

Administration intraveineuse de fer: une nouvelle mise en garde de l'industrie pharmaceutique nous évitera-t-elle des dérives de prescription?

François Cachat¹, Manuel Diez^{2), 3)}, Lausanne

Introduction

L'agence européenne du médicament vient de publier, en juin 2013, une mise en garde sur la survenue de réactions anaphylactiques potentiellement mortelles, notamment chez la femme enceinte¹ après administration intraveineuse (iv) de produits à base de fer. Ces recommandations ont été reprises dans un deuxième temps par l'agence nationale pour la sécurité du médicament, en France, par Swissmedic en Suisse, et enfin par les laboratoires pharmaceutiques produisant les dits produits. Ces recommandations ont pour conséquence majeure de proscrire l'administration de fer iv en milieu non médicalisé, sans réanimation possible. L'administration de fer iv doit également se faire avec la plus grande prudence chez le patient avec antécédents allergiques, asthme, maladies inflammatoires chroniques; enfin, elle est formellement contre-indiquée durant le premier trimestre de la grossesse¹. Le patient doit être instruit à reconnaître une réaction anaphylactique, et à en rapporter les symptômes au personnel soignant².

Déficit en fer en pédiatrie: dérives d'indication et de voie d'administration

Ceci n'est pas sans conséquence en pédiatrie. Le déficit en fer, avec ou sans anémie, est fréquent, surtout chez l'adolescente et la femme jeune, partiellement en raison de pertes gynécologiques physiologiques de fer. Une fatigue, une baisse des performances physiques ou scolaires, parfois des troubles de l'humeur, une dépression peuvent être associés à un déficit en fer^{3), 4)}. Même si la

relation entre déficit en fer (en particulier sans anémie) et symptômes reste parfois (très) ténue, une mesure des réserves en fer, et en particulier de la ferritine, est souvent faite, et une correction d'une hypoferritinémie (dont la définition varie de praticien en praticien) proposée. Pourtant les données solides, basées sur des études randomisées contrôlées, démontrant clairement le bénéfice d'une supplémentation martiale en cas de fatigue ou baisse des performances physiques/scolaires associées à un déficit en fer (souvent sans anémie) sont extrêmement rares^{4), 5), 6)}. Et il s'agit ici d'une première dérive potentielle, que nous appellerons dérive ou défaut d'indication: malgré l'absence de données solides, il est observé depuis quelques années une augmentation importante de prescription de fer pour certaines indications mentionnées ci-dessus, en particuliers chez la jeune fille.

La deuxième dérive, que nous appellerons dérive ou défaut de voie d'administration, est la suite logique de ce qui est développé ci-dessus. L'élargissement des indications à une thérapie martiale, l'arrivée sur le marché de préparations martiales pour injection iv, et les exigences de patients cherchant à obtenir de plus en plus souvent un traitement rapide avec des résultats immédiats, sont les trois facteurs favorisants qui ont mené à une augmentation importante depuis quelques années de la prescription iv de fer en Suisse⁷⁾, tout en sachant qu'il nous est difficile de donner des chiffres précis, ceux-ci appartenant aux entreprises pharmaceutiques.

Effets secondaires

S'il est vrai qu'avec les nouvelles préparations parentérales de fer, notamment de fer carboxymaltose, les effets secondaires semblent moindres, notamment en comparaison des fers dextrans^{8), 9)}, ces effets secondaires sont toutefois toujours présents, parfois nouveaux. Des réactions sévères ana-

phylactiques/anaphylactoïdes ont été rapportées avec les nouvelles préparations de fer dans 0.1% des cas¹⁰⁾ (estimation établie sur les annonces spontanées), et la fréquence des effets rapportés risque d'augmenter dans l'avenir, avec l'augmentation de sa prescription. Dans son bulletin de décembre 2013⁷⁾, Swissmedic rapporte, entre 2010 et 2013, 239 réactions sévères suite à l'injection de fer carboxymaltose, réparties de façon égale dans le temps. Cent huitante-cinq réactions anaphylactiques dont 21 chocs et 1 décès ont été annoncés. Ces effets secondaires concernent avant tout des jeunes femmes (la population recevant par ailleurs le plus souvent ce genre de thérapeutique). En ce qui concerne la pédiatrie, vingt-quatre cas d'effet indésirable ont été rapportés auprès de Swissmedic chez des jeunes filles de moins de 18 ans, dont 17 réactions anaphylactiques¹¹⁾. Les autres préparations ne sont pas en reste (fer sucrose), y compris les préparations ferriques de dernière génération, puisque le ferumoxitol a été associé à 4 réactions sévères, dont un décès, ce qui a motivé son retrait temporaire⁷⁾.

Enfin, de nouveaux effets secondaires, inhabituels, ont été décrits avec le fer carboxymaltose, telle une hypophosphatémie sévère¹²⁾.

Précautions nécessaires

C'est donc surtout le risque de réactions anaphylactiques qui a fait réagir, il y a quelques mois, en novembre 2013, l'Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament (ANSM, site internet: <http://ansm.sante.fr>), comme nous l'avons indiqué en préambule. L'ANSM a adressé une lettre à tous les utilisateurs de spécialités pharmaceutiques à base de fer pour injection intraveineuse, les mettant en garde contre les risques de réactions graves d'hypersensibilité, avec modification des conditions d'utilisation et reclassement en réserve hospitalière¹³⁾. Elle a également fait modifier le résumé des caractéristiques des produits et la notice des spécialités¹³⁾.

Les pédiatres, et en particulier les pédiatres hospitaliers, doivent être au courant de ces modifications, même si elles n'ont vigueur qu'en France à l'heure actuelle: lors de toute administration de fer iv, le praticien devra s'assurer:

- de la présence de personnel formé à la réanimation médicale,

1) Division de néphrologie pédiatrique
2) Division d'hémo-oncologie pédiatrique
3) Département des laboratoires, division de pharmacologie clinique
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
1011 Lausanne, Suisse

- de peser les risques vs. bénéfiques d'une administration iv de produit à base de fer,
- d'informer le patient des risques de réaction anaphylactique, de l'instruire également à détecter tout symptômes d'anaphylaxie et à les signaler au personnel soignant, et enfin,
- de surveiller étroitement le patient pendant et 30 minutes après la fin de perfusion.

De fait, ces mesures ne diffèrent pas fondamentalement de ce qui se pratique à l'heure actuelle en Suisse, en Europe, ou dans le reste du monde. Elles ont pour avantage de nous rappeler que toute administration de médicament est associée à un certain risque. Dans le cas du fer, la voie orale est associée à un risque nettement moindre de réactions sévères, et devrait toujours être préférée.

Conclusions

D'un point de vue pratique, suite à cette mise en garde, on peut résumer la situation de la façon suivante, lorsqu'une prescription martiale est envisagée:

- 1) S'assurer, dans la mesure du possible, d'un lien de causalité entre les symptômes (fatigue, trouble de la concentration, dépression) rapportés par le patient et ses données biologiques (ferritine, hémoglobine, volume globulaire moyen). Ceci est d'autant plus important en l'absence d'anémie.
- 2) Toujours commencer avec un traitement oral de fer, sauf contre-indications.
- 3) Si une thérapie de fer iv est envisagée, informer le patient, anticiper la survenue d'une réaction anaphylactique, et proposer les préparations de fer iv les moins allergisantes possible, en évitant les préparations de fer contenant du dextrans^{14), 15)}.

On rappellera enfin qu'il est important de signaler tout effet indésirable suspecté observé chez des patients en remplissant le formulaire d'annonce disponible sur le site de Swissmedic (www.swissmedic.ch) au centre régional de pharmacovigilance.

Remerciements: nous remercions vivement Guy Levy pour les informations transmises à partir de la base de données de pharmacovigilance de Swissmedic, ainsi que pour ses commentaires fort utiles et sa lecture critique de l'article.

Références

- 1) European Medicine Agency. Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products. EMA/549569/2013. Procedure number: EMEA/H/A-31/1322.
- 2) European Medicine Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. EMA/ 377372/2013
- 3) Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P et al. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2010 25; 9: 4.
- 4) Cachat F, Diezi M, Beck Popovic M. Carence en fer sans anémie chez l'enfant et l'adolescent: un traitement intraveineux est-il indiqué? Justifié? Revue systématique de la littérature, propositions d'investigations et de traitement. *Paediatrica* 2012; 23: 32-41.
- 5) Verdon F, Burnand B, Stubi CL et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003 24; 326 (7399): 1124.
- 6) Krayenbuehl PA, Battegay E, Breyman C et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanaemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*. 2011; 118 (12): 3222-7.
- 7) SwissMedic Vigilance News 2013; 11: 6-7.
- 8) Fishbane S. Safety in iron management. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (S5): S18-S26.
- 9) Wysowski DK, Swartz L, Borders-Hemphill BV et al. Use of parenteral iron products and serious anaphylactic-type reactions. *Am J Hematol* 2010; 85: 650-4.
- 10) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203565s000lbl.pdf accédé le 31.01.2014.
- 11) Levy G. Communication personnelle, 17 février 2014.
- 12) Mani LY, Nseir G, Venetz JP et al. Severe hypophosphatemia after intravenous administration of iron carboxymaltose in a stable renal transplant recipient. *Transplantation* 2010; 90: 804-5.
- 13) <http://ansm.sante.fr> accédé le 31.01.2014.
- 14) Michael B, Coyne DW, Folkert VW et al. Sodium ferric gluconate complex in haemodialysis patients: a prospective evaluation of long-term safety. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1576-80.
- 15) Michael B, Coyne DW, Fishbane S et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int* 2002; 61: 1830-9.

Correspondance

Francois Cachat ou Manuel Diezi
Département médico-chirurgical de pédiatrie
Hôpital Universitaire
1011 Lausanne, Suisse
Tél: 0041 21 314 3626
Fax: 0041 21 314 3570
Email: francois.cachat@chuv.ch ou
manuel.diezi@chuv.ch

Contribution

FC et MD ont contribué de façon équivalente à cet article. FC et MD ont recherché et analysé la littérature, écrit et revu l'article. FC et MD ont pleine responsabilité de l'article. M. Guy Levy a contribué à la description des cas annoncés à Swissmedic, et a relu et corrigé l'article.

Les auteurs certifient qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.