

# Traitement de l'anémie ferriprive par fer intraveineux en milieu hospitalier en France : impact sur les pratiques et les coûts de prise en charge

## Treatment of iron deficiency anemia by intravenous iron in hospitals in France: impact on healthcare practices and costs

Isabelle Durand-Zaleski<sup>1</sup>, Patrick Tilleul<sup>2</sup>, Florian Scotte<sup>3</sup>, Baptiste Roux<sup>4</sup>, Nadia Rosencher<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Recherche clinique et économie de la santé, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris, France

<sup>2</sup> Service de pharmacie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Université de Paris, Paris, France

<sup>3</sup> Département d'oncologie médicale et de soins de support, Hôpital Foch, Suresnes, France

<sup>4</sup> Recherche clinique, FAST4, Nîmes, France

<sup>5</sup> Service d'anesthésie et de réanimation, Hôpital Cochin, Paris, France

**Résumé.** *Objectifs.* La supplémentation en fer par voie parentérale est l'option préférée pour traiter efficacement la carence martiale chez les patients présentant une anémie ferriprive. Le fer saccharose et similaires (FS) et le carboxymaltose ferrique (CMF) sont les principales préparations de fer injectable pour le traitement de l'anémie ferriprive. Le risque de réaction anaphylactique associé à ces produits limite l'administration du fer injectable au milieu hospitalier. Les objectifs de l'étude étaient, d'une part, d'évaluer les pratiques d'utilisation du fer par voie parentérale par les médecins anesthésistes chez des patients présentant une carence martiale et une anémie ferriprive en chirurgie orthopédique ou gynécologique dans des établissements de santé français et, d'autre part, d'en déduire l'impact sur les coûts de prise en charge par les établissements. *Méthodes.* Nous avons utilisé dans cette étude la méthodologie validée des vignettes cliniques représentant quatre situations cliniques fictives pour le FS ou le CMF. Les principaux paramètres d'intérêt étaient : patients d'orthopédie ou de gynécologie, hospitalisation complète/préopératoire ou hospitalisation de jour/postopératoire et documentation de la dose de fer par perfusion, de la dose totale de fer, du nombre de perfusions et de la durée des soins infirmiers associés. *Résultats et discussion.* Sur 94 médecins participants actifs, 40 indiquent utiliser plus fréquemment le FS dans leur pratique courante et 54 choisissent le CMF. Au vu des simulations, les choix thérapeutiques faits par les médecins ont conduit à 134 cas d'anémie ferriprive traités par FS et 242 cas traités par CMF. Le nombre moyen de perfusions était plus faible avec le CMF ( $1,3 \pm 0,5$ ) qu'avec le FS ( $2,1 \pm 0,7$ ). La durée de soins infirmiers estimée était de  $72,5 \pm 170,3$  minutes et  $73,4 \pm 186,5$  minutes avec le CMF et de  $86,1 \pm 51,5$  minutes et  $94,8 \pm 65,6$  minutes avec le FS pour l'hospitalisation complète et l'hospitalisation de jour respectivement. *Conclusion.* Par rapport au FS, l'utilisation du CMF pourrait simplifier l'organisation de la prise en charge des patients en raison du nombre plus faible de perfusions, des hospitalisations plus courtes et de la moindre mobilisation des professionnels de santé. En considérant les coûts de transport et les coûts administratifs, le coût total du traitement de l'anémie ferriprive par le CMF pourrait être inférieur à celui du FS.

**Mots clés :** carence martiale, anémie, supplémentation en fer, carboxymaltose ferrique, fer saccharose

**Correspondance :** B. Roux

<baptiste.roux@fast4.fr>

**Abstract.** *What is known?* Parenteral iron-replacement therapy (IRT) is the preferred option to treat efficiently iron deficiency (ID) in ID anemia (IDA) patients. Iron sucrose (IS/ISS) and ferric carboxy maltose (FCM) are the main available injectable iron preparations for the treatment of IDA. Due to reports of anaphylactic reactions, the prescription and the administration of injectable irons is now restricted to the hospital to ensure safety monitoring. Study objectives were, on the one hand, to assess the use of parenteral IRT by anesthesiologists in orthopedic or gynecological surgery patients with ID/IDA, and, on the other hand, to deduce the impact of the costs of management in the French hospital setting. *Methods.* We used the validated methodology of case-vignettes with four different fictive clinical cases built by randomization of clinical parameters. Key parameters of interest were: context of orthopedics or gynecology and patient situation, either inpatient stay/pre-surgery or outpatient stay/post-surgery. The selection of either IS/ISS or FCM was left to participant's decision and the iron administration was documented: iron dose per infusion, the total iron dose, number of infusions and nursing time required for each infusion. *Results.* Of 94 active participating physicians, 40 use IS/ISS more frequently in their routine practice and 54 choose FCM. In view of the simulations, the therapeutic choices made by the doctors led to 134 cases of IDA treated with IS/ISS and 242 cases treated with FCM. Mean number of infusions was lower with FCM ( $1.3 \pm 0.5$ ) than with IS/ISS ( $2.1 \pm 0.7$ ). The estimated nursing time spent by infusion:  $72.5 \pm 170.3$  minutes for an inpatient stay and  $73.4 \pm 186.5$  minutes for an outpatient stay with FCM and  $86.1 \pm 51.5$  minutes and  $94.8 \pm 65.6$  minutes with IS/ISS for inpatient and outpatient stay, respectively. *Conclusion.* Compared to IS/ISS, the use of FCM could result in an organizational simplification patient management due to reduced number of infusions, hospitalization duration and health professionals mobilization. Considering transportation costs and administrative costs, the total cost of treating IDA with FCM might be lower than that of IS/ISS.

**Key words:** iron deficiency, anemia, iron replacement therapy, ferric carboxy maltose, iron sucrose

La carence martiale est la première cause d'anémie dans le monde [1], qui est associée à une morbi-mortalité élevée et à une détérioration de la qualité de vie. L'anémie ferriprive est causée par la déplétion des réserves en fer, une conséquence d'un déséquilibre négatif entre la captation et l'utilisation du fer, lié dans la plupart des cas à des saignements chroniques [2].

La supplémentation martiale par fer intraveineux (IV) est le traitement de choix pour inverser l'anémie ferriprive lorsque le traitement par fer oral a échoué, n'est pas toléré ou qu'une recharge en fer rapide est nécessaire [3]. Le fer intraveineux peut être administré sous forme de carbonylmaltose ferrique (CFM) ou de fer saccharose et similaires (FS). Le CMF est indiqué par la Haute autorité de santé (HAS) dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées et il constitue le premier choix lorsqu'une recharge en fer rapide est nécessaire. Le FS est indiqué dans le traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique, en situation préopératoire chez les patients inclus dans un programme de don de sang autologue en association avec l'érythropoïétine (EPO), en traitement des anémies aiguës en postopératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale et dans le 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 [4].

Avec les médicaments disponibles (FS et CMF), une dose minimale de 1 000 mg et des doses allant jusqu'à

2 000 mg sans dépasser 1 000 mg par semaine sont considérées comme adéquates pour inverser l'anémie ferriprive. La posologie de FS par injection ne doit pas dépasser 300 mg chez l'adulte. Le CMF s'administre en dose unique de 1 000 mg maximum avec une dose cumulée maximale de 1 000 mg par semaine. Cependant, l'agence du médicament française (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) n'a pas actuellement de recommandation spécifique pour l'administration parentérale de la supplémentation en fer, sauf pour les patients hémodialysés [5].

À la suite de signalements de réactions d'hypersensibilité associées à l'administration de fer par voie IV [6], l'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié de nouvelles recommandations pour la gestion du risque de réactions allergiques causées par les préparations de fer IV [7], en limitant son utilisation aux établissements de santé disposant de moyens de surveillance et de soins appropriés [8]. Cette restriction a modifié la prise en charge des patients ambulatoires qui avaient reçu antérieurement une prescription d'une préparation de fer IV achetée dans une pharmacie de ville ou dispensée par l'hôpital pour administration à domicile par un(e) infirmier(ère) libéral(e).

Les modalités d'utilisation des différents produits injectables varient et le coût total du traitement inclut les coûts directs et indirects en plus du coût des médicaments. Plusieurs analyses économiques incluant le coût du médicament (CMF *versus* FS), les coûts des soins infirmiers, du matériel et du transport des patients, ciblées

sur l'éventuel impact budgétaire des économies avec la supplémentation en fer par voie parentérale ont montré que la prise en charge globale des patients présentant une carence martiale était moins coûteuse avec le CMF qu'avec le FS [9-14].

Cette étude visait à, d'une part, évaluer les pratiques d'utilisation du fer par voie parentérale par les médecins anesthésistes chez des patients présentant une carence martiale et une anémie ferriprive en chirurgie orthopédique ou gynécologique dans des établissements de santé français et, d'autre part, en déduire l'impact sur les coûts de prise en charge par les établissements.

## Méthodes

C'était une étude transversale multicentrique menée en France en utilisant la méthodologie validée des vignettes cliniques [15]. Le principe de cette méthodologie repose sur la présentation à une population de médecins de cas patients fictifs construits par randomisation de paramètres cliniques d'intérêts. Au total, 354 anesthésistes français gérant la supplémentation en fer dans le cadre de la chirurgie orthopédique ou gynécologique ont été contactés à partir d'une liste initiale de 11 497 praticiens (Cegedim, Boulogne Billancourt, France) par téléphone ou internet selon une liste aléatoire ou par tirage au sort. Les anesthésistes généraux étaient éligibles pour la chirurgie gynécologique, tandis que les anesthésistes spécialisés en chirurgie orthopédique étaient sélectionnés en raison du besoin d'actes transfusionnels spécifiques.

### Élaboration des vignettes cliniques

Les vignettes cliniques ont été élaborées selon un processus en trois étapes :

- les paramètres clés identifiés et sélectionnés par un comité scientifique composé d'experts de la maladie étaient : 1) choix du fer IV : FS ou CMF, 2) contexte de chirurgie orthopédique ou gynécologique et 3) hospitalisation complète/postopératoire ou hospitalisation de jour/préopératoire (*tableau 1*) ;

- les paramètres sélectionnés incluant le choix du FS ou du CMF ont été attribués de façon aléatoire pour générer 8 simulations différentes de situations cliniques ;
- les vignettes cliniques incluant la ou les pathologie(s) en cours, les antécédents médicaux et le traitement ont été préparées par des experts de la maladie et étaient accessibles en ligne pour les participants. Un exemple de vignette clinique est présenté dans le *tableau 2*.

Pour chaque pathologie (orthopédie ou gynécologie), les participants choisissaient soit le FS soit le CMF. Il était demandé aux participants de décrire leur utilisation pratique du traitement sélectionné : dose par perfusion, dose totale, nombre de perfusions et durée des soins infirmiers dispensés lors de chaque perfusion. Des leurres tels que des comorbidités sans retentissement clinique pertinent étaient introduits dans la description des cas cliniques pour favoriser une approche globale du patient, en évitant de mettre un accent excessif sur la variable d'intérêt. Les anesthésistes participants devaient remplir un questionnaire donnant des informations sur l'âge, le sexe et le type de patient traité, le type de fer IV le plus fréquemment utilisé en pratique quotidienne, le nombre de patients traités chaque mois par du fer IV, les années de pratique médicale et le type d'établissement dans lequel ils avaient exercé.

### Objectifs de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer les pratiques d'utilisation du fer par voie parentérale par les médecins anesthésistes chez des patients présentant une carence martiale et une anémie ferriprive en chirurgie orthopédique ou gynécologique dans des établissements de santé français en termes de dose totale de fer IV administrée, de fréquence des injections et de durée des soins infirmiers nécessaires pour l'injection par les anesthésistes. Les objectifs secondaires étaient : 1) identifier les paramètres influençant la prise en charge des patients pendant la supplémentation en fer par voie parentérale et 2) évaluer l'impact économique du choix de la forme de fer injectable (FS ou CMF).

**Tableau 1.** Situations cliniques simulées.

	Utilisation du fer saccharose et similaires	Utilisation du carboxymaltose ferrique
Orthopédie	Hospitalisation complète/postopératoire (simulation 1)	Hospitalisation complète/postopératoire (simulation 5)
	Hospitalisation de jour/préopératoire (simulation 2)	Hospitalisation de jour/préopératoire (simulation 6)
Gynécologie	Hospitalisation complète/postopératoire (simulation 3)	Hospitalisation complète/postopératoire (simulation 7)
	Hospitalisation de jour/préopératoire (simulation 4)	Hospitalisation de jour/préopératoire (simulation 8)

**Tableau 2.** Élaboration des vignettes cliniques.

<b>Étape 1</b> <b>Principaux paramètres et modalités d'intérêt</b>	<b>Étape 2</b> <b>Paramètres attribués de façon aléatoire pour générer jusqu'à 8 vignettes cliniques</b>
Pathologie : orthopédie ou gynécologie Statut du patient : hospitalisé ou ambulatoire Supplémentation en fer : FS ou CMF	Patient 1 : orthopédie, hospitalisation complète, FS Patient 2 : orthopédie, hospitalisation complète, CMF Patient 3 : orthopédie, hospitalisation de jour, FS Patient 4 : orthopédie, hospitalisation de jour, CMF Patiente 5 : gynécologie, hospitalisation complète, FS Patiente 6 : gynécologie, hospitalisation complète, CMF Patiente 7 : gynécologie, hospitalisation de jour, FS Patiente 8 : gynécologie, hospitalisation de jour, CMF
<b>Étape 3</b> <b>Texte détaillé d'un scénario de cas fictif dans une vignette clinique</b> Le choix de l'exemple du patient 3 ou 4 comme le choix du traitement de supplémentation en fer étaient laissés au participant	
Une patiente âgée d'environ 70 ans, 60 kg, a été admise pour une consultation pré-anesthésique avant une chirurgie orthopédique pour la pose d'une prothèse totale de genou Les pathologies actuelles sont notamment une polyarthrite rhumatoïde équilibrée avec poussées et une hypertension artérielle contrôlée. Ses antécédents médicaux comprennent un abcès dentaire sur une couronne posée il y a 6 mois Les traitements en cours sont : irbésartan une fois par jour, amlodipine 10 mg par jour et méthotrexate une fois par semaine Les analyses biologiques ont montré : hémoglobine : 11 g/dL ; plaquettes : 300 000/mL ; protéine C réactive : 41 UI/mL ; ferritinémie : 50 µg/L ; coefficient de saturation de la transferrine : 17 % ; créatininémie : 100 µmol/L et clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft : 42 ml/min	

CMF : carboxymaltose ferrique ; FS : fer saccharose et similaires.

### **Analyses statistiques**

Pour les modèles multivariés qui évaluaient les facteurs associés à la gestion de la supplémentation en fer par FS et CMF, la taille de l'échantillon était basée sur le rapport nombre de sujets présentant l'événement cible/nombre de variables (plus précisément, le nombre de paramètres), désigné comme les événements par variable. Il était attendu que 400 vignettes cliniques au total soient évaluées par 100 participants ; la moitié des vignettes cliniques étaient liées à l'utilisation de FS ou de CMF respectivement, de façon à ce qu'au moins 20 variables puissent être étudiées dans l'analyse multivariée. Les données quantitatives étaient présentées sous forme de moyennes et d'écart types (ET). Les données qualitatives étaient présentées sous forme de fréquence et de pourcentage de chaque modalité.

Une analyse de régression logistique univariée a été effectuée pour comparer l'utilisation du FS et du CMF par les anesthésistes chez les patients hospitalisés ou ambulatoires. L'analyse était ajustée pour les médecins (effet aléatoire pour prendre en compte la non-indépendance des quatre évaluations effectuées par le même médecin) et les vignettes cliniques (les quatre mêmes vignettes, à l'exception des variables supplémentaires sans impact) étaient soumises à chaque médecin. Les paramètres testés étaient : dose totale, nombre de perfusions et durée des soins infirmiers nécessaires pour chaque perfusion. Les analyses ont été réalisées en double en fonction du type d'hospitalisation.

Une analyse de régression logistique multivariée a été effectuée pour déterminer les facteurs associés au traite-

ment par FS ou CMF. L'analyse était ajustée pour les médecins (effet aléatoire pour prendre en compte la non-indépendance des quatre évaluations effectuées par le même médecin). Les paramètres testés étaient : pathologie, type d'hospitalisation, sexe, préparation de fer injectable la plus fréquemment utilisée, âge, profil de pratique médicale, années d'exercice, nombre de patients vus chaque mois et recevant une supplémentation en fer par voie parentérale.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS, version 9.3 (Cary, NC : SAS Institute Inc.).

### **Analyse économique**

La perspective adoptée pour l'estimation des coûts était celle de l'hôpital. L'utilisation des ressources a été déterminée à l'aide d'entretiens en utilisant une approche de coût marginal et elle incluait la durée des soins infirmiers pour la préparation et l'administration du traitement. Les coûts totaux étaient basés sur le salaire horaire médian du personnel infirmier et le coût du médicament était déterminé à partir du tarif hospitalier.

## **Résultats**

### **Sélection des participants**

Sur les 354 anesthésistes contactés, 101 médecins exerçant dans plusieurs régions françaises (*tableau 3*) ont accepté de participer à l'étude et 94 ont répondu intégralement au questionnaire (c'est-à-dire quatre cas cliniques chacun).

**Tableau 3.** Recrutement par région en France.

Région	Objectif de recrutement ajusté à la distribution géographique des anesthésistes/médecins de soins intensifs (données du Conseil national de l'ordre des médecins)	Nombre de médecins recrutés
Auvergne-Rhône-Alpes	2	3
Hauts-de-France	6	13
Auvergne-Rhône-Alpes	11	11
Provence-Alpes-Côte d'Azur	10	5
Grand Est	9	5
Occitanie	10	5
Normandie	4	9
Nouvelle Aquitaine	9	2
Centre-Val de Loire	3	5
Pays de la Loire	5	12
Corse	1	0
Bourgogne-Franche-Comté	4	3
Bretagne	5	9
Île-de-France	21	19
Total	100	101

Au total, 376 cas cliniques ont été évalués. L'âge moyen des anesthésistes était de 43,8 ( $\pm$  9,9) ans et 36,2 % étaient des femmes, ce qui est représentatif de la population d'anesthésistes français. La durée moyenne d'exercice était de 14,7 ( $\pm$  10,3) ans et le nombre moyen de patients recevant une supplémentation en fer par voie parentérale vus par mois était de 8,0 ( $\pm$  8,5).

### ***Dose du fer injectable en pratique***

Sur 94 participants actifs, 40 indiquent utiliser plus fréquemment le FS dans leur pratique courante et 54 choisissent le CMF. Au vu des simulations, les choix thérapeutiques faits par les médecins ont conduit à 134 cas d'anémie ferriprive traitée par FS et 242 cas traités par CMF. Les médecins devaient indiquer les modalités du

traitement martial pour chaque produit. Le poids était similaire chez les patients et n'influaient donc pas sur les modalités thérapeutiques. Les doses totales de fer avec le FS ( $593,3 \pm 472,4$  mg pour l'hospitalisation complète et  $713,4 \pm 493,7$  mg pour l'hospitalisation de jour) représentaient environ la moitié des doses de fer avec le CMF ( $1\ 150,6 \pm 281,4$  mg pour l'hospitalisation complète et  $1\ 348,2 \pm 407,4$  mg pour l'hospitalisation de jour). À l'inverse, le nombre de perfusions nécessaires pour chaque traitement était beaucoup plus faible avec le CMF qu'avec le FS :  $1,3 \pm 0,5$  *versus*  $2,1 \pm 0,7$  perfusions respectivement pour l'hospitalisation complète et  $1,6 \pm 0,6$  *versus*  $2,4 \pm 0,7$  respectivement pour l'hospitalisation de jour. Le temps passé pour les soins infirmiers par perfusion était considéré par les anesthésistes comme relativement comparable pour les types d'hospitalisation et de produit :  $72,5 \pm 170,3$  minutes pour une hospitalisation complète et  $73,4 \pm 186,5$  minutes pour une hospitalisation de jour avec le CMF et  $86,1 \pm 51,5$  minutes et  $94,8 \pm 65,6$  minutes respectivement pour une hospitalisation complète et une hospitalisation de jour avec le FS (tableau 4).

### ***Impact économique***

En France actuellement, le coût de 100 mg de fer est de 2,20 € avec le FS *versus* 17,00 € pour le CMF [16-18]. L'impact des pratiques de prise en charge sur le coût par patient était basé sur les coûts connus et calculé selon la formule suivante : coût du fer  $\times$  dose + coût horaire des soins infirmiers  $\times$  temps passé pour la perfusion  $\times$  nombre de perfusions (tableau 5). Pour l'hospitalisation complète et l'hospitalisation de jour, les coûts du fer étaient respectivement de 195,60 € et 229,19 € avec le CMF et 13,05 € et 15,69 € avec le FS. Pour l'hospitalisation complète et l'hospitalisation de jour, les coûts de soins infirmiers basés sur le chiffre estimé actuel (31,70 €/heure) [16-18] étaient respectivement de 49,80 € et 62,05 € avec le CMF et 95,53 € et 120,21 € avec le FS.

Au vu des pratiques observées dans l'étude, le coût total du CMF était supérieur à celui du FS : 291,24 € avec le CMF *versus* 139,90 € avec le FS pour l'hospitalisation de jour et 245,40 € avec le CMF *versus* 108,58 € avec le FS pour l'hospitalisation complète.

### ***Déterminants influençant la prise en charge des patients : paramètres associés à la prescription de fer IV***

Puisque les participants avaient la possibilité de choisir le FS ou le CMF en fonction du profil du patient (type d'hospitalisation et pathologie) et de leur propre pratique quotidienne, l'analyse univariée a montré que trois paramètres sur huit étaient associés à la décision thérapeutique :



**Tableau 4.** Dosage du fer injectable en pratique : comparaison des modalités d'administration du carboxymaltose ferrique et du fer saccharose et similaires.

Variable	Carboxymaltose ferrique		Fer saccharose et similaires	
	Hospitalisation complète	Hospitalisation de jour	Hospitalisation complète	Hospitalisation de jour
Hospitalisation				
Nombre de vignettes cliniques	242		134	
Dose totale de fer en mg :				
Moyenne (ET)	1 150,6 (281,4)	1 348,2 (407,4)	593,3 (472,4)	713,40 (493,7)
Médiane [Q1-Q3]	1 000 [1 000-1 500]	1 500 [1 000-1 500]	600 [300-600]	600 [600-900]
Nombre de perfusions :				
Moyenne (ET)	1,3 (0,5)	1,6 (0,6)	2,1 (0,7)	2,4 (0,7)
Médiane [Q1-Q3]	1,0 [1,0-2,0]	2,0 [1,0-2,0]	2,0 [2,0-3,0]	2,0 [2,0-3,0]
Durée des soins infirmiers estimée*				
Moyenne (ET)	72,5 (170,3)	73,4 (186,5)	86,1 (51,5)	94,8 (65,6)
Médiane [Q1-Q3]	45 [30-60]	45 [30-60]	60 [60-120]	90 [60-120]

\* Perçue par les participants à l'étude. Q : quartile ; ET : écart type.

**Tableau 5.** Impact sur les coûts totaux de prise en charge des patients.

Variable	Carboxymaltose ferrique		Fer saccharose	
	Hospitalisation complète	Hospitalisation de jour	Hospitalisation complète	Hospitalisation de jour
Hospitalisation				
Coût du fer (€)	195,60	229,19	13,05	15,69
Coût des soins infirmiers (€)	49,80	62,05	95,53	120,21
Coût total (€)	245,40	291,24	108,58	135,90

– le choix du fer IV était corrélé significativement au fer IV utilisé le plus fréquemment, CMF ou FS ( $p < 0,0001$ ) ;  
 – la structure d'exercice a montré également un impact significatif ( $p < 0,0001$ ). Pendant l'étude, 62,7 % des prescriptions de FS étaient effectuées par des médecins exerçant dans des centres hospitaliers non universitaires, des cliniques privées, des établissements de santé privés d'intérêt collectif, tandis que 35,1 % étaient faites dans des centres hospitaliers universitaires et 2,2 % dans des centres de lutte contre le cancer. L'inverse était observé pour le CMF, pour lequel la majorité des prescriptions (61,6 %) se faisait dans les centres hospitaliers universitaires ;  
 – enfin, le type d'hospitalisation du patient (hospitalisé ou ambulatoire) avait un impact significatif sur la prescription ( $p = 0,0259$ ). Le FS était associé à une hospitalisation complète dans 56,7 % des cas tandis que le CMF était associé à une hospitalisation de jour dans 53,7 % des cas. Aucune influence sur le processus de prise de décision

thérapeutique par le médecin n'était évidente pour les autres paramètres.

Les autres paramètres étudiés mais sans impact significatif sur le choix du fer IV étaient la pathologie (orthopédie ou gynéco-obstétrique), le sexe du médecin, son âge, le nombre d'années d'exercice et le nombre de patients traités par fer IV rencontrés en consultation chaque mois.

Une analyse multivariée des paramètres influant sur la prescription de fer injectable est présentée dans le *tableau 6*. L'odds ratio (OR) représente la probabilité moyenne de prescription de FS en raison du paramètre par rapport à la probabilité moyenne de prescription de FS en l'absence de ce paramètre. Par conséquent, la préparation de fer IV la plus fréquemment utilisée dans l'établissement est le premier paramètre corrélé significativement au fer IV sélectionné ( $p < 0,001$ ). L'OR d'anesthésistes prescrivant le FS lorsque c'est la préparation de fer IV la plus

**Tableau 6.** Analyse multivariée des déterminants pour l'utilisation de fer injectable.

Paramètres	Modalités	OR [C à 95 %]	Valeur p
Préparation de fer IV la plus fréquemment utilisée dans l'établissement	FS <i>versus</i> CMF	14,35 [6,11 ; 33,67]	< 0,0001
Type d'hospitalisation	Hospitalisation complète <i>versus</i> hospitalisation de jour	1,95 [1,13 ; 3,35]	0,016
Expérience (années)	Depuis un an	1,01 [0,97 ; 1,07]	0,92
Âge (ans)	Depuis un an	0,99 [0,82 ; 1,20]	0,91
Profil d'exercice	Hôpitaux/cliniques privées/établissements de santé d'intérêt collectif <i>versus</i> centres hospitaliers universitaires	1,37 [0,58 ; 3,21]	0,91
	Centres de lutte contre le cancer <i>versus</i> hôpitaux universitaires	0,86 [0,05 ; 15,28]	0,92
Pathologie	Obstétrique et gynécologie <i>versus</i> orthopédie	1,45 [0,85 ; 2,48]	0,18
Nombre de patients vus par mois et traités par fer IV	Un seul patient	1,01 [0,84 ; 1,21]	0,54
Sexe	Féminin <i>versus</i> masculin	1,30 [0,57 ; 2,96]	0,53

CMF : carboxymaltose ferrique ; FS : fer saccharose et similaires ; IV : intraveineux.

fréquemment utilisée dans l'établissement était en moyenne 14,35 fois plus élevé par rapport à la probabilité lorsque la préparation de fer IV la plus fréquemment utilisée est le CMF. Bien que ce paramètre ait montré l'OR le plus élevé, le taux de prescription de FS pendant une hospitalisation complète était en moyenne 1,95 fois plus élevé par rapport à la probabilité d'une hospitalisation de jour ( $p = 0,016$ ).

## Discussion

Cette étude était la première à inclure des paramètres simultanés dans l'évaluation de la prise en charge de l'anémie par supplémentation en fer par voie IV, à savoir la pathologie, le type d'hospitalisation, le type de traitement et les différentes spécialités médicales. L'analyse des pratiques cliniques a été effectuée en faisant varier les paramètres cliniques, biologiques et tout autre paramètre d'intérêt par le biais de cas cliniques fictifs et formatés présentés sous forme de vignettes cliniques [15]. Une étude multicentrique menée aux États-Unis a montré que les résultats générés en utilisant des vignettes cliniques n'étaient pas si différents de ceux obtenus avec la méthode des patients standardisés ou celle d'extraction de données des dossiers médicaux pour mesurer la qualité des soins. Ces résultats ont été répliqués pour différentes pathologies telles que bronchopneumopathie chronique obstructive,

diabète, dépression et maladie vasculaire, quelle que soit la complexité du cas [19]. Cette méthodologie évite d'avoir à ajuster les scores de qualité pour les variations de la sévérité de la maladie et les comorbidités présentes dans les populations de patients réels et constitue une méthode très efficace pour évaluer les pratiques diagnostiques et thérapeutiques ainsi que le suivi des recommandations pertinentes [15, 20, 21]. L'utilisation de la méthodologie des vignettes cliniques dans notre étude a permis l'évaluation de nombreux cas sans affecter le critère d'intérêt, ce qui est la principale limite des études qui mesurent directement l'utilisation d'un traitement au cours du temps.

La supplémentation en fer par FS injectable prescrite pendant cette étude allait de 593,3 ( $\pm 472,4$ ) mg pour l'hospitalisation complète à 713,40 ( $\pm 493,7$ ) mg pour l'hospitalisation de jour et la dose par perfusion ne dépassait pas 300 mg. Par conséquent, la dose minimale de 1 000 mg nécessaire pour inverser la carence martiale ne serait pas atteinte avec le FS pour une durée de traitement de 7 jours. En revanche, la supplémentation en fer par CMF allait de 1 150 ( $\pm 281,4$ ) mg pour l'hospitalisation complète à 1 348,2 ( $\pm 407,4$ ) mg pour l'hospitalisation de jour, soit environ le double de la dose utilisée avec le FS. Par conséquent, le nombre de perfusions nécessaires pour chaque traitement est plus faible avec le CMF qu'avec le FS ( $1,3 \pm 0,5$  *versus*  $2,1 \pm 0,7$  perfusions

respectivement pour l'hospitalisation complète et  $1,6 \pm 0,6$  *versus*  $2,4 \pm 0,7$  perfusions respectivement pour l'hospitalisation de jour) et permet l'obtention d'une dose répondant aux besoins thérapeutiques. Les résultats dans notre étude concordent avec les observations antérieures d'une étude randomisée contrôlée menée chez 200 patientes de gynécologie/obstétrique présentant une anémie ferriprive, qui ont montré que les réserves en fer étaient restaurées plus rapidement avec le CFM qu'avec le FS [22]. Dans une étude de cohorte rétrospective, le traitement par CMF à des doses allant jusqu'à 3 000 mg a été efficace et bien toléré chez 459 patients ambulatoires présentant une carence martiale avec ou sans anémie [23].

L'impact des différences dans la dose du FS et du CMF prescrits peut expliquer les différences des coûts encourus par les établissements de santé. Un coût par patient plus élevé était rapporté pour le CMF par rapport au FS pour l'hospitalisation de jour (291,24 € avec le CMF *versus* 135,90 € avec le FS) et pour l'hospitalisation complète (245,40 € avec le CMF *versus* 108,58 avec le FS). Bien que le coût du FS soit nominalement plus faible que celui du CMF, la durée des soins infirmiers et la nécessité de perfusions répétées avec le FS (par voie IV stricte en perfusion lente d'au moins 90 minutes immédiatement après dilution) pour obtenir une supplémentation en fer adéquate entraînent une augmentation considérable du coût total de prise en charge des patients. Ce chiffre augmenterait encore si les coûts de transport du patient et les coûts administratifs étaient pris en compte. En considérant la dose de fer recommandée d'au moins 1 000 mg et de 3 000 mg au maximum, le coût total du traitement de l'anémie ferriprive par le FS serait probablement supérieur au coût total du traitement par le CMF.

La durée des soins infirmiers par perfusion était estimée par les anesthésistes et considérée comme relativement comparable pour les types d'hospitalisation et de produit. Le nombre plus élevé de perfusions nécessaires avec le FS signifie que sur la base du coût des soins infirmiers estimés actuels (31,70 €/heure) [16-18] pour l'hospitalisation complète et l'hospitalisation de jour, le coût total de la supplémentation en fer était plus faible avec le CMF (49,80 € et 62,05 € respectivement) qu'avec le FS (95,53 € et 120,21 € respectivement).

Les résultats de cette étude concordent avec ceux de quatre études randomisées en double aveugle menées en Allemagne chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique et une carence martiale, qui ont montré que l'utilisation du CMF a un impact budgétaire minimal pour les établissements concernés (40,031 € pour 1 000 patients par an) en raison des hospitalisations courtes et peu nombreuses et du meilleur état symptomatique des patients [24].

Enfin, en plus des différences de coût dans le contexte d'une bonne pratique, le choix de la préparation de fer influe sur les procédures de soins de l'établissement. Par exemple, le délai – souvent très court – entre la consultation pré-anesthésique et l'intervention elle-même rend l'administration de FS complexe car elle nécessite que le patient se rende à plusieurs reprises à l'hôpital pour recevoir le traitement par voie parentérale.

Sur la base des paramètres mesurés dans cette étude, bien que le coût total du CMF ait été plus élevé que celui du FS, par rapport à ce dernier, l'utilisation du CMF simplifierait l'organisation et réduirait les coûts de prise en charge des patients en raison du nombre plus faible de perfusions, des hospitalisations plus courtes et de la moindre mobilisation des professionnels de santé.

### **Limites de l'étude**

La validité de la méthodologie des vignettes cliniques dans l'évaluation des pratiques médicales pourrait faire l'objet de débats en raison de l'utilisation de cas fictifs au lieu de données réelles. Le temps précis passé par le personnel infirmier qui s'occupe d'un patient ayant besoin d'une perfusion de fer IV reposait sur la perception du médecin et peut ne pas concorder avec le temps réel passé, quelles que soient les recommandations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Il est très improbable que le personnel infirmier se consacre exclusivement à surveiller le patient pendant les 90 minutes suivant l'administration IV de FS. Nous pouvons présumer que dans une situation réelle, de nombreuses autres tâches sont accomplies simultanément par le personnel infirmier, ce qui peut avoir biaisé le calcul du coût.

### **Conclusion**

Le nombre de perfusions nécessaires pour inverser de façon adéquate la carence martiale varie en fonction de la préparation de fer choisie. Les doses de fer administrées avec le FS étaient inférieures aux normes recommandées tandis que les doses de fer administrées avec le CMF étaient appropriées. Par rapport au FS, l'utilisation du CMF pourrait simplifier l'organisation de la prise en charge des patients en raison du nombre plus faible de perfusions, des hospitalisations plus courtes et de la moindre mobilisation des professionnels de santé. En considérant les coûts de transport et les coûts administratifs, le coût total du traitement de l'anémie ferriprive par le CMF pourrait être inférieur à celui du FS.

*Remerciements* : Les auteurs remercient les médecins qui ont participé à l'étude. Les auteurs souhaitent remercier le docteur Vidal Benatar pour sa contribution à la rédaction de ce manuscrit.



**Liens d'intérêts** : l'étude a été financée par Vifor France qui n'a pas eu de rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publier ou la préparation du manuscrit. I. Durand-Zaleski a reçu des honoraires de la part de Vifor France, essais cliniques REALITY. P. Tilleul a reçu des honoraires de la part de Vifor France, participation à un Board anémie avec Vifor. F. Scotte a reçu des honoraires de Roche, Amgen, Vifor, Mylan, Biogaran, Mundi Pharma. B. Roux (Fast4 Consultants en recherche clinique) a reçu une subvention de Vifor Pharma. N. Rosencher a reçu des honoraires de Vifor Pharma, essais cliniques REALITY.

## Références

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, *et al.* A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2015 ; 123 : 615-24.
2. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci* 2014 ; 19 : 164-74.
3. Maslovsky I. Intravenous iron in a primary-care clinic. *Am J Hematol* 2005 ; 78 : 261-4.
4. HAS. Avis de la Commission de la transparence - Venofer. Novembre 2005. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032412.pdf>, (2005).
5. ANSM. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Traitement-de-l-anemie-des-hemodialyses-par-solutions-de-fer-IV->, (2013).
6. EMA. Assessment report for : iron containing intravenous (IV) medicinal products. EMA/549569/2013. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/intravenous-iron-containing-medicinal-products>.
7. EMA. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron- containing medicines. EMA/377372/2013. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/intravenous-iron-containing-medicinal-products-article-31-referral-new-recommendations-manage-risk\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/intravenous-iron-containing-medicinal-products-article-31-referral-new-recommendations-manage-risk_en-0.pdf).
8. ANSM. Lettre aux professionnels de santé à propos du risque de réactions allergique avec les spécialités à base de fer pour injection intraveineuse. 6 novembre 2013. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Speciales-a-base-de-fer-pour-injection-intraveineuse-une-utilisation-reservee-aux-etablissements-de-sante-en-raison-du-risque-de-reactions-graves-d-hypersensibilite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>, (2013).
9. Bhandari S. Update of a comparative analysis of cost minimization following the introduction of newly available intravenous iron therapies in hospital practice. *Ther Clin Risk Manag* 2011 ; 7 : 501-9.
10. Calvet X, Ruiz MA, Dosal A, *et al.* Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose for the ambulatory treatment of severe iron deficiency. *PLoS One* 2012 ; 7 : e45604.
11. Fragoulakis V, Kourlaba G, Goumenos D, *et al.* Economic evaluation of intravenous iron treatments in the management of anemia patients in Greece. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012 ; 4 : 127-34.
12. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Martin-Montanez E, *et al.* Cost of post-operative intravenous iron therapy in total lower limb arthroplasty: a retrospective, matched cohort study. *Blood Transfus* 2014 ; 12 : 40-9.
13. Brock E, Braunhofer P, Troxler J, *et al.* Budget impact of parenteral iron treatment of iron deficiency: methodological issues raised by using real-life data. *Eur J Health Econ* 2014 ; 15 : 907-16.
14. Luporsi E, Mahi L, Morre C, *et al.* Evaluation of cost savings with ferric carboxymaltose in anemia treatment through its impact on erythropoiesis-stimulating agents and blood transfusion: French healthcare payer perspective. *J Med Econ* 2012 ; 15 : 225-32.
15. Peabody JW, Luck J, Glassman P, *et al.* Measuring the quality of physician practice by using clinical vignettes: a prospective validation study. *Ann Intern Med* 2004 ; 141 : 771-80.
16. JORF. Avis relatif au prix de spécialités pharmaceutiques : Ferinject. *Journal officiel de la République française* 2010 ; (<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000023306121>).
17. JORF. Avis relatif au prix de spécialités pharmaceutiques : fer Actavis. *Journal officiel de la République française* 2011 ; (<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000024830186>).
18. JORF. Avis relatif au prix de spécialités pharmaceutiques : fer Sandoz. *Journal officiel de la République française* 2011 ; ([https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000023947691](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000023947691)).
19. Peabody JW, Luck J, Glassman P, *et al.* Comparison of vignettes, standardized patients, and chart abstraction: a prospective validation study of 3 methods for measuring quality. *JAMA* 2000 ; 283 : 1715-22.
20. Peabody JW, Tozija F, Munoz JA, *et al.* Using vignettes to compare the quality of clinical care variation in economically divergent countries. *Health* 2004 ; 39(6 Pt 2):1951-70.
21. Bachmann LM, Muhleisen A, Bock A, *et al.* Vignette studies of medical choice and judgement to study caregivers' medical decision behaviour: systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2008 ; 8 : 50.
22. Naqash A, Ara R, Bader GN. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials. *BMC Womens Health* 2018 ; 18 : 6.
23. Robalo Nunes A, Palricas Costa A, Rocha SL, *et al.* Efficacy and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency at a hospital outpatient clinic: a retrospective cohort study of real-world clinical practice. *Anemia* 2017 ; 2017 : 3106890.
24. Theidel U, Vaatainen S, Martikainen J, *et al.* Budget impact of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany. *ESC Heart Fail* 2017 ; 4 : 274-81.