale : chirurgie rectale.

Elle consiste à enlever le canal anal et l'appareil sphinctérien et se termine par un anus artificiel colique définitif (colostomie iliaque gauche). Cette intervention nécessite 2 voies d'abord, l'une abdominale et l'autre périnéale.

- o Intervention de Hartmann : chirurgie colique.

Cette intervention est réalisée le plus souvent en urgence quand la situation intra-abdominale ne permet pas la confection d'une anastomose. Elle consiste à enlever le segment de colon où se situe la zone pathologique, en laissant le segment distal (en général le haut rectum) obturé, dans le ventre. La colostomie est le plus souvent provisoire. Un rétablissement de la continuité digestive est possible 2 à 3 mois après.

- Voie d'abord endoscopique,
- Pathologie cancéreuse métastatique,
- Prise en charge chirurgicale dans un contexte d'urgence.

### **IV.2.3. Recueil et circuit des données**

Les données des patients ont été recueillies avec l'aide d'un interne de pharmacie et moi-même, à l'aide de deux logiciels utilisés au CHU de Toulouse :

- Le dossier patient informatisé ORBIS®: consultation des comptes rendus de consultation d'anesthésie, comptes rendus opératoires, comptes rendus d'hospitalisation, prescriptions de fer...
- Le serveur des résultats biologiques informatisés

Quand les données informatisées étaient manquantes, les dossiers patients au format « papier » ont été consultés. Ce recueil a été effectué sur le site de LOGIDOS®, basé à Portet-sur-Garonne. En effet, après une hospitalisation, un dossier papier par patient est conservé durant 1 mois en moyenne dans le service, pour ensuite être acheminé vers les « archives centralisées » du CHU de Toulouse, nommées LOGIDOS®.

Pour chacun des patients inclus, 4 types de données ont été recueillis :

- Caractéristiques individuelles,
- Données préopératoires,
- Données peropératoires,
- Données postopératoires.

Les données manquantes ont été considérées comme étant aléatoires.

#### **IV.2.3.1. Caractéristiques individuelles**

L'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC) des patients ont été recueillis.

Nous avons ensuite recueilli différentes données plus spécifiques du patient devant bénéficier d'une chirurgie :

- Le type de cancer,
- La présence d'un traitement néo-adjuvant,
- Le type d'intervention chirurgicale,
- L'abord chirurgical,
- La présence d'une insuffisance rénale. Le débit de filtration glomérulaire a été estimé par la formule CKD-EPI. La classification de l'HAS des stades d'insuffisance rénale a été utilisée,

- La présence d'une insuffisance respiratoire : elle correspondait à un antécédent de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) appareillé, d'une notion d'insuffisance respiratoire ou d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) altérée,
- Le statut coronarien : il correspondait à un antécédent d'angor et/ou d'infarctus du myocarde,
- Le score ASA(102) (American Society of Anesthesiologists. Ce dernier permet d'évaluer le risque anesthésique et d'obtenir un paramètre prédictif de mortalité et morbidité. Il est indépendant de l'acte chirurgical pratiqué. On distingue 6 classes : les deux premières regroupent les patients globalement en bonne santé, les 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> regroupent respectivement les patients moribonds et les patients en état de mort cérébrale. Il est détaillé dans l'annexe 9,
- Le score de Charlson(103). Il s'agit d'un index calculé pondéré de comorbidités. Il est utilisé dans de nombreuses études cliniques. Son utilisation a notamment été validée chez les sujets âgés(104). Le score de Charlson varie de 0 à 37 selon l'importance des morbidités compétitives décrites selon 4 niveaux (76). Plus il est élevé, plus le risque de mortalité à 1 an augmente. Il est détaillé dans l'annexe 10.

#### IV.2.3.2. Données préopératoires, peropératoires et postopératoires

Les données recueillies en préopératoire, peropératoire et postopératoire sont présentées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Données recueillies aux périodes préopératoire, peropératoire et postopératoire

Période préopératoire	Période peropératoire	Période postopératoire
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Données biologiques : hémoglobinémie, bilan martial (ferritinémie, CST, RsTf), CRP</li> <li>- Administrations de fer IV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transfusion (variable binaire)</li> <li>- Nombre de culots globulaires associés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Données biologiques : hémoglobinémie, bilan martial (ferritinémie, CST, RsTf), CRP</li> <li>- Transfusion (variable binaire)</li> <li>- Administrations de fer IV</li> <li>- Durée d'hospitalisation</li> <li>- Réhospitalisation dans les 28 jours postopératoires</li> <li>- Décès dans les 28 jours postopératoires</li> </ul>

Nous avons recueilli l'hémoglobininémie de nos patients, avant mise en place du protocole (2015) et après mise en place du protocole (2016), aux différentes périodes d'intérêt. Pour l'échantillon de patients de 2016, l'hémoglobininémie a été relevée sur 4 périodes :

- En préopératoire, avant supplémentation ferrique,
- En préopératoire, après supplémentation ferrique (à J-1 de l'intervention),
- En postopératoire immédiat (jusqu'à J+1 après l'intervention),
- A la sortie d'hospitalisation.

Du fait de l'absence de supplémentation ferrique préopératoire en 2015, elle a été relevée sur 3 périodes :

- En préopératoire,
- En postopératoire immédiat (jusqu'à J+1 après l'intervention),
- A la sortie d'hospitalisation.

#### **IV.2.3.3. Données d'application du protocole**

Les dosages d'hémoglobininémie, du bilan martial et l'administration préopératoire de fer injectable et ont été analysés selon les données du protocole mis en place fin d'année 2015. Cette analyse a donc été réalisée pour l'échantillon 2016. Nous avons ensuite évalué l'application de ce protocole s'il avait été présent en 2015.

L'application du protocole comportait 3 niveaux :

- La présence d'un dosage d'hémoglobininémie préopératoire,
- En présence d'une anémie, la demande d'un bilan martial comportant le dosage de la ferritinémie et/ou du CST,
- L'administration de fer chez les patients ayant une ferritinémie < 100 µg/L et/ou un CST < 20%.

Le protocole a été considéré comme « appliqué » dans les situations suivantes :

- Le fer a été administré chez les patients anémiés présentant une carence martiale établie :
  - o Hémoglobininémie < 12 g/dL chez la femme, hémoglobininémie < 13 g/dL chez l'homme,
  - o Ferritinémie < 100 µg/L et/ou CST < 20%.
- Le fer n'a pas été administré chez les patients anémiés sans carence martiale, et chez les patients non anémiés.



La posologie et le type de fer IV n'ont pas été pris en compte dans l'évaluation de l'application du protocole. Leur analyse a été réalisée à part.

Dans le cadre de l'évaluation du protocole, le delta d'hémoglobémie entre la période préopératoire avant supplémentation et la période préopératoire après supplémentation a également été calculé pour les patients ayant reçu du fer conformément au protocole.

#### **IV.2.3.4. Association entre application du protocole et durée d'hospitalisation**

Pour évaluer l'association entre l'application du protocole et la durée d'hospitalisation, deux groupes de patients ont été comparés :

- Les patients ayant reçu du fer IV conformément aux données du protocole,
- Les patients n'ayant pas reçu de fer IV alors que le protocole le préconisait.

L'hypothèse de départ était que l'administration de fer IV chez les patients anémiés pouvait permettre une diminution de la durée moyenne du séjour hospitalier en comparaison aux patients anémiés n'ayant pas reçu de fer IV. Le critère de jugement était le nombre moyen de jours d'hospitalisation.

#### **IV.2.4. Méthode d'analyse statistique**

##### **IV.2.4.1. Analyse descriptive**

Pour nos deux échantillons d'étude (2015 et 2016), les variables qualitatives ont été présentées par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité. Lorsque la distribution était Gaussienne, les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et écart type (m (ET)). Dans le cas contraire, elles l'ont été par la médiane et l'intervalle interquartile (25ème et 75ème percentile de la distribution [p25 % - p75 %]).

L'analyse descriptive du critère de jugement principal portait sur l'application du protocole avant sa mise en place (application théorique en 2015) et après sa mise en place (2016). Cette analyse a été réalisée en déterminant la fréquence des patients ayant appliqué ou non le protocole. Pour chaque échantillon, cette fréquence a été obtenue en rapportant le nombre total de patients ayant appliqué le protocole au nombre total de patients inclus.

#### **IV.2.4.2. Analyse bivariable**

Les caractéristiques des patients de l'échantillon de 2015 ont été comparées à celles des patients de l'échantillon de 2016. Pour les comparaisons entre groupes, le seuil de signification des tests statistiques a été fixé à 5% en formulation bilatérale.

Un test du Chi<sup>2</sup> de Pearson a été utilisé pour comparer les variables explicatives qualitatives lorsque les conditions d'application du test étaient respectées. Dans le cas contraire, un test non paramétrique de Fisher a été utilisé. Pour les variables explicatives quantitatives, nous avons utilisé un test de Student.

Au sein de chaque échantillon de patients avant (2015) et après (2016) mise en place du protocole, les moyennes d'hémoglobémie ont été comparées deux à deux sur les différentes périodes d'intérêt (4 périodes). Un test Anova d'analyse de variances (nécessaire pour comparaison de plusieurs moyennes entre elles) a été réalisé.

### IV.3. Résultats

Dans notre étude, 39 patients ont été inclus dans l'échantillon de 2015, et 55 dans l'échantillon de 2016.

#### IV.3.1. Descriptif des patients des échantillons 2015 et 2016

##### IV.3.1.1. Caractéristiques individuelles des patients

Les caractéristiques individuelles de la population sont présentées dans le tableau 14.

Tableau 14 : Caractéristiques individuelles des patients inclus dans la population de l'étude.

Caractéristiques individuelles	Échantillon 2015 n=39		Échantillon 2016 n=55		p <sup>a</sup>
		DM n(%)		DM n(%)	
<b>Age en années, m (écart-type)</b>	65 (11,5)		68 (10,3)		0,19
<b>Genre, n (%)</b>					0,96
Homme	25 (64,1)		35 (63,6)		
Femme	14 (35,9)		20 (36,4)		
<b>IMC, m (écart-type)</b>	26,1 (5,1)	3 (7,7)	26,2(4,4)	1 (1,8)	0,93
<b>Insuffisance rénale, n (%)</b>	22 (56,4)		27 (49,1)		0,48
Absence d'insuffisance rénale	17 (43,6)		28 (50,9)		
Insuffisance rénale légère	18 (46,1)		17 (30,9)		
Insuffisance rénale modérée	4 (10,3)		10 (18,2)		
Insuffisance rénale sévère	0		0		
<b>Statut coronarien altéré, n (%)</b>	5 (12,8)		12 (21,8)		0,26
<b>Insuffisance respiratoire, n (%)</b>	10 (25,6)		5 (9,1)		<b>0,03</b>
<b>Type d'intervention chirurgicale, n (%)</b>					0,52
Colectomie	22 (56,4)		35 (63,6)		
Proctectomie	16 (41)		17 (30,9)		
Résection recto-sigmoïdienne	1 (2,5)		3 (5,5)		
<b>Abord chirurgical, n (%)</b>					0,09
Laparotomie	28 (71,8)		30 (54,5)		
Coelioscopie	11 (28,2)		25 (45,5)		
<b>Traitement néoadjuvant, n (%)</b>					<b>0,045</b>
Absence de traitement néoadjuvant	25 (64,1)		45 (81,8)		0,03
Chimiothérapie	2 (5,1)		0		0,22
Radiothérapie	0		2 (3,6)		0,25
Radio-chimiothérapie	12 (30,7)		8 (14,5)		0,20
<b>Score ASA, m (écart-type)</b>	2 (0,6)	1 (2,6)	2 (0,8)	5 (9,1)	0,53
<b>Score de Charlson, m (écart-type)</b>	4,4 (2,7)		3,5 (1,9)		0,08

DM = données manquantes, m = moyenne

<sup>a</sup> Comparaison entre les patients de la échantillon de 2015 et ceux de la échantillon de 2016.

L'âge moyen des patients était de 65 ans dans l'échantillon 2015 et de 68 ans dans l'échantillon 2016. Les sujets étaient principalement des hommes dans les deux échantillons. Les patients ont majoritairement bénéficié d'une colectomie, et l'abord chirurgical le plus fréquent était la laparotomie dans les 2 échantillons.

Un plus grand nombre de patients étaient insuffisants respiratoires dans l'échantillon 2015 ( $p=0,03$ ). La proportion de patients de l'échantillon 2015 ayant reçu au moins un traitement néoadjuvant était significativement plus importante qu'en 2016 ( $p=0,045$ ).

#### IV.3.1.2. Données préopératoires, peropératoires et postopératoires

Les caractéristiques préopératoires, peropératoires et postopératoires de la population sont présentées dans le tableau 15.

Tableau 15 : Données préopératoires, peropératoires et postopératoires des patients inclus dans la population de l'étude.

	Échantillon 2015 n=39		Échantillon 2016 n=55		p <sup>a</sup>
		DM n(%)		DM n(%)	
<b>Données préopératoires</b>					
Hb préopératoire (g/dL), m (écart-type)	13,2 (2,1)	4 (10,2)	12,7 (2,4)		0,37
Anémie préopératoire, n (%)	9 (25,7)	4 (10,2)	19 (34,5)		0,38
Dosage CRP, n (%)	7 (17,9)		12 (21,8)		
CRP (mg/L)*, m (écart-type)	16,5(15,1)		22,9(23,2)		0,52
Dosage RsTf, n (%)	0		3 (5,4)		
Supplémentation par Fer injectable, n (%)	0		12 (21,8)		
Hb après supplémentation ferrique** (g/dL), m (écart-type)	0		11,2 (0,8)	2(16,7)	
<b>Données peropératoires</b>					
Transfusion, n (%)	2 (5,1)		2 (3,6)		
<b>Données postopératoires</b>					
Transfusion, n (%)	0		3 (5,5)		
Supplémentation par Fer injectable, n (%)	5 (12,8)		7 (12,7)		0,99
Hb postopératoire à J+1 après intervention (g/dL), m (écart-type)	12,1 (1,5)		12 (1,5)		0,84
Anémie postopératoire J+1 après intervention, n (%)	19 (48,7)		35 (63,6)		0,15
Hb à la sortie d'hospitalisation (g/dL), m (écart-type)	11,8 (1,8)		11,5 (1,6)		0,44
Anémie à la sortie, n (%)	26 (66,7)		40 (72,7)		0,53
Durée d'hospitalisation (jours), m (écart-type)	9,1 (3,9)		12,3(10,7)		<b>0,04</b>
Réhospitalisation dans les 28 jours post-opératoire, n (%)	4 (10,5)	1 (2,6)	8 (14,5)		0,57
Décès dans les 28 jours post-opératoire, n (%)	1 (2,5)		1 (1,9)		

DM = données manquantes, m = moyenne, Hb = hémoglobininémie

\* La valeur moyenne de la CRP a été calculée respectivement chez les 7 patients et 12 patients chez qui elle a été dosée pour 2015 et 2016

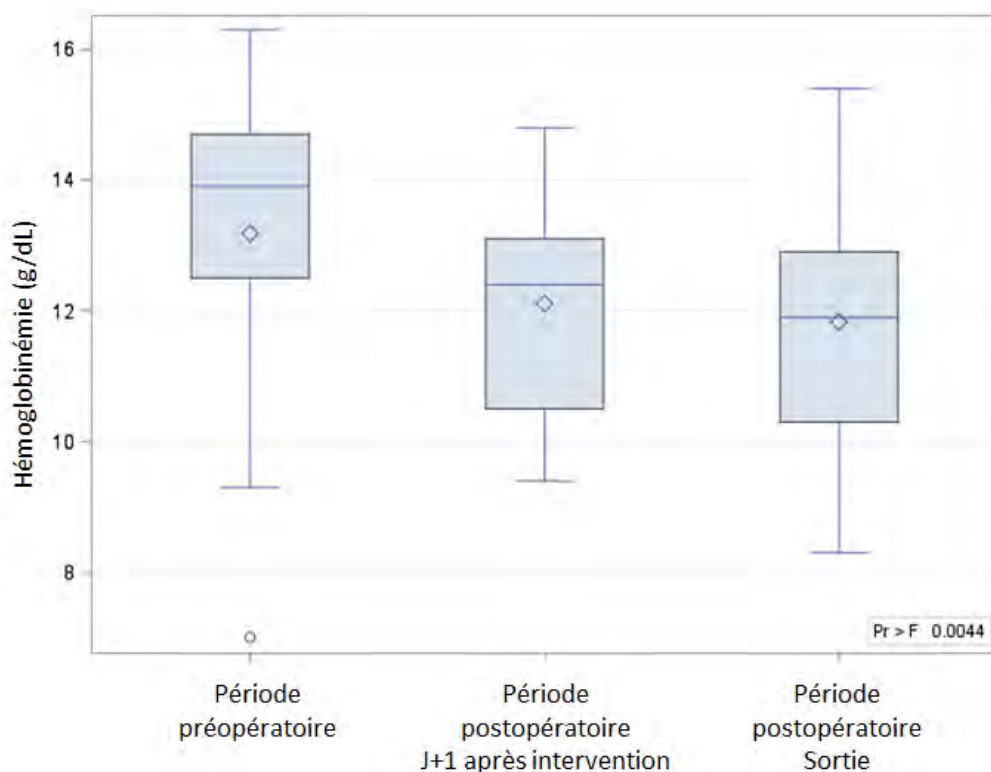
\*\* L'hémoglobininémie moyenne après supplémentation ferrique a uniquement été recueillie chez les 12 patients de 2016 ayant reçu du fer iv en préopératoire.

<sup>a</sup> Comparaison entre les patients de l'échantillon de 2015 et ceux de l'échantillon de 2016.

Les patients de l'échantillon 2015 ont été hospitalisés moins longtemps que les patients de l'échantillon 2016. Des supplémentations ferriques préopératoires n'ont été réalisées qu'en 2016, chez 12 patients. La CRP a été peu dosée en préopératoire dans les deux échantillons. 5,1% des patients ont été transfusés en peropératoire dans l'échantillon 2015, contre 3,6% dans l'échantillon 2016.

#### IV.3.1.3. Description de la distribution de l'hémoglobininémie pour les patients de 2015 et 2016

Nous avons évalué la distribution d'hémoglobininémie des patients aux différentes périodes d'intérêt pour les patients de l'échantillon de 2015. Elles sont présentées en figure 28.

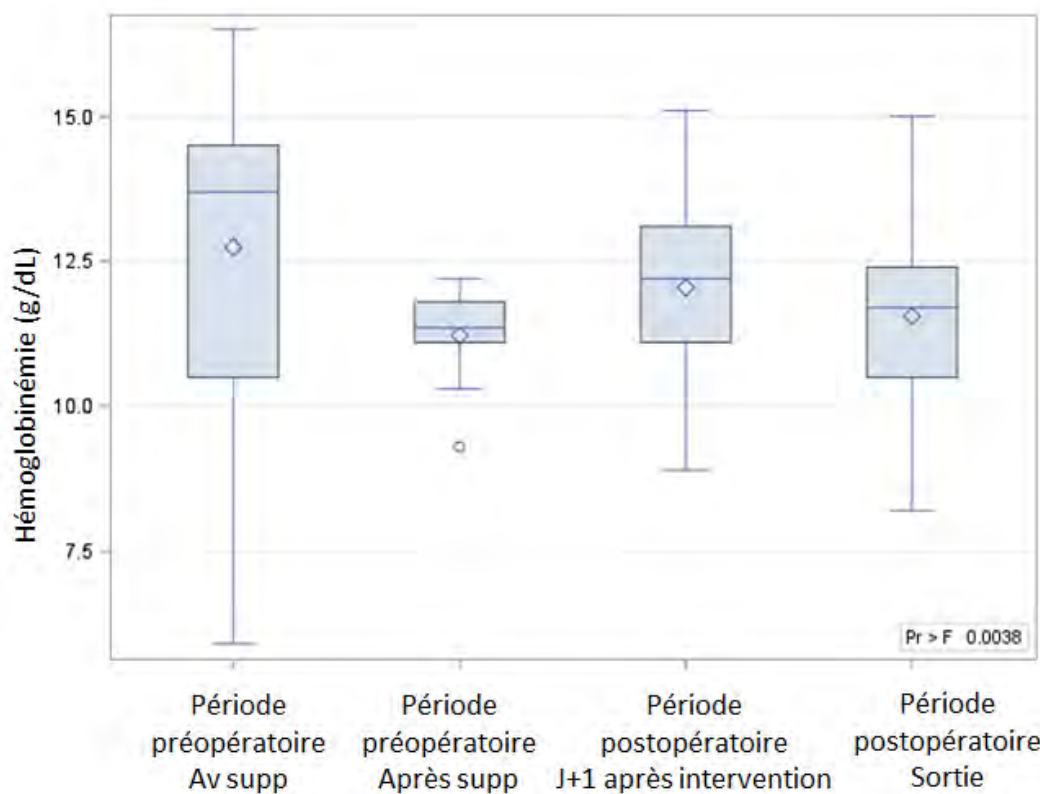


Moyenne hémoglobininémie (g/dL)	13,2	12,1	11,8
Nombre de patients	35	39	39

Figure 28 : Distribution d'hémoglobininémie des patients de 2015 aux différentes périodes d'intérêt

Nous avons observé une différence significative des moyennes d'hémoglobinémie entre les 3 périodes d'intérêt ( $p=0,04$ ). La moyenne d'hémoglobinémie en préopératoire était de 13,2 g/dL contre 11,8 g/dL à la sortie.

Nous pouvons apprécier en figure 29 la distribution de l'hémoglobinémie des patients de 2016 aux différentes périodes d'intérêt.



Moyenne hémoglobinémie (g/dL)	12,7	11,2	12	11,5
Nombre de patients	55	10	55	55

Figure 29 : Distribution d'hémoglobinémie des patients de l'échantillon 2016 aux différentes périodes d'intérêt

Nous avons observé, comme dans l'échantillon 2015, une différence significative de moyenne d'hémoglobinémie entre les 4 périodes d'intérêt. La moyenne d'hémoglobinémie à la sortie était de 11,5 g/dL contre 12,7 g/dL en préopératoire malgré la mise en place du protocole.

#### IV.3.1.4. Description de la prévalence de l'anémie entre les échantillons 2015 et 2016, aux différentes périodes d'intérêt

Nous avons comparé les prévalences d'anémie entre les deux échantillons respectifs, pour trois des quatre périodes d'intérêt.

La prévalence de l'anémie a en effet été calculée aux trois périodes clés : en préopératoire avant toute supplémentation, à J+1 de l'intervention chirurgicale et à la sortie d'hospitalisation. La prévalence de l'anémie préopératoire après supplémentation n'a pas été comparée entre les échantillons 2015 et 2016, car le recueil de l'hémoglobinémie a seulement été réalisé pour les patient ayant reçu du fer IV préopératoire. Ces patients faisaient uniquement partie de l'échantillon 2016, et étaient tous anémiés.

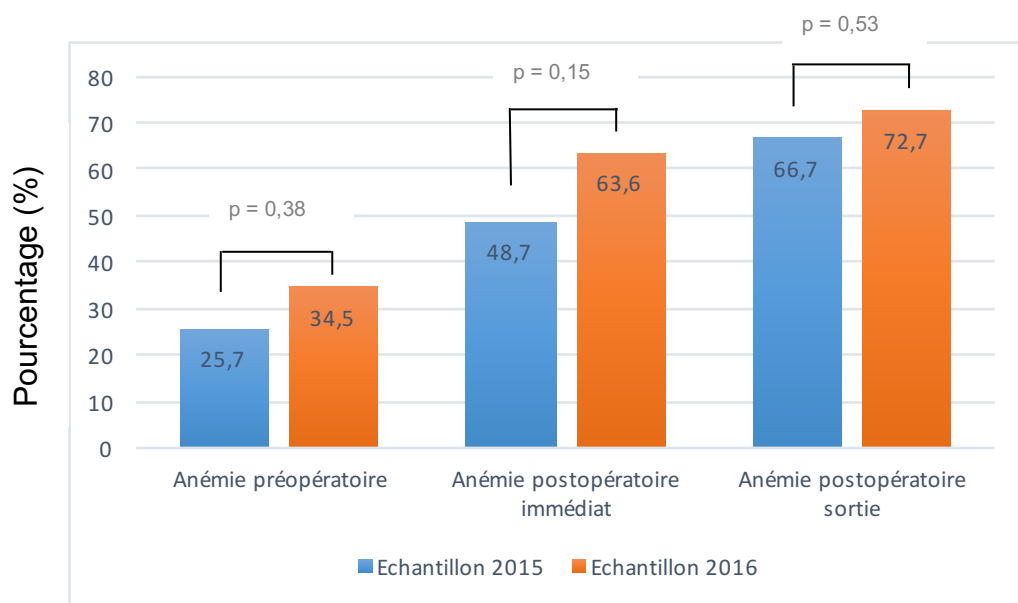


Figure 30 : Prévalence de l'anémie dans les échantillons 2015 et 2016, selon les différentes périodes d'intérêt

La prévalence de l'anémie augmente progressivement entre la période préopératoire et la sortie d'hospitalisation, pour les deux échantillons. Une forte proportion de patients était anémiée à la sortie d'hospitalisation (respectivement 66,7% et 72,7% pour les échantillons de 2015 et 2016).

### **IV.3.2. Application du protocole**

Deux diagrammes d'application du protocole ont été effectués. Un premier diagramme a été réalisé pour illustrer l'application du protocole au sein de l'échantillon de patients de 2016. Un second diagramme donne les résultats de l'application théorique du protocole s'il avait déjà existé en 2015.

Le premier diagramme concernant l'échantillon de patients de 2016 est présenté en figure 31.



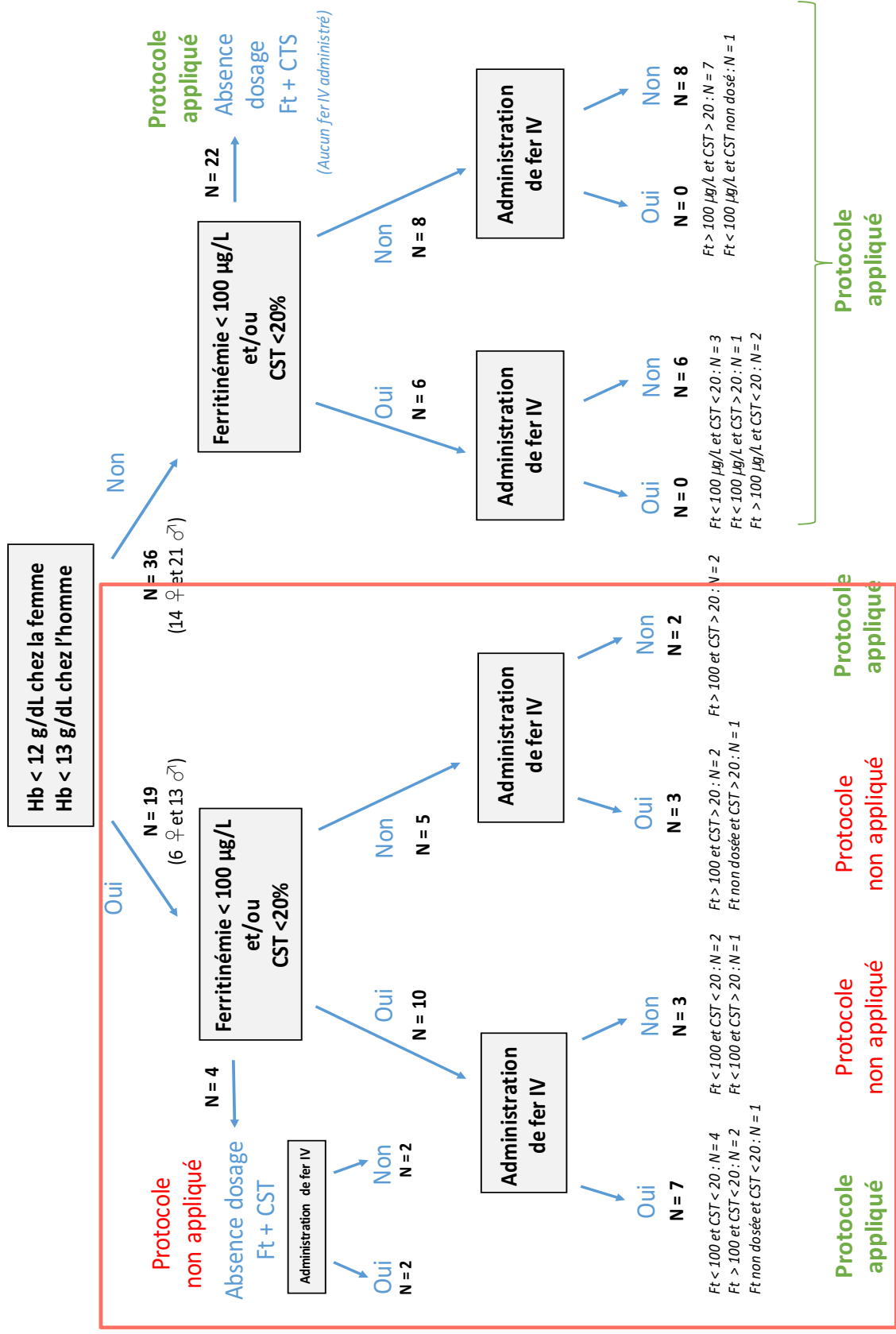


Figure 31 : Diagramme d'application du protocole sur l'échantillon de patients de 2016

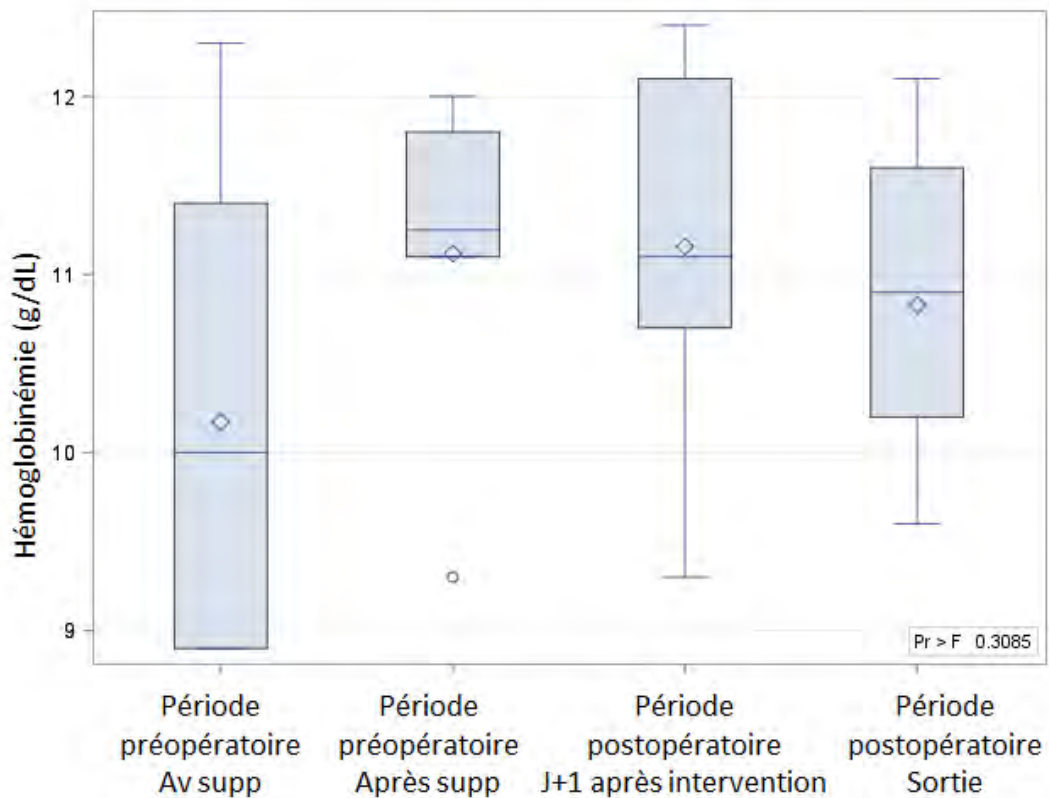
Tous les patients de l'échantillon de 2016 ont eu un dosage d'hémoglobininémie.

Nous observons que le protocole a été appliqué correctement chez 45 patients sur 55 :

- 7 patients avec une anémie par carence martiale ayant reçu du fer,
- 2 patients avec une anémie sans carence martiale n'ayant pas reçu de fer,
- 36 patients non anémiés pour lesquels il n'a pas été réalisé d'administration de fer.

Le taux d'application était de 82%.

Nous avons observé la distribution d'hémoglobininémie des 7 patients qui ont reçu du fer IV, conformément au protocole : celle-ci est illustrée sur la figure 32.



Moyenne hémoglobininémie (g/dL)	10,2	11,1	11,6	10,8
Nombre de patients	7	6	7	7

Figure 32 : Distribution d'hémoglobininémie des 7 patients de l'échantillon 2016 ayant reçu du fer conformément au protocole, aux différentes périodes d'intérêt

Nous avons observé que la supplémentation en fer IV chez ces patients est associée à une augmentation significative de la moyenne d'hémoglobinémie de 0,9 g/dL entre la période préopératoire avant supplémentation et la période préopératoire après supplémentation. Le délai du dosage d'hémoglobinémie entre ces 2 périodes était en moyenne de 19 jours. Le délai entre l'administration de fer IV et l'intervention était en moyenne de 14 jours.

Par ailleurs, le diagramme d'application du protocole nous a permis d'observer que parmi les 36 patients non anémiés, 14 ont bénéficié d'un dosage du bilan martial alors qu'il n'était pas préconisé par le protocole du service. Parmi eux, 6 présentaient une carence martiale isolée.

Nous nous sommes intéressés aux causes de non-respect de ce protocole. Ce dernier n'a pas été appliqué correctement pour 10 patients (18%). Les causes de non-respect du protocole sont présentées en figure 33.

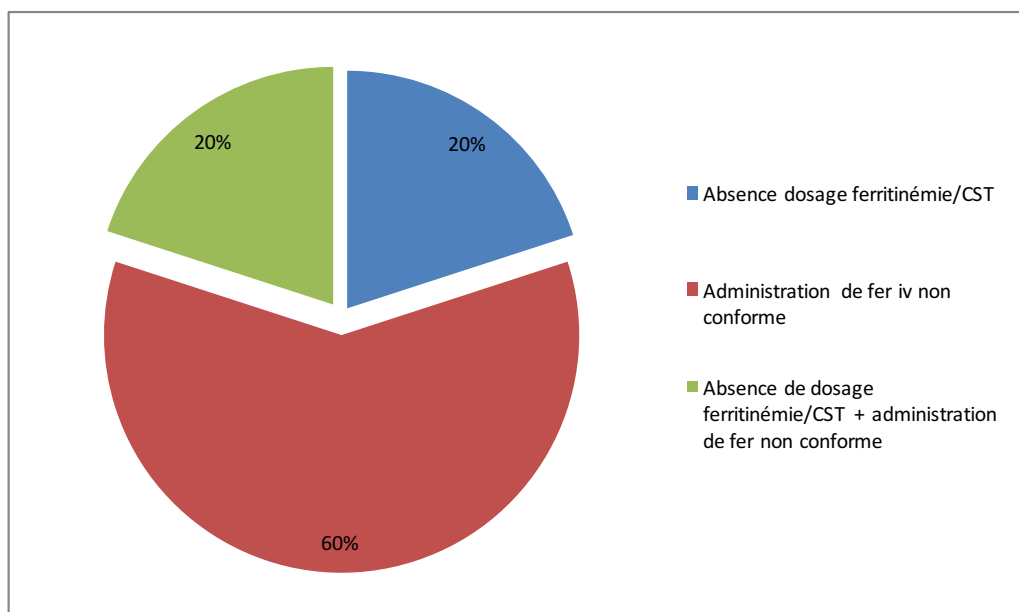


Figure 33 : Répartition des causes de non-respect du protocole

La première cause de non-respect du protocole était la décision inappropriée d'administrer ou non du fer :

- 3 patients n'ont pas reçu de fer, alors qu'ils étaient anémiés et qu'ils présentaient une carence martiale,
- 3 patients ont reçu du fer, alors que le bilan martial n'indiquait pas la présence d'une carence martiale.

Parmi les autres causes de non-respect retrouvées :

- 2 patients n'ont eu aucun dosage du bilan martial alors qu'ils étaient anémiés,
- 2 patients ont bénéficié d'une administration de fer IV sans diagnostic biologique de carence martiale.

Nous avons ensuite voulu évaluer la conformité de l'administration du fer à proprement parlé. Nous nous sommes basés sur la spécialité du fer injectable et la posologie utilisées. Chez les 7 patients ayant reçu du fer IV en préopératoire, conformément au protocole :

- 6 patients ont reçu du Ferinject®, conformément à ce que le protocole recommande,
- 1 patient a reçu Fer Mylan®, à la dose de 400mg.

Parmi les 6 patients ayant reçu du Ferinject® :

- 5 patients n'ont pas reçu la posologie recommandée par le protocole. Cette posologie a été établie en fonction de l'hémoglobinémie et du poids de chaque patient, à l'aide du tableau disponible dans le protocole provenant du RCP du Ferinject®.

Les posologies de Ferinject® de ces 6 patients, administrées et attendues, sont présentées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Description des posologies de Ferinject® administrées et attendues

<b>Hémoglobinémie avant supplémentation (g/dL)</b>	<b>Poids du patient (kg)</b>	<b>Posologie de fer iv administrée (mg)</b>	<b>Posologie de fer iv attendue (mg)</b>	<b>Delta entre posologie administrée et posologie attendue (mg)</b>
9.2	58	1000	1500	500
10	80	500	1500	1000
8.9	116	1000	2000	1000
11.4	89	1500	1500	0
8.9	94	1000	2000	1000
12.3	75	1000	1500	500

Ces 6 patients ont reçu une dose inférieure (posologie administrée de 1000 mg en moyenne, écart-type : 316,2mg) à celle qui leur était recommandée. La posologie moyenne théorique que les patients auraient dû recevoir était de 1666,7 mg (écart-type : 258,2mg). Le delta moyen des posologies attendue et administrée était de 666,7 mg (écart-type : 408,2mg).

Afin d'évaluer les effets potentiels du protocole mis en place, les durées d'hospitalisation du groupe de patients ayant eu du fer conformément au protocole ont été comparées à celles du groupe de patient n'ayant pas reçu de fer alors qu'il était indiqué. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 17.

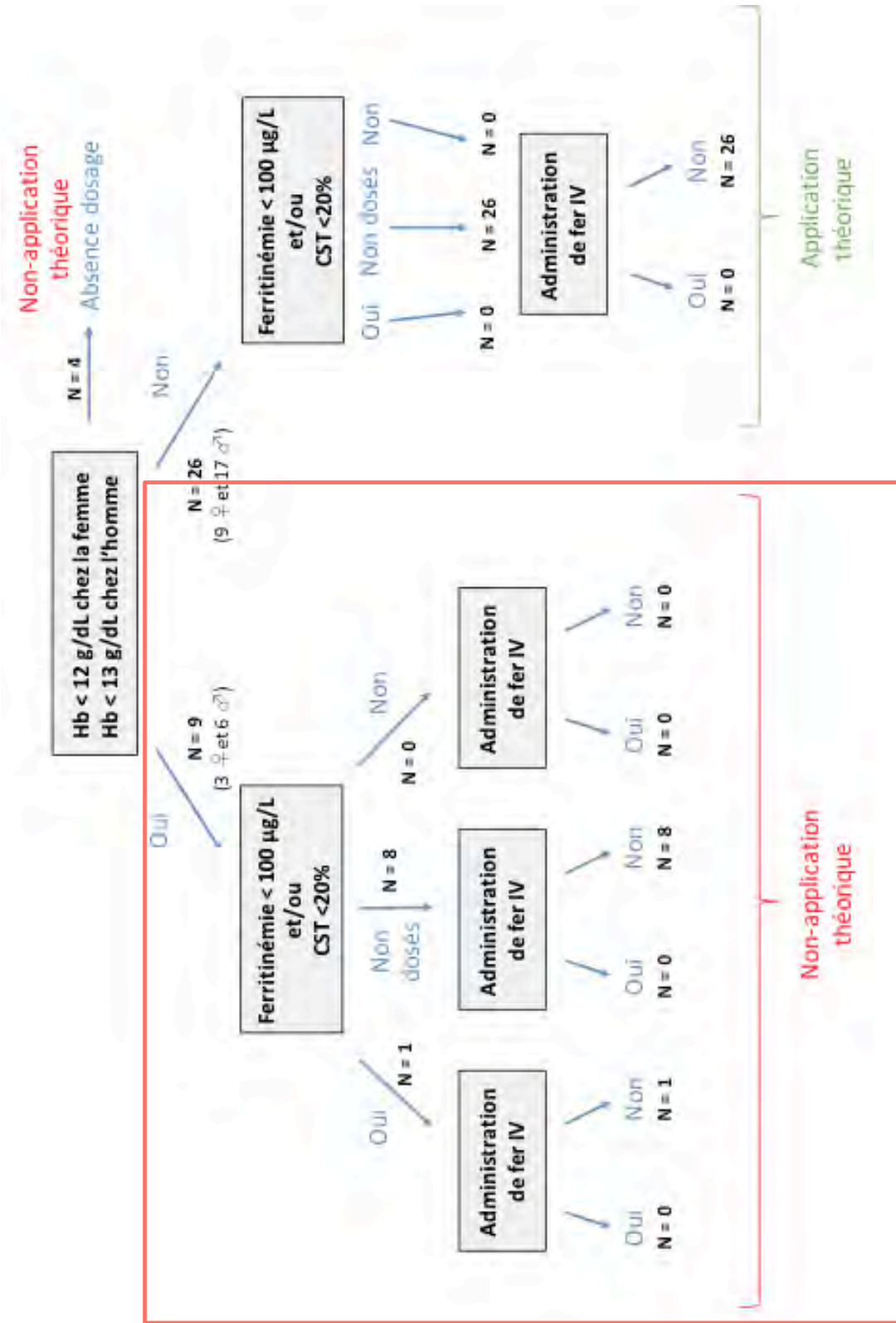
Tableau 17 : Durées moyennes d'hospitalisation du groupe de patients ayant reçu du fer conformément au protocole et du groupe de patients n'ayant pas reçu de fer alors qu'il était indiqué par le protocole

	<b>Patients ayant reçu du fer, conformément au protocole (N=7)</b>	<b>Patients n'ayant pas reçu de fer, non-respect du protocole (N=3)</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
<b>Durée d'hospitalisation (jours), m (écart-type)</b>	13 (8,7)	29,3 (32)	0,47

<sup>a</sup> Comparaison entre les patients ayant reçu du fer conformément au protocole, et ceux n'en ayant pas reçu alors qu'il était indiqué par le protocole.

Nous n'avons pas observé d'association significative entre l'administration de fer IV et la durée d'hospitalisation.

Enfin, la figure 34 correspond au second diagramme réalisé pour illustrer l'application théorique du protocole au sein de l'échantillon de 2015.



Ft = ferritinémie  
La partie du diagramme encadrée en rouge correspond aux patients anémiques

Figure 34 : Diagramme d'application théorique du protocole pour l'échantillon de patients de 2015

Sur les 39 patients inclus, 9 patients étaient anémiés.

Aucun patient n'a bénéficié d'une administration de fer IV préopératoire dans cette échantillon de 2015.

Le protocole aurait été théoriquement appliqué chez les patients non anémiés, qui n'ont donc eu ni dosage du bilan martial, ni administration de fer IV (taux d'application théorique de 67%).

Le protocole n'aurait théoriquement pas été appliqué chez :

- les 4 patients qui n'ont pas bénéficié du dosage d'hémoglobinémie,
- les 8 patients anémiés qui n'ont pas eu de dosage du bilan martial,
- le seul patient anémié n'ayant pas reçu de fer IV alors qu'il présentait une carence martiale.

#### IV.4. Discussion

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'application du protocole de prise en charge préopératoire de l'anémie par carence martiale chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie colorectale carcinologique.

Dans notre étude, la proportion d'hommes atteints de cancer colorectal était prépondérante (respectivement 64,1% et 63,6% pour notre échantillon de 2015 et de 2016). Celle-ci est légèrement supérieure aux données de l'INVS (53%) (72). Le type de cancer le plus fréquent dans nos deux échantillons était le cancer colique (pourcentage de colectomies de 56,4% et rectosigmoïdectomies de 2,5% pour l'échantillon 2015 et respectivement 63,6% et 5,5% pour l'échantillon 2016). Cette prévalence est également comparable aux données de la société française de gastro-entérologie qui retrouve environ 60% de cancers coliques et 40 % de cancers rectaux (74).

La prévalence de l'anémie préopératoire dans notre population est légèrement inférieure à celle qui a pu être retrouvée dans la littérature. Une première étude rétrospective menée aux Pays Bas portant sur 758 patients opérés d'un cancer colorectal a montré une prévalence de 41,9% en 2017 (105). Une seconde étude observationnelle, réalisée en 2018 chez 400 patients avant chirurgie colorectale carcinologique a observé une prévalence de l'anémie préopératoire de 43% (106). Dans ces deux études, le critère de non inclusion était uniquement la prise en charge des patients dans un contexte d'urgence. Une des hypothèses pouvant expliquer une prévalence moins élevée de cette anémie dans notre échantillon d'étude pourrait être la non inclusion des patients présentant une pathologie métastatique, plus à risque d'être anémiés.

La prévalence de l'anémie en postopératoire immédiat était de 48,7% en 2015 et 63,6% en 2016. A la sortie d'hospitalisation elle était de 66,7% en 2015 et 72,7% en 2016. Dans la littérature, cette prévalence de l'anémie postopératoire peut atteindre 90% en postopératoire après une intervention chirurgicale non mineure (107). Cette anémie postopératoire consécutive à la résection du cancer colorectal semble multifactorielle, causée généralement par la perte de sang peropératoire, mais aussi par l'inflammation due à la chirurgie (108).

Les patients de nos deux échantillons d'étude étaient comparables pour toutes les caractéristiques individuelles, excepté pour l'insuffisance respiratoire et la présence d'un traitement néoadjuvant avant l'intervention. Les patients présentant une insuffisance respiratoire, au même titre que les patients coronariens, sont plus à risque de mal tolérer les symptômes de l'anémie. Leur seuil transfusionnel est en général de 10g/dL au lieu de 7g/dL, pour les patients sans antécédents particuliers. Il y avait une proportion plus importante de patients insuffisants respiratoires dans l'échantillon de 2015. On pouvait donc s'attendre à un



taux de transfusion plus important en 2015, mais qui n'a finalement pas été retrouvé. Nous faisons le même constat concernant le traitement néoadjuvant. Une proportion plus importante de patients a reçu un traitement néoadjuvant en 2015, pouvant avoir un impact sur la prévalence de l'anémie préopératoire. Or, nous n'avons pas observé de différence significative de prévalence de l'anémie préopératoire entre nos deux échantillons d'étude.

Enfin, nous avons évoqué précédemment que l'anémie préopératoire pouvait être associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation. Dans notre étude, la durée moyenne de séjour était significativement plus élevée dans l'échantillon de 2016, mais, comme cité précédemment, nous n'avons pas observé de différence significative de prévalence de l'anémie préopératoire entre les échantillons de 2015 et 2016.

Ces résultats sont cependant difficilement interprétables en raison notamment du manque de puissance de notre étude dû aux faibles effectifs de nos échantillons. Celui-ci ne nous a pas permis de retrouver d'association statistiquement significative en analyse bivariable sur les variables d'intérêt, et donc de réaliser des analyses multivariées avec ajustement sur des facteurs de confusion connus ou potentiels. Il aurait par exemple été intéressant de pouvoir réaliser des modèles statistiques multivariées pour explorer l'association entre la présence d'une insuffisance respiratoire et la réalisation d'une transfusion peropératoire, avec ajustement sur les pertes sanguines peropératoires (donnée non disponible pour notre étude).

Nous avons ensuite observé les pratiques de prise en charge de l'anémie par carence martiale dans l'échantillon de 2015. A cette époque, il n'existait pas de protocole de prise en charge systématique de l'anémie par carence martiale préopératoire. Très peu de dosages de la ferritinémie et du CST suite à la consultation pré-anesthésique ont été réalisés. Aucune recharge en fer IV préopératoire n'a été prescrite, alors qu'un patient aurait pu en bénéficier. L'extrapolation de l'application théorique du protocole en 2015 témoigne d'une application du protocole uniquement chez les patients non anémiés, pour qui ni dosage ni recharge n'étaient recommandés.

Comme évoqué précédemment, les recommandations des sociétés savantes sur cette prise en charge datent de ces 10 dernières années. Alors que les plus anciennes recommandent uniquement la réalisation d'un hémogramme en préopératoire de chirurgie non mineure (96), les premières recommandations à préconiser de façon claire le dosage d'un bilan martial et l'administration de fer en préopératoire, élaborées par l'ASA, datent de 2015 (97). C'est dans ce contexte que les anesthésistes ont mis en place un protocole de prise en charge systématique de l'anémie préopératoire, fin 2015.

Notre travail a permis d'observer que le protocole a été appliqué dans 82% des cas en 2016. Ce taux témoigne d'une adhésion assez forte des anesthésistes au protocole. Il nous a paru intéressant, dans une démarche d'amélioration continue des pratiques professionnelles, de regarder les cas où ce protocole avait été partiellement ou non appliqué.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'administration de fer appropriée, réalisée chez 7 patients. La décision d'administrer du fer a été respectée, en revanche, la posologie et le délai d'administration avant la chirurgie peuvent être améliorés.

Un sous-dosage a été observé chez la grande majorité de ces patients. La spécialité de fer IV recommandée par le protocole est le Ferinject®. Elle permet l'administration d'une posologie par perfusion supérieure (1000mg) aux autres spécialités disponibles, mais nécessite un délai d'une semaine entre chaque injection. Nos patients ayant en moyenne un poids corporel égal à 75kg, ils nécessitaient effectivement des posologies supérieures. Il semble important de rappeler qu'à partir de 70kg, la dose nécessaire ne doit pas être inférieure à 1500mg, et ce indépendamment de l'hémoglobinémie de départ. De plus, depuis 2014, le fer injectable est un médicament à réserve hospitalière, qui doit être administré dans un établissement de santé. Il nécessite une organisation et une cohésion des différentes équipes de soins.

Ceci nous permet de discuter le délai de 14 jours retrouvé dans notre étude entre l'administration de fer et l'intervention chirurgicale, qui paraît relativement court. Suite à une administration de fer, l'hémoglobinémie est le premier paramètre à augmenter. Cette augmentation dépend notamment de la durée du processus d'érythropoïèse, étant d'environ 3 à 4 semaines (109).

Le RCP du Ferinject® indique que « 24 jours après l'administration de Ferinject®, l'utilisation par les globules rouges du <sup>59</sup>Fe issu du Ferinject® radiomarqué est de 91 % à 99 % pour les sujets souffrant d'une carence martiale » (51), mais cette utilisation n'est pas traduite en terme d'augmentation de valeur d'hémoglobinémie.

Plusieurs études ont décrit un délai minimum nécessaire de 20 jours. Les variations d'hémoglobinémie obtenues en fonction de la posologie de fer et du délai d'administration avant chirurgie sont présentées en annexe 11. Différentes sociétés savantes ont émis des recommandations quant au délai idéal. La SFAR recommande par exemple un délai de 3 à 4 semaines, l'ESA un délai de 3 à 8 semaines et la NATA un délai de 28 jours. Ce délai dépend étroitement du parcours de soins des patients. Nous n'avons pas retrouvé d'évaluation des pratiques professionnelles de prise en charge de l'anémie préopératoire réalisée dans un contexte de chirurgie colorectale similaire à notre étude, pour comparer ce délai. En 2012, l'institut national du cancer a réalisé une étude observationnelle sur les délais de prise en charge des cancers du côlon (110), du diagnostic jusqu'à la chirurgie. Un schéma du parcours patient et des différents délais obtenus est présenté en annexe 12. Un des enjeux actuels est

d'optimiser la prise en charge de l'anémie, en réalisant un dépistage et une administration de fer plus précoces, tout en limitant le délai pour ne pas risquer de laisser évoluer la pathologie tumorale.

Le CHU de Toulouse est un centre de référence régional dans le domaine du cancer colorectal. Le premier contact avec le patient dans notre établissement est donc fréquemment réalisé par le chirurgien, lorsque le diagnostic de cancer colorectal est confirmé. Une fois la chirurgie programmée, l'anesthésiste doit réaliser une CPA dans un délai de 2 mois à 48 heures avant la chirurgie. Le patient se présente à la CPA précédant la chirurgie de résection tumorale, avec ou sans dosage de l'hémoglobine et/ou bilan martial réalisé auparavant par d'autres praticiens. L'anesthésiste prescrit alors à cette occasion un bilan préopératoire contenant le dosage d'hémoglobinémie et un bilan martial. Le prélèvement est généralement effectué par une infirmière juste après la consultation pour permettre l'obtention des résultats à J+1. Si une anémie par carence martiale est présente, une HDJ pourra être programmée pour effectuer la perfusion de fer le plus rapidement possible.

Des axes d'amélioration pour optimiser ce délai de prise en charge peuvent être proposés.

Le dépistage de l'anémie par carence martiale pourrait être initié par le chirurgien, lors de la consultation qui suit la confirmation du diagnostic. A cette occasion, une ordonnance type pourrait être remise au patient. Une HDJ pourrait alors être programmée en amont de la CPA, permettant ainsi une deuxième HDJ à distance si nécessaire.

Dans le cadre du renforcement du lien ville-hôpital, une alternative envisageable dans les années à venir serait même que le médecin traitant puisse déclencher le dépistage de cette anémie.

Le classement en réserve hospitalière du fer IV implique que les perfusions soient faites au sein de structures ayant la qualité d'établissement de santé, incluant l'hospitalisation à domicile (HAD). Cette alternative est déjà réalisée dans certains centres en France, comme au CHU de Marseille, pour permettre un accès au traitement plus rapide et plus confortable pour le patient. La surveillance du traitement doit être médicale. Dans les cas où un médecin n'est pas présent, un protocole de surveillance et de prise en charge du choc anaphylactique doit être établi. Ceci nécessite un travail en amont entre les équipes soignantes du CHU et de l'HAD.

Enfin, l'administration de la spécialité Monover® pourrait également optimiser le délai de prise en charge. La dose maximale de 2000mg par injection permettrait de délivrer la dose moyenne nécessaire (1500mg) en une seule hospitalisation. Pour l'heure, cette spécialité n'est pas référencée au CHU, et sa commercialisation au niveau national vient d'être suspendue. Le laboratoire n'est pas encore en mesure de communiquer une date de retour sur le marché.

Nous avons voulu, dans un second temps, évaluer les effets de l'administration de fer IV conformément au protocole, sur la durée moyenne du séjour hospitalier.

Le manque de puissance de notre étude ne nous a probablement pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les patients ayant reçu du fer de manière justifiée et ceux n'en ayant pas reçu, « à tort ».

Dans la même démarche, nous aurions également souhaité, à l'aide de ces deux groupes de patients, évaluer l'association entre l'administration de fer IV justifiée et le nombre de transfusions, mais notre effectif de patients était également trop faible. La même limite était rencontrée pour évaluer l'association entre l'administration de fer IV justifiée et la mortalité postopératoire.

Enfin, l'association entre l'administration de fer IV conformément au protocole et l'anémie postopératoire n'a pas pu être évaluée car l'ensemble des patients de ces deux groupes étaient anémiés en postopératoire.

L'impact de l'administration de fer préopératoire sur la durée d'hospitalisation chez des patients bénéficiant d'une chirurgie colorectale a été étudié dans la littérature. Calleja, J. L. *et al.* (111) ont réalisé une étude multicentrique observationnelle chez 266 patients, incluant 2 cohortes de patients présentant une anémie par carence martiale préopératoire (les critères diagnostiques de cette anémie étaient une hémoglobinémie < 12g/dL chez la femme ou < 13g/dL chez l'homme, et une ferritinémie < 30ng/mL et/ou un CST < 20%). Ils étaient comparables pour les caractéristiques de base. Les auteurs ont comparé les résultats d'une première cohorte rétrospective de patients n'ayant pas reçu de traitement par fer IV, avec une seconde cohorte prospective de patients recevant du fer IV (1000mg). Les deux échantillons de patients étaient comparables en termes de nombre total de complications postopératoires, pouvant faire varier la durée de séjour. Il a été mis en évidence une diminution significative de la durée moyenne de séjour hospitalier dans le groupe des patients traités par le fer IV (moyenne (écart-type) : 8,4 jours (6,8) contre 10,9 jours (12,4).  $p < 0,001$ ).

Nous allons aborder maintenant les cas dans lesquels le protocole n'a pas été appliqué. Pour rappel, trois patients n'ont pas reçu de fer alors qu'ils présentaient une anémie par carence martiale. Deux patients ont bénéficié d'une administration de fer IV sans diagnostic biologique de carence martiale. Trois patients ont reçu du fer, alors qu'ils présentaient une anémie sans carence martiale. Deux patients n'ont eu aucun dosage du bilan martial alors qu'ils étaient anémiés.

Plusieurs hypothèses organisationnelles peuvent tout d'abord être évoquées : les injections de Ferinject® non réalisées « à tort » avaient-elles été déjà prescrites par l'oncologue ou le gastro-entérologue avant la consultation pré-anesthésique ? Ont-elles été réalisées en hôpital périphérique ou établissement privé ?

Les dosages biologiques non réalisés ont-ils été réalisés en externe ?

D'autre part, l'état clinique et les antécédents du patient ont pu motiver l'administration de fer sans bilan martial. Ces patients présentaient-ils un saignement actif ? Avaient-ils des antécédents hémorragiques récents ? Avaient-ils une anémie par carence martiale connue, déjà traitée par fer per os ?

Une mauvaise interprétation du bilan martial ou méconnaissance du protocole peut également expliquer ces non-respects. Une nouvelle sensibilisation des praticiens pourrait être envisagée.

Suite à ces hypothèses, il nous a semblé intéressant de discuter l'impact que pouvaient avoir ces non-respects du protocole sur les patients. Tout d'abord, quelles peuvent être les conséquences d'un défaut d'administration de fer IV préopératoire ? Des études ont montré les bénéfices liés à cette administration de fer sur la diminution du taux de transfusions et la diminution des complications postopératoires.

Froessler et al. (112), en 2016, ont réalisé un essai contrôlé randomisé sur 72 patients opérés de colectomie et présentant une anémie par carence martiale (les critères diagnostiques de cette anémie étaient une hémoglobinémie < 12g/dL chez la femme, < 13g/dL chez l'homme, et une ferritinémie < 300ng/mL et/ou un CST < 25%). Un groupe de patients recevait du fer IV (à la dose de 15mg/kg sans dépasser 1000mg) et un autre groupe de patients recevait les soins standards (incluant le fer par voie orale et les transfusions). Cette étude n'était pas seulement réalisée chez des patients présentant un cancer colorectal mais ils étaient majoritaires (73% de cancer colorectal dans le 1<sup>er</sup> groupe et 85% dans le 2<sup>ème</sup>). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'une administration de fer IV préopératoire sur la diminution du nombre de transfusions. Au vu des premiers résultats témoignant d'un taux élevé de transfusions dans le groupe des patients recevant les soins standards, une analyse intermédiaire a été demandée. Les chercheurs ont finalement pris la décision d'arrêter prématurément cette étude. Une réduction de 60% des transfusions dans le groupe traité par fer IV par rapport au groupe recevant les soins standards a été retrouvée (31,25% contre 12,5% : p=0,07).

Peu d'études ont évalué les effets du fer préopératoire sur les complications postopératoires. Une étude rétrospective chez 571 patients bénéficiant d'une chirurgie pour cancer colorectal a été menée pendant 2 ans (113). Un groupe de patients traités par du fer IV (moyenne de la posologie (écart-type) 1315mg (550mg)) a été comparé au groupe de patients recevant des soins standards. L'anémie par carence martiale était définie par

hémoglobininémie < 12g/dL chez la femme, < 13g/dL chez l'homme, et une ferritinémie < 30ng/mL ou une ferritinémie < 300ng/mL et un CST < 20%. Plusieurs types de complications postopératoires ont été recueillis : infections, complications hémorragiques, iléus paralytique et complications thromboemboliques. Seul le nombre de complications infectieuses était significativement diminué dans le groupe des patients traités par du fer IV préopératoire (18% contre 29%,  $p < 0,05$ ).

Ces résultats sont intéressants mais nécessitent d'être renforcés par des études complémentaires, menées sur un plus grand nombre de sujets et avec un plus haut niveau de preuves (études prospectives, essais randomisés).

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'impact que pourrait avoir une administration de fer non justifiée. La sécurité d'une administration de fer IV, chez des patients atteints de cancer susceptibles de présenter une anémie par carence martiale mixte, a été peu étudiée. Nous nous sommes questionnés sur ses effets néfastes potentiels.

L'état actuel des connaissances sur le mécanisme de l'anémie inflammatoire et la pharmacodynamie du fer IV nous incitent à penser qu'il pourrait être accumulé dans l'organisme sans y être forcément utilisé. En effet, nous avons décrit précédemment que le fer était à la fois distribué aux différentes cellules utilisatrices via la transferrine disponible, et qu'il pénétrait également dans les macrophages, pour y être stocké ou relargué via la ferroportine. Or nous savons que l'inflammation provoque la dégradation de cette ferroportine via l'hepcidine, et que la transferrine est diminuée. Se pose donc la problématique de la sécurité de l'emploi du fer, potentiellement en excès (libre ou stocké) chez des patients présentant un cancer colorectal.

Quels peuvent être les effets d'une administration du fer IV en excès ? Le RCP du Ferinject® mentionne que « l'administration de quantités de Ferinject dépassant la quantité nécessaire pour corriger la carence martiale au moment de l'administration peut conduire à une accumulation de fer dans les sites de stockage et finalement à une hémosidérose ». Il est précisé que la surveillance des paramètres martiaux comme la ferritine sérique et le CST peut contribuer à détecter une accumulation de fer.

Il nous a paru intéressant de citer les résultats d'une étude ayant été réalisée en 2012 chez des patients hémodialysés (114), susceptibles de recevoir du fer IV de façon régulière et de présenter une anémie à la fois ferriprive et inflammatoire. Pour rappel, un traitement par ASE et fer IV peut être initié chez les patients hémodialysés présentant une carence martiale. Sa durée dépendra de la normalisation de l'hémoglobininémie et certains seuils de ferritinémie et CST que nous ne détaillerons pas ici.

Cette étude observationnelle prospective d'une durée de 60 mois a mis en évidence une fréquence élevée de la surcharge martiale (84%; intervalle de confiance : 76% à 90%) chez

119 patients hémodialysés recevant du fer IV associé à un ASE. Une surcharge martiale hépatique sévère, observée par IRM, a été retrouvée chez des 36 patients ayant reçu une dose médiane de fer IV par mois égale à 172,1 mg (intervalles interquartiles : 39,5-900mg). Il n'existe cependant pour l'heure aucune donnée sur un lien éventuel entre surcharge martiale iatrogène du dialysé et augmentation de la morbidité et la mortalité (115).

Quels peuvent être les effets d'une administration du fer IV dans un contexte de pathologie cancéreuse ? Depuis quelques années, des données moléculaires et animales ont mis en évidence un rôle potentiel du fer dans le développement tumoral. Ce nutriment essentiel, via différents mécanismes complexes dont la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), aurait un rôle dans l'initiation et la croissance de la tumeur, dans le microenvironnement tumoral et le développement de métastases (116).

Des études menées chez la souris, comparant les effets d'un carcinogène avéré versus ceux d'une injection de fer et d'un placebo, ont montré une augmentation de la progression tumorale lors de la supplémentation en fer (117).

A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée aux effets de l'administration de fer IV sur le pronostic et la croissance tumorale chez des patients bénéficiant d'une chirurgie colorectale carcinologique (118). Il s'agissait d'une étude de cohorte monocentrique rétrospective réalisée en 2018 ayant inclus des patients en préopératoire d'une chirurgie colorectale carcinologique réalisée au sein d'un service hospitalier en Hollande. L'objectif principal était de comparer la survie globale et la survie sans maladie à 1 an, 3 ans et 5 ans chez ces patients atteints d'un cancer colorectal recevant du fer IV préopératoire versus ceux n'en recevant pas. Parmi les patients inclus, 302 étaient anémiés (hémoglobémie < 12g/dL chez la femme, < 13g/dL chez l'homme) dont 102 ont reçu du fer IV en préopératoire. Les doses reçues par ces patients allaient de 1000 à 2000 mg de fer IV. Un appariement a été réalisé sur un score de propension. Cela a abouti à la constitution de deux groupes comparables : un groupe de 83 patients anémiés ayant reçu du fer en IV avec un groupe de 83 patients anémiés n'ayant pas reçu de fer IV. Le score de propension comprenait la localisation de la tumeur, l'hémoglobémie au diagnostic, l'abord chirurgical et le type de résection. Au total, la survie globale ainsi que la survie sans maladie à 1 an, 3 ans et 5 ans n'étaient pas différentes entre les deux groupes.

Cette étude semble rassurante concernant l'innocuité du fer sur le pronostic et la croissance tumorale dans ce contexte. Cependant, elle comporte plusieurs limites : il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, qui manque de puissance du fait du faible effectif de patients. De plus, la recharge en fer IV préopératoire a été laissée à l'appréciation du médecin, sans recommandations ni protocole sur l'évaluation de la carence martiale. Il est donc difficile de savoir si la proportion de patients traités par fer IV aurait dû être supérieure ou inférieure, et si le profil de ces patients traités aurait été le même. Il n'est pas non plus possible de conclure

sur l'innocuité d'une administration de fer en fonction des différents types d'anémie par carence martiale (absolue, fonctionnelle ou mixte) puisqu'ils n'ont pas été évalués.

Enfin, seules des données pré et peropératoires ont été recueillies. Il semble difficile de juger de l'innocuité d'une injection de fer IV préopératoire sur une durée de survie sans maladie à 1, 3 ou 5 ans, sans avoir recueilli et analysé des données en postopératoire immédiat.

Seuls des essais randomisés avec une puissance suffisante pourront permettre de tirer des conclusions plus définitives sur l'innocuité du fer intraveineux dans ce contexte.

Après avoir observé l'application du protocole dans son ensemble, il nous semble maintenant intéressant de discuter le protocole en lui-même.

Dans le protocole, il est recommandé de traiter la carence martiale uniquement lorsqu'elle est associée à une anémie. Or, près de la moitié des patients non anémiés ont eu recours à ces dosages (14 patients non anémiés sur 36). Est-ce une confusion liée à la mise en place récente du protocole ? Est-ce une réelle volonté de dépister la carence martiale chez des patients qui auraient une hémoglobinémie dans les valeurs basses de la normale, ou qui auraient des antécédents de carence martiale ? Parmi ces 14 patients, une carence martiale (ferritinémie < 100µg/L et/ou CST < 20) a été retrouvée chez 6 d'entre eux. Ce chiffre nous a questionné sur l'intérêt de traiter la carence martiale sans anémie préopératoire.

Plusieurs études ont montré le bénéfice d'une supplémentation ferrique per os ou IV sur des symptômes propres à la carence martiale comme la fatigue, la faiblesse musculaire, ou les performances cognitives. Un essai randomisé, réalisé chez 90 femmes non ménopausées présentant une carence martiale (ferritinémie < 50 µg/L), a montré que 800 mg de fer IV (versus un placebo) avait permis de corriger la fatigue. Cette dernière a été évaluée à l'aide du score de fatigue « Brief Fatigue Inventory (BFI) », recueilli au diagnostic puis 6 et 12 semaines plus tard.

Dans le domaine de la chirurgie, la prise en charge de la carence martiale avant l'apparition d'une anémie figure dans peu de recommandations des sociétés savantes. Elle apparaît dans le guide des recommandations du programme PBM mis en place en Australie. Un traitement par fer préopératoire y est indiqué lorsque les patients non anémiés, bénéficiant d'une chirurgie entraînant une perte sanguine modérée à élevée, présentent une carence martiale définie par une ferritinémie < 100 µg/L(119). Un traitement par fer oral est préconisé en première intention, sans précisions concernant la posologie (une dose journalière). Le fer IV est recommandé en cas de contre-indication, intolérance, ou besoin de supplémentation rapide si l'intervention est prévue dans moins de 2 mois.



A notre connaissance, aucune donnée n'est disponible dans la littérature concernant la mise en place et/ou l'efficacité du traitement préopératoire de la carence martiale sans anémie chez les patients bénéficiant d'une chirurgie colorectale carcinologique. Alors que, comme évoqué précédemment, l'efficacité d'une administration de fer, dans un contexte de carence martiale avec anémie, a déjà été démontrée sur la diminution du taux de transfusions et la diminution des complications postopératoires.

L'algorithme diagnostique de notre protocole proposait une administration de fer pour une ferritinémie < 100 µg/L et/ou un CST < 20%. Cet algorithme était inspiré de celui des recommandations de la NATA qui ont été réalisées pour des patients d'orthopédie. Or, ces deux types de patients ne sont pas forcément comparables. Nous pouvons supposer que l'inflammation associée à la pathologie cancéreuse peut augmenter la proportion d'anémie inflammatoire associée ou non à une carence martiale absolue chez nos patients.

Dans ce contexte, cet algorithme est-il réellement adapté aux patients atteints d'une pathologie tumorale colorectale ? Les critères diagnostiques de l'anémie par carence martiale sont-ils assez performants ?

Est-il suffisant de diagnostiquer une carence martiale en s'appuyant sur un seul paramètre du bilan martial, à savoir la ferritinémie ou le CST ?

A l'heure actuelle, seule la ferritinémie a été décrite comme étant suffisante pour affirmer le diagnostic de carence martiale vraie, si sa valeur est inférieure à 15 µg/L. Son dosage isolé n'est en revanche non recommandé dans un contexte pathologique particulier comme l'inflammation(19).

Le CST est un marqueur utilisé de longue date, repris dans beaucoup de recommandations, et très utilisé en pratique clinique du fait de sa facilité d'obtention.

Même s'il est relativement stable dans le temps, il est néanmoins soumis aux variations du fer sérique et de la transferrine. Un seuil de 16% est généralement utilisé pour dépister une carence en fer(120). Un seuil de 20% semble quant à lui être utilisé pour dépister une carence en fer en présence d'inflammation(27).

Une revue de la littérature publiée en 2016 rappelle que le CST ne peut pas être interprété seul(121).

Ces deux marqueurs analysés de manière isolée, pour dépister une carence martiale dans un contexte inflammatoire, semble insuffisants.

Nous remarquons également que, dans les recommandations évoquées précédemment, la combinaison de ces deux marqueurs est plus fréquemment utilisée.

Au vu de ce contexte diagnostique complexe, nous nous sommes posés la question de la place du RsTf dans cet algorithme ? Nous avons vu précédemment que le récepteur soluble à la transferrine ainsi que son ratio pouvaient être des marqueurs intéressants pour repérer une carence martiale absolue, en présence d'inflammation. Mais son intérêt en pratique clinique semble controversé.

Nous nous sommes intéressés à deux études évaluant la performance diagnostique des différents marqueurs biologiques du bilan martial, en comparaison aux résultats d'un myélogramme. En effet, cet examen, après ponction médullaire au niveau iliaque ou sternal, peut être considéré comme le « gold standard » du dépistage de la carence martiale absolue. L'analyse du frottis médullaire démontre visuellement l'absence de fer, tant dans les érythroblastes que dans les macrophages.

Récemment, Grote Beverborg et al. (122) ont évalué la performance diagnostique des différents marqueurs du bilan martial chez 42 patients atteints d'insuffisance cardiaque, potentiellement inflammatoires, bénéficiant d'un pontage coronarien. Pour y parvenir, ils ont comparé les résultats d'un myélogramme (obtenu par ponction de la moelle osseuse au moment de la sternotomie médiane) à ceux du bilan martial. Ils ont montré que le CST (<20%) était le marqueur le plus performant pour détecter une carence martiale. Le ratio RsTf/log de ferritine avait une bonne spécificité (92%) mais une sensibilité trop faible (58,8%). Cette étude semble intéressante, néanmoins la majorité des patients inclus étaient non inflammatoires (CRP médiane égale à 2 mg/L, intervalles interquartiles : 0,9–4,5), elle ne permet donc pas de conclure quant à la performance diagnostique dans notre contexte.

En 2009, une revue systématique de la littérature s'est intéressée à l'analyse de 9 études prospectives qui mesuraient la performance diagnostique du RsTf chez des patients anémiés (dans des contextes cliniques variés) parallèlement à la coloration du fer sur biopsie médullaire (123). Ils ont comparé les différentes sensibilités et spécificités du RsTf selon la quantité de fer présent sur la biopsie médullaire définie en 3 classes distinctes (absence de fer retrouvé sur le myélogramme = anémie ferriprive, présence de fer retrouvé sur le myélogramme = anémie inflammatoire, absence de fer retrouvé sur le myélogramme associée à une inflammation clinique et/ou cancer solide = anémie mixte). Les auteurs ont observé que le dosage du RsTf était le plus performant dans le diagnostic de la carence en fer, en particulier en présence d'une maladie chronique ou d'une pathologie gastro-intestinale maligne. La société britannique d'hématologie a repris les résultats de cette revue pour proposer son dosage dans un contexte d'inflammation associée à l'anémie (124).

Face à la controverse actuelle, des équipes se positionnent. Une revue de la littérature parue dans le NEJM en 2015 (125), propose l'utilisation du ratio RsTf/log ferritine pour distinguer

l'anémie mixte de l'anémie inflammatoire pure, observée dans certaines pathologies inflammatoires chroniques ou dans le cancer.

Pour l'heure, il ne figure dans aucun algorithme diagnostique des recommandations précitées.

Malgré son manque de puissance, notre étude a permis de refléter la prise en charge de cette anémie par carence martiale préopératoire en vie réelle, en intégrant l'ensemble des contraintes organisationnelles. Cette étude a également permis, au travers de l'évaluation des pratiques professionnelles, une réflexion commune des différents acteurs : les anesthésistes, les biologistes et les pharmaciens, autour de cette prise en charge.

## Conclusion

---

Notre travail avait pour but d'évaluer l'application d'un protocole de prise en charge préopératoire de l'anémie par carence martiale chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie colorectale carcinologique. Il répondait à un besoin des anesthésistes concernant l'état des lieux de leurs pratiques en vue d'améliorer la pertinence des soins.

Nous avons retrouvé un taux d'application du protocole de 82%, ce qui témoigne d'une adhésion assez forte des anesthésistes au protocole.

Outre la proposition d'axes d'amélioration potentiels, notre étude montre toute la complexité de la prise en charge de l'anémie chez ce type de patients, tant au niveau de son diagnostic que de son traitement.

Dans les années à venir, la publication de nouvelles études et l'arrivée de nouveaux outils, notamment diagnostiques, devront permettre de faciliter et d'éclaircir cette prise en charge. Le déploiement de programmes complets et structurés de « Patient Blood Management » devrait également permettre d'améliorer la prise en charge globale de ces patients, depuis la période préopératoire jusqu'à la période postopératoire. La publication récente d'un livre blanc autour de cette thématique, rassemblant les différentes préconisations d'un comité d'experts, devrait faciliter le partage de l'information et l'implémentation d'un tel programme à l'échelle nationale.



## Références bibliographiques

---

1. OMS. Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité. Disponible sur: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/fr/>. Consulté le 25 oct 2018
2. Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, Auerbach M, Carson J, Ershler WB, et al. Iron Deficiency Anemia—Bridging the Knowledge and Practice Gap. *Transfusion Medicine Reviews*. 2014;28(3):156-66.
3. Herbaux C, Paillassa J. *Hématologie Onco-hématologie*. 4ème édition. 2017. 75pp.
4. Benhamou D, Tanase C. Gestion de la carence martiale en chirurgie colorectale. *Côlon & Rectum*. 2015;9(2):73-80.
5. Schmidt P, Cornu P, Angelillo-Scherrer A. Bases physiopathologiques en hématologie générale. Disponible sur <http://www.2bib.ch/hemato/>. Consulté le 12 nov 2018.
6. Wessling-Resnick M. Iron Homeostasis and the Inflammatory Response. *Annual Review of Nutrition*. 2010;30(1):105-22.
7. Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discovery Today*. 2005;10(4):267-73.
8. Vaulont S. Métabolisme du fer. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(5):5S32-9.
9. Camberlein E, Fatih N, Detivaud L, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Brissot P, et al. Ferroportine et pathologies du métabolisme du fer. 2008;15(5).
10. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell*. 2010;142(1):24-38.
11. Muckenthaler MU, Galy B, Hentze MW. Systemic Iron Homeostasis and the Iron-Responsive Element/Iron-Regulatory Protein (IRE/IRP) Regulatory Network. *Annual Review of Nutrition*. 2008;28(1):197-213.
12. Nemeth E. Heparin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090-3.
13. Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C. Heparin and Anemia of the Critically Ill Patient: Bench to Bedside. *Anesthesiology*. 2011;114(3):688-94.
14. Pasricha S-RS, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust*. 2010;193(9):525-32.
15. Lasocki S, Millot S, Andrieu V, Lettéron P, Pilard N, Muzeau F, et al. Phlebotomies or erythropoietin injections allow mobilization of iron stores in a mouse model mimicking intensive care anemia: *Critical Care Medicine*. 2008;36(8):2388-94.
16. Lasocki S, Dupre P, Rineau E. Indications du fer et de l'érythropoïétine en anesthésie : Conférence d'Actualisation. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2016.
17. HAS. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1051506/fr/choix-des-examens-du-metabolisme-du-fer-en-cas-de-suspicion-de-carence-en-fer-rapport-d-evaluation](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1051506/fr/choix-des-examens-du-metabolisme-du-fer-en-cas-de-suspicion-de-carence-en-fer-rapport-d-evaluation). Consulté le 26 nov 2018.
18. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Reviews*. 2017;31(4):225-33.
19. OMS. Assessing the Iron status of populations. Disponible sur: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/9789241596107.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf). Consulté le 4 déc 2018.
20. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):1011-23.
21. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Reviews*. 2009;23(3):95-104.

22. Hematocell. Métabolisme du fer chez l'homme. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/43-metabolisme-du-fer-chez-lhomme>. Consulté le 29 déc 2018.
23. B Bender A, Botham M, Kennelly J. Biochimie de Harper. 6ème. De Boeck. 2017. 640pp.
24. Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, Frey J, Giraudet P. Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Ann Biol Clin*. 2001; 05-11.
25. Speeckaert MM, Speeckaert R, Delanghe JR. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2010;47(5-6):213-28.
26. Braga F, Infusino I, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor in complicated anemia. *Clinica Chimica Acta*. 2014;431:143-7.
27. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*. 2016;387(10021):907-16.
28. Désidéri-Vaillant C, Galinat H, Sapin-Lory J, Valero E, Perennec V, Lefevre F. Apport du dosage du récepteur soluble de la transferrine. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2011;18(1):36-9.
29. Bauduer F. Anémies par troubles du métabolisme du fer. *EMC - Hématologie* 2009;4(1):1-11.
30. Blondé-Cynober F, Cassereau C, Morineau G, Etienne S, Bouillanne O, Lakroun S, et al. Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine dans le diagnostic biologique précoce du déficit martial chez les patients âgés hospitalisés. *Annales de biologie clinique*. 2010;(5):569–575.
31. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615-24.
32. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood*. 1998;92(8):2934-9.
33. Rieu P. L'insuffisance rénale terminale est une maladie inflammatoire chronique. *Néphrologie*. 2003. 329pp
34. Suchdev PS, Williams AM, Mei Z, Flores-Ayala R, Pasricha S-R, Rogers LM, et al. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;106(Supplement 6):1626S-1633S.
35. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *Journal of Clinical Investigation*. 2004;113(9):1251-3.
36. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *The Lancet*. 2007;369(9572):1502-4.
37. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions : International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *American Journal of Hematology*. 2017;92(10):1068-78.
38. Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood*. 2009;113(21):5277-86.

39. Lasocki S, Baron G, Driss F, Westerman M, Puy H, Boutron I, et al. Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia. *Intensive Care Medicine*. 2010;36(6):1044-8.
40. Lefebvre T, Lasocki S, Fénéant-Thibault M, Lamy P-J, Cunat S, Ropert-Bouchet M, et al. Added value of hepcidin quantification for the diagnosis and follow-up of anemia-related diseases. *Annales de Biologie Clinique*. 2017;1-2;(1):9-18.
41. Kroot JJC, Kemna EHJM, Bansal SS, Busbridge M, Campostrini N, Girelli D, et al. Results of the first international round robin for the quantification of urinary and plasma hepcidin assays: need for standardization. *Haematologica*. 2009;94(12):1748-52.
42. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Tardyferon 80mg, comprimé pelliculé. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68269288&typedoc=R>. Consulté le 8 janv 2019.
43. Silva AD, Tsironi E, Feakins RM, Rampton DS. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2005;22(11-12):1097-105.
44. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981-9.
45. EMA. Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-non-clinical-studies-generic-nanoparticle-iron-medicinal-product-applications\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-non-clinical-studies-generic-nanoparticle-iron-medicinal-product-applications_en.pdf). Consulté le 8 janv 2019.
46. Food and Drug Administration. Draft guidance on iron sucrose bioequivalence. 2012.
47. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2011;4(3):177-84.
48. Wang C, Graham DJ, Kane RC, Xie D, Wernecke M, Levenson M, et al. Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products. *JAMA*. 2015;314(19):2062.
49. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric Carboxymaltose: A Review of its Use in Iron-Deficiency Anaemia. *Drugs*. 2009;69(6):739-56.
50. EMA. Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/intravenous-iron-containing-medicinal-products-article-31-referral-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/intravenous-iron-containing-medicinal-products-article-31-referral-assessment-report_en.pdf). Consulté le 8 janv 2019.
51. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Ferinject 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60960624&typedoc=R>. Consulté le 8 janv 2019.
52. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Monover 100 mg/ml, solution injectable/pour perfusion. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60717355&typedoc=R>. Consulté le 8 janv 2019.
53. Toblli J, Angerosa M. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014;2475.



54. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: Insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;65:1174-94.
55. HAS. Ferinject. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2024183/fr/ferinject](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024183/fr/ferinject). Consulté le 8 janv 2019.
56. HAS. Monover. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2736204/fr/monover-fer-isomaltoside-1000-fer-par-voie-injectable](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2736204/fr/monover-fer-isomaltoside-1000-fer-par-voie-injectable). Consulté le 8 janv 2019.
57. Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer. *Annals of Oncology*. 2010;21(Supplement 7):vii167-72.
58. HAS. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion\\_de\\_globules\\_rouges\\_homologues\\_-\\_produits\\_indications\\_alternatives\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf). Consulté le 10 jan 2019.
59. Tang R, Wang JY, Chien CR, Chen JS, Lin SE, Fan HA. The association between perioperative blood transfusion and survival of patients with colorectal cancer. *Cancer*. 1993;72(2):341-8.
60. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*. 2013;30(6):270-382.
61. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4):CD002042.
62. Mariette C, Alves A, Benoist S, Bretagnol F, Mabrut JY, Slim K. Soins périopératoires en chirurgie digestive. Recommandations de la Société française de chirurgie digestive. *Annales de Chirurgie*. 2005;130(2):108-24.
63. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between Intraoperative Blood Transfusion and Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: *Anesthesiology*. 2011;114(2):283-92.
64. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012;256(2):235-44.
65. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Eprex 2000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68264469&typedoc=R>. Consulté le 14 janv 2019.
66. NCCN. Cancer and chemotherapy induced anemia. Disponible sur: [https://oncolife.com.ua/doc/nccn/Cancer-and\\_Chemotherapy-Induced\\_Anemia.pdf](https://oncolife.com.ua/doc/nccn/Cancer-and_Chemotherapy-Induced_Anemia.pdf). Consulté le 27 nov 2018.
67. ANSM. Bon usage des médicaments : Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) en cancérologie. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5043/document/ase-cancerologie\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5043/document/ase-cancerologie_assurance-maladie.pdf). Consulté le 2 janv 2019.

68. Acs G, Zhang PJ, McGrath CM, Acs P, McBroom J, Mohyeldin A, et al. Hypoxia-Inducible Erythropoietin Signaling in Squamous Dysplasia and Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix and Its Potential Role in Cervical Carcinogenesis and Tumor Progression. *The American Journal of Pathology*. 2003;162(6):1789-806.
69. Kumar J. A Systematic Review on the Erythropoietin Receptors Expression in Various Cancers and Importance of Recombinant Erythropoietin in Chemotherapy Induced Anaemia. *Hematology & Transfusion International Journal*. 2017;4(1).
70. Sinclair AM, Rogers N, Busse L, Archibeque I, Brown W, Kassner PD, et al. Erythropoietin receptor transcription is neither elevated nor predictive of surface expression in human tumour cells. *British Journal of Cancer*. 2008;98(6):1059-67.
71. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, et al. Maintaining Normal Hemoglobin Levels With Epoetin Alfa in Mainly Nonanemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving First-Line Chemotherapy: A Survival Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(25):5960-72.
72. Institut de Veille Sanitaire. Surveillance épidémiologique des cancers. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/%20%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie-stade-au-diagnostic>. Consulté le 9 déc 2018.
73. HAS. Dépistage et prévention du cancer colorectal. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps\\_format2clic\\_kc\\_colon-vfinale\\_2013-07-24\\_16-05-56\\_103.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-07-24_16-05-56_103.pdf). Consulté le 10 fév 2019.
74. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Le cancer du côlon. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cancer-du-colon-gros-intestin>. Consulté le 13 jan 2019.
75. HAS. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer colorectal. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_colon\\_version\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_colon_version_web.pdf). Consulté le 9 déc 2018.
76. HAS. Dépistage et prévention du cancer colorectal - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1623732/en/depistage-et-prevention-du-cancer-colorectal](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623732/en/depistage-et-prevention-du-cancer-colorectal). Consulté le 10 févr 2019.
77. Institut de Veille Sanitaire. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-presse/Communiqués-de-presse/2016/Les-nouvelles-donnees-sur-la-survie-des-personnes-atteintes-de-cancers-en-France-metropolitaine>. Consulté le 9 déc 2018.
78. Amin MB, Edge S, Green F, et al. *Cancer Staging Manual*. 8th Edition. Springer. 2017. 66pp.
79. Oncomip. Thésaurus de Chimiothérapies - Cancers Digestifs. Disponible sur: <http://oncomip.org/fr/espace-professionnel/referentiels/thesaurus-oncomip-des-cancers-digestifs-164/>. Consulté le 10 déc 2018.
80. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Cancer du côlon non métastatique. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/3-cancer-du-colon-non-metastatique>. Consulté le 14 janv 2019.
81. Société Canadienne du Cancer. Rappel anatomique: le côlon. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/colorectal-cancer/the-colon-and-rectum/?region=on>. Consulté le 14 jan 2019.

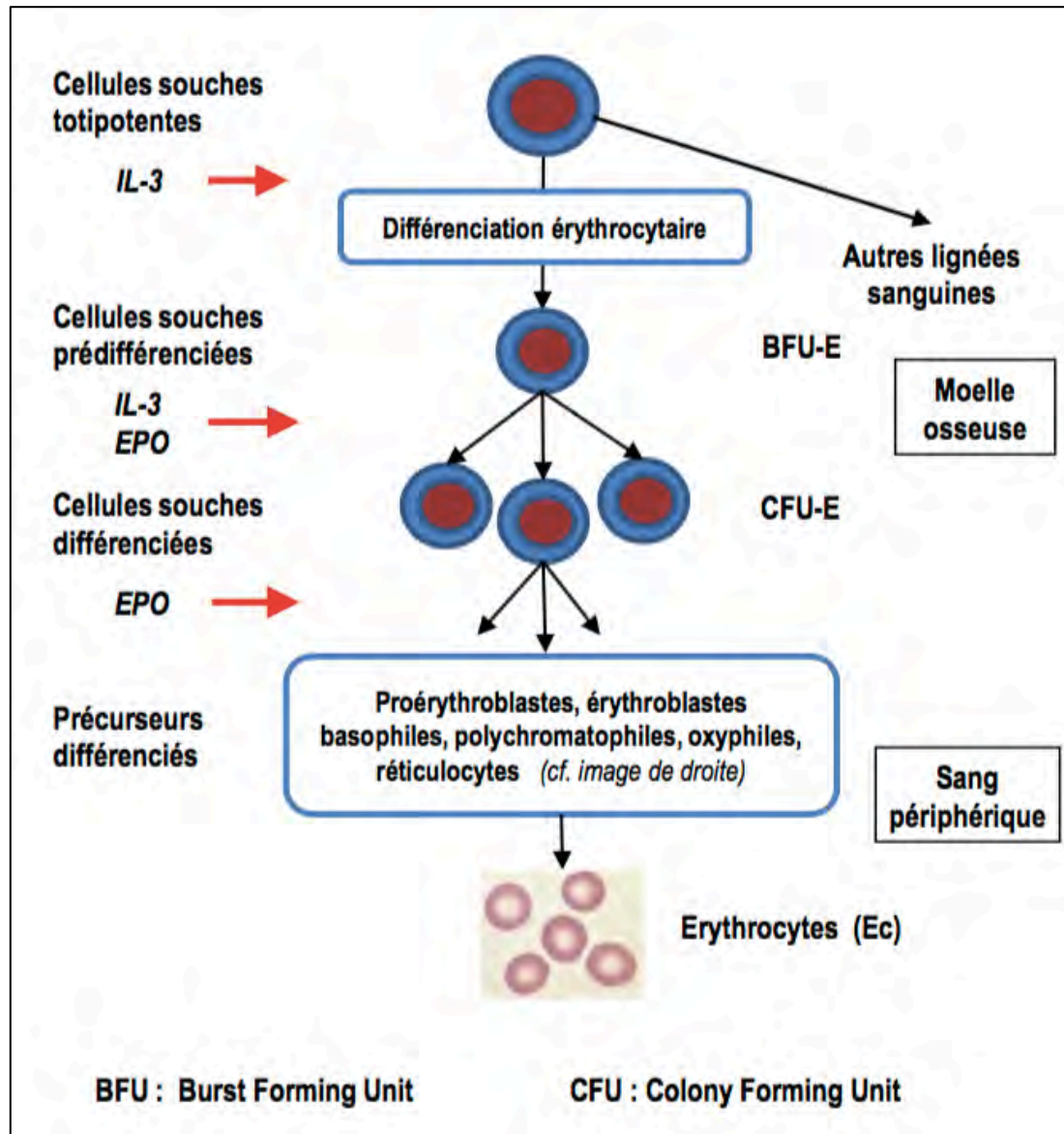
82. HAS. Check-list « Sécurité du Patient au Bloc Opératoire ». Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1518984/fr/la-check-list-securite-du-patient-au-bloc-operatoire](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1518984/fr/la-check-list-securite-du-patient-au-bloc-operatoire). Consulté le 15 janv 2019.
83. Morner M. Anaemia, blood loss and colorectal cancer. [Stockholm]: Karolinska Institutet; 2015.
84. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos A, Ruiz J, Liumbruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfusion*. 2015;13(3):370-379.
85. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Núñez-Matas MJ, García-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia*. 2017;72(7):826-34.
86. Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, Singal B, Cleary RK. Does Preoperative Anemia Adversely Affect Colon and Rectal Surgery Outcomes? *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;212(2):187-94.
87. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2011;378(9800):1396-407.
88. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;113(3):416-23.
89. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery: Preoperative anaemia and mortality after surgery. *British Journal of Surgery*. 2015;102(11):1314-24.
90. Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, Mezzacasa A, Chainey S, Spahn DR. PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery. *European Journal of Anaesthesiology*. 2015;32(3):160-7.
91. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2004;40(15):2293-306.
92. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *British Journal of Cancer*. 2012;106(7):1249-58.
93. Mörner MEM, Edgren G, Martling A, Gunnarsson U, Egenvall M. Preoperative anaemia and perioperative red blood cell transfusion as prognostic factors for recurrence and mortality in colorectal cancer—a Swedish cohort study. *International Journal of Colorectal Disease*. 2017;32(2):223-32.
94. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;106(1):13-22.
95. Piednoir P, Allou N, Driss F, Longrois D, Philip I, Beaumont C, et al. Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *European Journal of Anaesthesiology*. 2011;28(11):796-801.
96. Molliex S, Pierre S, Bléry C, Marret E, Beloeil H. Examens préinterventionnels systématiques. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2012;31(9):752-63.

97. ASA. Practice Guidelines for Perioperative Blood Management: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management\*. *Anesthesiology*. 2015;122(2):241-75.
98. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017;34(6):332-95.
99. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, et al. Patient blood management in Europe. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;109(1):55-68.
100. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *The Lancet*. 2013;381(9880):1855-65.
101. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*. 2017;57(6):1347-58.
102. American Society of Anesthesiologists. Asa physical status classification system. 2014.
103. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
104. Buntinx F, Niclaes L, Suetens C, Jans B, Mertens R, Van den Akker M. Evaluation of Charlson's comorbidity index in elderly living in nursing homes. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(11):1144-7.
105. Wilson MJ, Dekker JW, Bruns E, Borstlap W, Jeekel J, Zwaginga JJ, et al. Short-term effect of preoperative intravenous iron therapy in colorectal cancer patients with anemia: results of a cohort study. *Transfusion*. 2018;58(3):795-803.
106. Väyrynen JP, Tuomisto A, Väyrynen SA, Klintrup K, Karhu T, Mäkelä J, et al. Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. *Scientific Reports*. 2018;8(1).
107. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *The American Journal of Medicine*. 2004;116(7):58-69.
108. Muñoz M. Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: A pragmatic approach. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(8):1972.
109. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Miller JE, Nissenson AR. Intravenous Iron Versus Erythropoiesis-Stimulating Agents: Friends or Foes in Treating Chronic Kidney Disease Anemia? *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2009;16(2):143-51.
110. Institut National du Cancer. Étude sur les délais de prise en charge des cancers du côlon et de la prostate dans plusieurs régions de France en 2012. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Etude-sur-les-delais-de-prise-en-charge-des-cancers-du-colon-et-de-la-prostate-2012>. Consulté le 14 avr 2019.
111. Calleja JL, del Val A, Hervás A, Larraona JL, Terán Á, Cucala M, et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016;31(3):543-51.
112. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery*. 2016;264(1):41-6.


113. Laso-Morales M, Jericó C, Gómez-Ramírez S, Castellví J, Viso L, Roig-Martínez I, et al. Preoperative management of colorectal cancer-induced iron deficiency anemia in clinical practice: data from a large observational cohort. *Transfusion*. 2017;57(12):3040-8.
114. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Couprie R, Benmaadi A, Bounhiol C, et al. Hemodialysis-associated Hemosiderosis in the Era of Erythropoiesis-stimulating Agents: A MRI Study. *The American Journal of Medicine*. 2012;125(10):991-999.e1.
115. Rostoker G, Hummel A, Chantrel F, Ryckelynck J-P. Actualités sur la prise en charge de l'anémie et de la carence martiale du dialysé. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2014;10(4):221-7.
116. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(5):342-55.
117. Ilsley JNM, Belinsky GS, Guda K, Zhang Q, Huang X, Blumberg JB, et al. Dietary Iron Promotes Azoxymethane-Induced Colon Tumors in Mice. *Nutrition and Cancer*. 2004;49(2):162-9.
118. Wilson MJ, Dekker JWT, Buettner S, Harlaar JJ, Jeekel J, Schipperus M, et al. The effect of intravenous iron therapy on long-term survival in anaemic colorectal cancer patients: Results from a matched cohort study. *Surgical Oncology*. 2018;27(2):192-9.
119. National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines. Module 2 – Perioperative. Disponible sur: <https://www.blood.gov.au/pbm-module-2>. Consulté le 8 avr 2019.
120. OMS. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Disponible sur: [https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/WHO\\_NHD\\_01.3/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/). Consulté le 10 mars 2019.
121. Elsayed ME, Sharif MU, Stack AG. Transferrin Saturation. In: *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier. 2016. 71-97pp.
122. Grote Beverborg N, Klip IJT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(2).
123. Koulaouzidis A, Said E, Cottier R, Saeed AA. Soluble transferrin receptors and iron deficiency, a step beyond ferritin. A systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18(3):345-52.
124. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *British Journal of Haematology*. 2013;161(5):639-48.
125. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. Longo DL, éditeur. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1832-43.
126. Keeler BD, Simpson JA, Ng S, Tselepis C, Iqbal T, Brookes MJ, et al. The feasibility and clinical efficacy of intravenous iron administration for preoperative anaemia in patients with colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2014;16(10):794-800.
127. Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Muñoz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;107(3):477-8.
128. Keeler BD, Simpson JA, Ng O, Padmanabhan H, Brookes MJ, Acheson AG, et al. Randomized clinical trial of preoperative oral *versus* intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2017;104(3):214-21.

## Annexes

### Annexe 1 : Érythropoïèse



## Annexe 2 : Recommandations diagnostic biologique carence en fer




**BON USAGE DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

### Diagnostic biologique d'une carence en fer : en première intention, doser la ferritine seule

**La recherche d'une carence martiale est une étape essentielle dans l'exploration étiologique des anémies non macrocytaires, identifiées grâce à un hémogramme.**


#### À réaliser



**Ferritine  
OUI**

**La ferritine est l'examen de première intention pour rechercher une carence en fer. Si son taux est diminué, il s'agit d'une carence martiale : il est inutile de doser un autre marqueur du métabolisme du fer.**

#### À ne pas réaliser, car injustifié



**Fer seul  
NON**  
**Fer + ferritine  
NON**

Il n'est pas pertinent de prescrire, ni d'effectuer :

- le dosage du fer seul, car il est moins informatif que celui de la ferritine ;
- ou le dosage du fer en plus du dosage de la ferritine, car il n'apporte aucune information supplémentaire.

## Annexe 3 : Note d'information concernant l'utilisation du Fer IV en milieu hospitalier



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

Le 06 novembre 2013

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

### Lettre aux professionnels de santé

**Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse :** Renforcement des recommandations concernant le risque de réactions graves d'hypersensibilité avec modification des conditions d'utilisation et reclassement en réserve hospitalière.

*Information destinée aux : anesthésistes-réanimateurs, gynécologues/obstétriciens, oncologues, hématologues, gastro-entérologues, néphrologues, prescripteurs et pharmaciens des centres de dialyse, spécialistes en orthopédie et traumatologie, internistes, pharmaciens hospitaliers des hôpitaux publics/privés ou cliniques.*

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), nous vous informons du renforcement du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de toutes les spécialités à base de fer pour injection intraveineuse (IV). Cette mesure fait suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces produits en raison du risque de réactions graves d'hypersensibilité, y compris lors de l'utilisation pendant la grossesse. Des réactions avec issue fatale ont été rapportées. Ce renforcement a notamment pour conséquence une modification des conditions de prescription et de délivrance avec un reclassement en réserve hospitalière, qui prendra effet dans 3 mois, soit fin janvier 2014, compte tenu des délais inhérents à la mise en œuvre de ces nouvelles dispositions réglementaires. A cette date, les spécialités à base de fers IV ne devront être prescrites, dispensées et administrées qu'au sein des établissements de santé (publics ou privés).

#### Résumé

Toutes les spécialités à base de fer IV sont susceptibles d'entraîner des réactions graves d'hypersensibilité qui peuvent être fatales. Ces réactions peuvent se produire même si une administration précédente a été bien tolérée (y compris après une dose test négative, voir ci-dessous). Les bénéfices de toutes les spécialités à base de fer IV, évalués à partir des données disponibles, restent supérieurs aux risques, sous réserve d'appliquer les recommandations suivantes :

- Les spécialités à base de fer IV ne doivent pas être utilisées en cas d'hypersensibilité connue à la substance active, au produit lui-même ou à l'un de ses excipients ; et en cas d'hypersensibilité grave connue à tout autre fer administré par voie parentérale.
- Le risque de réactions d'hypersensibilité est accru chez les patients ayant des allergies connues (y compris des allergies médicamenteuses), chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires (par ex. lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde) ainsi que chez les patients ayant des antécédents sévères d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergie (terrain atopique). Chez ces patients, les fers IV ne doivent être utilisés que lorsque le bénéfice thérapeutique est clairement jugé supérieur au risque potentiel.
- Afin de minimiser les risques, les fers IV doivent être administrés selon la posologie et le mode d'administration recommandés dans les RCP de chaque spécialité.
- Les fers IV doivent être administrés uniquement en présence de personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation.
- Tous les prescripteurs doivent, avant chaque administration, informer les patients du risque de réaction d'hypersensibilité. Les patients doivent également être informés des symptômes correspondant à ces réactions et de la nécessité de les signaler immédiatement au personnel soignant.
- Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de tout symptôme d'hypersensibilité pendant au moins 30 minutes après chaque administration de fer IV.
- Les spécialités à base de fer IV ne doivent être utilisées pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité. Lorsque le bénéfice d'un traitement par fer IV est estimé supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, il est recommandé de limiter le traitement aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Les risques pour le fœtus peuvent être graves et comprennent une anoxie et une détresse fœtale.

#### Informations complémentaires

Les spécialités à base de fer IV sont indiquées dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations de fer par voie orale ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. Le diagnostic de carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés.

Contact expéditeur : [informations@securite-patients.info](mailto:informations@securite-patients.info)



## POINTS CLÉS

### **L'optimisation du caractère approprié d'un traitement par érythropoïétines (EPO) doit prendre en compte les points suivants :**

- Aucune prescription d'EPO ne doit être systématique.
- Passer en revue et corriger au préalable toutes les causes possibles d'anémie ne relevant pas d'une EPO.
- Se limiter aux seules anémies symptomatiques avec un taux d'hémoglobine (Hb) < ou = 10 g/dl du patient cancéreux adulte traité par chimiothérapie.
- Envisager en premier lieu une transfusion homologe pour les patients ayant une espérance de vie « raisonnablement longue ».
- Évaluer de façon rigoureuse, au cas par cas et à chaque nouvelle cure, les avantages et les inconvénients des EPO par rapport aux autres stratégies possibles (transfusion homologe), en concertation avec le patient.
- S'assurer régulièrement que les réserves martiales sont suffisantes, en associant si besoin une supplémentation en fer.
- Cibler un taux d'hémoglobine > ou = à 10 g/dl en utilisant une dose d'EPO la plus faible possible et sans dépasser 12 g/dl.
- Ne pas poursuivre l'EPO en cas de réponse non satisfaisante après 6 à 8 semaines de traitement bien conduit.
- Ne pas poursuivre l'EPO plus d'un mois après l'arrêt de la chimiothérapie.
- Privilégier les spécialités les moins onéreuses, notamment les biosimilaires.

## Annexe 5 : Classification TNM

### Tumeur primitive (T)

- Tx** Tumeur non évaluable  
**T0** Pas de tumeur primitive décelable  
**Tis** Carcinome *in situ* : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la *lamina propria* (intramuqueuse) sans extension à la sous-muqueuse à travers la *muscularis mucosae*  
**T1** La tumeur envahit la sous-muqueuse sans la dépasser  
**T2** La tumeur envahit la musculature sans la dépasser  
**T3** La tumeur envahit, à travers la musculature, la sous-séreuse (sans atteinte du revêtement mésothélial) et les tissus péricoliques non péritonisés ou le tissu périrectal  
**T4** La tumeur perce le péritoine viscéral et/ou envahit les organes de voisinage

### Ganglions régionaux (N)

- Nx** Statut ganglionnaire non évaluable  
**N0** Absence de métastase ganglionnaire  
**N1** 1 à 3 adénopathies régionales métastatiques  
**N2** 4 ou plus adénopathies régionales métastatiques

*Les ganglions lymphatiques régionaux sont rectaux supérieurs, moyens et inférieurs (hémorroïdaires), mésentériques inférieurs, iliaques internes, mésorectaux, pararectaux, sacrés latéraux, présacrés et du promontoire sacré (Gerota). Les métastases dans les ganglions autres sont classées comme des métastases à distance. L'analyse d'au moins 12 ganglions est recommandée. Néanmoins, ce chiffre peut ne pas être atteint. Nodule tumoral situé dans les tissus périrectaux (avec ou sans tissu ganglionnaire résiduel) = ganglion métastatique*

### Métastases (M)

- Mx** Statut métastatique inconnu  
**M0** Absence de métastase  
**M1** Métastases à distance (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques communs est considérée comme M1)

Cancers du rectum : état des limites d'exérèse proximale, distale et latérale (notion de résidu tumoral)

- R0\*** Limites d'exérèses toutes saines (absence de résidu tumoral microscopique)  
**R1** Limites d'exérèses non saines (quand il existe des résidus tumoraux microscopiques sur une ou plusieurs limites d'exérèse)  
**R2** Présence d'un résidu tumoral macroscopique mentionné par le chirurgien

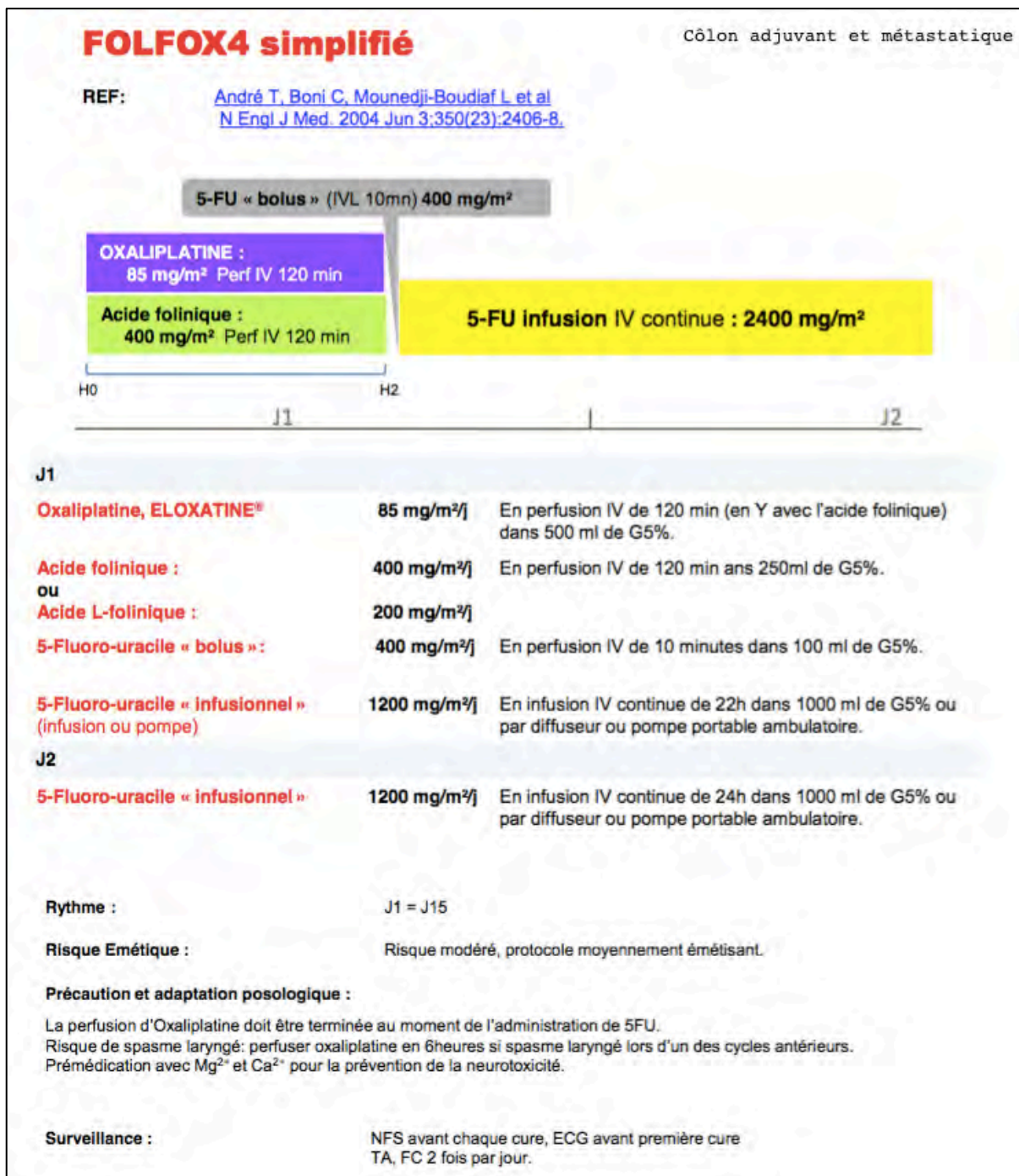
*R0\* Quand les marges sont inférieures à 1 mm, elles doivent être considérées comme envahies et la tumeur classée R1.*

**Symbole y** : Dans tous les cas où la classification est effectuée *durant ou après traitement néoadjuvant*, le cTNM ou le pTNM est précédé du préfixe y

### **Classification en stades**

				<b>TNM</b>
<b>Stade 0</b>	Tis		N0	M0
<b>Stade I</b>	T1		N0	M0
	T2		N0	M0
<b>Stade IIa</b>	T3		N0	M0
	T4		N0	M0
<b>Stade IIb</b>				
<b>Stade IIIa</b>	T1-T2		N1	M0
<b>Stade IIIb</b>	T3-T4		N1	M0
<b>Stade IIIc</b>	Tx		N2	M0
<b>Stade IV</b>	Tous T	Tous N		M1

## Annexe 6 : Schéma de traitement du protocole FOLFOX





## Annexe 7 : Approche globale du PBM

	1st Pillar Optimise haemopoiesis	2nd Pillar Minimise blood loss and bleeding	3rd Pillar Harness and optimise tolerance of anaemia
Preoperative	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screen for anaemia</li> <li>• Identify underlying disorder(s) causing anaemia</li> <li>• Manage underlying disorder(s)</li> <li>• Refer for further evaluation if necessary</li> <li>• Treat iron deficiency, anaemia of chronic disease, iron-restricted erythropoiesis</li> <li>• Note: anaemia is a contraindication for elective surgery</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identify and manage bleeding risk (past/family history, current medications, etc)</li> <li>• Minimise iatrogenic blood loss</li> <li>• Procedure planning and rehearsal</li> <li>• Preoperative autologous blood donation (in selected cases or when patient choice)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assess/optimize patient's physiological reserve and risk factors</li> <li>• Compare estimated blood loss with patient-specific tolerable blood loss</li> <li>• Formulate patient-specific management plan using appropriate blood-conservation modalities to minimise blood loss, optimise red cell mass and manage anaemia.</li> <li>• Restrictive evidence-based transfusion strategies</li> </ul>
Intraoperative	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Timing surgery with haematological optimisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meticulous haemostasis and surgical techniques</li> <li>• Blood-sparing surgical techniques</li> <li>• Anaesthetic blood-conserving strategies</li> <li>• Autologous blood options</li> <li>• Pharmacological/haemostatic agents</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimise cardiac output</li> <li>• Optimise ventilation and oxygenation</li> <li>• Restrictive evidence-based transfusion strategies</li> </ul>
Postoperative	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treat anaemia/iron deficiency</li> <li>• Stimulate erythropoiesis</li> <li>• Be aware of drug interactions that can cause/increase anaemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilant monitoring and management of post-operative bleeding</li> <li>• Avoid secondary haemorrhage</li> <li>• Rapid warming – maintain normothermia (unless hypothermia specifically indicated)</li> <li>• Autologous blood salvage</li> <li>• Minimising iatrogenic blood loss</li> <li>• Haemostasis/anticoagulation management</li> <li>• Prophylaxis of upper gastrointestinal haemorrhage</li> <li>• Avoid/treat infections promptly</li> <li>• Be aware of adverse effects of medication</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimise tolerance of anaemia</li> <li>• Treat anaemia</li> <li>• Maximise oxygen delivery</li> <li>• Minimise oxygen consumption</li> <li>• Avoid/treat infections promptly</li> <li>• Restrictive, evidence-based transfusion strategies</li> </ul>

**Annexe 8** : Protocole d'administration de fer injectable : FERINJECT®

Indications : Anémie par carence martiale

Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active : ferinject® ou l'un des excipients (hydroxyde sodium, acide chlorhydrique et eau)

Hypersensibilité grave connue à tout autre fer administré par voie parentérale

Anémie non liée à une carence martiale

Signes de surcharge martiale ou troubles de l'utilisation du fer.

Effets indésirables : Céphalées, troubles digestifs, éruption cutanée, réactions au point de ponction.

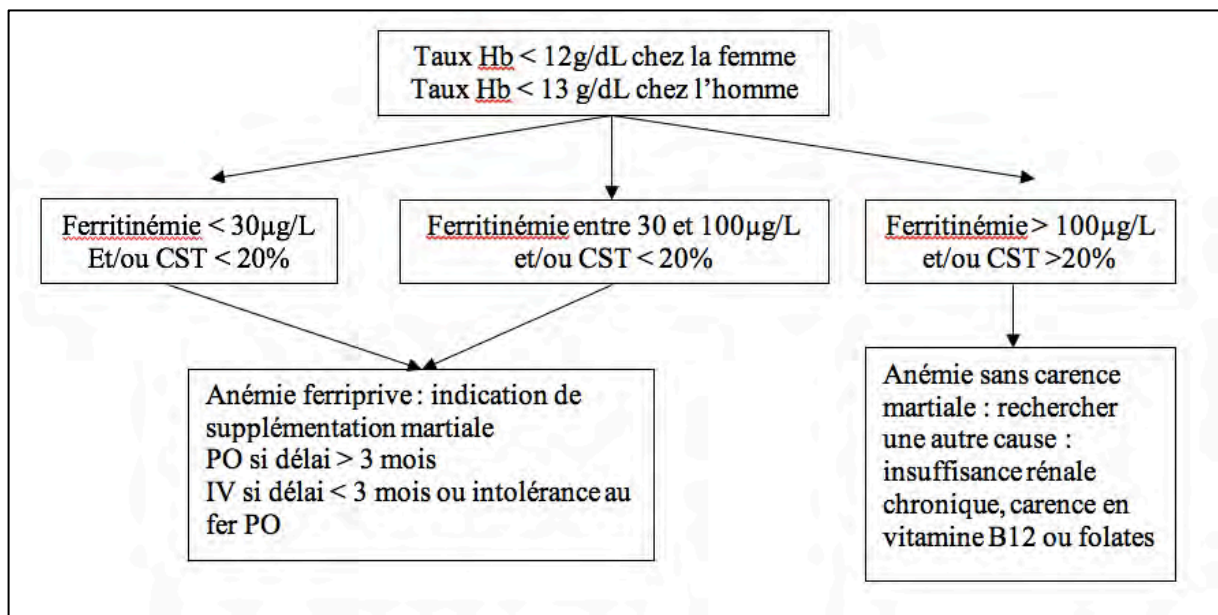
Descriptif d'utilisation en pré-opératoire :

A la consultation d'anesthésie : Diagnostiquer une anémie par carence martiale :

Tout patient devant bénéficier d'une chirurgie viscérale majeure

Réalisation d'un dosage de l'hémoglobine par micro-méthode ou chiffre d'hémoglobine sur un bilan biologique récent

Si hémoglobine < 12g/dL chez la femme ou < 13g/dL chez l'homme : prélever le bilan de carence martiale : ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine (CST).



En cas d'indication à une supplémentation martiale : organisation des injections avec l'hôpital de jour :

En 1 ou 2 (voire 3) hospitalisations à une semaine d'intervalle en fonction de la posologie de Ferinject®.

De préférence 28 jours avant l'intervention.

Modalités d'administration de Ferinject® :

Posologie : Dose maximale tolérée : 20 mg/kg sans dépasser 1g par injection

Taux d'hémoglobine	Poids < 70kg	Poids > 70 kg
< 10	1500 mg	2000 mg
> 10	1000 mg	1500 mg

Schéma d'administration : Administration en 15 min minimum

Taux d'Hb	Poids < 50 kg	Poids entre 50 et 70kg	Poids > 70 kg
< 10	J1 : 500 mg J8 : 500 mg J15 : 500 mg	J1 : 1000 mg J8 : 500 mg	J1 : 1000 mg J8 : 1000 mg
>10	J1 : 500 mg J8 : 500 mg	J1 : 1000 mg	J1 : 1000 mg J8 : 500 mg

Surveillance : pendant 30 min après l'administration afin de détecter l'apparition de signes d'hypersensibilité. Interrompre l'administration en cas d'extravasation.

Prévoir une NG de contrôle la veille de la chirurgie.

**Annexe 9 : Score ASA**

**Table 1: Current definitions (NO CHANGE) and Examples (NEW)**

<b>ASA PS Classification</b>	<b>Definition</b>	<b>Examples, including, but not limited to:</b>
<b>ASA I</b>	A normal healthy patient	Healthy, non-smoking, no or minimal alcohol use
<b>ASA II</b>	A patient with mild systemic disease	Mild diseases only without substantive functional limitations. Examples include (but not limited to): current smoker, social alcohol drinker, pregnancy, obesity (30<BMI<40), well-controlled DM/HTN, mild lung disease
<b>ASA III</b>	A patient with severe systemic disease	Substantive functional limitations; One or more moderate to severe diseases. Examples include (but not limited to): poorly controlled DM or HTN, COPD, morbid obesity (BMI ≥40), active hepatitis, alcohol dependence or abuse, implanted pacemaker, moderate reduction of ejection fraction, ESRD undergoing regularly scheduled dialysis, premature infant PCA < 60 weeks, history (>3 months) of MI, CVA, TIA, or CAD/stents.
<b>ASA IV</b>	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life	Examples include (but not limited to): recent (<3 months) MI, CVA, TIA, or CAD/stents, ongoing cardiac ischemia or severe valve dysfunction, severe reduction of ejection fraction, sepsis, DIC, ARD or ESRD not undergoing regularly scheduled dialysis
<b>ASA V</b>	A moribund patient who is not expected to survive without the operation	Examples include (but not limited to): ruptured abdominal/thoracic aneurysm, massive trauma, intracranial bleed with mass effect, ischemic bowel in the face of significant cardiac pathology or multiple organ/system dysfunction
<b>ASA VI</b>	A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes	

\*The addition of “E” denotes Emergency surgery:  
(An emergency is defined as existing when delay in treatment of the patient would lead to a significant increase in the threat to life or body part)



## Annexe 10 : Score de Charlson

### Index de comorbidité

Détermination des pathologies concomitantes:	oui
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladie vasculaire périphérique	1
Maladie cérébro-vasculaire	1
Démence	1
Maladie pulmonaire chronique	1
Problèmes articulaires («rhumatisme»)	1
Maladie ulcéreuse	1
Hépatopathie d'importance faible	1
Diabète	1
Hémiplégie	2
Insuffisance rénale modérée à sévère	2
Diabète avec lésions au niveau des organes cibles	2
Tumeurs	2
Leucémie	2
Lymphome	2
Hépatopathie moyenne ou sévère	3
Métastases	6
SIDA	6
<b>SCORE TOTAL</b>	<b>0 à 37</b>

**Evaluation** 3 ou > points: risque élevé d'une évolution défavorable

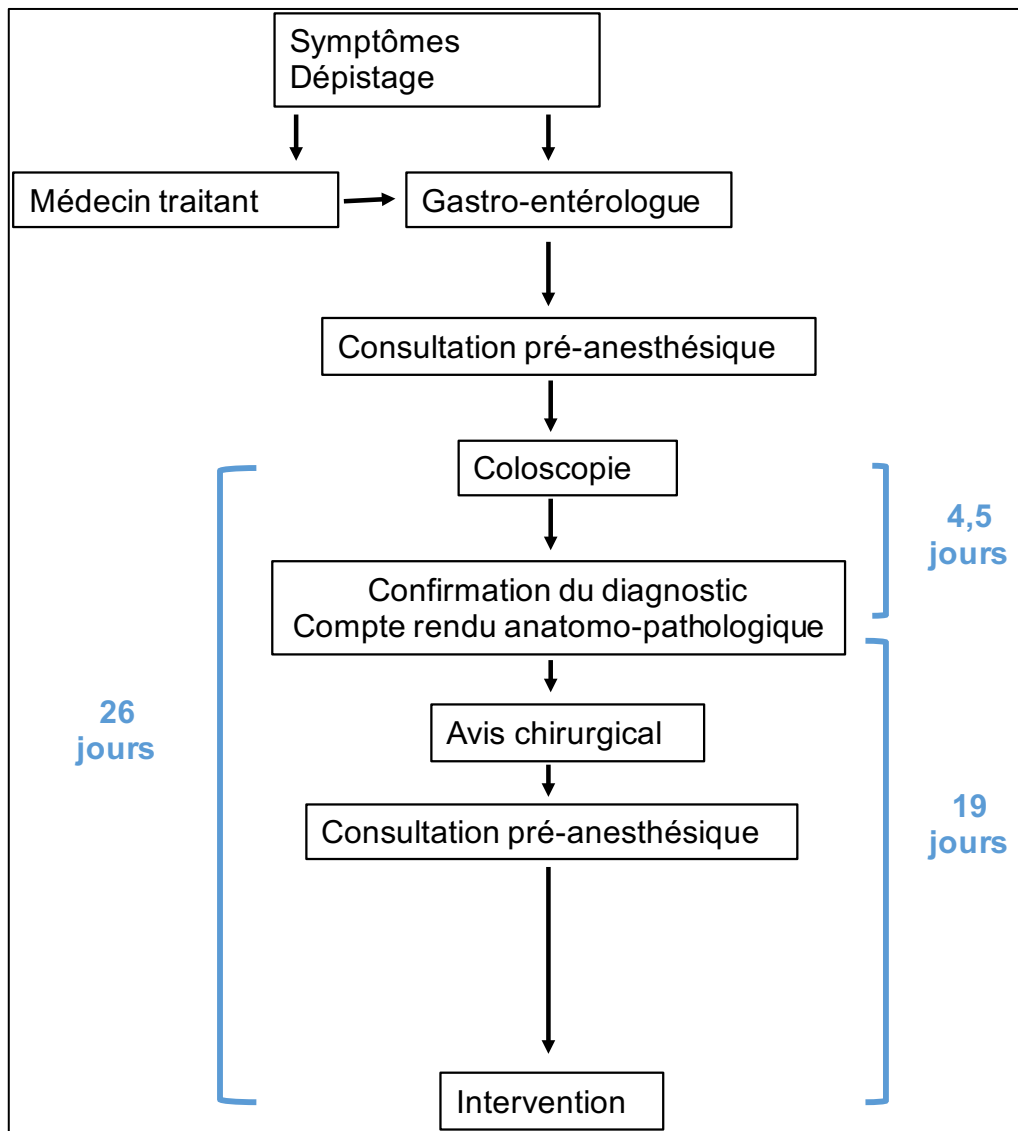
Interprétation	Score	Mortalité à 1 an
	0	12%
	1-2	26%
	3-4	52%
	5 ou >	65%

**Annexe 11** : Comparaison de l'efficacité du fer iv préopératoire dans plusieurs études réalisées chez des patients de chirurgie colorectale carcinologique

Nom de l'étude	Type d'étude	Nombre de patients	Type de fer	Dose de fer administrée (mg)	Délai moyen d'administration avant chirurgie (jours)	Variations d'hémoglobine (g/dL)
Keeler et al - 2014(126)	Prospective	20	Fer CM	1000	27,5	+ 1,8 (IIQ : 0,75-2,45)
Bisbe E et al - 2015	Prospective	30	Fer SCH	1140	-	+ 0,9 (ET : 1,5)
	Prospective	15	Fer CM	1550	-	+ 2,5 (ET : 1,3)
Keeler et al - 2016 <sup>2</sup>	Prospective	55	Fer CM	1545	21	+ 1,55 (IIQ : 0,93-2,58)
Calleja et al - 2016(111)	Prospective	111	Fer CM	1000	28,5	+ 1,5
Las-Morales et al - 2017(113)	Rétrospective	232	Fer CM et Fer SCH	1315	-	+ 1
Wilson et al - 2018(105)	Rétrospective	52	Fer CM et Fer ISM	1000 à 2000	- (exclusion des patients recevant du fer iv moins de 7 jours avant la chirurgie)	+ 1

*Fer CM = Fer carboxymaltose, Fer SCH = Fer saccharose, Fer ISM = Fer Isomaltose, IIQ = intervalle interquartile, ET = écart-type*

**Annexe 12** : Schéma du parcours patient, du diagnostic du cancer colorectal jusqu'à l'intervention chirurgicale



*Les jours présentés sur ce schéma sont des moyennes.*

## Serment de Galien

---

« Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque. »

## **ABSTRACT**

### **MANAGING IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PATIENTS UNDERGOING COLORECTAL CANCER SURGERY**

For years anemia has been a real public health issue. Frequently found in patients undergoing colorectal cancer surgery, its management requires more and more recommendations.

The objective of this study was to evaluate the application of a protocol set up at the end of 2015 for the preoperative management of iron deficiency anemia in this type of patients.

A monocentric retrospective study was performed using data gathered from the medical records of patients hospitalized in digestive surgery at the University Hospital of Toulouse. In order to compare 2015 and 2016 practices, data of two patient groups were compiled for these two years over a period of 6 months. 39 patients were included in 2015, and 55 patients in 2016.

Hemoglobinemia, iron status, and administration of injectable iron before surgery have been analyzed to evaluate the application of this protocol.

The protocol implementation rate was 82% in 2016. This shows a strong compliance by the anesthetists.

Among the causes of non-compliance to the protocol, the inappropriate decision to administer or not iron was most frequently found. Some patients were incorrectly given iron, and others did not get any while they should have had according to the protocol.

Partial applications of the protocol include underdose prescriptions, and also treatments given relatively too close to surgery.

These results indicate potential areas for improvement. To optimize the preoperative delay, a screening for iron deficiency anemia could be initiated by the surgeon following confirmation of the diagnosis, before the pre-anesthetic consultation.

These results have also allowed a review of the potential benefits and detrimental effects of preoperative iron IV administration in the context of colorectal cancer surgery. Finally, it seemed interesting to discuss the decision algorithm of preoperative iron administration.

The study shows how complex the management of anemia is among these patients, both in terms of diagnosis and of treatment.

**KEY WORDS:** Preoperative Iron Deficiency Anemia, Injectable Iron, Colorectal Cancer

**AUTEUR :** Charlotte VERT

**TITRE :** Prise en charge de l'anémie par carence martiale chez des patients bénéficiant d'une chirurgie colorectale carcinologique

**DIRECTEURS DE THESE :** Dr Véronique DUHALDE

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Le 12 Juillet 2019 à Toulouse

---

## **RESUME EN FRANÇAIS**

L'anémie représente depuis plusieurs années un véritable enjeu de santé publique. Fréquemment retrouvée chez les patients bénéficiant d'une chirurgie colorectale carcinologique, sa prise en charge suscite de plus en plus de recommandations.

L'objectif était d'évaluer l'application d'un protocole de prise en charge préopératoire de l'anémie par carence martiale chez ce type de patients, mis en place fin 2015.

Une étude observationnelle rétrospective monocentrique a été réalisée à partir des données de dossiers médicaux de patients ayant été hospitalisés en chirurgie digestive au CHU de Toulouse. Pour comparer les pratiques entre l'année 2015 et 2016, deux échantillons de patients ont été constitués chaque année sur une durée de 6 mois. 39 patients ont été inclus en 2015, et 55 patients ont été inclus en 2016.

L'hémoglobininémie, le bilan martial et l'administration préopératoire de fer injectable ont ensuite été analysés pour évaluer l'application de ce protocole.

Nous avons retrouvé un taux d'application du protocole de 82% en 2016, témoignant d'une adhésion assez forte des anesthésistes.

Parmi les causes de non-respect du protocole, la décision inappropriée d'administrer ou non du fer était la plus fréquemment retrouvée. Des patients ont reçu du fer à tort, et d'autres n'en ont pas reçu alors qu'une administration était indiquée par le protocole.

Parmi les applications partielles du protocole, nous retrouvons une prescription sous dosée, et un délai d'administration relativement court avant la chirurgie programmée.

Ces différents résultats nous ont permis de proposer des axes d'amélioration potentiels. Pour optimiser le délai préopératoire de prise en charge, un dépistage de l'anémie par carence martiale pourrait être initié, avant la consultation pré-anesthésique, par le chirurgien lors de la consultation qui suit la confirmation du diagnostic.

Ces résultats nous ont également permis de discuter les potentiels effets bénéfiques et néfastes d'une administration de fer IV préopératoire dans un contexte de chirurgie colorectale carcinologique. Enfin, il nous a paru intéressant de discuter l'algorithme décisionnel d'administration du fer en préopératoire.

Notre étude montre toute la complexité de la prise en charge de l'anémie chez ce type de patients, à la fois au niveau de son diagnostic et de son traitement.

---

**MOTS-CLES** Anémie par carence martiale préopératoire, Fer injectable, Cancer colorectal

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier - Toulouse III - Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35 chemin des Maraîchers  
31062 TOULOUSE CEDEX