

Avis d'experts N 77 (remplace le N 48)

Commission Assurance Qualité
Président Prof. Dr Daniel Surbek

Diagnostic et traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse et le post-partum

C. Breymann, C. Honegger, I. Hösli, D. Surbek

Introduction

L'anémie compte parmi les troubles les plus courants en obstétrique. En Suisse près de 32% des femmes enceintes présentent une carence en fer et près de 10% une anémie ferriprive. Pendant la période postnatale, presque un tiers des femmes sont anémiques. Il est reconnu qu'en fonction de sa sévérité, l'anémie constitue un **facteur de risque** significatif en termes de morbi-mortalité maternelle et infantile. Chez le fœtus l'anémie ferriprive maternelle entraîne un taux accru de naissances prématurées, un retard de croissance intra-utérin, une influence défavorable sur le développement placentaire et une diminution des réserves en fer néonatales. Pour la mère, les risques sont les suivants: risque accru d'infection, de césarienne, d'hémorragie post-partum, augmentation du taux d'anémie post-partum et de transfusions sanguines, charge cardiovasculaire accrue, symptômes d'anémie (fatigue, performances physiques et mentales diminuées, céphalées, vertiges orthostatiques, tachycardie, hypotension, essoufflement, épuisement, etc.), durée d'hospitalisation prolongée, production de lait réduite durant le post-partum, risque accru de dépressions du post-partum, réserves en fer maternelles diminuées durant le post-partum et par la suite. En cas d'anémie sévère avant l'accouchement, la mortalité maternelle est multipliée par deux. Par conséquent, un traitement efficace de l'anémie, une fois diagnostiquée, influence favorablement l'évolution de la mère et de l'enfant. Il faut porter une attention spéciale à limiter ou, mieux encore, éviter toute transfusion de sang hétérologue par une prise en charge adéquate de l'anémie avant la naissance. À cet égard, toutes les femmes enceintes doivent être encouragées dès le début de la grossesse à adopter une diète équilibrée contenant des aliments riches en fer.

Niveau
de
preuve

Anémie durant la grossesse

Diagnostic:

Selon les directives de l'OMS, le seuil de l'anémie durant la grossesse est défini par un taux d'**Hb < 110g/l**. En raison d'une baisse passagère du taux d'Hb de 5g/l au deuxième trimestre, le CDC (1998) a fixé le seuil de l'anémie à un taux d'Hb < 105g/l durant le deuxième trimestre. Une anémie doit être diagnostiquée et traitée en raison des risques de complications maternelles (anémie intra-partum sévère, nécessitant une transfusion) et infantiles (retard de croissance intra-utérin, naissance prématurée, carence martiale postnatale du nourrisson et de l'enfant en bas âge entraînant des troubles du développement).

Le diagnostic se fait par une **numération érythrocytaire** et la détermination de la **ferritine sérique**. Pour diagnostiquer une anémie ferriprive, la mesure du taux de ferritine sérique est en général suffisante: un résultat **< 30µg/l** indique que les réserves de fer sont épuisées et confirme une anémie ferriprive. En cas de ferritine sérique normale et/ou élevée, d'autres causes doivent être recherchées (par exemple des hémoglobinopathies telles que la β -thalassémie, la drépanocytose, l'anémie inflammatoire, l'anémie hémorragique, etc.).

Une stratégie pertinente, et donc recommandée, consiste à déterminer non seulement le taux d'hémoglobine, mais également la ferritine sérique chez toutes les femmes en début de grossesse et à 24-28 SA. Si la ferritine est inférieure à < 30µg/l, il existe une probabilité de 90% que les réserves en fer soient épuisées, et ce même si l'anémie n'est pas encore déclarée. Dans un tel cas, une substitution de fer est indiquée durant la grossesse, même si l'anémie n'est pas (encore) manifeste. Ceci en raison d'une forte augmentation des exigences en fer durant la grossesse destinées à couvrir les besoins accrus de la mère (expansion du volume érythrocytaire) et ceux du fœtus (développement du squelette, du SNC et de la masse érythrocytaire fœtale).

Attention: dans le cadre de réactions inflammatoires, la ferritine sérique peut être «faussement normale» ou «faussement élevée» car elle augmente dans ce cas comme une protéine de la phase aiguë. Il est alors recommandé de doser aussi la CRP. Si le taux de ferritine n'est pas concluant (en raison d'une inflammation), la saturation de la transferrine peut être déterminée, celle-ci étant diminuée lors d'une carence en fer (< 20%).

Les **hémoglobinopathies génétiques**, touchant notamment certains groupes ethniques, constituent une autre cause importante d'anémies. Il convient d'effectuer une **électrophorèse de l'hémoglobine** ou une **chromatographie de l'hémoglobine (HPLC, high performance liquid chromatography)** à la recherche d'une β -thalassémie ou d'une autre hémoglobinopathie responsable de l'anémie, s'il existe : a) une anamnèse familiale positive chez la femme enceinte ou chez le partenaire, b) une anémie *sans* déplétion en fer (ferritine normale), c) un VGM (volume globulaire moyen) < 80 fl ou une TCMH (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine) < 27pg (attention: l'électrophorèse de l'Hb peut être normale en cas d' α -thalassémie!) et d) en fonction de l'origine ethnique (attention: hémogramme normal en cas de drépanocytose). Si une hémoglobinopathie est prouvée (chez les sujets hétérozygotes la plupart du temps), il faut la rechercher chez le partenaire et proposer un diagnostic prénatal en cas de risque significatif pour le fœtus. Comme il n'est pas rare d'observer une **carence en vitamine B 12** (notamment dans les régimes végétariens et végétaliens ou en cas d'hyperémèse gravidique), il est recommandé de déterminer le taux sérique d'holotranscobalamine (vitamine B 12) en présence d'une anémie inexpliquée

(surtout si les taux de VGM/TCMH sont élevés ou dans la norme supérieure) et de substituer une éventuelle carence en vitamine B 12. L'anémie provoquée par un déficit en acide folique, plus rare, se caractérise également par un tableau macrocytaire et mégaloblastique.

Tab 1. Classification de l'anémie selon les valeurs VGM

VGM	Classification	Cause
< 80 fl (< 70, 78)	Microcytaire	Carence martiale Hémoglobinopathie
80-98 fl	Normocytaire	Affection chronique (p.ex. rénale, intestinale) Transitoire, après une hémorragie
>98 fl	Macrocytaire	Carence en vitamine B 12 Carence en acide folique Réticulocytose Myélosuppression

ATTENTION: pendant la grossesse, il peut y avoir une anémie mixte, p. ex. une carence en fer plus un déficit en vitamine B 12, les valeurs de VGM et autres indices érythrocytaires perdant alors de leur pertinence diagnostique. En outre, en cas d'anémie microcytaire, une hémoglobinopathie et une carence martiale peuvent être combinées. Par conséquent, il est pertinent d'effectuer un dosage initial de la ferritine également chez les femmes enceintes atteintes d'une hémoglobinopathie.

Traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse :

Le traitement est orienté en fonction de la cause de l'anémie, soit dans la plupart des cas la carence en fer. En principe le traitement ferrique peut être instauré avec des **préparations à base de fer par voie orale**, ou **par voie intraveineuse** après le premier trimestre. Différentes études ont montré que, suivant l'indication, le traitement à base de fer intraveineux est supérieur au traitement par voie orale en termes de rapidité et d'augmentation absolue de l'hémoglobine. En outre, les effets indésirables gastro-intestinaux cliniquement significatifs, dose-dépendants (intolérance gastrique, constipation), observés chez 20% des personnes traitées par voie orale, peuvent être évités par un traitement ferrique intraveineux. La tolérance et la sécurité de certaines préparations ferriques iv durant la grossesse ont été démontrées dans plusieurs études. Une réaction d'hypersensibilité (exanthème cutané, bronchoconstriction, evt. hypotension) ne se produit plus qu'exceptionnellement avec les nouvelles préparations ferriques, exemptes de dextrans.

lb

lb

L'anémie ferriprive légère ou la carence martiale sans anémie durant la grossesse doit être abordée en premier lieu par un traitement ferrique par voie orale (sels de fer II ou complexe de fer III polymaltose) à raison de 80-200mg/jour (si possible à jeun, non fractionné). Il en va de même en cas de carence en fer ou de réserves épuisées en début de grossesse (ferritine < 30µg/l) sans anémie, en raison des besoins accrus en fer par la suite. Une posologie plus élevée, répartie en 2 prises/j. ne conduit pas à une augmentation plus marquée de l'Hb et de la ferritine. Des doses unitaires plus faibles sont associées à moins d'effets indésirables gastro-intestinaux pour une efficacité et une augmentation de l'Hb identiques. Un complément de vitamine C n'a pas d'effet significatif sur l'accroissement de l'Hb. Une étude a révélé que l'administration intermittente (un jour sur deux) avait le même effet sur l'augmentation de l'Hb, mais entraînait une élévation moins prononcée de la ferritine, pour des effets indésirables significativement réduits. Les préparations multivitaminées contenant du fer ne sont pas suffisamment dosées pour traiter une anémie ferriprive. **Un contrôle du succès thérapeutique est indiqué après 2-4 semaines.**

lla

Dans les situations cliniques suivantes, un traitement à base de fer par voie intraveineuse est indiqué à partir du 2^e trimestre de la grossesse:

- Absence de réponse au fer oral (augmentation de l'Hb inférieure à 10g/l en l'espace de 14 jours) dans la grossesse actuelle ou lors d'une grossesse précédente
- Intolérance aux préparations orales (EI gastro-intestinaux) ou observance insuffisante
- Malabsorption du fer (p. ex. après une intervention bariatrique ou en cas de maladie intestinale chronique)
- Anémie sévère ou avancée (Hb < 90g/l)
- Correction rapide et efficace de l'anémie requise (âge gestationnel avancé / 3e trimestre, placenta prævia, suspicion d'anomalie d'implantation placentaire, témoins de Jehovas, etc.)

Choix de la préparation ferrique intraveineuse

Les préparations ferriques intraveineuses suivantes sont disponibles en Suisse:

Produit	Posologie (mg)	Dose unitaire	Commentaires
Carboxymaltose ferrique	20 mg/kg PC max.1000mg/sem.	Oui	Rarement: réactions d'hypersensibilité. En cas d'administrations répétées, une hypophosphatémie peut se produire, qui n'est plus détectable après 3 semaines (cliniquement non pertinent)

Ferinject®			
Saccharate de fer III Venofer®	200mg	Non	<u>Perfusion courte, plusieurs injections nécessaires pour traiter l'anémie (ne peut être administré qu'à faible dose)</u>
Fer III isomaltoside 1000 Monofer®	<u>Max. 20mg/kgPC, pas de valeur max.</u>	Oui	<u>Autorisé depuis 2020 en Suisse. Réactions d'hypersensibilité rares, mais plus fréquentes qu'avec le carboxymaltose ferrique, comme révélé dans certaines études. Une hypophosphatémie a été rapportée, mais plus rarement qu'avec le carboxymaltose ferrique</u>

Carboxymaltose ferrique: La plupart des données cliniques pendant la grossesse et le post-partum portent sur ce médicament. Un grand nombre d'études, dont des études prospectives randomisées, ont été publiées sur l'utilisation du carboxymaltose ferrique dans le traitement de la carence en fer pendant la grossesse. Dans toutes les études, l'efficacité du carboxymaltose ferrique s'est révélée supérieure à des préparations comparables (fer par voie orale, complexe de saccharate de fer ou fer-dextran) pour un taux d'effets indésirables très faible. Aucune étude n'a décrit de graves réactions d'intolérance (choc anaphylactique) après l'administration de carboxymaltose ferrique. La première étude multicentrique, randomisée et contrôlée, réalisée à grande échelle sur l'utilisation du carboxymaltose ferrique durant la grossesse a été publiée en 2016 [Breymann et al. *J Perinat Med* 2016.]. Cette étude a montré que les femmes traitées par du carboxymaltose ferrique bénéficiaient, en plus d'une augmentation plus rapide et plus marquée de l'Hb en comparaison avec le groupe traité par du fer oral, d'une nette amélioration de leur qualité de vie. Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence auprès des nouveau-nés dont les mères avaient été traitées par du carboxymaltose ferrique. Une étude comparative contrôlée entre le carboxymaltose ferrique et le saccharate de fer a démontré la supériorité du carboxymaltose ferrique en ce qui concerne le dosage iv (1000mg en perfusion courte) pour une tolérance comparable [Christoph et al. *J Perinat Med* 2012]. Cela permet d'éviter l'administration répétée, et donc coûteuse, de perfusions de fer iv plus faiblement dosé. Le carboxymaltose ferrique est homologué pour le 2^e et le 3^e trimestre de la grossesse. Au cours d'une étude *ex vivo* de perfusion placentaire, il a été démontré que le carboxymaltose ferrique ne franchissait pas la barrière placentaire [Malek, 2009]. En règle générale, le carboxymaltose ferrique est appliqué sous forme de perfusion courte de 15 à 30 minutes à une posologie de 1000mg (au maximum 20mg/kg de poids corporel). Si des doses plus élevées (> 1000mg) sont nécessaires, elles sont à administrer de manière fractionnée et à un intervalle de 7 jours au minimum. Pour de plus amples détails concernant l'utilisation du carboxymaltose ferrique, nous renvoyons au compendium des médicaments.

la

Fer III isomaltoside: Le Fer III isomaltoside 1000 (Monofer®) a été homologué récemment en Suisse. Ce produit a été introduit en Europe en 2010 et a été utilisé entretemps chez les femmes enceintes dans le cadre d'études contrôlées (données non publiées de l'entreprise). L'isomaltoside 1000 est un hydrate de carbone linéaire, non ramifié; il se distingue des polysaccharides à chaînes ramifiées, qui sont utilisés notamment dans les préparations à base de fer-dextran ou de carboxymaltose ferrique. Le Fer III isomaltoside 1000 est considéré comme une préparation ferrique parentérale sûre. En ce qui concerne la posologie, il n'y a pas de plafond et la totalité de la dose peut être injectée à raison de 20mg/kg de PC (p.ex. 1600mg pour une personne de 80kg). Le Fer III isomaltoside 1000 peut, tout comme le carboxymaltose ferrique ou le saccharate de fer, être administré sous forme de bolus (au maximum 500mg jusqu'à trois fois par semaine) ou de perfusion courte de 15 minutes (≤ 1000mg) ou de 30 minutes (> 1000mg). En 2020, J. Wesström a publié une étude rétrospective sur l'utilisation du Fer III isomaltoside 1000 chez 213 femmes enceintes présentant une anémie ferriprive, traitées par une dose unique de 1000-1500 mg de Fer III isomaltoside 1000. Ce groupe a été comparé avec 213 femmes ne recevant pas de fer parentéral (étude cas-contrôle). Les résultats ont révélé un taux d'effets indésirables de 4,7%, qualifiés de légers par les auteurs, appelés aussi réactions de « Fishbane », lesquels étaient de nature transitoire et s'améliorèrent après quelques minutes. Aucune réaction anaphylactique grave n'a été observée et les EI n'étaient pas dose-dépendants. Les résultats pour les nouveau-nés et les mères étaient comparables dans les deux groupes et aucun effet négatif du Fer III isomaltoside 1000 n'a été constaté chez le fœtus, le nouveau-né ou la femme enceinte (J. Wesström, *Arch Gynecol Obst* 2020). Au cours d'une étude réalisée en 2021, 100 femmes enceintes présentant une carence martiale (ferritine < 30µg/l) ont été traitées de manière prophylactique par une dose unique (1000 mg) de Fer III isomaltoside pour prévenir le développement d'une anémie. Par rapport au groupe traité par du fer oral (n=101), le pourcentage de femmes anémiques avant l'accouchement était réduit de 20%. Le taux global d'effets indésirables était comparable dans les deux groupes. Des effets positifs sur les paramètres de fatigue et de qualité de vie ont également été constatés chez les femmes traitées par du fer iv (R. Hansen et al., *Univ. Copenhagen*; submitted).

lb

lb

En alternative au carboxymaltose ferrique ou au Fer III isomaltoside 1000, il est également possible d'utiliser du **saccharate de Fer III**, mais cette préparation doit être administrée plusieurs fois.

Il ne convient pas de mesurer le taux de ferritine dans les 3 à 4 semaines suivant un traitement ferrique par voie parentérale, car la valeur augmente fortement et rapidement après l'application iv pour diminuer ensuite lentement à moyen terme.

Effets indésirables:

Alors que les effets indésirables gastro-intestinaux sont significativement plus rares, l'administration iv s'accompagne plus fréquemment de symptômes tels que goût métallique, arthralgies, vertiges, flush. Toutes les préparations ferriques iv peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, et des mesures de précautions doivent donc être prises lors de toute application (voir ci-dessous). Par ailleurs les préparations ferriques iv sont susceptibles d'entraîner des hypophosphatémies, généralement cliniquement non pertinentes.

D'après certaines publications, des **réactions allergiques (HSR = hypersensitivity reactions)** surviennent significativement plus souvent lors de l'utilisation de Fer III isomaltoside 1000 (Monofer®), par rapport au carboxymaltose ferrique (Ferinject®). (Bager P et al 2017, Mulder MB et al 2017, Ehken B et al 2019). Dans une étude, le taux de HSR de grade I et II (réactions légères et modérées) sous Fer III isomaltoside 1000 est de 10% environ, contre 2,5% sous carboxymaltose ferrique. Le taux de réactions allergiques graves est également plus élevé sous Fer III isomaltoside 1000 que sous carboxymaltose ferrique : 3,5 vs 0,5 pour 100 000 doses de 100 mg appliquées. D'autres études ne révèlent aucune différence (Achebe A et al 2020, Adkinson NF et al 2018, Auerbach M et al 2019), mais il faut savoir que les études ne sont comparables que dans une mesure limitée. En chiffres absolus, ces réactions sévères sont rares pour les deux préparations.

D'autre part, des **hypophosphatémies** biochimiques se produisent significativement plus souvent suite aux perfusions de carboxymaltose ferrique (74% vs 8%, Wolf M et al 2020). Celles-ci sont toutefois transitoires (selon une étude menée auprès de femmes enceintes, elles n'étaient plus détectables 3 semaines après l'application, Huang LL et al 2018), et cliniquement non pertinentes. Conformément à Swissmedic (label), le phosphate sérique ne doit être dosé qu'en cas de traitements prolongés et de facteurs de risque sous-jacents.

De manière générale, on constate que la plupart des études sont sponsorisées par l'industrie, ce qui complique l'appréciation objective des différences en matière de type et de fréquence des effets indésirables. Mais en chiffres absolus, ces réactions sévères sont minimales pour les deux produits.

Précautions pour le traitement ferrique par voie intraveineuse:

Lors du traitement ferrique par voie intraveineuse, les précautions émises par Swissmedic sont à respecter d'une manière générale et pour la grossesse en particulier. Le risque de réaction anaphylactique est de 1:1'000 avec les préparations ferriques récentes.

Consulter à cet effet le lien suivant:

<https://www.admin.ch/gov/fr/accueil/documentation/communiques.msg-id-45615.html>

ATTENTION: les extravasations doivent impérativement être évitées en raison du risque de coloration durable de la peau. Une surveillance étroite du site d'injection est donc recommandée durant la perfusion ferrique. En cas d'extravasation il faut stopper la perfusion immédiatement (pas de rinçage au NaCl !) et procéder à une annonce de pharmacovigilance.

Contre-indications:

Premier trimestre

Antécédents de réaction anaphylactique ou d'effets indésirables graves sous perfusion ferrique iv

Infection aiguë grave

Bactériémie active aiguë ou chronique

Insuffisance hépatique décompensée

Patient Blood Management: éviter les transfusions sanguines

Plusieurs études ont montré que la prévention de transfusions sanguines peropératoires permettait d'améliorer la morbidité et la mortalité de diverses opérations. Dans ce but, une stratégie importante consiste à éviter d'une part les transfusions superflues et à optimiser d'autre part la situation préopératoire par des réserves ferriques et des taux d'hémoglobine suffisants en vue d'interventions électives. Bien qu'en obstétrique il n'existe pratiquement pas d'études sur ce sujet, la situation d'une césarienne programmée ne diffère guère de celle d'une opération élective, par exemple en orthopédie. **En prévision d'une césarienne élective à haut risque d'hémorragie importante (placenta prævia, placenta increta, fibromes de taille importante etc.), il convient d'envisager un traitement ferrique iv en fin de grossesse (en fonction du taux sérique de ferritine), afin d'obtenir un taux d'hémoglobine de départ aussi élevé que possible et d'éviter ainsi une transfusion peropératoire.**

Anémie du post-partum

Diagnostic:

Un taux d'Hb < 100g/l correspond à une anémie du post-partum cliniquement significative. Elle résulte de la combinaison d'une anémie due à une hémorragie et d'une anémie ferriprive.

La décision de contrôler le taux d'Hb dans les suites de couches doit être prise en fonction des pertes sanguines et de l'état clinique de l'accouchée (symptômes d'anémie). En outre le taux d'Hb avant l'accouchement doit être pris en compte. **Un contrôle du taux d'Hb chez toutes les femmes après l'accouchement est une stratégie acceptable.**

Le nadir du taux d'Hb postnatal est atteint environ **48 heures** après la redistribution primaire du volume plasmatique. La détermination de la teneur en ferritine pendant la période postnatale n'est pas pertinente, car pendant les premières semaines suivant la naissance, le taux de ferritine sérique peut être « faussement normal », respectivement « faussement élevé » (la ferritine étant une protéine de la phase aiguë, voir ci-dessus). Les réserves de fer peuvent être déterminées avant la naissance ou à partir de 6 semaines post-partum. Le dosage de la ferritine n'est pas nécessaire en cas d'anémie pré- et postnatale combinée, car on peut considérer que les réserves en fer sont vides. Un traitement à base de fer par voie

parentérale sans détermination préalable de la ferritine peut en principe être problématique en cas d'hémochromatose (fréquence des hétérozygotes 1:10).

Traitement de l'anémie du post-partum:

Les options thérapeutiques de l'anémie ferriprive du post-partum englobent l'**administration de fer par voie orale**, le **traitement ferrique intraveineux**, le traitement par **érythropoïétine** ou les **transfusions sanguines**. Ces options thérapeutiques sont abordées ci-après.

Le **traitement ferrique intraveineux** est plus efficace que la substitution de fer par voie orale en raison d'une augmentation plus rapide de l'Hb, d'une valeur absolue de l'Hb plus élevée, de l'amélioration de la fatigue (score fatigue) et d'effets gastro-intestinaux moins prononcés [Cochrane 2015]. Diverses études randomisées ont montré un avantage de l'administration de fer iv par rapport à la voie orale. L'une d'entre elles a même démontré que l'introduction du fer par voie parentérale a diminué le nombre de perfusions sanguines hétérologues dans le groupe examiné. Le risque de réaction d'hypersensibilité, théorique et extrêmement faible, peut être considéré comme un désavantage potentiel. Il convient d'en tenir compte lors du choix de la méthode thérapeutique.

Essentiellement, le traitement est déterminé en fonction de la gravité de l'anémie et de l'état de santé de la patiente:

- **En cas d'anémie légère (Hb 95 – 120g/l): administrer 80-100mg de fer par voie orale (sels de fer II ou fer III polymaltose)**
- **En cas d'intolérance (gastro-intestinale) au traitement de fer oral ou si la patiente présente des symptômes: préférer l'administration iv**
- **En cas d'anémie modérée (Hb 85 – 95g/l) ou sévère (Hb < 85g/l): l'administration intraveineuse de fer constitue le premier choix.**

Choix de la préparation ferrique parentérale:

Carboxymaltose ferrique: lorsqu'un traitement de fer iv est indiqué durant la période du post-partum, il est recommandé de recourir en premier choix au carboxymaltose ferrique, le produit le mieux étudié pendant la grossesse et la période postnatale. Il a déjà fait l'objet de plusieurs études multicentriques randomisées le comparant à la substitution de fer par voie orale dans le cadre du traitement de l'anémie du post-partum et a montré un excellent profil de sécurité pour une très bonne efficacité. Dans trois études sur quatre, l'administration de carboxymaltose ferrique iv s'est avérée supérieure à la substitution de fer par voie orale (augmentation de l'Hb, taux d'Hb maximal) pour le traitement de l'anémie du post-partum; dans une seule étude, l'efficacité du carboxymaltose ferrique iv s'est révélée équivalente à celle du traitement oral sur une période de 12 semaines. Comparé à d'autres préparations ferriques, ce produit présente l'avantage d'être exempt de dextrans et de n'entraîner ainsi qu'exceptionnellement des réactions d'hypersensibilité. Même en comparaison avec le saccharate de fer (Venofer®), bien toléré lui aussi, le carboxymaltose ferrique présente l'avantage de pouvoir être administré à une posologie maximale nettement plus élevée (carboxymaltose ferrique à raison de max. 1'000mg en perfusion courte comparé au saccharate de fer à raison de max. 200mg en perfusion courte). Une étude comparative rétrospective a démontré une meilleure efficacité pour un taux d'effets indésirables identique [Pfenninger et al, J Perinat Med 2012]. Les avantages pratiques, le confort des patientes et les coûts réduits grâce à une administration unique plaident en faveur du carboxymaltose ferrique plutôt que du saccharate de Fer III (saccharate de fer). Le carboxymaltose ferrique peut être administré à une posologie de 1'000mg au maximum en perfusion courte, qui peut être répétée à un intervalle d'une semaine (en fonction du taux d'Hb).

Le Fer III isomaltoside 1000 a été utilisé chez des femmes présentant une anémie ferriprive pendant la grossesse et le post-partum dans le cadre de plusieurs études; il a également été comparé au saccharate de Fer III et au fer oral. Le Fer III isomaltoside 1000 s'est révélé supérieur au saccharate de Fer III et au fer oral en ce qui concerne l'augmentation de l'Hb et de la ferritine, avec un bon profil de sécurité.

En cas d'hémorragie du post-partum de > 700ml, le Fer III isomaltoside 1000 (dose unique de 1'200mg) a entraîné une réduction significative des symptômes tels que la fatigue physique et une amélioration de l'activité et de la dépression postnatale en l'espace de 12 semaines, par rapport au fer oral. Les paramètres hématologiques ont augmenté significativement plus vite sous Fer III isomaltoside 1000, pour un profil de sécurité identique.

Le Fer III isomaltoside 1000 peut également être administré en dose unique lors d'une hémorragie importante (> 1000ml). Par rapport à une transfusion sanguine, il a été démontré que les taux d'Hb ne différaient pas après une semaine, que la réaction hématopoïétique (augmentation des réticulocytes) était supprimée de manière significative après une transfusion et que les taux de ferritine augmentaient significativement plus vite sous Fer III isomaltoside 1000.

Les effets indésirables liés à ces deux préparations iv sont décrits ci-dessus dans la rubrique Traitement pendant la grossesse. En alternative au carboxymaltose ferrique ou au Fer III isomaltoside 1000, le **saccharate de Fer III** peut également être utilisé, toutefois il doit être administré plusieurs fois.

En cas d'anémie sévère (Hb < 80g/l), on peut envisager une administration **d'érythropoïétine (rhEPO)** recombinante en complément au carboxymaltose ferrique ou au Fer III isomaltoside 1000 par voie parentérale. Selon la base de données Cochrane, l'administration de rhEPO peut renforcer un traitement de l'anémie, mais seulement en association au fer parentéral, afin d'éviter une érythropoïèse inefficace. **Toutefois, les preuves d'un effet supplémentaire de la rhEPO associée à un traitement ferrique iv, comparé à un traitement ferrique iv en monothérapie, sont très limitées.** C'est pourquoi il convient de réserver l'administration de rhEPO – s'il y a lieu - aux cas d'anémie sévère et s'il existe d'autres facteurs aggravants (symptômes cliniques prononcés, refus d'être transfusée, etc.). La posologie est par exemple de 150UI/kg de poids corporel 1x par jour par voie sous-cutanée, soit au total 4 doses d'époïétine alpha (*Eprex*®), en plus du

la

lb

lla

traitement de carboxymaltose ferrique par voie parentérale. Il faut garder à l'esprit que le traitement par rhEPO représente un usage *off-label* et que les coûts de la préparation sont considérables.

Le taux d'Hb critique au-dessous duquel une **transfusion de sang hétérologue** doit être envisagée, avoisine les 60 à 65g/l; il dépend toutefois des symptômes cliniques. La transfusion de sang hétérologue doit toujours être décidée individuellement en tenant compte des souhaits de la patiente. Il n'existe pas de seuil inférieur absolu (p. ex. Hb 60g/l = transfusion), mais il faut savoir que des complications non apparentes (tels des signes d'ischémie myocardique silencieuse) peuvent survenir.

Récapitulatif:

- **La carence en fer durant la grossesse est un phénomène courant et elle peut être diagnostiquée au moyen du dépistage de la ferritine sérique au cours du premier trimestre (valeur limite < 30µg/l). Des contrôles réguliers de l'hémoglobine, au moins une fois par trimestre, sont généralement recommandés**
- **En présence d'une carence en fer avec ou sans anémie durant la grossesse, il convient d'instaurer en premier lieu un traitement de fer par voie orale. En cas d'anémie ferriprive sévère, d'intolérance au fer oral, en l'absence de réponse à la substitution de fer par voie orale ou si l'anémie doit être corrigée rapidement et de manière efficace, un traitement ferrique intraveineux doit être instauré**
- **Durant la période du post-partum, une anémie ferriprive légère (anémie hémorragique) sera traitée par du fer oral et une anémie modérée à sévère (Hb < 95g/l) par un traitement ferrique intraveineux**
- **Il existe plusieurs préparations ferriques intraveineuses, avec des profils d'effets indésirables différents et des expériences variables publiées dans les études. La plus grande prudence est de rigueur lors de l'administration de toute préparation ferrique intraveineuse, conformément aux informations de Swissmedic**

Date : 6 mai 2022

Niveau de preuve	Grade de recommandation
Ia Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées	A Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)
Ib Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	B Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)
IIa Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation	C On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)
IIb Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale	<input checked="" type="checkbox"/> Le point de bonne pratique Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive
III Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas	
IV Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus	

Traduit de l'anglais (source RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Bibliographie: disponible auprès des auteurs

Conflits d'intérêts des auteurs:

- C. Breymann: Honoraires d'intervenant, ateliers, études cliniques (Vifor)
 C. Honegger: aucun
 I. Hösli: Honoraires d'intervenant (Vifor, Pierre Fabre)
 D. Surbek: Honoraires d'intervenant et subvention sans restriction pour étude proposée par des chercheurs (Vifor), Advisory Board (Pierre Fabre)

La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin ; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.