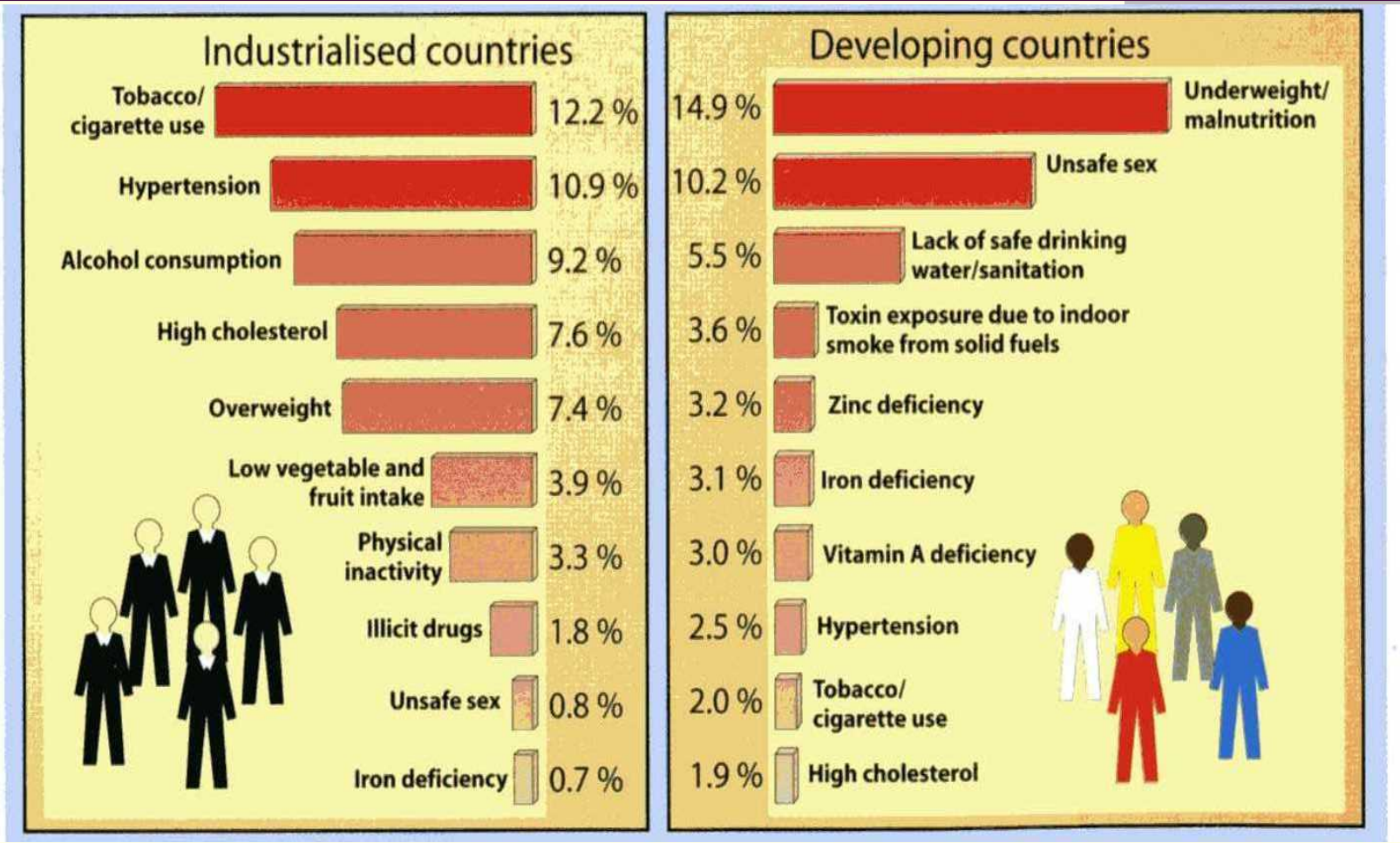
Prévention et traitement de l'anémie gravidopuerpérale CARO Lille 2011

Dr F.BAYOUMEU
Pôle d'anesthésie réanimation
Maternité Paule de Viguier
CHU de Toulouse

La carence martiale dans le monde

- La carence la plus fréquente dans le monde, deux milliards de personnes
- La population la plus touchée : les femmes en période d'activité génitale, les enfants [Rapport sur la santé dans le monde OMS.org]
- Les femmes enceintes : l'anémie par carence martiale 56 % dans les pays non industrialisés, 23 % ailleurs, ↑ le RR de mortalité maternelle par hémorragie, 10 % de la mortalité maternelle [UNICEF/UNU/ OMS. *Iron deficiency anemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (WHO/NHD/01.3)]
- 90 % des anémies

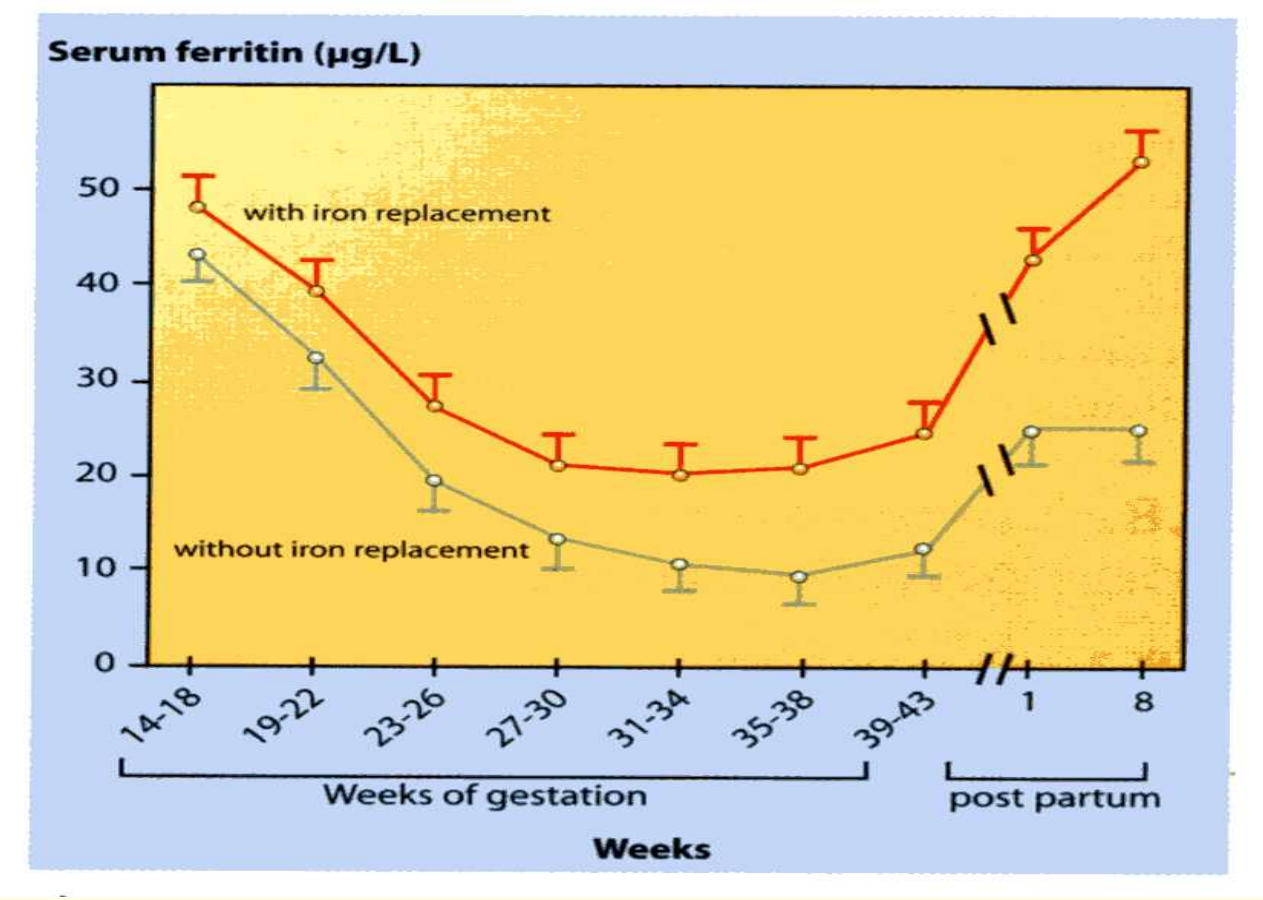
Contribution à la réduction de l'espérance de vie en bonne santé



Définitions

- Enceinte :
  - 1er et 3ème trimestre : Hb < 11 g/dl (CDC)
  - 2ème trimestre : Hb < 10,5 g/dl (CDC)
  - OMS < 11 g/dl
  - Post partum 10 g/dl (OMS)
- En dehors de la grossesse : Hb <12 g/dl
- Ferritinémie < 12 µg/l ou 15 µg/l, 30 µg/l si infection

Le statut martial des femmes enceintes « normales »



1 µg de ferritinémie ≅ 8 à 10 mg de stock martial

Milman N Dan Med Bull 1991;38:471-6

Le statut martial des femmes enceintes

- Royaume Uni, 21 % des adolescentes 11 à 18 ans et 18 % des femmes 16-64 ans avec carence martiale [Heath Best Pract Clin Haematol 2002;15:225-41]
- RU, femmes enceintes 25 % carencées, 6 % anémiées [Robinson Br J Nutr 1998;79:249-55]
- USA, 9 à 11 % des femmes de 11 à 49 ans non enceintes carencées, dont 2 à 5 % anémiques [Scholl TO Am J Clin Nut 2005;81:1218S-22S]
- USA : Anémie par carence martiale chez les femmes enceintes de milieu défavorisé, 2 %, 8 %, 27 % respectivement au 1er, 2ème et 3ème trimestre[Scholl TO Am J Clin Nut 2005;81:1218S-22S]
- Danemark 40 % des femmes enceintes avec ferritinémie < 30 µg/l [Milman N Acta Obstet Gynecol Scand 2005;84:238-47], 18 % de femmes anémiées en l'absence de supplémentation [Milman N Danish Med Bull 1991;38:471-6]
- France 77 à 54 % des femmes enceintes carencées dont 9 à 30 % anémiées [Hercberg 1985 à 89]
- Toulouse, 24 % carencées, 4,5 % anémiées Le Roy Thèse de médecine 2010 Toulouse

Anémie facteur de transfusion per partum

Auteur, pays	Type d'étude, période	Transfusions/Acc	Anémies PréP/ Transfusions
Cousin L USA	Rétrospectif 22 sem de 92-93	19/1111 césariennes 1,7 %	9/19
Ranson SB USA	Rétrospectif 94-97	76/19291 AVB 0,39 %	65/76
Ranson SB USA	Rétrospectif 94-97	125/3962 césariennes 3,15 %	99/125
Rouse DJ USA	Prospectif 99-02	762/23486 1ère césarienne 3,2 %	258/762
Rouse DJ USA	Prospectif 99-02	735/33683 césariennes itératives 2,2 %	263/735

L'anémie un facteur de risque de transfusion à l'accouchement

Table 1. Primary Cesarean Deliveries—Univariable Analysis of Risk Factors for Packed Red Blood Cell Transfusion: Continuous Variables

Variable	Transfusion (n=762)	No Transfusion (n=22,724)	*P*
Maternal age (y)	26.3±7.0	26.8±6.5	.012
Gestational age (wk)	36.2±4.7	37.9±3.8	<.001
BMI at delivery (kg/m²)	31.0±6.6	32.6±7.1	<.001
Maternal hematocrit (%)	31.4±5.3	35.3±3.8	<.001
Labor duration (h)			
Spontaneous	6.5 (2.9–13.0)	7.3 (3.9–12.5)	.377
Induced	18.1 (10.5–28.5)	16.1 (10.6–23.7)	.038
Augmented	18.1 (13.1–23.2)	17.1 (12.6–22.3)	.220
Duration of oxytocin (h)	12.4±9.2	10.7±8.4	.001
Infant birth weight (g)	2,712±1,058	3,050±936	<.001

BMI, body mass index.
Data are presented as mean (plus or minus standard deviation) or median (25–75th percentile)

Analyse multivariée :
OR 17 si Hte < 25 %
OR 4,8 si placenta prævia

Rouse DJ Obstet Gynecol 2006;108:891-7

L'anémie un facteur de risque de transfusion à l'accouchement

Table 4. Repeat Cesarean Deliveries—Univariable Analysis of Risk Factors for Packed Red Blood Cell Transfusion: Continuous Variables

Variable	Transfusion (n=735)	No Transfusion (n=32,948)	*P*
Maternal age (y)	29.6±6.2	29.5±5.8	.956
Gestational age (wk)	36.4±4.0	38.3±2.5	<.001
BMI at delivery (kg/m^2)	33.1±8.3	33.5±7.2	.005
Maternal hematocrit (%)	31.1±5.0	34.9±3.7	<.001
Labor duration (h)			
Spontaneous	7.8 (4.0–12.3)	7.5 (4.6–12.3)	.757
Induced	13.9 (9.5–23.3)	13.7 (9.0–22.0)	.804
Augmented	11.8 (8.7–18.8)	15.4 (11.2–20.6)	.042
Duration of oxytocin (h)	6.3 (3.0–11.8)	7.3 (3.7–11.8)	.432
Infant birth weight (g)	2,843±960	3,270±714	<.001

BMI, body mass index.
Data are mean (plus or minus standard deviation) or median (25–75th percentile)

Analyse multivariée :
OR 19,9 si Hte < 25 %
OR 15,9 si placenta prævia

Rouse DJ Obstet Gynecol 2006;108:891-7

Quelle prise en charge au cours de la grossesse ?

- Le dépistage ?
  - NG plaquettes au 6ème mois
  - Plus tôt et évaluation du statut martial si facteurs de risque détectés, ration alimentaire < 2000 cal/J, faible apport protéique d'origine animale (HAS)
  - Une nécessaire réflexion à mener
- Ne rien faire ?
  - Diététique : insuffisant pour les besoins de la grossesse si ferritinémie < 70 µg/l
  - Placebo/fer 66 mg per os : 50% carence martiale, 21 % anémie [Milman N, Acta Obstet Scand 2000;79: 89-98]

Le fer per os

- Indications :
  - Femmes dont les réserves sont < 500 mg
  - Toutes les femmes ?
  - Anémie *« légère » avec réponse avérée ???*
- Posologie : plus de 18 mg, aux alentours de 40 mg/j A partir de 18 à 20 SA
- En dehors des repas
- Fe $^{++}$, interférences médicamenteuses
- Pas d'effet délétère sur la grossesse

Milman N, Acta Obstet Scand 2000;79: 89-98

Calcul de la quantité de Fe nécessaire pour corriger une anémie carentielle

- Equation de Ganzoni [Ganzoni AM Schweiz Med Wochenschr 1970;100:301-3]
- Q mg = [(Hb cible (g/l) – Hb actuelle (g/l))x poids (kg) x 0,24] + 500
- Pour une femme de 60 kgs avec Hb à 8,5 g/dl à 32 SA : **1004** mg (Hb cible à 12 g/dl)
- Absorption intestinale optimale 20 %, besoins quotidiens 4 à 7 mg/j
- Dose totale à apporter sur 8 sem, soit au minimum 25 jours à 240 mg/j
- En espérant que l'accouchement ait lieu à 40 SA, que l'observance soit bonne et l'absorption réellement de 20 %

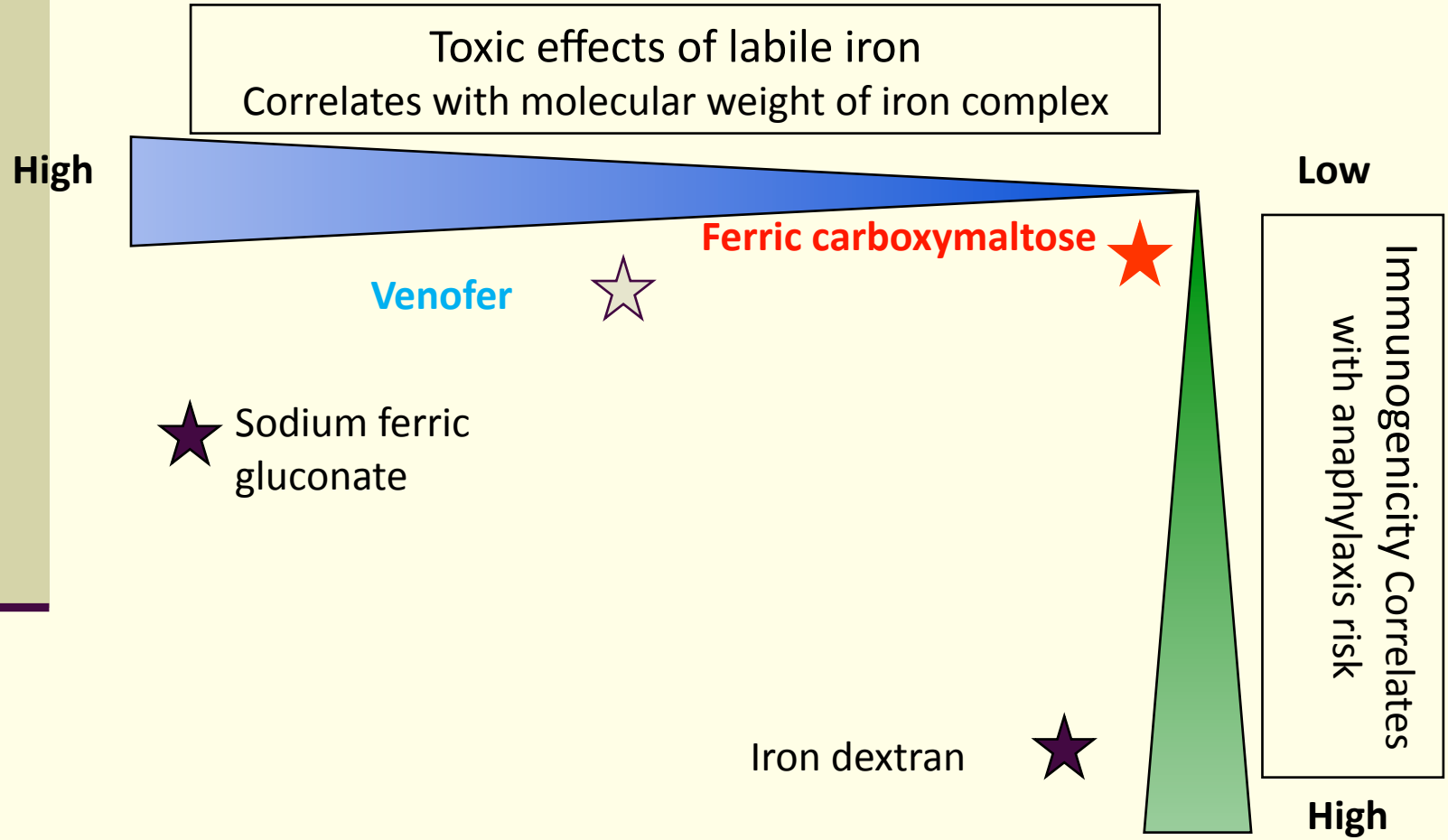
Le fer parentéral au cours de la grossesse

- Indications :
  - L'anémie carentielle ***prouvée***
  - Le terme proche, la menace d'accouchement prématuré
  - La grossesse multiple
  - L'accouchement prévu par césarienne
  - Le placenta prævia
  - L'insuffisance ou l'intolérance à un traitement oral bien conduit
  - L'utilisation d'EPO
  - La convenance ?

Le fer parentéral disponible en France

- Fer dextran haut et bas poids moléculaires associés à des réactions d'hypersensibilité
- Fer saccharose
- Fer carboxymaltose depuis quelques mois et disponible en ville

SAFETY CONCERNS OF INTRAVENOUS IRON PREPARATIONS



Les résumés des caractéristiques du produit : Vénofer®

- 4 indications
- Vénofer® ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas de traitement inefficace ou mal toléré ou lorsque le degré d'anémie ferriprive est tel qu'il représente un risque pour la mère et l'enfant
- Mises en garde : les produits à base de fer administrés par voie parentérale peuvent causer des réactions allergiques ou anaphylactoïdes
- Les données de sécurité des gros utilisateurs et de la pharmacovigilance
- Dose test abandonnée

Le maniement

- Calcul de la dose : formule de Ganzoni Q mg = [(Hb cible (g/l) – Hb actuelle (g/l))x poids (kg) x 0,24] + ***500***
- Maximum 300 mg par injection sur 90 min dans 300 ml de sérum physiologique
- Maximum 600 mg par semaine
- « veine fraîche », débit contrôlé
- Dispensation hospitalière
- Organisation ?

Une nouvelle présentation, le fer carboxymaltose

- Noyau de fer ferrique entouré d'une coquille d'hydrate de carbone permettant une libération lente et contrôlée au système réticuloendothélial
- Libération du fer élément du complexe à l'intérieur des macrophages, lié ensuite à la ferritine puis la transferrine
- Utilisation par la moelle pour érythropoïèse
- Fer marqué chez 6 patients, 61 à 99 % en 16 à 24 j, 91 à 99 % au-delà de 24 j dans les globules rouges
  Behara S Br J Haematol 2003;120: 853-9
- Réponse réticulocytaire en 8 jours
- Chez le porc pas de réactivité croisée avec les Ac antidextrans

Lyseng-Williamson Drugs 2009;69:739-56

Données pharmacocinétiques

Dose mg	C max µg/mL	Temps h
100	38	0.26
500	157	0.34
800	324	0.99
1000	333	1.21

- Volume de distribution = volume plasmatique
- Demi-vie terminale d'élimination 7.4 à 1203 heures
- Clearance 2.6 à 4. ml/min
- Élimination rénale de fer négligeable
- Dégradation de la coquille de fer carboxymaltose par le métabolisme des sucres
- Passage dans le lait maternel (excrétion partielle)

Lyseng-Williamson Drugs 2009;69:739-56

Fer carboxymaltose et grossesse

Grossesse/Allaitement

Il n'existe pas de données cliniques sur une utilisation du produit chez la femme enceinte. Les expérimentations animales n'ont révélé aucune toxicité directe ni indirecte ayant une incidence sur la grossesse, le développement embryonnaire, le développement foetal et le développement post-natal (voir «Données précliniques»). Toutefois, Ferinject doit être administré avec prudence après évaluation du rapport bénéfice-risque. Ferinject est contre-indiqué au cours du premier trimestre de la grossesse (voir «Contre-indications»).

L'expérience est limitée concernant l'utilisation du médicament pendant l'allaitement. Une étude clinique a montré que le passage du fer de Ferinject dans le lait maternel est négligeable (≤1%). Il est donc improbable que Ferinject constitue un risque pour l'enfant allaité.

Fer carboxymaltose et passage transplacentaire

- Placenta humain perfusé avec sol de FCM marqué au Fe ^{59}
- Pas de détection du côté fœtal
- Pas de fer libre en fin de perfusion
- Pas d'altération du placenta

Malek Arznermittelforshing 2010;60:354-361

Des modalités d'administration séduisantes

- Dose totale en une injection 1000 mg de fer élément ≅ la dose calculée habituelle
- Quinze minutes de perfusion
- Reste de la dose à J 7
- Essais de recherche clinique randomisés, multicentriques dans de nombreuses indications, dont la gynécologie et le post partum

Efficacité prépartum

Auteur	Type d'étude	Critère inclusion	Molécule	Effectif	Résultat	Effets secondaires
1996 Al Momen Arabie Saoudite	Prospectif randomisé	Hb <9 avant 32 SA	Sulfate de fer PO/ fer saccharose	59/52	Supériorité fer saccharose	mineurs
2001 Bayoumeu	Prospectif randomisé	Hb <10 à 6 mois	Sulfate de fer PO/ fer saccharose	25/24	Supériorité fer saccharose dans la restauration des réserves	mineurs
2001 Breyman Suisse	Prospectif randomisé	Anémie CDC	EPO fer saccharose/fer saccharose	20/20	Supériorité EPO	mineurs
2002 Perewusnyk Suisse	Rétrospectif	Inefficacité de 14 J PO	Fer saccharose	100	Gain 1,9 g en 21 j	mineurs
2005 Al Turquie	Prospectif randomisé	8<Hb<10,5 26 à 34 SA	Fer saccharose/ Fer polymaltose PO	45/45	Supériorité fer saccharose	mineurs
2009 Bencaiova Suisse	Prospectif randomisé	Hb > 10,5	Fer saccharose/ Fer sulfate PO	130/130	Réserves plus hautes avec fer saccharose	mineurs

Efficacité post partum

Auteur	Type d'étude	Critère inclusion	Molécule	Effectif	Résultat	Effets secondaires
Breymann 2000 Suisse	Prospectif randomisé	Hb<10 PP	Fer saccharose +EPO/ Fer saccharose / fersulfate PO	20/20/20	Réponse plus rapide	mineurs
2002 Perewusnyk Suisse	Rétrospectif	7,7<Hb<8,8	Fer sacharose doses variable	400	Réponse précoce dose dépendante	mineurs
2004 Broche France	Rétrospectif	Hb<8	transfusion:/sulfate de fer PO/ fersaccharose	217	Éviterait certaines TS ?	1 réaction anaphylactoïde
2004 Breymann Suisse Roumanie Russie	Randomisée	Hb<10,5 PP	Fer carboxymaltose/ fer sulfate PO	227/117	↑ réserves	↑ Enz hépatiques
2006 Bhandal UK	Randomisée	Hb<9 et ferritine<15	Fer saccharose/ fersufate PO	22/22	Réponse plus rapide et ↑ réserves	/
2007 Van Wyck USA	Randomisée phase 3 multicentrique	Hb<10 , 1O j PP	Fer carboxymaltose/fer sulfate PO	174/178	Supériorité fer carboxymaltose	1 décès dans le gpe IV cardiomyopathie PP
2008 Westad Scandinavie	Randomisée	6,5<Hb<8,5 48 h PP	Fer saccharose et fer sulfate PO/ fer sulfate PO	59/70	↑ Réserves et ↓ score fatigue	mineurs

The « Zurich Plan »

Hb prépartum g/dl	**Traitement**
>9,5	Fer PO 160 mg/j essai bien conduit 14 j
8,6 à 9,5	Fer saccharose 200 mg x 2
6,0 à 8,5	Fer saccharose 200 mg x 4
< 6	Envisager transfusion et Fer saccharose 200 mg x 4

Huch, Breymann In Anaemia in pregnancy and the puerperium Uni-Med Hu

Proposition de stratégie pré partum

	Hb<8	8≤Hb<9	9 ≤Hb<11
Risque hémorragique •**À distance du terme** •**À proximité du terme**	•Fer IV •Transfusion	•Fer IV •Fer IV	•Fer PO •Fer IV
Grossesse normale •**À distance du terme** •**À proximité du terme**	•Fer IV •Transfusion	•Fer PO ? •Fer IV	•Fer PO •Fer PO ou Fer IV
Intolérance digestive et ou non observance fer PO	•Fer IV •Transfusion	•Fer IV	•Fer IV
Difficultés transfusionnelles, TAD	•Fer IV ± EPO	•Fer IV ± EPO	•Fer IV ± EPO

Protocoles en anesthésie et analgésie obstétricales CARO Elsevier Masson 2010

Proposition de stratégie post partum

- Beaucoup moins affirmée
- Transfusion d'autant plus facile, qu'anémie importante, mal tolérée et pathologies associées
- Fer parentéral si anémie conséquente associée à une carence martiale, si incertitude quant à l'observance d'un traitement oral
- Fer parentéral ± EPO si syndrome inflammatoire
- Fer *per os* si anémie modérée sans carence martiale associée

Le saignement est passé

La transfusion

- Avant la césarienne 8 g/dL, 9 g/dL si gemellaire SFAR ANDEM 1993
- Au cours de la grossesse 9 g/dL AFSSAPS 2001
- Post partum = post opératoire 7 g/dL
- En cours d'hémorragie 10 g/dL
- Un CGR adulte ≅ 200 mg fer élément

Conclusion

- Traquer l'anémie ensemble
- Revoir les règles de dépistage
- Anticiper !
- Une femme transfusée = un donneur de sang en moins
- Des études médico-économiques nécessaires
- Vers des solutions plus faciles à mettre en œuvre avec Fer carboxymaltose à référencer dans nos établissements