

## Traitement au fer intraveineux chez l'adulte

Rapport en soutien au protocole médical  
national et au modèle d'ordonnance  
individuelle préimprimée

Une production de l'Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence  
des modes d'intervention en santé



# Traitement au fer intraveineux chez l'adulte

Rapport en soutien au protocole médical national et au modèle d'ordonnance individuelle préimprimée

## *Rédaction*

Catherine Awad

## *Collaboration*

Julie Brunet

Valérie Garceau

Fatiha Karam

Éric Tremblay

## *Coordination scientifique*

Mélanie Tardif

## *Direction*

Catherine Truchon

Ann Lévesque



Le présent produit de connaissance n'a pas été présenté au Comité délibératif permanent - Modes d'intervention en santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

### **Membres de l'équipe de projet**

#### **Auteure principale**

Catherine Awad, B. Pharm., M. Sc.

#### **Collaboratrices et collaborateur internes**

Julie Brunet, Ph. D.

Valérie Garceau, Ph. D.

Fatiha Karam, Ph. D.

Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

#### **Coordonnatrice scientifique**

Mélanie Tardif, Ph. D.

#### **Directrice adjointe, volets scientifique et transversal**

Ann Lévesque, Ph. D.

#### **Directrice**

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

#### **Repérage d'information scientifique**

Mathieu Plamondon, M.S.I.

#### **Soutien administratif**

Jean Talbot

---

### **Équipe de l'édition**

Denis Santerre  
Hélène St-Hilaire  
Nathalie Vanier

**Sous la coordination de**  
Renée Latulippe, M.A.

**Avec la collaboration de**  
Littera Plus, révision linguistique  
Mark A. Wickens, traduction

---

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN 978-2-550-91607-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitement au fer intraveineux chez l'adulte – Rapport en soutien au protocole médical national et au modèle d'ordonnance individuelle préimprimée rédigé par Catherine Awad. Québec, Qc : INESSS; 2022. 100 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

## Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

**D<sup>r</sup> Michel Cauchon**, médecin de famille, GMF-U de Maizerets, Québec

**M<sup>me</sup> Amélie Charbonneau**, infirmière clinicienne, GMF-U du Nord de Lanaudière

**D<sup>re</sup> Stéphanie Cloutier**, hématologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec

**D<sup>r</sup> Ariel Diaz**, cardiologue, professeur agrégé de clinique, Université de Montréal; Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières

**M<sup>me</sup> Roxanne Forget**, pharmacienne, CISSS de Lanaudière, Hôpital Pierre-Le Gardeur, Lanaudière

**M<sup>me</sup> Valérie Paquet**, pharmacienne, GMF Jacques-Cartier, CIUSSS de l'Estrie – CHUS, Sherbrooke

**D<sup>r</sup> Jérôme Pineault**, néphrologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Chicoutimi

**D<sup>r</sup> Benjamin Rioux-Massé**, hématologue – médecine transfusionnelle, CHUM, Montréal

**M<sup>me</sup> Karine Tourigny**, infirmière conseillère-cadre en soins infirmiers, CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

**D<sup>re</sup> Chantale Vachon-Marceau**, obstétricienne-gynécologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec

## Lecteurs et lectrices externes

Pour ce rapport, les lecteurs et lectrices externes sont :

**D<sup>r</sup> Mark Blostein**, hématologue, Hôpital général juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

**D<sup>r</sup> Éric Deland**, interniste, Clinique médicale plateau Marquette, Sherbrooke

**M<sup>me</sup> Mélissa Rodrigue**, pharmacienne, Hôpital de Thetford Mines, CISSS de Chaudière-Appalaches, Thetford Mines

**D<sup>re</sup> Catherine Taillefer**, obstétricienne-gynécologue, CHU Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal

## Autres contributions

L'institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

**D<sup>r</sup> Laurent Biertho**, chirurgien bariatrique, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec

**D<sup>r</sup> Jean-Daniel Baillargeon**, gastroentérologue, professeur titulaire, directeur, Département de médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke

**D<sup>re</sup> Nathalie Champoux**, professeure agrégée de clinique, Département de médecine de famille et médecine d'urgence, Université de Montréal, Montréal

**D<sup>r</sup> Denis Drouin**, professeur titulaire de médecine de famille et d'urgence, Université Laval, Québec

**M<sup>me</sup> Susy-Ann Godin**, chef adjointe du Département de pharmacie, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières

**D<sup>r</sup> Stéfane Lebel**, chirurgien bariatrique, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec

**D<sup>r</sup> Michel Pavic**, oncologue, chef du service d'hémo-oncologie, CIUSSS de l'Estrie – CHUS, Sherbrooke

**M<sup>me</sup> Patricia Robitaille**, infirmière conseillère-cadre en soins infirmiers, CIUSSS Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

L'INESSS tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la validation externe du protocole médical national et du modèle d'ordonnance individuelle préimprimée à titre de futurs utilisateurs :

**D<sup>r</sup> Marc Bradette**, gastroentérologue, professeur de clinique, Université Laval, CHU de Québec – Hôtel-Dieu de Québec, Québec

**M<sup>me</sup> Mélissa Galipeau**, infirmière clinicienne, GMF 3090 – Centre médical Saint-Basile, CISSS de la Montérégie-Est

**M<sup>me</sup> Marie-Ève Jacques**, infirmière clinicienne spécialisée première ligne (IPSPL), GMF des Sources, CIUSSS de l'Estrie – CHUS, Sherbrooke

**D<sup>r</sup> François Leclerc**, cardiologue, CHU de Québec – Université Laval, Québec

**M. Emmanuel Marier-Tétrault**, infirmier praticien spécialisé en soins aux adultes (IPSSA), CHUM, Montréal

**D<sup>r</sup> Charles Ménard**, gastroentérologue, CIUSSS de l'Estrie – CHUS Hôtel-Dieu

**D<sup>re</sup> Marie-Ève Murray**, obstétricienne et gynécologue, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

**M<sup>me</sup> Sophie Prévost**, infirmière clinicienne, GMF des Sommets, CISSS des Laurentides

**M<sup>me</sup> Estelle Rancourt**, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne, CISSS de Chaudière-Appalaches

**D<sup>r</sup> Sébastien Savard**, néphrologue, CHU de Québec – Université Laval, Québec

## Déclaration d'intérêts

**M<sup>me</sup> Valérie Paquet** a déclaré avoir reçu des honoraires pour des conférences de la part des compagnies pharmaceutiques Apotex, Merck, Sanofi et Roche.

Le **D<sup>r</sup> Jérôme Pineault** a déclaré avoir été conférencier à différentes reprises sur le sujet de l'anémie ferriprive, de l'utilisation générale du fer intraveineux (IV) ainsi que de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique et l'utilisation du fer IV dans le contexte de l'insuffisance rénale chronique, lors de conférences financées par Pfizer, commerçant du dérisomaltose ferrique (Monofferic<sup>MD</sup>).

Le **D<sup>r</sup> Benjamin Rioux-Massé** a déclaré être membre du comité consultatif national de médecine transfusionnelle et cogestionnaire médical du projet pilote ministériel (CCNMT/DBBM) sur la mise en place de la clinique d'anémie préopératoire (CAP) dans le cadre du programme de Gestion personnalisée du sang du CHUM.

La **D<sup>re</sup> Catherine Taillefer** a déclaré être chercheuse associée à Héma-Québec pour un projet visant à évaluer la performance d'outils pour identifier le Rh fœtal (non rémunéré). Elle a également informé l'INESSS de sa participation à la rédaction du nouveau chapitre sur l'anémie de l'ouvrage de référence *Médicaments, grossesse et allaitement*, 2<sup>e</sup> édition, avec Ema Ferreira.

## Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration. Les annexes n'ont pas fait l'objet d'une révision linguistique.



# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VII
INTRODUCTION .....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	4
1.1 Questions d'évaluation .....	4
1.1.1 Situation clinique/contre-indication.....	4
1.1.2 Appréciation de la condition de santé .....	4
1.1.3 Conduite thérapeutique .....	4
1.1.4 Information à transmettre .....	5
1.1.5 Suivi.....	5
1.2 Méthode de synthèse de l'information clinique, des positions et des recommandations issues de la littérature .....	5
1.2.1 Type de revue de la littérature .....	5
1.2.2 Stratégies de repérage de la littérature.....	6
1.2.3 Critères et processus de sélection des documents .....	6
1.2.4 Évaluation de la qualité méthodologique .....	8
1.2.5 Extraction des informations, recommandations et positions.....	9
1.2.6 Analyse et synthèse .....	9
1.3 Méthodes de synthèse de l'information contextuelle .....	9
1.3.1 Lois, règlements, normes, programmes, outils cliniques, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada .....	9
1.3.2 Type de revue de la littérature .....	9
1.3.3 Stratégie de repérage et de collecte .....	9
1.3.4 Extraction des informations .....	10
1.3.5 Analyse et synthèse .....	10
1.3.6 Données clinico-administratives.....	10
1.4 Méthodes de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations .....	12
1.4.1 Groupe de travail.....	12
1.4.2 Stratégies de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité des informations recueillies .....	13
1.4.3 Analyse et synthèse de l'information tirée des consultations.....	14
1.5 Méthode de synthèse des données économiques.....	14
1.6 Processus et méthode d'élaboration des recommandations cliniques et des outils.....	14
1.6.1 Groupe de travail.....	14
1.6.2 Processus et méthode d'élaboration .....	14
1.7 Processus de validation externe .....	16
1.8 Confidentialité et considération éthiques .....	17

1.9	Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles .....	17
2	PORTRAIT SOMMAIRE DE L'USAGE DU FER INTRAVEINEUX.....	18
2.1	Population source.....	18
2.2	Nombre d'ordonnances .....	18
2.3	Coûts .....	19
2.4	Caractéristiques des utilisateurs .....	20
2.5	Caractéristiques des prescripteurs.....	20
3	ASPECTS CLINIQUES.....	22
3.1	Description des documents retenus.....	22
3.2	Protocole médical national .....	25
3.2.1	Situation clinique .....	25
3.2.2	Appréciation de la condition de santé .....	38
3.2.3	Analyses de laboratoire.....	45
3.2.4	Conduite thérapeutique.....	49
3.2.5	Information à transmettre .....	75
3.2.6	Surveillance avant, pendant et 30 minutes après l'administration du fer IV .....	78
3.2.7	Suivi.....	85
3.2.8	Situations qui exigent une attention particulière, une investigation supplémentaire ou une réévaluation.....	87
	DISCUSSION.....	90
	MISE À JOUR.....	94
	CONCLUSION.....	95
	RÉFÉRENCES .....	96

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1	Critères d'inclusion et critères d'exclusion des documents .....	7
Tableau 2	Formulation des recommandations cliniques .....	15

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1	Nombre d'ordonnances de fer IV par année, RPAM.....	19
Figure 2	Coûts annuels au RPAM des différentes formulations de fer IV .....	20
Figure 3	Proportion d'ordonnances de fer IV rédigées par différents spécialistes médicaux entre 2018 et 2020, RPAM .....	21



# RÉSUMÉ

## Introduction

La carence martiale (en fer) est responsable de près de la moitié des cas d'anémie. Bien que le fer administré par voie orale puisse permettre de traiter la carence dans bien des cas, l'administration de fer intraveineux (IV) peut parfois s'avérer nécessaire. Plusieurs spécialités, en plus de l'hématologie et de la médecine familiale, sont appelées à utiliser le fer IV dans leur pratique, notamment la néphrologie, la gastroentérologie, la cardiologie et la gynécologie-obstétrique. Les sages-femmes sont aussi autorisées à prescrire du fer IV.

Trois préparations de fer IV sont disponibles au Canada et inscrites sur la liste des médicaments couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec, soit le fer-saccharose, le complexe de gluconate ferrique et le dérisomaltose ferrique (également appelé fer isomaltoside-1000). Cependant, les modalités d'usage, soit les posologies ainsi que les modes de préparation (dilution) et d'administration, sont différentes selon le type de fer. À l'heure actuelle, la pratique n'est pas standardisée à l'échelle provinciale, et certains milieux ambulatoires ne disposent pas d'information standardisée pour l'administration d'une ou de plusieurs formulations de fer par voie IV, ce qui peut occasionner des ruptures de services et des retards de traitement pour certaines personnes. De plus, le risque de réactions allergiques sévères constitue la principale préoccupation associée à l'administration de fer par voie intraveineuse, mais ce risque est jugé faible avec les formulations autres que le fer dextran qui n'est plus commercialisé au Canada.

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux a reçu le mandat de la Direction nationale des soins et services infirmiers (DNSSI) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) de réaliser des travaux au regard de l'initiation d'un traitement au fer intraveineux. L'objectif de ces travaux était de recenser les meilleures pratiques cliniques sur l'initiation du fer intraveineux, notamment au regard des indications et des modalités d'usage des différentes formulations disponibles, et ce, afin de soutenir les cliniciens lors de la prescription, de l'administration et du suivi.

## Méthodologie

La réalisation de ces travaux repose sur la recension des meilleures données scientifiques disponibles appréciées par les auteurs des guides de pratique clinique et lignes directrices cliniques, qui ont été bonifiées par le savoir expérientiel de différentes parties prenantes selon un processus délibératif informel. Les banques de données clinico-administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) ont été interrogées afin de brosser un portrait sommaire de l'usage des différentes préparations de fer IV et des spécialités médicales qui le prescrivent en pratique dans le contexte québécois chez les assurés du régime public d'assurance médicaments du Québec (RPAM). La recherche systématique des guides et lignes directrices a été effectuée à partir de plusieurs bases de données couvrant la période de 2017 à 2021.

Une vérification a été faite en novembre 2021 auprès d'organisations, sociétés savantes et organismes relativement au thème des travaux afin de vérifier si de nouveaux documents avaient été publiés depuis. La sélection des documents a été réalisée selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. La qualité méthodologique des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide d'outils validés. Ces étapes ont été franchies de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. L'information pertinente ainsi que les recommandations ont ensuite été extraites par un professionnel scientifique et validées par un autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative. La perspective des cliniciens sur la pratique actuelle, tenant compte de l'information tirée des documents retenus de même que des enjeux contextuels ou d'autres éléments importants, a été colligée avec l'aide des membres du comité consultatif composé de personnes détenant différentes spécialités et expertises, d'informateurs clés d'autres spécialités médicales non représentées à ce comité, de lecteurs externes et de futurs utilisateurs, puis résumée sous la forme d'une synthèse narrative. À la suite de la triangulation des savoirs, des propositions préliminaires d'information clinique critique pour la prise de décision et des recommandations cliniques ont été formulées puis partagées pour une première itération avec les membres du comité consultatif. Deux autres itérations ont été requises avant l'approbation par la majorité des membres du comité. Lors de ces échanges, les membres étaient aussi invités à réagir sur l'applicabilité, l'acceptabilité et les retombées potentielles des recommandations cliniques.

## Résultats

Pour la réalisation de ces travaux, 25 documents dont la qualité méthodologique a été jugée adéquate selon le domaine de la rigueur scientifique ont été utilisés. Parmi ces documents, six ciblaient la population générale, alors que quatre étaient spécifiques au cancer, deux à l'insuffisance rénale chronique, quatre à la grossesse et au post-partum, cinq aux conditions gastro-intestinales, trois à l'insuffisance cardiaque et un à la résection hépatique. De plus, 12 documents (ordonnances individuelles et protocoles) des établissements du réseau de la santé et des services sociaux ont aussi été répertoriés et analysés.

À la lumière de l'information recueillie, le fer IV est utilisé dans une multitude de conditions cliniques, chez des personnes hospitalisées ou non. Entre 2018 et 2020, pour les usagers du régime public d'assurance médicaments du Québec, le fer IV a été prescrit principalement par des médecins de famille, néphrologues, gastroentérologues, internistes, hématologues, oncologues et obstétriciens-gynécologues. Il devrait généralement être privilégié lorsque la carence martiale est associée à l'anémie, sauf en préopératoire ou en cas d'insuffisance cardiaque où son utilisation, s'il n'y a pas d'anémie, est davantage reconnue par les cliniciens. Le seuil de ferritine pour définir cette carence peut varier selon certaines conditions cliniques, et il représente un continuum entre une carence absolue et une carence relative. En plus de représenter une option de remplacement lorsque le fer pris par voie orale est inefficace ou mal toléré, plusieurs conditions cliniques peuvent justifier en elles-mêmes l'utilisation d'emblée du fer IV. Certaines situations devront toutefois être prises en considération lors de la

décision de prescrire du fer IV, soit les antécédents de réaction anaphylactique, l'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement et la présence d'une infection. Des repères généraux de ferritine et de saturation de la transferrine ont été proposés, d'une part pour déterminer si la carence martiale est présente, d'autre part pour juger de l'efficacité du traitement de la carence martiale dans la population générale. Quant au choix entre les préparations de fer IV, l'une ou l'autre peut être utilisée dans la plupart des indications, mais le fer IV unidose pourrait être avantageux en contexte ambulatoire dans des situations où il importe de refaire rapidement les réserves martiales tout en évitant des déplacements pour la personne et en limitant le temps passé en clinique. La proportion des ordonnances de fer IV unidose chez les assurés du RPAM est d'ailleurs en croissance depuis les trois dernières années, tout comme les coûts annuels associés à cette formulation.

Les réactions sévères lors de l'administration du fer IV sont très rares avec les différentes préparations présentement commercialisées. Des réactions à la perfusion peuvent néanmoins se produire (p. ex. réaction de Fishbane ou encore apparition de symptômes isolés), mais elles sont à l'occasion jugées à tort comme des réactions sévères. Ainsi, dans un souci d'assurer la sécurité de la personne traitée, des vitesses d'administration généralement lentes ont été proposées pour limiter les possibles réactions qui pourraient survenir durant la perfusion, en plus de préciser les actions à accomplir pour chaque catégorie de réaction (allergique, Fishbane ou symptômes isolés) et de spécifier les conditions d'administration sécuritaire qui devraient être satisfaites peu importe le milieu où le fer IV est administré.

## **Conclusions**

Sans se substituer au jugement clinique, les recommandations formulées ainsi que le protocole médical national (PMN) assorti du modèle d'ordonnance individuelle préimprimée (OIPI) devraient favoriser une harmonisation dans la pratique de prescription et tenir compte des préoccupations au regard du risque de réaction allergique par rapport à celles de Fishbane ou de symptômes isolés. Ces outils devraient aussi faciliter l'administration du fer IV par les infirmières en offrant des repères cliniques et des balises applicables, peu importe le milieu où il est administré. Les changements de pratique qui pourraient en découler dépendront cependant de la diffusion des outils cliniques, de la décision des établissements, ou des groupes de médecine familiale, via leurs dossiers médicaux électroniques, d'implanter une OIPI, de l'adhésion aux changements de pratique et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés. Enfin, la pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication selon l'avancement des données scientifiques, l'évolution des pratiques cliniques et l'inscription ou le retrait de médicaments aux listes.

# SUMMARY

## Intravenous iron therapy in adults

### Introduction

Iron deficiency is responsible for nearly half of all cases of anemia. Although oral iron can be used to treat iron deficiency in many cases, it may sometimes be necessary to administer intravenous (IV) iron. Several specialties, in addition to hematology and family medicine, need to use IV iron in their practice, including nephrology, gastroenterology, cardiology and obstetrics/gynecology. Midwives are also authorized to prescribe IV iron.

Three IV iron formulations are available in Canada and are on the list of drugs covered by Québec's public prescription drug insurance plan: iron sucrose, ferric gluconate complex and ferric derisomaltose (also called iron isomaltoside 1000). However, the conditions of use, i.e., the dosages and the methods of preparation (dilution) and administration, differ according to the type of iron. Currently, the practice is not standardized across the province, and some outpatient settings do not have standardized information concerning the administration of one or more IV iron formulations, which can result in disruptions in services and treatment delays for some patients. In addition, the risk of severe allergic reactions is the main concern with IV iron administration, but this risk is considered low with the formulations other than iron dextran, which is no longer marketed in Canada.

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) was asked by the Direction nationale des soins et services infirmiers (DNSSI) of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) to carry out work on initiating intravenous iron therapy. The objective of this work was to identify the best clinical practices for initiating intravenous iron, particularly with regard to the indications and conditions of use for the different available formulations, in order to support clinicians in their prescribing, administration and follow-up.

### Methodology

This work is based on a review of the best available scientific data, as assessed by the authors of clinical practice guidelines and clinical guidance documents, which were supplemented with the experiential knowledge of different stakeholders through an informal deliberative process. The Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)'s clinical administrative databases were queried in order to provide a summary portrait of the use of the different IV iron formulations and of the medical specialties that prescribe IV iron in practice in Québec to persons insured under Québec's public prescription drug insurance plan (RPAM). The systematic search for guidance documents and guidelines was conducted across several databases and covered the period from 2017 to 2021.

In November 2021, INESSS checked with organizations, learned societies and agencies regarding the topic of this work to see if any new items had been published since then. Publications were selected according to predefined exclusion and inclusion criteria, and



the methodological quality of those selected was assessed with validated tools. These steps were carried out independently by two scientific professionals. Recommendations and relevant data were then extracted by one professional and validated by the other. The results were presented in tables and summarized in the form of a narrative synthesis. Clinicians' perspectives regarding the current practice, taking into account data from the selected publications, contextual issues and other important information, were collected with the help of the members of the advisory committee, which consisted of individuals with different specialties and expertise, key informers from other medical specialties not represented on the committee, external reviewers and future users, and summarized in the form of a narrative synthesis. Following the knowledge triangulation, preliminary proposals for key clinical information for decision-making and clinical recommendations were drawn up and shared for a first iteration with the advisory committee's members. Two additional iterations were necessary before the majority of the committee members gave their approval. During these discussions, the members were also invited to provide feedback on the applicability, acceptability and potential impact of the clinical recommendations.

## Results

For the purpose of this work, 25 documents whose methodological quality was deemed adequate in terms of scientific rigour were used. Of these, six concerned the general population, while four were specific to cancer, two to chronic kidney disease, four to pregnancy and postpartum, five to gastrointestinal disorders, three to heart failure and one to liver resection. In addition, 12 documents (individual prescriptions and protocols) from institutions in the health and social services system were identified and reviewed.

According to the information gathered, IV iron is used in many different clinical conditions, both in hospitalized and non-hospitalized patients. Between 2018 and 2020, for persons insured by Québec's public prescription drug insurance plan, IV iron was prescribed primarily by family physicians, nephrologists, gastroenterologists, internists, hematologists, oncologists and obstetricians/gynecologists. It should generally be preferred when iron deficiency is associated with anemia, except preoperatively or in heart failure cases, where its use, if there is no anemia, is more widely recognized by clinicians. The ferritin cut-off value for defining iron deficiency can vary according to certain clinical conditions, being along a continuum between absolute deficiency and relative deficiency. In addition to being an alternative option when oral iron is ineffective or poorly tolerated, there are several clinical conditions that may, in themselves, warrant the immediate use of IV iron. However, certain situations should be borne in mind when deciding to prescribe IV iron, namely, a history of anaphylactic reaction, the use of IV iron during pregnancy or breastfeeding, and the presence of an infection. General ferritin and transferrin saturation benchmarks have been proposed for determining whether a patient has iron deficiency and assessing the effectiveness of the treatment of iron deficiency in the general population. As for the choice of IV iron formulation, any of them can be used in most of the indications, but single-dose IV iron may be advantageous in an outpatient setting in situations where it is important to quickly replenish iron stores while at the same time avoiding travel for the patient and limiting the amount of time spent in the clinic.

The proportion of prescriptions for single-dose IV iron for those insured under the RPAM has, in fact, increased in the past three years, as have the annual costs associated with this formulation.

Severe reactions during IV iron administration are very rare with the different formulations currently on the market. Infusion reactions can nonetheless occur (e.g., Fishbane reaction or isolated symptoms) but are sometimes incorrectly assessed as severe reactions. Therefore, in the interest of patient safety, we have proposed generally slow administration rates to limit potential reactions that might occur during infusion and set out the steps to be taken for each type of reaction (allergic, Fishbane or isolated symptoms) and the safe administration conditions that should be met regardless of the setting in which IV iron is to be administered.

## **Conclusions**

While not a substitute for clinical judgment, the recommendations made and the Québec national medical protocol (NMP) and accompanying preprinted individual prescription template should help harmonize prescribing practices and address concerns about the risk of allergic reactions as opposed to Fishbane reactions or isolated symptoms. These tools should also facilitate the administration of IV iron by nurses by providing clinical benchmarks and guidelines that can be used regardless of the setting in which it is administered. However, the practice changes that might ensue will depend on the dissemination of the clinical tools, the decision by institutions and family medicine groups, via their electronic health records, to implement a preprinted individual prescription, adherence to the practice changes, and the uptake of the recommendations by the health professionals concerned. Lastly, the advisability of updating the recommendations will be determined in four years from the date of publication on the basis of the advances in scientific data, the clinical practice changes, and the listing or delisting of the drugs.

## SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AACODS	<i>Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance</i>
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AGA	American Gastroenterological Association
AGREE GRS	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Global Rating Scale</i>
AIGO	Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASH	American Society of Hematology
ASN	American Society for Nutrition
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
BDCA	Banques de données clinico-administratives
BSG	British Society of Gastroenterology
BSH	British Society for Haematology
CHSLD	Centre d'hébergement et de soins de longue durée
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CLSC	Centre local de services communautaires
CMQ	Collège des médecins du Québec
DNSSI	Direction nationale des soins et services infirmiers
EBM Reviews	<i>Evidence-based Medicine Reviews</i>
EPO	Hormones régulatrices de l'érythropoïèse
ESC	European Society of Cardiology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FE	Fraction d'éjection
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
FSC	Formule sanguine complète
GMF	Groupe de médecine de famille
GPC	Guide de pratique clinique
Hb	Hémoglobine
IC	Insuffisance cardiaque
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IRC	Insuffisance rénale chronique
IV	Intraveineux
LDC	Lignes directrices cliniques
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NaCl	Chlorure de sodium
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
OAC	Obesity Action Coalition
OIPI	Ordonnance individuelle préimprimée
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCR	Protéine C-réactive
PIQ	Protocole d'immunisation du Québec
PMN	Protocole médical national
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
SCC	Société canadienne de cardiologie
SIGENP	Italian Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
SSGO	Société suisse de gynécologie et d'obstétrique
TIBC	Capacité totale de fixation en fer de la transferrine
TOP	Toward Optimized Practice (Alberta)
TSAT	Saturation de la transferrine
UETMIS	Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
VGM	Volume globulaire moyen
WAO	World Allergy Organization
WHO	World Health Organization

# INTRODUCTION

## Problématique

Près de 25 % de la population mondiale présente de l'anémie [Warner et Kamran, 2021]. La carence martiale (carence en fer) est l'une des carences nutritionnelles les plus courantes et elle est responsable de près de la moitié des cas d'anémie [Cook et Greer, 2020; Short et Domagalski, 2013]. Elle peut résulter d'un apport insuffisant en fer, d'une malabsorption, de pertes sanguines ou d'une augmentation des besoins, pendant la grossesse par exemple [Kaushansky et Kipps, 2017]. L'anémie due à une carence martiale, appelée anémie ferriprive, est caractérisée par une synthèse incomplète de l'hémoglobine, qui cause des globules rouges microcytaires et hypochromes; la capacité du sang à apporter l'oxygène vers d'autres cellules et tissus du corps s'en trouve donc diminuée [Aldallal, 2016]. Les conditions comme la maladie cœliaque, la colite ulcéreuse, l'insuffisance rénale chronique (IRC), le cancer et l'insuffisance cardiaque (IC) augmentent le risque de carence martiale et d'anémie [Jimenez *et al.*, 2015].

Dans la plupart des cas, l'anémie ferriprive est traitée par supplémentation en fer par voie orale. Bien que facile à administrer et peu coûteux, celui-ci peut toutefois être associé à des effets indésirables gastro-intestinaux qui peuvent nuire à l'adhésion au traitement. L'administration de fer intraveineux (IV) peut alors être une option de remplacement, de même que s'il n'y a pas de réponse au traitement oral, lorsqu'une réplétion rapide est requise ou en présence de conditions qui interfèrent avec l'absorption du fer [Quay et Spry, 2019; INESSS, 2018].

Le fer IV trouve sa place dans l'arsenal thérapeutique de plusieurs populations particulières. Ainsi, différentes spécialités, en plus de l'hématologie et de la médecine familiale, sont appelées à l'utiliser dans leur pratique, notamment la néphrologie, la gastroentérologie, la cardiologie et la gynécologie-obstétrique. Les sages-femmes sont aussi autorisées à prescrire du fer IV<sup>1</sup>. Plusieurs formulations de fer IV sont disponibles au Canada et inscrites sur la *Liste des médicaments* couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec (RPAM), soit le fer-saccharose, le complexe de gluconate ferrique et le dérisomaltose ferrique (également appelé fer isomaltoside-1000). Cette dernière formulation peut être administrée à dose plus forte, ce qui réduit le nombre de perfusions et de déplacements nécessaires pour l'utilisateur [UETMIS, 2020; INESSS, 2018]. Les modalités d'usage, soit les posologies ainsi que les modes de préparation (dilution) et d'administration, sont différentes selon le type de fer. Pour l'instant, bien que plusieurs documents pour guider la prescription et l'administration du fer IV aient été élaborés dans les différents centres intégrés de santé et de services sociaux (CISSS) et centres intégrés universitaires de santé et de services sociaux (CIUSSS) à l'échelle du Québec, certains milieux ambulatoires (p. ex. centres locaux de services communautaires [CLSC], clinique externe, groupe de médecine de famille [GMF])

---

<sup>1</sup> Décret 1376-2020. Médicaments qu'une sage-femme peut prescrire ou administrer. Gazette officielle du Québec, 6 janvier 2021, vol. 153, n° 1, partie 2, p. 80-83. Disponible à : <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=1&file=73824.pdf>.

ne disposent pas d'information standardisée pour l'administration d'une ou de plusieurs formulations de fer par voie IV. Il arrive donc que des usagers se voient prescrire une formulation de fer IV, par exemple lors de leur séjour à l'hôpital, mais que le personnel infirmier chargé de l'administrer en ambulatoire pour la poursuite du traitement ne possède pas l'information nécessaire pour le faire (p. ex. dilution, vitesse d'administration). Cela peut donc occasionner des ruptures de services et des retards de traitement pour certaines personnes. Par ailleurs, le prescripteur oublie parfois de cesser le traitement avec le fer pris par voie orale lorsqu'une thérapie parentérale à base de fer est amorcée. De plus, le risque de réactions allergiques sévères constitue la principale préoccupation associée à l'administration de fer par voie intraveineuse, mais ce risque est jugé faible avec les formulations autres que le fer dextran [INESSS, 2018], qui n'est plus commercialisé au Canada. Or, en raison de cette préoccupation, plusieurs milieux exigent que les premières doses de fer IV soient administrées en milieu hospitalier.

### **Contexte de l'amorce des travaux**

Depuis 2014, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'héberger et de mettre à jour les protocoles médicaux nationaux (PMN) et les modèles d'ordonnances en vigueur, et la réalisation d'autres *de novo* découlant d'un exercice de priorisation supervisé par la Direction nationale des soins et services infirmiers (DNSSI) du MSSS.

À la suite d'un exercice de priorisation et dans l'optique d'harmoniser la pratique de prescription puis de faciliter l'administration du fer par les infirmières dans différents milieux de soins, la DNSSI du MSSS a donné le mandat à l'INESSS de réaliser des travaux au regard de l'initiation d'un traitement au fer IV. Ces travaux avaient comme objectifs de recenser les meilleures pratiques cliniques sur l'initiation du fer IV, notamment au regard des indications et des modalités d'usage des différentes formulations disponibles, et ce, afin de soutenir les cliniciens lors de la prescription, de l'administration et du suivi.

### **Livrables**

En plus du présent rapport, les autres livrables sont :

- un protocole médical national;
- un modèle d'ordonnance individuelle préimprimée (OIFI);
- un tutoriel.

## Aspects exclus

Pour réaliser ces travaux, la littérature scientifique portant sur les aspects économiques, organisationnels et éthiques n'a pas été consultée. Aucune analyse d'études primaires qui aurait permis d'apprécier l'efficacité et l'innocuité des différentes préparations de fer IV n'a été réalisée. La majorité des données tirées de ces études avaient été appréciées par l'INESSS lors de l'évaluation du fer IV à des fins d'inscription aux listes de médicaments. De même, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été réalisée, celle-ci ayant été documentée antérieurement par l'INESSS. Les données scientifiques ou les normes portant sur des aspects liés à l'implantation et au déploiement des outils cliniques n'ont pas été recensées. Par ailleurs, aucune activité réservée sans ordonnance non liée à l'application du PMN de même que la conduite associée à un élément non documenté dans le cadre de ces travaux n'ont été considérées. Les aspects associés à la recherche des causes de l'anémie ou de la carence martiale n'ont pas été inclus. Enfin, puisque ces travaux portent sur le traitement par le fer IV chez l'adulte, la pédiatrie (moins de 18 ans) et le traitement *per os* sont des aspects qui ont été exclus des travaux.

# 1 MÉTHODOLOGIE

## 1.1 Questions d'évaluation

Dans le but de répondre au mieux aux besoins associés aux travaux, les questions d'évaluation ont été formulées selon les aspects cliniques à documenter. Elles l'ont été, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH (population, interventions d'intérêt, professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif escompté par les interventions ciblées [*outcome*] et le milieu/contexte clinique où s'appliquent les interventions [*health care setting*]).

### 1.1.1 Situation clinique/contre-indication

- 1) Quels sont les critères pour définir la situation clinique qui fait l'objet des travaux?
- 2) Quelles sont les situations pour lesquelles une administration de fer par voie IV serait privilégiée?
- 3) Quelles sont les contre-indications à l'application du protocole?

### 1.1.2 Appréciation de la condition de santé

- 4) Quels sont les conditions ou antécédents médicaux qu'il est pertinent de rechercher ou de documenter lors de l'appréciation de la condition de santé, y compris les conditions qui pourraient limiter la prise de fer *per os* (lien avec la situation clinique/contre-indication) et celles qui pourraient toucher le dosage de la ferritine et la formule sanguine complète (FSC)?
- 5) Quelle est l'information liée à l'histoire médicamenteuse à rechercher lors de l'appréciation de la condition de santé – p. ex. antécédents d'allergies ou de réactions indésirables aux préparations de fer IV ou à un ingrédient de la formulation, interactions médicamenteuses possibles qui pourraient faire varier la ferritine?
- 6) Quels sont les examens physiques à réaliser, ainsi que les éléments à rechercher ou à documenter relativement à l'administration du fer IV?
- 7) Quelles sont les autres investigations à faire relativement à l'administration du fer IV (p. ex. analyses de laboratoire) avant la première perfusion et après la complétion du traitement?

### 1.1.3 Conduite thérapeutique

- 8) Quels sont les objectifs du traitement de la carence martiale et de l'anémie par le fer IV?
- 9) Quels sont les principes du traitement de la carence martiale et de l'anémie par le fer IV?



- 10) Quelles sont les préparations de fer IV disponibles au Canada, qui sont recommandées pour le traitement de la carence martiale ou de l'anémie?
- 11) Quelles sont les modalités d'usage des préparations de fer IV utilisées pour le traitement de la carence martiale ou de l'anémie – type de formulation, posologie, durée, dilution, moment de l'administration, contre-indications absolues ou relatives, précautions, particularités, principales interactions médicamenteuses à connaître avant d'entreprendre le traitement et qui ont un impact sur la prise en charge subséquente, cible thérapeutique et délai pour l'atteinte de celle-ci?

#### **1.1.4 Information à transmettre**

- 12) Quels sont les renseignements ou consignes à transmettre à la personne, à son proche aidant ou à l'équipe de soins, notamment à l'égard des habitudes de vie et de don de sang, des effets indésirables possibles, des symptômes à surveiller après l'administration, et les actions à accomplir, le cas échéant?

#### **1.1.5 Suivi**

- 13) Quels sont les paramètres cliniques qui requièrent de la vigilance lors de l'administration du fer IV (p. ex. allergie médicamenteuse, réaction de Fishbane et leurs symptômes et signes distinctifs, extravasation), les actions à accomplir et le suivi requis dans ces situations?
- 14) Quels sont les autres éléments à rechercher lors du suivi pour vérifier l'absence de complications (p. ex. symptômes et signes d'alarme, persistance de la carence martiale ou de l'anémie malgré le traitement) à la suite de l'administration du fer IV?
- 15) Quelles sont les situations qui requièrent une attention particulière, une investigation supplémentaire ou une réévaluation par le professionnel qui applique le protocole?

Les méthodes appliquées pour traiter les questions d'évaluation ont respecté les normes de qualité de l'INESSS et elles ont inclus la triangulation de données scientifiques, contextuelles et expérientielles. L'analyse des données provenant de la littérature scientifique et de la littérature grise a été faite dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, notamment par le biais de consultations avec différentes parties prenantes.

## **1.2 Méthode de synthèse de l'information clinique, des positions et des recommandations issues de la littérature**

### **1.2.1 Type de revue de la littérature**

Une revue systématique des documents qui présentent de l'information ou des recommandations cliniques pour répondre aux questions d'évaluation portant sur le traitement par le fer IV a été réalisée.

### 1.2.2 Stratégies de repérage de la littérature

Le repérage de la littérature a été réalisé par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique. Les principaux concepts retenus pour développer la stratégie sont l'administration de fer par voie IV et l'anémie. Les bases de données bibliographiques PubMed, Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database) et CINAHL ont été interrogées le 3 et 4 mai 2021. Les critères de repérage incluait tout type d'études de langue anglaise et française publiées entre 2017 et 2021. Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont également été utilisés pour identifier des documents pertinents. Pour ce faire, les mots clés *intravenous iron, anemia, iron deficiency* ont été employés et les deux premières pages du moteur de recherche ont été examinées.

Seuls les documents de pays dont le réseau de la santé et la pratique clinique ont des similitudes avec celui du Québec ont été consultés (p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, France, Angleterre, Écosse). Une vérification a été faite en novembre 2021 auprès de ces organisations afin de vérifier si de nouveaux documents avaient été publiés depuis, et ce, pour les inclure le cas échéant.

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada ont également été consultés. Les monographies officielles homologuées par Santé Canada ont aussi été examinées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada.

Les bibliographies des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents. Des ouvrages de référence dans le domaine de la santé ont aussi été consultés.

Les détails de la stratégie sont présentés à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

### 1.2.3 Critères et processus de sélection des documents

Une présélection à partir du titre et du résumé des publications permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérées par la recherche bibliographique, a été effectuée par un professionnel scientifique à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous ([tableau 1](#)), puis un deuxième professionnel scientifique a validé cette présélection. Par la suite, les deux professionnels scientifiques ont procédé de façon indépendante à une première sélection. La sélection à partir de la lecture complète des publications a été faite par deux professionnels scientifiques en appliquant les mêmes critères. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus. L'intervention d'une troisième personne n'a pas été requise. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion lors de la deuxième sélection ont été inscrites dans un fichier avec la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle PRISMA illustrant le processus de sélection des documents est présenté dans l'annexe B du document

*Annexes complémentaires* [Moher *et al.*, 2009]. Les raisons d'une exclusion sont détaillées dans l'annexe C du document *Annexes complémentaires*.

**Tableau 1 Critères d'inclusion et critères d'exclusion des documents**

<b>Critères d'inclusion</b>	
<b>POPULATION</b>	Personnes âgées 18 ans ou plus qui a une carence martiale ou un diagnostic d'anémie
<b>INTERVENTION D'INTÉRÊT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Indication pour le fer IV</li> <li>▪ Contre-indications au fer IV</li> <li>▪ Principaux paramètres pertinents à l'évaluation de la santé – conditions et antécédents médicaux à l'origine d'une carence martiale ou de l'anémie, histoire médicamenteuse, examens physiques, analyses de laboratoire et autres examens paracliniques pertinents</li> <li>▪ Modalités d'usage des traitements – posologie, durée, dilution, moment de l'administration, contre-indications, précautions, particularités, interactions médicamenteuses, cible thérapeutique</li> <li>▪ Renseignements à transmettre à la personne relativement aux habitudes de vie, aux effets indésirables, etc.</li> <li>▪ Éléments de suivi – paramètres cliniques qui requièrent de la vigilance, éléments indiquant des complications, actions à poser, modalités de suivi selon les contextes de soins</li> <li>▪ Situations qui requièrent une réévaluation ou une investigation supplémentaire – p. ex. en cas de réaction indésirable</li> </ul>
<b>PROFESSIONNELS VISÉS/TYPE DE PUBLICATION</b>	Traitement par l'une ou l'autre des formulations de fer IV suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fer-saccharose</li> <li>▪ complexe de gluconate ferrique</li> <li>▪ fer isomaltoside-1000 (ou dérisomaltose ferrique)</li> </ul>
<b>OBJECTIFS CLINIQUES VISÉS</b>	Identifier les situations et conditions cliniques pour lesquelles le fer IV est indiqué et contre-indiqué, les modalités d'usage, les particularités d'administration, les renseignements à transmettre à la personne, les éléments de suivi et les situations qui requièrent une réévaluation ou une investigation supplémentaire.
<b>MILIEU ET CONTEXTE CLINIQUE DE L'INTERVENTION</b>	Prise en charge ambulatoire, centre hospitalier, GMF, clinique privée, soins à domicile, dispensaire
<b>ANNÉE DE PUBLICATION</b>	2017 à 2021
<b>TYPE DE PUBLICATION</b>	Guides de bonne pratique clinique, consensus d'experts, lignes directrices

Critères d'exclusion	
<b>POPULATION</b>	Pédiatrie (moins de 18 ans)
<b>MILIEU OU CONTEXTE D'INTERVENTION</b>	Guide dont les recommandations sont ciblées pour des pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques sont très différents de ceux du Québec
<b>QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE</b>	Guide de pratique clinique ou autres documents dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate en appliquant les différentes grilles d'évaluation ou d'appréciation.

#### 1.2.4 Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été faite de façon indépendante par deux professionnels scientifiques et elle est présentée à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*. En présence d'une divergence importante relativement à l'évaluation, un consensus a été recherché. L'intervention d'un troisième évaluateur n'a pas été nécessaire.

Les outils et grilles d'évaluation de la qualité méthodologique utilisés ont été les suivants :

- AGREE GRS (*Appraisal of guidelines for research and evaluation Global Rating Scale*) pour évaluer la qualité des documents comportant des recommandations [Brouwers *et al.*, 2010];
- La liste de vérification AACODS (*Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance*) pour les lignes directrices cliniques (LDC) et les documents d'organisations canadiennes [Tyndall, 2010].

La qualité méthodologique des guides de pratique clinique (GPC), des lignes directrices ou de tout autre document présentant des recommandations cliniques n'a été évaluée que si les auteurs avaient élaboré *de novo* des recommandations ou adapté celles d'autres organisations. Par conséquent, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été faite si des auteurs avaient adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres organisations. Si, pour les besoins des présents travaux, seules des informations cliniques (p. ex. symptômes, signes, diagnostic différentiel) issues de certains GPC ou de tout autre document présentant des recommandations cliniques se sont avérées utiles, leur qualité méthodologique n'a pas été évaluée, mais la liste de vérification AACODS (*Authority, Accuracy, Coverage, Objectivity, Date and Significance*) [Tyndall, 2010] a été utilisée.

### **1.2.5 Extraction des informations, recommandations et positions**

L'extraction de l'information et des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments permettant de répondre aux questions d'évaluation a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. L'information extraite a été validée par un deuxième professionnel scientifique. L'information extraite des documents retenus est présentée dans l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

### **1.2.6 Analyse et synthèse**

Les définitions, l'information et les recommandations cliniques extraites des documents retenus de même que l'argumentaire ont été extraits dans des tableaux afin de pouvoir les comparer et d'en repérer les similarités et les différences. Une synthèse narrative par catégorisation a été faite en fonction des aspects à documenter pour répondre aux questions d'évaluation.

## **1.3 Méthodes de synthèse de l'information contextuelle**

### **1.3.1 Lois, règlements, normes, programmes, outils cliniques, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada**

### **1.3.2 Type de revue de la littérature**

Une revue narrative a été réalisée pour documenter l'information contextuelle relative à l'administration du fer IV au Québec ou au Canada.

### **1.3.3 Stratégie de repérage et de collecte**

Les documents et sites Web des gouvernements fédéraux, territoriaux et provinciaux ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels ont été consultés par un professionnel scientifique.

Les documents publiés par les différentes directions de l'INESSS (dont les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription) ainsi que les listes de médicaments publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) à l'intention des établissements et du régime public d'assurance médicaments ont également été consultés durant les travaux. Des revues narratives décrivant la réaction de Fishbane ont été recensées à la suite d'une recherche sommaire de la littérature. Le Centre IMAGE du CHU Sainte-Justine a aussi été contacté pour obtenir de l'information concernant l'utilisation du fer IV durant la grossesse. Enfin, des protocoles, ordonnances collectives et OIPI élaborés par des établissements de santé au Québec et disponibles sur Internet ou fournis par les membres du comité consultatif ont été recensés.

### **1.3.4 Extraction des informations**

L'extraction, si pertinente, a été faite par un seul professionnel scientifique, et aucune validation par une deuxième personne n'a été effectuée.

### **1.3.5 Analyse et synthèse**

Pour les outils cliniques tirés de documents québécois repérés, une synthèse narrative a été réalisée, si pertinente, en soulignant les similitudes et les divergences entre les documents et les guides de pratique clinique ou lignes directrices analysés.

### **1.3.6 Données clinico-administratives**

#### **1.3.6.1 Objectif**

L'objectif de cette analyse était de décrire l'utilisation du fer injectable<sup>2</sup> quant au nombre d'utilisateurs, d'ordonnances et de prescripteurs.

#### **1.3.6.2 Portrait général de l'utilisation du fer injectable**

L'INESSS a mené une étude transversale pour décrire l'utilisation du fer injectable chez les personnes couvertes par le RPAM, de 2018 à 2020. Les données extraites ont permis de décrire le nombre d'utilisateurs, leur âge moyen et leur genre, le nombre d'ordonnances de fer injectable ainsi que le coût et les prescripteurs de ces ordonnances selon les années à l'étude.

#### **1.3.6.3 Source des données et population à l'étude**

Les renseignements portant sur l'utilisation du fer injectable proviennent de banques de données clinico-administratives (BDCA) de la RAMQ. Ces renseignements ont été tirés de trois fichiers numériques. Les renseignements sur l'admissibilité au régime d'assurance maladie du Québec proviennent du fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA) de la RAMQ. Les renseignements sur les ordonnances dispensées et les prescripteurs proviennent du fichier sur les services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ dans le cadre du RPAM (SMED) et du fichier d'inscription des professionnels (FIP) de la RAMQ. Les renseignements provenant des fichiers numériques ont été jumelés à l'aide d'un identifiant unique du bénéficiaire (brouillé).

Pour chacune des trois années à l'étude, la population était formée des utilisateurs de fer injectable assurés au moins une journée par le RPAM durant la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre. L'âge ne constituait pas un critère de sélection dans la population source ni dans celle à l'étude.

---

<sup>2</sup> Inclut les voies intramusculaire et intraveineuse. Les banques de données clinico-administratives (BDCA) ne permettent pas de distinguer les deux voies d'administration.

#### 1.3.6.4 Définition des variables

Les renseignements nécessaires à la création des variables provenaient des sources de données énumérées précédemment.

##### Période à l'étude

Trois périodes d'une année chacune ont été évaluées pour répondre à l'objectif de l'étude, soit 2018, 2019 et 2020.

##### Caractéristiques des utilisateurs prévalents

**Utilisateurs de fer injectable** : ces utilisateurs correspondaient aux personnes assurées par le RPAM qui avaient reçu au moins une ordonnance de fer injectable au cours d'une année à l'étude.

**Âge et sexe** : l'information sur ces variables a été obtenue pour chacune des années à l'étude.

##### Caractéristiques des traitements des utilisateurs prévalents

**Traitements de fer injectable** : Les traitements de fer injectable couverts par le RPAM à un moment ou un autre durant les années à l'étude ont été considérés. Ils ont été répartis en cinq formulations :

- 1) fer complexe de gluconate ferrique/sucrose : code de dénomination commune <sup>3</sup> (DC) 47 580;
- 2) fer dextran : code de DC 3822;
- 3) fer isomaltoside-1000 : code de DC 48 225;
- 4) fer-saccharose : code de DC 46 778;
- 5) fer sorbitol : code de DC 3835.

**Nombre d'ordonnances de fer injectable** : le nombre d'ordonnances de fer injectable pour une année à l'étude a été calculé indistinctement de la formulation et pour chacune des formulations.

**Coût brut des ordonnances de fer injectable** : le coût brut des ordonnances de fer injectable est le coût global. Celui-ci inclut le coût du médicament, la marge du grossiste et les honoraires du pharmacien.

**Coût autorisé du médicament pour les ordonnances de fer injectable** : le coût autorisé du médicament des ordonnances de fer injectable est le coût brut sans les honoraires du pharmacien reçus pour la délivrance du médicament.

---

<sup>3</sup> Le terme « dénomination commune » désigne une préparation pharmaceutique précise, indépendamment de sa forme, de sa teneur et du fabricant. Un numéro spécifique est attribué à chacune des dénominations communes de la *Liste des médicaments* publiée par la RAMQ.

### Caractéristiques des prescripteurs

**Profession du prescripteur** : les prescripteurs du fer injectable ont été dénombrés au total et selon chacune des professions concernées. Ces professions incluent les médecins, les résidents en médecine, les infirmières, les pharmaciens et les dentistes.

**Spécialité du prescripteur** : les prescripteurs de fer injectable ont été documentés selon la spécialisation attribuée par les ordres professionnels. Seuls les médecins et les infirmières pouvaient avoir des spécialités d'après les renseignements disponibles dans la banque de données SMED au moment de la réalisation des extractions de données.

#### 1.3.6.5 Analyses

Une analyse descriptive de l'utilisation du fer injectable a été réalisée au moyen d'indicateurs généraux. Les calculs effectués ont permis principalement de préciser le nombre de personnes qui avaient reçu au moins une ordonnance de fer injectable ainsi que le nombre d'ordonnances de fer injectable délivrées et leur coût. L'âge et le sexe des utilisateurs de fer injectable ont été précisés, de même que le nombre et la spécialité des prescripteurs. Les résultats ont été stratifiés selon les trois années à l'étude.

Les extractions de données ont été réalisées au moyen du logiciel Teradata SQL Assistant. Le chiffrier Excel pour Microsoft 365 a été utilisé pour effectuer les analyses descriptives et produire les représentations graphiques.

## 1.4 Méthodes de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations

### 1.4.1 Groupe de travail

Différentes perspectives ont été recueillies dans le cadre de ces travaux. Ces échanges ont notamment permis de comparer les données scientifiques et l'information recensées dans la littérature à celles issues de la pratique clinique québécoise puis d'obtenir de l'information permettant de répondre à des questions d'évaluation, absente des documents retenus ou partielle, qui a été classifiée comme des opinions d'experts. Les barrières et facteurs facilitants de l'implantation de ce PMN (p. ex. élaboration d'une OIPI pour faciliter la prescription) et les moyens à appliquer pour gagner en fluidité et limiter les ruptures de services occasionnés par l'administration du fer IV en milieu ambulatoire ont aussi été colligés par les parties prenantes consultées, tout comme des enjeux éthiques et sociétaux associés à l'objet des présents travaux.



## **1.4.2 Stratégies de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité des informations recueillies**

### **1.4.2.1 Informateurs clés**

Des consultations ont été tenues avec des informateurs clés au début des travaux afin de cadrer le projet et de bien cibler les besoins sur le terrain relatifs à l'administration du fer IV. Par exemple, des consultations virtuelles ou téléphoniques ont été tenues avec le demandeur à l'origine de la demande à la DNSSI (CIUSSS du Centre-Ouest-de l'Île-de-Montréal) tout comme avec des cliniciens pratiquant en centre d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD).

D'autres consultations virtuelles ou des échanges par courriel ont aussi été tenus en cours de projet avec certains médecins spécialistes (p. ex. gastroentérologue, chirurgiens bariatriques, oncologue) afin de cibler des enjeux spécifiques à certaines populations particulières.

Deux membres de l'équipe de projet de l'INESSS ont assisté aux entretiens qui ont été enregistrés avec l'accord des participants. Les notes prises au cours de ces échanges ont été consignées dans un espace de travail commun.

### **1.4.2.2 Comité consultatif**

Afin, notamment, de documenter la perspective des cliniciens et de préciser les enjeux professionnels et organisationnels, un comité consultatif a été mis sur pied au commencement du projet. Il était composé de médecins (deux hématologues, un néphrologue, un cardiologue, un obstétricien et un omnipraticien), pharmaciennes (communautaire et d'établissement) et infirmières (infirmière-cadre et infirmières cliniciennes) pratiquant dans différentes régions du Québec. Le comité consultatif avait pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

Les rencontres ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les comptes rendus ont été rédigés par un professionnel scientifique. Ces documents indiquaient la date, le lieu de la rencontre, la synthèse des points saillants et les précisions sur le suivi à effectuer. Les comptes rendus ont été validés par un autre membre de l'équipe et par les membres présents aux rencontres. Ces documents ont été consignés dans un espace de travail commun.

### **1.4.2.3 Consultation de patients et de citoyens**

La nature du présent projet ainsi que l'absence de controverse scientifique et de grands enjeux éthiques sont à la base de la décision de ne pas consulter des citoyens et des patients dans le cadre de ce projet.

### **1.4.3 Analyse et synthèse de l'information tirée des consultations**

L'information issue des consultations avec les parties prenantes a été extraite des transcriptions d'entrevues et des comptes rendus par un professionnel scientifique en fonction de thèmes liés aux questions d'évaluation et qui avaient préalablement été définis par l'équipe de projet. Une portion de l'information ainsi extraite a été validée par un autre membre de l'équipe pour assurer la concordance avec ces thèmes.

Ces documents ont servi de base pour étayer la perspective des cliniciens dans l'ensemble des documents produits. Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer l'information tirée des différentes perspectives recueillies.

## **1.5 Méthode de synthèse des données économiques**

Aucune analyse pharmacoéconomique ou d'impact budgétaire n'a été réalisée, puisque les travaux visaient principalement à soutenir la pratique des cliniciens pour l'initiation et l'administration du fer IV et qu'il n'était pas prévu de réévaluer des traitements déjà inscrits aux listes de médicaments. Néanmoins, les coûts par format des différentes formulations inscrites à la *Liste des médicaments* de février 2022 ont été extraits par un professionnel scientifique. L'information a été validée par un second.

## **1.6 Processus et méthode d'élaboration des recommandations cliniques et des outils**

### **1.6.1 Groupe de travail**

Le groupe de travail qui a pour rôle d'élaborer les recommandations cliniques et les outils est le même que celui constitué pour recueillir la perspective des différents cliniciens – voir la section sur le comité consultatif.

### **1.6.2 Processus et méthode d'élaboration**

Le choix du contenu et l'élaboration des recommandations cliniques ont été faits avec les membres du comité consultatif. Ainsi, pour chaque question d'évaluation, un tableau mettant en parallèle 1) l'information clinique ou les recommandations de bonnes pratiques cliniques 2) l'information contextuelle 3) les savoirs expérimentiels et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve a été présenté au comité consultatif.

En tenant compte des recommandations et des positions d'autres organisations, des enjeux contextuels et de la perspective des cliniciens consultés, des propositions de recommandations préliminaires ont été élaborées à partir des critères présentés ci-dessous ([tableau 2](#)). Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le choix du temps du verbe au niveau de confiance accordé au fait que les avantages d'adopter une recommandation excèdent les inconvénients ainsi que le degré attendu d'adoption de celle-ci.

**Tableau 2 Formulation des recommandations cliniques**

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
<p>Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ associée à une obligation légale et peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour la pratique L'intervention <b><u>doit ou ne doit pas être appliquée</u></b> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants.</li> <li>▪ Pour les décideurs publics La recommandation <b><u>doit ou ne doit pas être appliquée</u></b> à l'ensemble des situations.</li> </ul>	<p>La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour la pratique L'intervention <b><u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u></b> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations.</li> <li>▪ Pour les décideurs publics La recommandation <b><u>devrait être appliquée</u></b> à l'ensemble des situations.</li> </ul>	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action.</p> <p><i>Exemples : « l'intervention X devrait être offerte ... », « ...devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter ... » « ...est fortement suggérée », « ...est non conseillée... ». « ...ne permet pas de soutenir... »</i></p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse,</li> <li>✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieux sont disponibles et peuvent être considérées.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour la pratique L'intervention <b><u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u></b> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants.</li> <li>▪ Pour les décideurs publics La recommandation <b><u>pourrait être</u></b> appliquée selon le contexte organisationnel.</li> </ul>	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle,</p> <p><i>Exemple : « ... l'intervention X pourrait considérer ... »; « l'usage de ...pourrait être considérée ... »</i></p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Malgré un niveau de preuve scientifique insuffisant. Les données expérientielles sont suffisantes pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants; ou à certains choix décisionnels.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour la pratique L'intervention <b><u>pourrait être considérée au cas par cas</u></b> selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants.</li> <li>▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <b><u>pourrait être considéré au cas par cas</u></b> selon le contexte organisationnel.</li> </ul>	<p>Le verbe « considérer » est utilisé.</p>

Les membres du comité ont par la suite échangé, dans un processus informel, sur l'ensemble de la preuve en vue d'élaborer le PMN et le modèle d'OIPI. Dans un deuxième temps, les membres du comité se prononcés sur ces documents finaux, soit en délibéré ou par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Le contenu a été retenu s'il obtenait l'approbation de la majorité des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information/recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée.

Le contenu a été élaboré en tenant compte de la qualité de la preuve scientifique, de l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, des valeurs et des préférences des professionnels et des usagers et de l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique au Québec. Le processus d'élaboration des documents a également requis d'examiner, avec les membres du comité consultatif, la portée de leur application sur la population cible et les répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

À la suite des rencontres, le rapport en soutien, le PMN et le modèle d'OIPI ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires. Les documents ont ensuite été présentés aux lecteurs externes. Un retour par courriel vers les membres du comité consultatif a été fait lorsque des changements au contenu étaient proposés par d'autres parties prenantes et par les lecteurs externes afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non les directives.

## **1.7 Processus de validation externe**

Le rapport en soutien, le PMN et le modèle d'OIPI ont été envoyés à quatre lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec.

De plus, afin de s'assurer de la qualité globale des outils de transfert des connaissances visant l'appropriation de celles-ci, de leur clarté et de la complétude de l'information présentée ainsi que de l'applicabilité, une consultation auprès de dix futurs utilisateurs potentiels de différentes régions du Québec a été effectuée par le biais d'un sondage en ligne afin de recueillir leurs commentaires sur les outils.

Tous les commentaires recueillis ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés au document final, s'il y avait lieu. Ces commentaires ont été reproduits dans des tableaux récapitulatifs présentés dans les annexes complémentaires.

Le nom et l'affiliation des lecteurs externes et des futurs utilisateurs sont présentés dans les pages liminaires du rapport en soutien.

## **1.8 Confidentialité et considération éthiques**

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants.

Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur participant aux travaux ont pris connaissance du code d'éthique et se sont engagés à le respecter.

## **1.9 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles**

Toute personne appelée à collaborer à ce dossier, à l'exception des informateurs clés qui ont été interrogés de façon ponctuelle et de manière spécifique sur les aspects précités, a dû déclarer les intérêts personnels qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle a également été invitée à déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration est faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe de projet. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires de l'avis, par souci de transparence.

## 2 PORTRAIT SOMMAIRE DE L'USAGE DU FER INTRAVEINEUX

Comme mentionné précédemment, trois formulations de fer IV sont actuellement disponibles au Canada et inscrites sur la *Liste des médicaments* couverts par le RPAM, soit le fer-saccharose, le complexe de gluconate ferrique et le dérisomaltose ferrique (également appelé fer-isomaltoside 1000). Le fer dextran a cessé d'être commercialisé en 2020. Afin de brosser un portrait sommaire de l'usage des différentes préparations de fer IV en pratique dans le contexte québécois chez les assurés du RPAM, notamment en ce qui a trait aux préparations les plus utilisées et aux spécialistes médicaux qui les prescrivent, les banques de données clinico-administratives de la RAMQ ont été interrogées comme décrit à la section portant sur la méthodologie. Ce portrait ne représente ni l'utilisation du fer IV dans les établissements de santé ni celle par des usagers assurés par un régime privé d'assurance médicaments. En effet, le RPAM couvre un peu plus de 40 % de la population du Québec, dont près de 95 % des personnes de 65 ans ou plus<sup>4</sup>. En 2018, le nombre d'assurés était de 3,9 M et il a augmenté légèrement au cours des années subséquentes pour atteindre un peu plus de 4 M en 2020.

### 2.1 Population source

Le nombre d'utilisateurs distincts de fer intraveineux a été estimé à partir de la population source des personnes couvertes au moins une journée par le (RPAM). Les assurés qui avaient reçu au moins une ordonnance de fer intraveineux représentaient une très faible proportion du total des personnes assurées, soit 0,20 % en 2018 (8 036/3 941 574), 0,24 % en 2019 (9 717/3 978 682) et 0,26 % en 2020 (10 216/4 010 634).

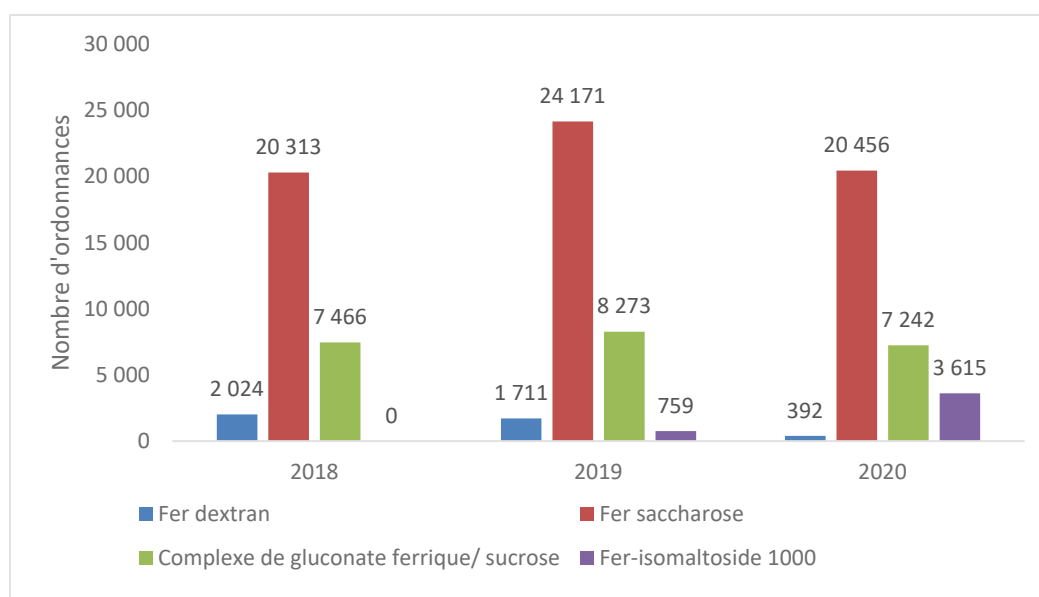
### 2.2 Nombre d'ordonnances

Le fer-saccharose et le complexe de gluconate ferrique/sucrose représentaient respectivement entre 65 et 68 % et entre 23 et 25 % des ordonnances de fer IV entre 2018 et 2020. La proportion des ordonnances de dérisomaltose ferrique par rapport au total des ordonnances de fer IV est en augmentation : elle est passée de 2 % en 2019 à 11 % en 2020. Inversement, le fer dextran montre une décroissance constante du nombre d'ordonnances et il représente en 2020 environ 1 % du total des ordonnances de fer IV.

---

<sup>4</sup> Pour l'année 2020, 4 010 364 personnes ont été couvertes par la RAMQ sur une population estimée à 8 575 000 personnes au 1<sup>er</sup> juillet 2020 [Institut de la statistique du Québec (ISQ), 2020].

**Figure 1** Nombre d'ordonnances de fer IV par année, RPAM



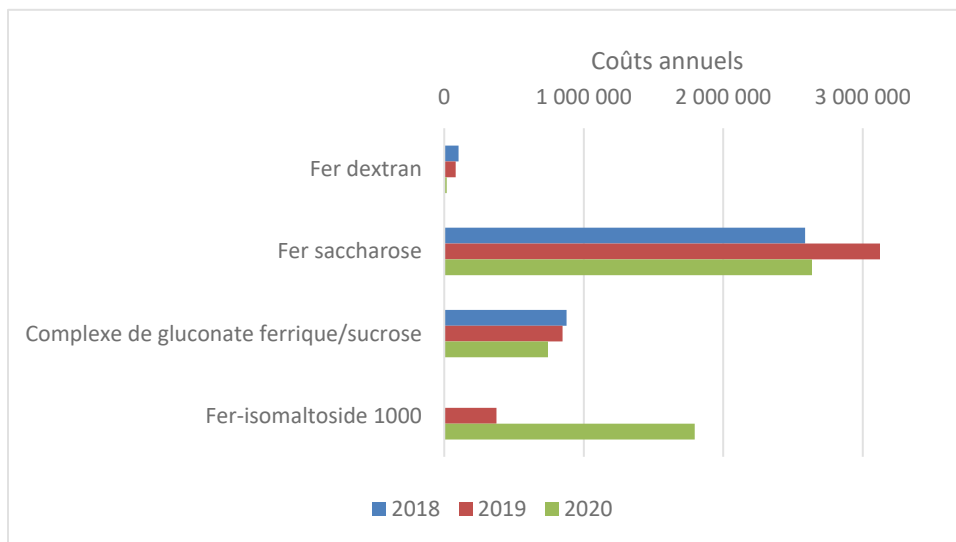
## 2.3 Coûts

Selon la *Liste des médicaments* du 2 février 2022 [RAMQ, 2020], le coût d'un traitement de 1000 mg de fer-saccharose, de complexe de gluconate ferrique/sucrose et de dérisomaltose ferrique (fer isomaltoside-1000) est respectivement de 275,00 \$, 386,13 \$ et 450,00 \$. L'information tirée des BDCA de la RAMQ révèle que les coûts annuels au RPAM associés à l'usage des quatre formulations de fer sont passés d'environ 3,6 M à 5,2 M\$ entre 2018 et 2020. La proportion des coûts associés au fer-saccharose comparativement au total des coûts de l'ensemble des formulations de fer injectable est passée d'approximativement 73 % (2,6 M/3,57 M\$) en 2018 à 71 % (3,1 M/4,4 M\$) en 2019 puis à 51 % (2,6 M/5,2 M\$) en 2020, ce qui est en cohérence avec la décroissance des ordonnances observées ici. De même, la proportion des coûts pour le complexe de gluconate ferrique/sucrose par rapport au total des coûts des quatre formulations de fer injectable a aussi diminué au cours des années à l'étude, passant d'environ 25 % (0,88 M/3,57 M\$) en 2018 à 19 % (0,85 M/4,4 M\$) en 2019 puis à 14 % (0,74 M/5,2 M\$) en 2020. En contrepartie, en accord avec la croissance de l'usage du dérisomaltose ferrique depuis son inscription à la *Liste des médicaments*, la proportion des coûts pour cette formulation est passée d'environ 8 % (0,37 M/4,4 M\$) en 2019 à 35 % (1,8 M/5,2 M\$) en 2020. La [figure 2](#) illustre les tendances entre 2018 et 2020 relativement aux coûts de chacune des formulations de fer injectable pour les assurés au RPAM.

Lors de l'évaluation du fer isomaltoside-1000 (unidose) par l'INESSS à des fins d'inscription en 2018, le coût supérieur à celui du fer-saccharose et du complexe de gluconate ferrique/sucrose était connu. Toutefois, selon une perspective sociétale, il avait été conclu que le coût total du traitement avec le dérisomaltose ferrique était inférieur de 173 \$ par rapport à celui avec le fer-saccharose, et il avait été jugé efficient d'utiliser le dérisomaltose ferrique pour le traitement de la carence martiale chez les personnes non hémodialysées. Cependant, pour les personnes hémodialysées, les analyses n'ont pas

démonstré de différence significative dans les modalités d'administration entre le dérisomaltose ferrique et le fer-saccharose ou le complexe de gluconate ferrique/sucrose. Donc, pour la population hémodialysée, à l'époque, le produit à l'étude n'avait pas été jugé comme étant une option efficiente [INESSS, 2018].

**Figure 2 Coûts annuels au RPAM des différentes formulations de fer IV**



## 2.4 Caractéristiques des utilisateurs

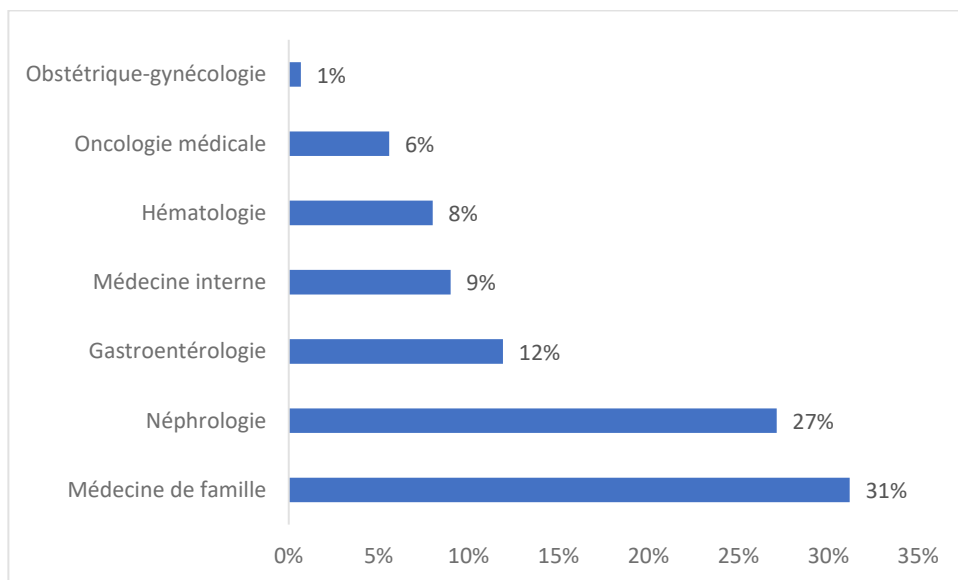
Entre 2018 et 2020, l'âge moyen des usagers de fer IV assurés au RPAM était d'environ 70 ans et les femmes représentaient une faible majorité. Les mêmes tendances sont observées, peu importe la formulation utilisée.

## 2.5 Caractéristiques des prescripteurs

Entre 2018 et 2020, les médecins de famille ont été les prescripteurs de fer IV pour des utilisateurs du RPAM dans une proportion de 31 %. Les spécialités médicales qui ont prescrit davantage de fer IV pour une administration en ambulatoire sont la néphrologie (27 %), la gastroentérologie (12 %), la médecine interne (9 %) et l'hématologie (8 %). L'oncologie médicale et l'obstétrique-gynécologie sont responsables de 6 et 1 % des ordonnances de fer IV pour les usagers du RPAM, respectivement. Il est à noter que ces données reflètent les ordonnances pour lesquelles une réclamation a été effectuée auprès du RPAM et ne tiennent donc pas compte de l'utilisation qui en est faite dans les établissements de santé.



**Figure 3** Proportion d'ordonnances de fer IV rédigées par différents spécialistes médicaux entre 2018 et 2020, RPAM



## 3 ASPECTS CLINIQUES

### 3.1 Description des documents retenus

La recherche systématique a permis de répertorier 6 294 documents, desquels ont été retenus 23 GPC et 2 LDC qui comportent des recommandations relatives au traitement au fer IV chez l'adulte. Parmi les 25 documents retenus, 6 d'entre eux font des recommandations concernant l'anémie ferriprive ou la carence martiale pour la population générale [Snook *et al.*, 2021; Ko *et al.*, 2020; WHO, 2020; BC Guidelines, 2019; Lim *et al.*, 2019; TOP, 2018], 4 contiennent des recommandations spécifiques au cancer [NCCN, 2021; Bohlius *et al.*, 2019; Aapro *et al.*, 2018; Barni *et al.*, 2017], 2 à l'insuffisance rénale chronique (IRC) [NICE, 2021; Mikhail *et al.*, 2017], 4 à la grossesse et au post-partum [Pavord *et al.*, 2020; Muñoz *et al.*, 2018; SSGO, 2017], 5 aux conditions gastro-intestinales [Quilliot *et al.*, 2021; Elli *et al.*, 2019; Mechanick *et al.*, 2019; Forbes *et al.*, 2017; Hou *et al.*, 2017], 3 à l'insuffisance cardiaque (IC) [McDonagh *et al.*, 2021; Ezekowitz *et al.*, 2017; Yancy *et al.*, 2017] et un à la résection hépatique [Hallet *et al.*, 2019].

Les documents retenus sont d'origine canadienne, américaine, européenne et internationale. Les GPC et LDC ont été jugés de qualité méthodologique adéquate pour leur utilisation selon la grille AGREE-GRS pour les GPC et la liste de vérification AACODS pour les lignes directrices cliniques. Les documents retenus sont les suivants.

#### Population générale

2 LDC :

- Iron deficiency – Diagnosis and management (score AACODS : 55,1 %) [BC Guidelines, 2019];
- Iron deficiency anemia (IDA) (score AACODS : 73,5 %), document appuyé par l'Accelerating Change Transformation Team (ACTT) [TOP, 2018].

4 GPC :

- British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults (score AGREE-GRS : 87,8 %) [Snook *et al.*, 2021];
- Canadian expert consensus: Management of hypersensitivity reactions to intravenous iron in adults (score AGREE-GRS : 77,6 %) [Lim *et al.*, 2019];
- World Health Organization guideline of use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations, document appuyé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (score AGREE-GRS : 93,9 %) [WHO, 2020];
- AGA clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia (score AGREE-GRS : 88,8 %), document appuyé par l'American Gastroenterological Association (AGA) [Ko *et al.*, 2020].

#### Cancer (4 GPC) :

- Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines (score AGREE-GRS : 86,7 %), document appuyé par l'European Society for Medical Oncology (ESMO) [Aapro *et al.*, 2018];
- Hematopoietic growth factors (score AGREE-GRS : 86,7 %), document appuyé par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2021];
- Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update (score AGREE-GRS : 87,8 %), document appuyé par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et l'American Society of Hematology (ASH) [Bohlius *et al.*, 2019];
- Position paper on management of iron deficiency in adult cancer patients (score AGREE-GRS : 62,2 %) [Barni *et al.*, 2017].

#### Insuffisance rénale chronique (2 GPC) :

- Renal Association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease (score AGREE-GRS : 74,5 %) [Mikhail *et al.*, 2017];
- Chronic kidney disease: Assessment and management (score AGREE-GRS : 90,8 %), document appuyé par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [2021].

#### Grossesse et post-partum (4 GPC) :

- Anemia in pregnancy (score AGREE-GRS : 74,5 %), document appuyé par l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [2021];
- Diagnostic et traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse et le post-partum (score AGREE-GRS : 58,1 %), document appuyé par la Société suisse de gynécologie et d'obstétrique (SSGO) [2017];
- Patient blood management in obstetrics: Management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement (score AGREE-GRS : 74,5 %) [Muñoz *et al.*, 2018];
- UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy (score AGREE-GRS : 72,4 %), document appuyé par la British Society for Haematology (BSH) [Pavord *et al.*, 2020].

### Conditions gastro-intestinales (5 GPC) :

- Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update (score AGREE-GRS : 83,7 %), document appuyé par l’American Society for Nutrition (ASN), l’Obesity Action Coalition (OAC) et l’American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) [Mechanick *et al.*, 2019];
- Diagnosis of chronic anaemia in gastrointestinal disorders: A guideline by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO) and the Italian Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (SIGENP) (score AGREE-GRS : 68,3 %) [Elli *et al.*, 2019];
- ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease (score AGREE-GRS : 85,7 %), document appuyé par l’European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) [Forbes *et al.*, 2017];
- Assessment of gaps in care and the development of a care pathway for anemia in patients with inflammatory bowel diseases (score AGREE-GRS : 66,3 %) [Hou *et al.*, 2017];
- Recommendations for nutritional care after bariatric surgery: Recommendations for best practice and SOFFCO-MM/AFERO/SFNCM/expert consensus (score AGREE-GRS : 68,4 %) [Quilliot *et al.*, 2021].

### Insuffisance cardiaque (3 GPC) :

- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (score AGREE-GRS : 85,7 %), document appuyé par l’European Society of Cardiology (ESC) [McDonagh *et al.*, 2021];
- 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure (score AGREE-GRS : 81,6 %), document appuyé par la Société canadienne de cardiologie (SCC) [Ezekowitz *et al.*, 2017];
- ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America (score AGREE-GRS : 86,7 %) [Yancy *et al.*, 2017].

### Réssection hépatique (1 GPC) :

- Patient blood management for liver resection: consensus statements using Delphi methodology (score AGREE-GRS : 70,4 %) [Hallet *et al.*, 2019].

Le processus de sélection des documents de la revue systématique des GPC et LDC, sous forme de diagramme de flux, et la liste complète des publications incluses et exclues avec les raisons de leur exclusion sont présentées dans les annexes B et C. Les caractéristiques des documents cités dans la section portant sur les résultats sont

présentées dans l'annexe D. L'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus est présentée dans l'annexe E.

Au total, 12 documents (OIPi et protocoles) des établissements du réseau de la santé et des services sociaux ont aussi été répertoriés. Ils ont été utilisés dans une perspective de contextualisation de la pratique. Les documents des établissements ou CISSS/CIUSSS suivants ont été retenus :

- CHU Sainte-Justine;
- CHUM;
- CISSS de Chaudière-Appalaches;
- CISSS de la Gaspésie;
- CISSS de la Montérégie-Ouest;
- CISSS de Lanaudière;
- CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal;
- CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital général juif;
- CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal;
- CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal;
- CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean;
- Comité interétablissement de la sous-région de l'ouest de Montréal.

Enfin, cinq revues narratives décrivant la réaction de Fishbane ont été répertoriées [Achebe et DeLoughery, 2020; Akpınar *et al.*, 2017; Rampton *et al.*, 2014; Auerbach *et al.*, 2007; Fishbane *et al.*, 1996].

## 3.2 Protocole médical national

### 3.2.1 Situation clinique

#### 3.2.1.1 Carence martiale

##### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Selon les documents retenus, la carence martiale peut être définie par les niveaux de ferritine. Il existe une grande variabilité dans les seuils de ferritine qui peuvent définir une carence martiale. Le document de la Colombie-Britannique souligne que plus la ferritine est basse, plus la probabilité d'une carence martiale est élevée [BC Guidelines, 2019]. Certains guides préconisent un seuil de 12 mcg/L dans les cas de grossesse [Muñoz *et al.*, 2018] ainsi que chez les femmes atteintes d'une IRC [Mikhail *et al.*, 2017] ou un seuil de 15 mcg/L chez l'adulte et les femmes enceintes au premier trimestre [Snook *et al.*, 2021; WHO, 2020]. Le seuil de 30 mcg/L est mentionné dans plusieurs documents, à la

fois pour la population générale [BC Guidelines, 2019; TOP, 2018] et pour les personnes atteintes d'un cancer [Aapro *et al.*, 2018; Barni *et al.*, 2017], d'une maladie inflammatoire intestinale [Hou *et al.*, 2017], en préopératoire d'une résection hépatique [Hallet *et al.*, 2019] ou chez les femmes enceintes [ACOG, 2021; Pavord *et al.*, 2020; Muñoz *et al.*, 2018; SSGO, 2017]. Deux guides mentionnent quant à eux un seuil de 45 mcg/L pour diagnostiquer ou suspecter une carence martiale chez les personnes atteintes d'anémie [Snook *et al.*, 2021; Ko *et al.*, 2020].

Plusieurs GPC font la distinction entre la carence martiale absolue et la carence martiale fonctionnelle. En cas de carence absolue, les réserves de fer sont basses, alors qu'en cas de carence fonctionnelle le fer n'est pas disponible malgré des réserves adéquates [NCCN, 2021; Snook *et al.*, 2021; Aapro *et al.*, 2018; Ezekowitz *et al.*, 2017]. Cette dernière situation est fréquente en présence de maladies chroniques avec inflammation [Ezekowitz *et al.*, 2017]. Ainsi, une ferritine inférieure à 100 mcg/L combinée à une saturation de la transferrine (TSAT) inférieure à 20 % indique une carence martiale absolue en cas de cancer [Barni *et al.*, 2017] et de résection hépatique [Hallet *et al.*, 2019], alors qu'une ferritine entre 30 et 500 mcg/L combinée à une TSAT inférieure à 50 % représente une carence martiale fonctionnelle chez les personnes qui reçoivent des hormones régulatrices de l'érythropoïèse (EPO) en cas de cancer [NCCN, 2021]. Dans le cas des personnes atteintes d'IRC, deux documents mentionnent qu'il y a carence martiale lorsque la TSAT est inférieure à 20 % [Mikhail *et al.*, 2017] ou 24 % [BC Guidelines, 2019], indépendamment de la ferritine. Le seuil de 20 % de TSAT peut aussi indiquer des réserves en fer insuffisantes pour supporter l'érythropoïèse normale chez les personnes atteintes d'un cancer [Barni *et al.*, 2017].

Les trois guides portant sur l'IC s'entendent pour définir la carence martiale dans cette population soit par une ferritine inférieure à 100 mcg/L, soit par une ferritine entre 100 et 299-300 mcg/L combinée à une TSAT inférieure à 20 % [McDonagh *et al.*, 2021; Ezekowitz *et al.*, 2017; Yancy *et al.*, 2017].

La ferritine est une protéine qui emmagasine le fer, mais elle est aussi un marqueur inflammatoire de la phase aigüe. Sa concentration dans le sang ne témoigne pas nécessairement d'une carence ou d'une surcharge en fer, ce qui en fait un marqueur peu fiable. D'ailleurs, la ferritine est augmentée chez les personnes atteintes d'une maladie chronique (y compris l'IRC), d'une inflammation active, d'un cancer actif, d'une infection, d'une maladie hépatique, d'obésité et dans quelques rares conditions hématologiques, ce qui peut rendre difficile le diagnostic de carence martiale et mener à tort à un diagnostic de surcharge en fer [NCCN, 2021; WHO, 2020; BC Guidelines, 2019; Elli *et al.*, 2019; Aapro *et al.*, 2018; TOP, 2018; Barni *et al.*, 2017; Ezekowitz *et al.*, 2017; SSGO, 2017]. Le seuil de 100 mcg/L est alors mentionné en présence d'inflammation dans plusieurs des documents retenus [BC Guidelines, 2019; Elli *et al.*, 2019; Forbes *et al.*, 2017; Hou *et al.*, 2017] et en cas de cancer [Aapro *et al.*, 2018; Barni *et al.*, 2017], alors que l'OMS et la BSG recommandent plutôt d'utiliser des seuils de 70 mcg/L et 150 mcg/L en cas d'inflammation, respectivement [WHO, 2020; SSGO, 2017]. Plusieurs guides recommandent aussi l'utilisation de la protéine C-réactive (PCR) pour guider la recherche de carence martiale en contexte inflammatoire [NCCN, 2021; Snook *et al.*,

2021; Ko *et al.*, 2020; WHO, 2020; BC Guidelines, 2019; Barni *et al.*, 2017; Forbes *et al.*, 2017; Mikhail *et al.*, 2017]. D'autres tests sont aussi suggérés, comme l'alpha-glycoprotéine [WHO, 2020] et la vitesse de sédimentation [NCCN, 2021; Hou *et al.*, 2017].

### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Aucune information concernant la définition d'une carence martiale n'est mentionnée dans les documents repérés.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, dans certaines populations comme celles atteintes d'IRC ou d'IC, les personnes bénéficient d'un traitement au fer IV, mais elles présentent un état martial sous-optimal plutôt qu'une carence martiale à proprement parler. En pratique, les cliniciens font généralement bien la différence entre une carence martiale absolue ou relative. Selon les consultations menées, la notion de carence martiale relative est distincte de la carence martiale fonctionnelle, qui peut faire référence à des situations cliniques inflammatoires particulières où la ferritine est très élevée et la TSAT très basse.

En ce qui concerne le seuil de ferritine pour diagnostiquer une carence martiale, les cliniciens consultés soulignent qu'il s'agit d'un continuum (entre 0 et 100-150 mcg/L) et que, plus le seuil est bas, plus il est spécifique, mais moins il est sensible. Bien que les seuils de ferritine pour définir la carence martiale absolue varient entre 15 et 45 mcg/L dans la littérature, il est mentionné que le seuil de 30 mcg/L semble employé dans plusieurs établissements. D'autres seuils sont aussi trouvés dans d'autres hôpitaux (p. ex. 19 mcg/L dans certains établissements), selon le matériel disponible pour faire le test. Par ailleurs, il a été mentionné lors des échanges que la littérature historique et de physiologie générale tend à montrer qu'un seuil de ferritine à 15 mcg/L a une valeur prédictive positive presque infinie (carence martiale absolue), qu'entre 15 et 30 mcg/L la carence martiale est très fortement probable, qu'entre 30 à 50 mcg/L elle est très probable, qu'en haut de 50 mcg/L elle est peu probable et qu'il n'y a généralement pas de carence en haut de 100 mcg/L. Il est aussi souligné que les niveaux de ferritine dépendent de l'âge; des niveaux inférieurs à 50 mcg/L correspondent à une carence martiale chez les personnes de plus de 50 ans, alors que les limites inférieures autour de 15 mcg/L sont acceptables chez les femmes plus jeunes qui représentent la majorité des patients, en particulier celles sans affection médicale sous-jacente.

Lorsque la personne présente un état inflammatoire, les cliniciens consultés ont mentionné qu'il ne semblait pas y avoir de seuil de la PCR qui puisse définir l'inflammation. De plus, il existe une certaine variabilité entre les laboratoires; certains tests de recherche de la PCR sont à haute sensibilité alors que d'autres ne le sont pas. La PCR est aussi très souvent élevée chez les personnes suivies pour des conditions hématologiques. Ainsi, sachant que plusieurs facteurs peuvent influencer sur les niveaux de PCR et que le tableau clinique est déterminant dans l'interprétation de cette valeur de

laboratoire, c'est plutôt le jugement clinique qui permet d'apprécier si la personne présente un état inflammatoire ou non. Par ailleurs, plusieurs personnes présentent une anémie mixte, donc une composante inflammatoire combinée à une possible composante ferriprive. Ainsi, en contexte inflammatoire subaigu ou chronique, une ferritine inférieure à 100 mcg/L peut faire penser à un état de carence martiale surajoutée. À titre d'exemple, une ferritine de 80 mcg/L en cas de maladie de Crohn pourrait signaler un état ferriprive. De même, les personnes atteintes d'un cancer actif présentent aussi un état inflammatoire, ce qui peut élever la ferritine. Chez ces personnes, il a d'ailleurs été spécifié que le bilan martial est souvent difficile à interpréter.

Chez les personnes atteintes d'IRC de stades 3, 4, 5 et 5D, il a été évoqué qu'une ferritine inférieure à 500 mcg/L et une TSAT inférieure à 30 % peuvent suggérer un état martial sous-optimal. Les personnes atteintes d'IRC de stades 1 et 2 étant souvent exclues des études en néphrologie, les seuils de ferritine proposés pour la population générale s'appliquent.

Selon certains des cliniciens consultés, les données à propos du traitement au fer IV en cas d'insuffisance cardiaque concernent actuellement les personnes qui ont une fraction d'éjection (FE) réduite, bien qu'il n'y ait pas pour l'instant de bénéfices observés concernant la mortalité. Afin de combiner les recommandations canadiennes et européennes (qui se basent sur une FE réduite) et celles des États-Unis (qui ne font pas de distinction entre une FE réduite ou préservée, mais se basent plutôt sur la classe fonctionnelle pour le traitement avec le fer IV), il a été spécifié que le fer IV est généralement indiqué en cas d'insuffisance cardiaque si la fraction d'éjection est réduite (moins de 40 %) et si la classe fonctionnelle est au moins de 2, ce qui est en cohérence avec les guides de pratique clinique consultés.

#### **INFORMATION CLINIQUE RETENUE – SITUATION CLINIQUE - CARENCE MARTIALE**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Chez une personne de 18 ans ou plus, la **carence martiale**, qu'elle soit relative ou absolue, se définit par au moins l'une des conditions suivantes :

- Ferritine inférieure à 15 mcg/L : carence martiale absolue
- Ferritine entre 15 et 30 mcg/L : carence martiale très probable
- En contexte inflammatoire subaigu ou chronique ou en périopératoire : Ferritine inférieure à 100 mcg/L peut suggérer une carence martiale
- Insuffisance rénale chronique (IRC) de stades 3, 4, 5, 5D (y compris dialyse) : ferritine inférieure à 500 mcg/L et TSAT inférieure à 30 % peuvent suggérer un état martial sous-optimal



- Insuffisance cardiaque (IC) avec fraction d'éjection réduite (inférieure ou égale à 40 %) et de classe de la New York Heart Association (NYHA) supérieure ou égale à II : ferritine inférieure à 100 mcg/L ou ferritine entre 100 et 300 mcg/L et TSAT inférieure à 20 %

### 3.2.1.2 Anémie

#### Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés

L'anémie, caractérisée par une hémoglobine (Hb) basse, est définie de façon variable dans les documents retenus. Les seuils proposés par l'OMS sont ceux qui sont le plus souvent mentionnés, soit : 130 g/L chez les hommes, 120 g/L chez les femmes non enceintes et 110 g/L en cas de grossesse [McDonagh *et al.*, 2021; Ko *et al.*, 2020; Elli *et al.*, 2019; Barni *et al.*, 2017; Ezekowitz *et al.*, 2017; Forbes *et al.*, 2017; Hou *et al.*, 2017]. Il est généralement reconnu qu'une baisse passagère de 5 g/L de l'hémoglobine se produit au deuxième trimestre; ainsi, le seuil recommandé pendant ce trimestre est de 105 g/L [ACOG, 2021; Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Muñoz *et al.*, 2018; SSGO, 2017]. Le seuil suggéré au troisième trimestre est aussi de 105 g/L selon certains documents [Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Muñoz *et al.*, 2018], alors que d'autres soutiennent qu'il revient au même niveau qu'au premier trimestre, soit à 110 g/L [ACOG, 2021; SSGO, 2017].

En post-partum, le seuil de 120 g/L s'applique [SSGO, 2017], plus précisément à 8 semaines selon un autre guide [Muñoz *et al.*, 2018]. Un seuil de 110 g/L à 1 semaine post-partum a aussi été mentionné dans un guide [Muñoz *et al.*, 2018], alors qu'un autre recommande l'utilisation d'un seuil de 100 g/L en post-partum [Pavord *et al.*, 2020]. Le guide de la SSGO spécifie quant à lui qu'une Hb inférieure à 100 g/L indique une anémie post-partum cliniquement significative [SSGO, 2017].

Chez les personnes atteintes d'un cancer actif, un seuil de 130 g/L a été proposé dans un guide pour définir l'anémie, tant chez les hommes que chez les femmes [Barni *et al.*, 2017]. Deux autres guides recommandent plutôt de définir l'anémie par une Hb inférieure ou égale à 110 g/L ou une diminution d'au moins 20 g/L de son niveau de base [NCCN, 2021; Aapro *et al.*, 2018]. Chez les personnes atteintes d'IRC, le guide du NICE mentionne d'envisager l'évaluation et la gestion de l'anémie lorsque l'hémoglobine est inférieure à 110 g/L [NICE, 2021]. Enfin, l'anémie peut aussi être définie selon une valeur d'Hb sous la limite inférieure de l'intervalle de référence spécifique au laboratoire local [BC Guidelines, 2019].

#### Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux

Aucune information concernant la définition de l'anémie n'est mentionnée dans les documents repérés.

## Perspective des parties prenantes

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, les seuils d'hémoglobine proposés par l'OMS de 130 g/L chez les hommes et 120 g/L chez les femmes non enceintes sont jugés adéquats et représentatifs de ce qu'ils utilisent dans leur pratique, y compris chez les personnes atteintes d'IRC. Chez les femmes enceintes, il a été souligné que des seuils de 110 g/L aux premier et troisième trimestres et de 105 g/L au deuxième trimestre sont ceux qui sont employés en clinique. Certains cliniciens préconisent un seuil de 105 g/L au troisième trimestre alors que d'autres emploient un seuil de 110 g/L. Pour ce qui est du post-partum, le seuil de 100 g/L en post-partum immédiat (jour 1) est généralement reconnu, quoiqu'une chute de 20 g/L de l'Hb soit aussi utilisée. Le seuil de 110 g/L à une semaine post-partum n'est pas cliniquement utile, car les femmes n'ont pas de prélèvement à ce moment dans la plupart des cas. Chez des personnes atteintes d'un cancer, les taux d'Hb sont relativement bas (entre 90 et 105 g/L). Bien qu'en pratique le seuil d'Hb utilisé pour la prise en charge de l'anémie varie, une Hb inférieure à 100 g/L est généralement le seuil utilisé dans la prise de décision de la traiter. Enfin, il est souligné qu'il existe une variation interlaboratoire en ce qui concerne les valeurs de l'hémoglobine, puisque celles-ci peuvent dépendre des méthodes de laboratoire appliquées.

### INFORMATION CLINIQUE RETENUE – SITUATION CLINIQUE - ANÉMIE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Chez une personne de 18 ans ou plus, l'**anémie** se définit par au moins l'une des conditions suivantes :

- Chez l'homme : hémoglobine (Hb) inférieure à 130 g/L
- Chez la femme non enceinte : Hb inférieure à 120 g/L
- Chez la femme enceinte : Hb inférieure à 110 g/L au 1<sup>er</sup> trimestre, à 105 g/L au 2<sup>e</sup> trimestre et à 105 - 110 g/L au 3<sup>e</sup> trimestre
- En post-partum immédiat : Hb inférieure à 100 g/L
- Chez la personne atteinte d'un cancer : Hb inférieure à 100 - 110 g/L

### 3.2.1.3 Situations dans lesquelles l'utilisation de fer IV serait privilégiée

#### Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés

Plusieurs GPC parmi ceux retenus privilégient l'usage du fer IV lorsqu'il y a eu échec partiel ou complet d'un essai avec la prise par voie orale [ACOG, 2021; NCCN, 2021; Quilliot *et al.*, 2021; Snook *et al.*, 2021; BC Guidelines, 2019; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018; Barni *et al.*, 2017; Mikhail *et al.*, 2017; SSGO, 2017]. La définition d'un échec de traitement varie selon les guides, soit lorsque la personne demeure déficiente en fer de façon absolue ou fonctionnelle [BC Guidelines, 2019; Mikhail *et al.*, 2017] après l'essai d'un traitement à dose et durée raisonnables (p. ex. 100 à 200 mg de fer élémentaire par jour durant 3 mois) [TOP, 2018]. La réponse au traitement est alors définie comme une augmentation de l'Hb inférieure à 10 g/L en l'espace de 14 jours [Snook *et al.*, 2021; Muñoz *et al.*, 2018; SSGO, 2017] ou de 20 g/L en 4 semaines [Muñoz *et al.*, 2018] ou encore si l'Hb continue de diminuer [TOP, 2018]. Le fer IV peut aussi être privilégié lorsque le fer pris par voie orale n'est pas approprié [TOP, 2018] ou encore chez les personnes qui présentent une mauvaise prise orale [Bohlius *et al.*, 2019]. L'intolérance au fer pris par voie orale est aussi une autre situation mentionnée dans les documents retenus pour privilégier le fer IV [NCCN, 2021; Quilliot *et al.*, 2021; Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018; Barni *et al.*, 2017; Forbes *et al.*, 2017; Hou *et al.*, 2017; Mikhail *et al.*, 2017; SSGO, 2017]. Les LDC de l'Alberta spécifient quant à elles que l'intolérance doit avoir été observée avec deux différents types de fer [TOP, 2018]. L'intolérance au fer pris par voie orale peut être problématique, entre autres chez les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire intestinale active telle que la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn [Hou *et al.*, 2017]. Une observance insuffisante est aussi une autre situation pour privilégier le fer IV selon deux guides [Snook *et al.*, 2021; SSGO, 2017]. Plusieurs documents mentionnent aussi l'absorption inadéquate du fer pris par voie orale, puisque le fer IV contourne le problème de l'absorption [Quilliot *et al.*, 2021; Ko *et al.*, 2020; Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Bohlius *et al.*, 2019; TOP, 2018; Hou *et al.*, 2017], par exemple à la suite d'une chirurgie gastrique antérieure [Ko *et al.*, 2020] ou dans le cas de certaines maladies gastro-intestinales [Snook *et al.*, 2021]. Le guide de la BSG spécifie de plus que le fer IV pourrait être préférable si la carence en fer est associée à une anémie inflammatoire [Snook *et al.*, 2021]

Le fer parentéral permet d'augmenter les réserves corporelles en fer plus rapidement que s'il est donné par la voie orale [Snook *et al.*, 2021]. Ainsi, l'administration de fer IV est aussi préférée lorsqu'une augmentation rapide et efficace de l'Hb est requise [Snook *et al.*, 2021; Pavord *et al.*, 2020; TOP, 2018; SSGO, 2017], entre autres, chez la femme enceinte, si l'âge gestationnel est avancé [SSGO, 2017], après 34 semaines pour une anémie ferriprive nouvellement diagnostiquée si l'Hb est inférieure à 100 g/L [Pavord *et al.*, 2020; Muñoz *et al.*, 2018] en présence d'un placenta praevia [SSGO, 2017] ou chez les témoins de Jéhovah [SSGO, 2017]. Le fer IV est supérieur au traitement par voie orale quant à la vitesse et à la valeur absolue de l'augmentation de l'hémoglobine [SSGO, 2017]. Plusieurs documents mentionnent aussi que le fer IV peut être privilégié en cas de chirurgie urgente chez une personne atteinte d'une carence martiale [BC Guidelines, 2019] ou d'une anémie ferriprive [Hallet *et al.*, 2019], selon l'indication

préopératoire [BC Guidelines, 2019; Lim *et al.*, 2019] ou encore si le temps avant la chirurgie est court (moins de 4 semaines) [Hallet *et al.*, 2019] afin d'optimiser l'Hb en anticipation des pertes sanguines qui pourraient se produire pendant la chirurgie [Lim *et al.*, 2019]. Chez les femmes enceintes, en prévision d'une césarienne élective à haut risque d'hémorragie importante (placenta prævia, placenta increta, fibromes de taille importante), il convient, selon la SSGO 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 préopératoire [SSGO, 2017].

Selon quelques-uns des documents retenus, le fer IV est aussi à privilégier en cas de pertes sanguines en continu [Snook *et al.*, 2021; Ko *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019] ou lorsque l'anémie ferriprive causée par des pertes sanguines chroniques ne peut pas être contrôlée par le fer pris par voie orale, comme chez les personnes qui souffrent de télangiectasie hémorragique héréditaire [TOP, 2018] ou qui ont une maladie inflammatoire intestinale active [Pavord *et al.*, 2020; TOP, 2018; Forbes *et al.*, 2017; Hou *et al.*, 2017].

Une anémie ferriprive sévère, avec une hémoglobine inférieure à 80 à 100 g/L, constitue une situation pour laquelle le fer IV serait à privilégier selon certains documents retenus [Quilliot *et al.*, 2021; Muñoz *et al.*, 2018; Forbes *et al.*, 2017; SSGO, 2017], et ce, spécifiquement en fin de grossesse selon l'ACOG [ACOG, 2021]. En post-partum, en cas d'anémie modérée [Hb 85 à 95 g/L] ou sévère [Hb inférieure à 85 à 90 g/L selon les documents], deux GPC jugent que l'administration intraveineuse de fer est un premier choix pour contrer la carence martiale calculée de façon individuelle [Muñoz *et al.*, 2018; SSGO, 2017].

Il existe aussi des particularités relatives à la décision d'administrer ou non le fer IV dans certaines conditions cliniques, notamment en cas d'IRC, de maladie inflammatoire intestinale, d'IC, en oncologie ou après une chirurgie bariatrique. D'une part, selon le guide de l'AGA, le fer IV pourrait être plus approprié chez les personnes atteintes d'IRC, peu importe le stade [Ko *et al.*, 2020], alors qu'il pourrait plutôt être privilégié chez les personnes dialysées selon deux guides spécifiques à cette population [NICE, 2021; Mikhail *et al.*, 2017]. Le guide de la Renal Association précise d'ailleurs que le fer pris par voie orale doit demeurer le premier mode de traitement chez les personnes atteintes d'IRC non hémodialysées. Selon ce même guide, chez les personnes qui semblent résistantes au traitement aux EPO avec du fer pris par voie orale, un essai de fer IV semble raisonnable [Mikhail *et al.*, 2017]. D'autre part, chez les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire intestinale, l'information trouvée dans les documents retenus en gastroentérologie tend à privilégier le fer IV, entre autres parce que le fer pris par voie orale pourrait exacerber les symptômes gastro-intestinaux en cas de maladie active [Ko *et al.*, 2020; Elli *et al.*, 2019; Hou *et al.*, 2017]. Après une chirurgie bariatrique, un des guides spécifie que, si l'Hb est inférieure à 100 g/L et la ferritine à 30 mcg/L, le fer IV devrait être privilégié [Quilliot *et al.*, 2021] alors que la BSG mentionne que l'utilisation à long terme du fer pris par voie orale est souvent efficace. Le guide de l'ASN/OAC/ASPEN privilégie aussi le fer pris par voie orale dans ce contexte et spécifie que le fer IV pourrait

être nécessaire chez les personnes qui ont une intolérance sévère au fer pris par voie orale ou une carence réfractaire due à une malabsorption sévère du fer [Mechanick *et al.*, 2019]. Quant à l'IC, les trois GPC qui s'intéressent à cette condition mentionnent que le fer IV devrait être considéré pour les personnes dont la fraction d'éjection est réduite [ $\leq 40\%$ ] [Ezekowitz *et al.*, 2017], les personnes symptomatiques dont la fraction d'éjection  $\leq 45\%$  à  $50\%$  [McDonagh *et al.*, 2021] ou de classe NYHA II et III [Yancy *et al.*, 2017] qui présentent une carence martiale définie comme une ferritine  $< 100$  ng/mL ou entre 100 et 299-300 ng/mL si la TSAT est  $< 20\%$  [McDonagh *et al.*, 2021; Ezekowitz *et al.*, 2017; Yancy *et al.*, 2017]. Le traitement par le fer IV permet d'améliorer la tolérance à l'exercice, le statut fonctionnel et la qualité de vie en plus de réduire les hospitalisations liées à l'IC [McDonagh *et al.*, 2021; Ezekowitz *et al.*, 2017; Yancy *et al.*, 2017]. Puisque de meilleures données sont disponibles sur le fer IV et vu la réplétion rapide en utilisant la voie IV, le fer IV devrait être privilégié d'emblée par rapport au fer pris par voie orale chez cette population [McDonagh *et al.*, 2021; Ezekowitz *et al.*, 2017; Yancy *et al.*, 2017]. Enfin, chez les personnes traitées pour un cancer, le fer est généralement donné IV, puisque les sels de fer pris par voie orale ont une efficacité limitée en cas d'anémie liée au cancer [NCCN, 2021; Barni *et al.*, 2017], quoique le fer pris par voie orale puisse constituer une première ligne [Barni *et al.*, 2017] ou serait à considérer si la ferritine  $< 30$  ng/mL dans des conditions non inflammatoires (PCR  $< 5$  mg/L) [Aapro *et al.*, 2018]. Dans le cas d'une carence martiale absolue avec anémie chez des personnes qui reçoivent une chimiothérapie, le fer IV devrait être favorisé selon l'ESMO [Aapro *et al.*, 2018] alors que la NCCN suggère soit la voie orale ou intraveineuse [NCCN, 2021]. En présence d'une carence martiale fonctionnelle, le fer IV est privilégié, surtout lorsque la personne est aussi traitée avec un EPO [NCCN, 2021; Aapro *et al.*, 2018], alors que le guide de l'ASCO mentionne que les voies orale et intraveineuse sont toutes deux acceptables dans ce contexte [Bohlius *et al.*, 2019]. Le fer devrait être donné avant le début ou pendant le traitement aux EPO [Aapro *et al.*, 2018]. Le fer IV peut aussi être considéré chez certaines personnes qui ne reçoivent pas d'EPO dans le but d'éviter la transfusion, mais les données sont insuffisantes pour le recommander en monothérapie dans ce contexte [NCCN, 2021; Aapro *et al.*, 2018]. Chez les personnes atteintes d'une anémie liée à la chimiothérapie qui refusent la transfusion, la carence martiale devrait être corrigée avec le fer IV, de même qu'avant le début d'une chimiothérapie myélosuppressive [NCCN, 2021]. Enfin, lorsque sont nécessaires des doses plus élevées que celles qui peuvent être obtenues avec le fer pris par voie orale, le fer IV peut être privilégié selon deux guides en oncologie [NCCN, 2021; Bohlius *et al.*, 2019].

Parmi les GPC retenus, huit font des recommandations sur l'utilisation du fer IV pour traiter une carence en fer indépendamment de la présence d'anémie [McDonagh *et al.*, 2021; Quilliot *et al.*, 2021; BC Guidelines, 2019; Bohlius *et al.*, 2019; Mechanick *et al.*, 2019; Barni *et al.*, 2017; Ezekowitz *et al.*, 2017; Hou *et al.*, 2017; Yancy *et al.*, 2017]. Plus précisément, les trois guides portant sur l'IC font des recommandations concernant la carence en fer [McDonagh *et al.*, 2021; Ezekowitz *et al.*, 2017; Yancy *et al.*, 2017], de même que les deux GPC traitant de la chirurgie bariatrique [Quilliot *et al.*, 2021; Mechanick *et al.*, 2019]. Chez les personnes atteintes d'un cancer, l'administration de fer

en présence d'une carence martiale sans anémie est possible selon deux des quatre GPC retenus traitant de cette condition [Aapro *et al.*, 2018; Barni *et al.*, 2017]. Chez les femmes enceintes ou en post-partum, les recommandations contenues dans les GPC retenus concernent l'anémie ferriprive [ACOG, 2021; Pavord *et al.*, 2020; Muñoz *et al.*, 2018; SSGO, 2017], tout comme pour les personnes atteintes d'IRC [NICE, 2021; Mikhail *et al.*, 2017] ou celles qui doivent subir une résection hépatique [Hallet *et al.*, 2019]. Enfin, les lignes directrices de la Colombie-Britannique présentent certaines recommandations d'utilisation du fer IV dans les cas de carence martiale avec ou sans anémie [BC Guidelines, 2019].

### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Parmi les protocoles et OIPI du réseau qui ont été repérés, les critères suivants ont été trouvés pour justifier l'usage du fer IV :

- anémie ferriprive ou carence martiale chez des personnes dont l'état requiert du fer parentéral;
- anémie ferriprive documentée;
- diminution de la saturation de la transferrine et de la ferritine;
- maladie rénale chronique (dialyse péritonéale/prédialyse).

De plus, une nutrition parentérale totale durant plus de deux semaines, une maladie inflammatoire de l'intestin, un syndrome de malabsorption et des saignements occultes chroniques constituent aussi des situations cliniques qui justifient l'utilisation du fer IV d'après ces documents.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, même si certains guides suggèrent de tenter deux préparations différentes de fer pris par voie orale avant de passer au fer IV, cela n'est peut-être pas réaliste dans le contexte québécois vu qu'il n'existe qu'un seul fer à prendre par voie orale couvert par le RPAM, soit le sulfate ferreux. D'autres préparations de fer sont disponibles telles que le fumarate ferreux et le gluconate ferreux, mais le fait qu'elles ne soient pas remboursées par le RPAM peut parfois constituer un obstacle à leur utilisation. Certains ont également mentionné l'existence de nouvelles molécules de fer à prendre par voie orale, qui sont plus chères, possiblement mieux tolérées, mais probablement moins efficaces comme le polypeptide de fer hémique et le fer polysaccharide. Les cliniciens consultés jugent qu'il est important de s'assurer que l'observance et la tolérance sont optimisées lors de l'essai thérapeutique avec le fer pris par voie orale. Par exemple, lorsqu'une personne présente des selles noires ou des difficultés à digérer le fer, tenter une prise tous les deux jours, le prendre en mangeant si intolérance à jeun ou encore changer de forme de fer à prendre par voie orale avant de passer à une forme IV. Une prise tous les deux jours est bénéfique, puisque l'hepcidine, une hormone hépatique sécrétée lorsque le fer est absorbé, réprime l'absorption de

celui-ci dès le deuxième jour du traitement. Il est aussi souligné que le fer pris par voie orale ne fonctionne pas dans environ 20 % des cas, et ce, même s'il est pris correctement. De plus, lorsque la prise par voie orale est plus complexe, par exemple en cas de dysphagie, la voie orale peut quand même être utilisée, puisque des formulations liquides sont disponibles commercialement.

Il a aussi été souligné lors des échanges que, pour la population atteinte d'IC, le fer IV devrait être priorisé d'emblée sans essai préalable avec du fer pris par voie orale en raison de l'incertitude des données quant à l'efficacité de cette voie dans ce contexte. Quelques cliniciens consultés mentionnent toutefois qu'il est important de laisser une marge de manœuvre aux équipes traitantes dans la décision de procéder ou non au traitement avec le fer IV, qui pourrait ne pas être justifié dans certains cas.

Le fer IV devrait aussi être privilégié dans les cas d'absorption inadéquate anticipée du fer pris par voie orale, comme pour les syndromes de malabsorption. Certains cliniciens consultés ont précisé que le site d'absorption du fer entéral est principalement le duodénum ainsi que le jéjunum proximal. Ainsi, dans le cas d'un gavage en continu (24 heures sur 24), la chélation possible du calcium du gavage avec le fer entéral peut nuire à son absorption. Lorsque les médicaments sont administrés via jéjunostomie, un échec thérapeutique avec le fer entéral est aussi à craindre. À défaut de gavage en continu, le fer entéral peut néanmoins être administré, entre autres par tube nasogastrique ou par gastrostomie. De plus, dans certains établissements, lorsqu'une nutrition parentérale est entreprise, il y a un passage d'emblée du fer à prise par voie orale à du fer IV dans ce contexte. Enfin, il a été précisé que le fer à prendre par voie orale est très mal absorbé par les personnes qui présentent un cancer actif, surtout si celui-ci est avancé (métastatique ou inopérable); la voie IV est donc très souvent privilégiée pour cette population et elle permet parfois d'épargner l'utilisation d'EPO.

Selon la perspective des parties prenantes consultées, la sévérité d'une anémie ferriprive varie selon plusieurs facteurs propres à la personne – p. ex. âge, comorbidités, facteurs de risque, tolérance à l'anémie, rapidité avec laquelle l'anémie s'est installée – et cette sévérité ne peut être déterminée sur la base unique du seuil d'hémoglobine. En effet, la décision de recourir au fer IV dans une situation jugée sévère dépend du contexte clinique. Il arrive cependant que d'autres interventions soient cliniquement plus pertinentes à court terme que l'usage de fer IV (p. ex. transfusion, évaluation digestive urgente). Le fer IV pourrait aussi être privilégié en présence de symptômes sévères d'anémie ou de carence martiale, selon les cliniciens consultés.

De plus, lorsqu'une augmentation de l'Hb ou une réplétion martiale pour maintenir l'Hb est requise préalablement à une intervention à risque de saignement, l'usage de fer IV est une option à considérer. Il est précisé qu'une carence en fer avant une chirurgie à risque d'hémorragie devrait être traitée avec du fer IV pour refaire les réserves, et ce, même si la chirurgie est urgente. Le fer IV a donc sa place dans une situation urgente si la personne a besoin de refaire ses réserves en fer. Toutefois, si l'hémoglobine est trop basse en préopératoire, une transfusion de culots globulaires peut s'avérer nécessaire.

Le fer IV peut aussi être requis, notamment, s'il y a un trauma, une hémorragie digestive aiguë ou dans certaines situations obstétricales. Ces dernières concernent une césarienne électorale à haut risque d'hémorragie – placenta prævia, troubles du spectre du placenta accreta, myomes utérins de taille importante – ou encore en présence d'une hémoglobine inférieure à 100 g/L dans le cas d'une anémie ferriprive nouvellement diagnostiquée après 34 semaines de grossesse. Chez certaines personnes qui refusent les transfusions et qui ont une carence martiale relative, soit des réserves de fer normales ou basses, avant une chirurgie à risque de saignement, la supplémentation en fer peut aussi être indiquée. À cet égard, il a été précisé que, dans certains établissements, le fer IV unidose est administré en périopératoire lorsque la ferritine est inférieure à 100 mcg/L afin d'optimiser les réserves martiales en postopératoire.

Par ailleurs, d'autres situations dans lesquelles le fer IV pourrait avoir sa place pour éviter une transfusion ont été mentionnées lors des échanges, comme l'allo-immunisation chez les femmes en âge de procréer. Chez ces personnes, la transfusion est peu souhaitable, puisqu'elles présentent davantage de risques de développer de nouveaux anticorps. Cette situation est toutefois plutôt rare et habituellement gérée au cas par cas par des médecins spécialistes en obstétrique.

Il y a aussi d'autres populations chez qui le fer IV devrait être privilégié, selon l'avis de cliniciens consultés, comme chez les personnes hémodialysées de façon chronique, celles qui présentent des pertes sanguines en continu – p. ex. télangiectasies héréditaires, maladie inflammatoire intestinale active – ou des symptômes sévères d'anémie ainsi que chez les femmes enceintes atteintes d'anémie sévère. Dans le cas de la maladie inflammatoire intestinale, ce sont les ulcères intestinaux qui suintent et causent une perte sanguine à la longue qui justifieraient de privilégier la voie parentérale.

Par ailleurs, selon certains cliniciens consultés, l'administration du fer par voie IV peut être considérée après un échec (inefficacité ou intolérance) avec la voie orale chez les personnes qui ont subi une chirurgie bariatrique. Il est souligné que le risque de carence martiale est plus grand avec les chirurgies malabsorptives – dérivation gastrique en Y-de-Roux et dérivation duodénale ou biliopancréatique – qu'avec les gastrectomies (*sleeves*). Certains cliniciens consultés mentionnent privilégier le fer IV après une chirurgie bariatrique malabsorptive, bien que, selon d'autres perspectives, le fer pris par voie orale devrait être tenté, puisqu'il est suffisant dans la grande majorité des cas après une chirurgie bariatrique.

En ce qui concerne les personnes qui reçoivent des EPO, l'utilisation du fer IV n'est pas systématique. Entre autres, il est mentionné que le fer administré par voie orale devrait habituellement être tenté chez les personnes atteintes d'IRC non dialysées, y compris celles qui prennent des EPO.

Selon la perspective de certains cliniciens consultés, l'utilisation du fer IV pour le traitement de la carence martiale sans anémie est discutable à certains égards. Il est mentionné par quelques-uns que cette pratique est plutôt controversée et étayée par des données probantes limitées, alors que d'autres soutiennent que la correction d'une carence en fer peut améliorer l'état général et la capacité fonctionnelle d'une personne,



même si elle ne souffre pas d'anémie. La plupart s'entendent toutefois sur le fait que le fer IV peut être indiqué dans le cas d'une carence martiale préopératoire sans anémie pour une chirurgie à haut risque de saignement, ainsi qu'en cas d'insuffisance cardiaque selon les critères de ferritine ou de TSAT définis dans les GPC pour cette condition.

### **RECOMMANDATIONS CLINIQUES – SITUATION CLINIQUE – INDICATIONS POUR LE FER IV**

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Le fer IV **devrait** être envisagé au lieu du fer pris par voie orale dans les conditions suivantes chez une personne de 18 ans ou plus atteinte d'une carence martiale, qu'elle soit absolue ou relative, et associée ou non<sup>1</sup> à de l'anémie :

- Inefficacité<sup>2</sup> ou intolérance<sup>3</sup> aux préparations de fer à prendre par voie orale<sup>4</sup>
- Symptômes sévères d'anémie
- Absorption inadéquate anticipée du fer pris par voie orale – p. ex. syndrome de malabsorption, médicaments administrés via jéjunostomie, gavage en continu
- Pertes sanguines en continu – p. ex. télangiectasie héréditaire, maladie inflammatoire intestinale active
- Nutrition parentérale avec durée anticipée supérieure à 2 semaines
- Hémodialyse chronique
- Anémie sévère pendant la grossesse
- Certains cancers avancés
- Lorsqu'une augmentation de l'Hb ou une réplétion en fer pour maintenir l'Hb est requise dans l'une des situations suivantes :
  - en prévision d'une chirurgie (élective ou urgente) à risque d'hémorragie élevé, en particulier si une transfusion sanguine ne peut être considérée ou pourrait être problématique
  - en cas de grossesse, dans l'une des situations suivantes, en particulier si une transfusion sanguine ne peut être considérée ou pourrait être problématique :

- si Hb < 100 g/L pour une anémie ferriprive nouvellement diagnostiquée après 34 semaines de grossesse
- en prévision d'une césarienne élective à risque d'hémorragie élevé – placenta prævia, trouble du spectre du placenta accreta, myomes utérins de taille importante
- en présence d'un risque d'hémorragie de modéré à élevé

<sup>1</sup> La correction d'une carence martiale s'il n'y a pas d'anémie est peu soutenue par des données probantes. Ainsi, le fer IV devrait être préférentiellement réservé pour le traitement d'une carence martiale en présence d'anémie, à moins d'une insuffisance cardiaque selon les critères prédéfinis ou en préopératoire pour une chirurgie à risque élevé d'hémorragie.

<sup>2</sup> Non-amélioration ou détérioration selon les résultats de laboratoire de suivi.

<sup>3</sup> Malgré modification de la posologie (p. ex. prise avec aliments, diminution de la dose, diminution de la fréquence de prise) ou changement de la formulation.

<sup>4</sup> Pour la carence en fer chez la population atteinte d'insuffisance cardiaque telle que décrite dans la situation clinique, le fer IV peut être utilisé d'emblée.

## 3.2.2 Appréciation de la condition de santé

### 3.2.2.1 Symptômes et signes

#### Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés

Selon le guide de la Colombie-Britannique, même sans anémie, la carence martiale cause des symptômes et nécessite une investigation et un traitement [BC Guidelines, 2019]. De plus, les symptômes et signes sont souvent vagues [TOP, 2018], non spécifiques [NCCN, 2021; Pavord *et al.*, 2020] et non sensibles [NCCN, 2021]. La carence martiale, durant ses premiers stades, peut exister sans anémie manifeste, mais avec d'autres symptômes non hématologiques dus à la déficience en enzymes contenant du fer [BC Guidelines, 2019; TOP, 2018] et en myoglobine insaturée [BC Guidelines, 2019]. Certaines personnes peuvent être asymptomatiques [BC Guidelines, 2019; TOP, 2018] et peuvent donc facilement se trouver avec une carence non diagnostiquée [TOP, 2018]. Les signes d'une déficience en fer dans les tissus sont subtils et peuvent ne pas répondre à la supplémentation en fer [TOP, 2018]. Selon le guide de la NCCN, les symptômes de l'anémie sont associés, au début, à la sévérité et à la durée de l'anémie, ainsi qu'à d'autres facteurs qui influent sur la demande des tissus en oxygène. Lorsque le début de l'anémie est aigu, les symptômes risquent d'être plus prononcés, tandis que lorsque le début de l'anémie est graduel, les ajustements physiologiques qui compensent pour la diminution de la capacité de transport de l'oxygène du sang ont le temps de se produire. L'histoire faite auprès de la personne devrait inclure l'indication du début et de la durée des symptômes [NCCN, 2021].

Les documents retenus mentionnent aussi des symptômes associés à la carence martiale ou à l'anémie chez l'adulte. La fatigue est le principal symptôme spécifié dans les documents retenus [Snook *et al.*, 2021; WHO, 2020; Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Mechanick *et al.*, 2019; Aapro *et al.*, 2018; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018; Barni *et al.*, 2017; Hou *et al.*, 2017], et l'échelle PROMIS peut être utilisée pour en faire le dépistage [Hou *et al.*, 2017]. D'autres symptômes mentionnés dans les documents retenus sont la pâleur faciale, conjonctivale ou palmaire [NCCN, 2021; Pavord *et al.*, 2020; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018], la diminution de la productivité au travail ou dans les activités quotidiennes [NCCN, 2021; WHO, 2020; TOP, 2018], la difficulté de concentration [Pavord *et al.*, 2020; 2018; TOP, 2018] ou la diminution de la performance aux tests cognitifs [Muñoz *et al.*, 2018], le syndrome des jambes sans repos [Snook *et al.*, 2021; Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; TOP, 2018], le souffle court ou dyspnée ou la diminution de la capacité fonctionnelle, de la performance aérobique ou à l'exercice [McDonagh *et al.*, 2021; NCCN, 2021; Snook *et al.*, 2021; WHO, 2020; Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Aapro *et al.*, 2018; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018], le pica, la pagophagie ou la géophagie [Snook *et al.*, 2021; Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018], les étourdissements, la faiblesse, les syncopes, les vertiges ou la sensation de tête légère [NCCN, 2021; Pavord *et al.*, 2020; TOP, 2018], l'irritabilité [Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018], la chéilite angulaire [Snook *et al.*, 2021; BC Guidelines, 2019; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018], des changements aux ongles (koïlonychie ou ongles striés) [Snook *et al.*, 2021; BC Guidelines, 2019; Mechanick *et al.*, 2019; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018], l'alopécie [Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; TOP, 2018], les céphalées [Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018], la dépression [BC Guidelines, 2019; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018], les douleurs à la poitrine [NCCN, 2021; TOP, 2018], la glossite [Mechanick *et al.*, 2019; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018] et les palpitations [Pavord *et al.*, 2020; Muñoz *et al.*, 2018]. D'autres symptômes sont mentionnés plus rarement dans les documents retenus, soit la sclère bleutée, la perte de papilles de la langue [Snook *et al.*, 2021; TOP, 2018], les règles anormales [NCCN, 2021], l'intolérance au froid [BC Guidelines, 2019], l'augmentation de la fréquence des infections, dont les infections urinaires en post-partum, et les difficultés d'allaitement [Muñoz *et al.*, 2018].

### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Aucune information concernant les éléments à rechercher à propos des symptômes et signes avant la prescription de fer IV n'est mentionnée dans les documents repérés.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, seuls les symptômes sévères d'anémie sont à rechercher dans le cadre de l'appréciation de la condition de santé, puisqu'il s'agit d'une condition qui peut nécessiter l'administration de fer IV – voir la section « Situations dans lesquelles l'utilisation de fer IV serait privilégiée ». Il est toutefois mentionné que la corrélation n'est pas très claire entre les symptômes et l'anémie, et l'incertitude est

encore plus importante entre les symptômes et la carence martiale. De plus, le seuil d'hémoglobine à partir duquel une personne peut ressentir des symptômes varie d'un individu à l'autre. Enfin, certains cliniciens ont précisé que les personnes qui reçoivent du fer IV voient souvent leurs symptômes régresser avec le traitement.

### **INFORMATION CLINIQUE RETENUE – SYMPTÔMES ET SIGNES**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

- Les symptômes ressentis par une personne qui présente une anémie ou une carence martiale sont généralement peu spécifiques et variables, entre autres selon les personnes et le temps écoulé depuis leur apparition.
- L'efficacité du traitement ne se mesure pas d'après les symptômes.
- La présence de symptômes sévères d'anémie peut nécessiter l'utilisation du fer IV.

#### **3.2.2.2 Histoire de santé**

##### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Plusieurs conditions de santé sont à rechercher avant de prescrire du fer IV selon les documents retenus, notamment la présence de comorbidités cardiovasculaires, pulmonaires, cérébrales ou vasculaires qui pourraient compromettre la capacité du patient à tolérer l'anémie [NCCN, 2021]. D'autres éléments importants mentionnés sont l'histoire familiale [NCCN, 2021], y compris celle de cancer colorectal [BC Guidelines, 2019], les thalassémies et hémoglobinopathies [WHO, 2020], la grossesse et les antécédents de grossesse [BC Guidelines, 2019], les antécédents de pertes sanguines (y compris les saignements gastro-intestinaux, l'hématurie, les saignements utérins anormaux et les dons de sangs), les symptômes gastro-intestinaux (y compris les changements dans les habitudes de selles, la douleur abdominale, la dyspepsie et la perte de poids inexplicée) [Snook *et al.*, 2021; BC Guidelines, 2019]. Chez les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire intestinale, Hou et ses collaborateurs rappellent qu'il convient d'évaluer si celle-ci est active ou non [Hou *et al.*, 2017]. Il est aussi pertinent de rechercher les antécédents de chirurgie de résection ou de dérivation gastro-intestinale, selon le guide de la BSG [Snook *et al.*, 2021].

Par ailleurs, comme précisé précédemment et rappelé par l'OMS, certaines conditions peuvent élever la ferritine, soit l'infection, la surcharge en fer, les maladies chroniques et maladies hépatiques, l'obésité, l'inflammation active, le cancer ainsi que quelques rares conditions hématologiques [WHO, 2020]. La recherche de celles-ci lors de l'appréciation de la condition de santé permet de mieux interpréter le résultat de laboratoire.

Le guide de Lim et ses collaborateurs [2019] mentionne que certains facteurs qui augmentent la sévérité de la réaction allergique devraient être évalués afin de prendre les précautions nécessaires pour les personnes jugées à haut risque de réaction. Ces facteurs, qui ne sont pas spécifiques au fer parentéral, sont le fardeau psychologique (p. ex. anxiété), la mastocytose, le fait d'être un homme et l'âge avancé.

### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Parmi les OIPI consultées, quelques-unes précisent de s'informer auprès du patient de l'impossibilité d'utiliser la voie orale. Certaines mentionnent aussi de vérifier les facteurs de risque de présenter des effets indésirables.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, les éléments à rechercher qui concernent l'histoire de santé sont ceux qui permettent de vérifier si la personne présente une condition pouvant nécessiter l'administration de fer IV ou encore une précaution relative à l'usage de ce médicament, comme une infection active, la grossesse ou l'allaitement – voir la section « Information générale visant le traitement pharmacologique ».

#### **INFORMATION CLINIQUE RETENUE – HISTOIRE DE SANTÉ**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Lors de l'appréciation de la condition de santé, il est important de se renseigner sur la présence des conditions suivantes concernant l'histoire de santé :

- Cancer
- Chirurgie prévue ou césarienne élective à risque d'hémorragie élevé – placenta prævia, troubles du spectre du placenta accreta, myomes utérins de taille importante
- Contre-indications à l'usage de l'une ou l'autre des préparations de fer IV
- Gavage en continu
- Grossesse (antécédent récent, planification ou trimestre) ou allaitement
- Infection active
- Inflammation chronique ou subaigüe
- Insuffisance rénale chronique (y compris hémodialyse chronique)
- Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection inférieure ou égale à 40 % et de classe NYHA supérieure ou égale à II

- Intervention électorive prévue, à haut risque de saignement
- Jéjunostomie
- Maladie inflammatoire intestinale
- Nutrition parentérale
- Pertes sanguines en continu
- Syndrome de malabsorption

### 3.2.2.3 Histoire médicamenteuse

#### Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés

Parmi les documents retenus, un seul mentionne qu'une histoire médicamenteuse complète devrait être effectuée avec l'aide de la personne [Bohlius *et al.*, 2019]. D'autres documents spécifient des éléments qu'il est important de rechercher dans l'histoire médicamenteuse. Parmi ceux-ci, les antécédents de réaction allergique au fer IV et les autres allergies médicamenteuses devraient être documentés [Lim *et al.*, 2019; Barni *et al.*, 2017]. Les documents retenus spécifient aussi différents médicaments qui peuvent contribuer à l'anémie ou à la carence martiale, soit ceux qui diminuent l'acidité gastrique ou lient le fer (p. ex. antiacides, inhibiteurs de la pompe à protons [IPP]) [Snook *et al.*, 2021; BC Guidelines, 2019], l'usage chronique ou de hautes doses de salicylates ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui peuvent augmenter les pertes gastrointestinales [Snook *et al.*, 2021; TOP, 2018], les antiplaquettaires et les anticoagulants, particulièrement si combinés [Muñoz *et al.*, 2018; Ezekowitz *et al.*, 2017], les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II [Mikhail *et al.*, 2017], l'azathioprine, le 6-mercaptopurine, la sulfasalazine, le méthotrexate, les anti-TNFalpha [Hou *et al.*, 2017], les agents de chimiothérapie, effet qui peut s'accumuler avec les cycles [NCCN, 2021], les thérapies ciblées [Barni *et al.*, 2017] de même que la radiothérapie [NCCN, 2021], les immunosuppresseurs tels que le mycophénolate, l'azathioprine, les inhibiteurs de la calcineurine (p. ex. le tacrolimus) [Mikhail *et al.*, 2017], le triméthoprim-sulfaméthoxazole de même que le ganciclovir chez les personnes qui ont eu une transplantation rénale [Mikhail *et al.*, 2017]. De plus, un guide spécifie que les bêtabloquants ainsi que les IECA peuvent augmenter la sévérité des réactions allergiques en général [Lim *et al.*, 2019]. Enfin, dans le cas de la prise de chimiothérapie cardiotoxique, un des GPC spécifie que le fer IV doit être donné avant ou après (pas le même jour) que l'administration de la chimiothérapie ou à la fin d'un cycle de traitement [Aapro *et al.*, 2018].

#### Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux

Parmi les OIPI consultées, quelques-unes précisent de s'informer auprès du patient à propos d'une intolérance ou de l'inefficacité du fer administré par voie orale.

## Perspective des parties prenantes

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, il est pertinent de se renseigner sur les antécédents de réaction indésirable ou d'allergie médicamenteuse au fer IV afin, d'une part, d'être en mesure de choisir une préparation de fer IV appropriée pour la personne et, d'autre part, d'adapter les modalités d'administration au besoin – voir la section « Modalités d'usage des préparations de fer intraveineux ». La prise concomitante de fer par voie orale doit aussi être recherchée, puisque la prise de celui-ci est généralement interrompue lorsque le fer IV commence. La majorité des cliniciens étaient d'avis que les IECA et les bêtabloquants peuvent augmenter la sévérité d'une éventuelle réaction allergique au fer IV, bien que certains aient souligné qu'il ne s'agissait pas d'un problème cliniquement significatif, d'autant plus que les réactions au fer sont assez rares. Les bêtabloquants interféreraient aussi avec le traitement à l'épinéphrine en cas d'anaphylaxie.

### INFORMATION CLINIQUE RETENUE – HISTOIRE MÉDICAMENTEUSE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Lors de l'appréciation de la condition de santé, il est important de se renseigner sur la présence des conditions suivantes concernant l'histoire médicamenteuse :

- Antécédent de réaction indésirable ou d'allergie médicamenteuse au fer IV
- Prise concomitante de fer par voie orale
- Bêtabloquants – peuvent augmenter la sévérité d'une réaction allergique et interférer avec le traitement à l'épinéphrine
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : peuvent augmenter la sévérité d'une réaction allergique

Plusieurs médicaments ou traitements peuvent contribuer à l'anémie ou à la carence martiale, notamment :

- Antiacides, inhibiteurs de la pompe à protons
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiplaquettaires et anticoagulants
- Azathioprine, 6-mercaptopurine, sulfasalazine, méthotrexate, anti-TNFalpha
- IECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II
- Chimiothérapie, thérapies ciblées et radiothérapie
- Immunosuppresseurs tel que mycophénolate, inhibiteurs de la calcineurine (p. ex. le tacrolimus)
- Anti-infectieux : triméthoprime-sulfaméthoxazole, ganciclovir

#### 3.2.2.4 Habitudes de vie

##### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Parmi les documents retenus, cinq soulignent l'importance de la nutrition ou d'une diète suffisamment riche en fer [Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Bohlius *et al.*, 2019; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018]. Trois documents mentionnent de s'enquérir des dons de sang faits par la personne [Snook *et al.*, 2021; BC Guidelines, 2019; TOP, 2018]. Les deux LDC canadiennes mentionnent à cet égard que les dons de sang réguliers peuvent contribuer à l'anémie ou à la carence martiale, surtout chez les femmes qui donnent plus de deux fois par année et les hommes qui donnent plus de trois ou quatre fois l'an [BC Guidelines, 2019; TOP, 2018]. L'exercice physique est aussi mentionné dans deux documents [BC Guidelines, 2019; Lim *et al.*, 2019]; s'il est vigoureux, il peut augmenter la sévérité d'une éventuelle réaction allergique [Lim *et al.*, 2019].

##### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Aucune information concernant les habitudes de vie à documenter avant la prescription de fer IV n'est mentionnée dans les documents repérés.

##### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, aucun élément lié aux habitudes de vie n'est généralement documenté dans le cadre de l'appréciation de la condition de santé précédant la prise de décision de prescrire du fer IV.

##### **INFORMATION CLINIQUE RETENUE – HABITUDES DE VIE**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Lors de l'appréciation de la condition de santé précédant la décision de prescrire du fer IV, aucun élément n'est généralement documenté concernant les habitudes de vie de la personne.

#### 3.2.2.5 Examen physique

##### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Parmi les documents retenus, seul celui de la NCCN spécifie des examens physiques à réaliser lors de l'évaluation de l'anémie. Selon ce guide, il faut rechercher la présence d'ictère, d'augmentation splénique, de symptômes neurologiques, de sang dans les selles, de pétéchies et de murmure cardiaque [NCCN, 2021]. Dans un contexte plus large, plusieurs autres guides mentionnent certains examens à faire lors d'investigations sur les causes possibles de l'anémie ou de la carence martiale.



## **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Aucune information concernant les examens physiques à faire avant la prescription de fer IV n'est mentionnée dans les documents repérés.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, il est important de documenter le poids de la personne au moment de la décision de prescrire du fer IV, pour des raisons liées à la dose et aux précautions à prendre dans le cas des personnes de faibles poids – voir la section « Information générale visant le traitement pharmacologique ».

#### **INFORMATION CLINIQUE RETENUE – EXAMEN PHYSIQUE**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Lors de l'appréciation de la condition de santé, il est important de se renseigner sur le poids de la personne.

### **3.2.3 Analyses de laboratoire**

#### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Parmi les documents retenus, la majorité mentionne la ferritine comme test diagnostique de choix pour déceler la carence martiale afin d'en évaluer les réserves [ACOG, 2021; Quilliot *et al.*, 2021; Snook *et al.*, 2021; Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Bohlius *et al.*, 2019; Elli *et al.*, 2019; Hallet *et al.*, 2019; Apro *et al.*, 2018; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018; Barni *et al.*, 2017; Ezekowitz *et al.*, 2017; Forbes *et al.*, 2017; Hou *et al.*, 2017; Mikhail *et al.*, 2017; SSGO, 2017]. Plusieurs guides recommandent de surveiller la PCR afin de rechercher un processus inflammatoire [Snook *et al.*, 2021; WHO, 2020; BC Guidelines, 2019]; Apro *et al.* [2018]; [Barni *et al.*, 2017; Forbes *et al.*, 2017; Hou *et al.*, 2017; Mikhail *et al.*, 2017], ainsi que la condition clinique de la personne [Snook *et al.*, 2021; WHO, 2020], la vitesse de sédimentation [NCCN, 2021; Hou *et al.*, 2017], la calprotectine [Hou *et al.*, 2017] et l'alpha-1 glycoprotéine acide [WHO, 2020]. Un autre guide mentionne de procéder à une endoscopie ou une radioscopie pour rechercher l'inflammation [Hou *et al.*, 2017].

La FSC doit être surveillée selon plusieurs documents retenus [NCCN, 2021; Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Hallet *et al.*, 2019; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018; Barni *et al.*, 2017; Hou *et al.*, 2017; Mikhail *et al.*, 2017]. Elle permet, entre autres, de vérifier l'hémoglobine nécessaire pour diagnostiquer l'anémie et d'évaluer sa sévérité [NCCN, 2021; Quilliot *et al.*, 2021; Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Elli *et al.*, 2019; Apro *et al.*, 2018; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018; Mikhail *et al.*, 2017; SSGO, 2017]. D'autres éléments inclus dans la FSC et qui sont pertinents selon les documents retenus sont le volume globulaire moyen (VGM) [BC Guidelines, 2019; Elli *et al.*, 2019; Apro *et*

*al.*, 2018; TOP, 2018; Mikhail *et al.*, 2017], la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine [BC Guidelines, 2019; Elli *et al.*, 2019; Aapro *et al.*, 2018; Mikhail *et al.*, 2017], le décompte des globules blancs ainsi que le différentiel et la numération des plaquettes [Mikhail *et al.*, 2017].

D'autres tests sont aussi mentionnés dans les documents retenus, soit : le fer sérique à jeun [ACOG, 2021; Snook *et al.*, 2021; BC Guidelines, 2019; Elli *et al.*, 2019; Aapro *et al.*, 2018; Ezekowitz *et al.*, 2017], la transferrine [Elli *et al.*, 2019], la TSAT et la capacité totale de fixation en fer de la transferrine (TIBC) [ACOG, 2021; NCCN, 2021; Quilliot *et al.*, 2021; Snook *et al.*, 2021; BC Guidelines, 2019; Bohlius *et al.*, 2019; Elli *et al.*, 2019; Hallet *et al.*, 2019; Aapro *et al.*, 2018; Barni *et al.*, 2017; Ezekowitz *et al.*, 2017; Forbes *et al.*, 2017], le pourcentage de globules rouges hypochromes [Snook *et al.*, 2021; Aapro *et al.*, 2018; Mikhail *et al.*, 2017] et un frottis de sang périphérique [NCCN, 2021; Bohlius *et al.*, 2019; Ezekowitz *et al.*, 2017] afin d'évaluer la morphologie des globules rouges.

L'analyse des réticulocytes (globules rouges immatures), mentionnée par plusieurs documents, est un marqueur de la production de globules rouges et peut renseigner sur les causes sous-jacentes de l'anémie [NCCN, 2021; Bohlius *et al.*, 2019; Elli *et al.*, 2019; Barni *et al.*, 2017; Ezekowitz *et al.*, 2017; Mikhail *et al.*, 2017]. Certains tests qui pourraient améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic de carence martiale, dont l'utilité clinique reste à démontrer, sont aussi mentionnés dans quelques guides, soit le récepteur soluble de la transferrine [Snook *et al.*, 2021; WHO, 2020; Ezekowitz *et al.*, 2017], l'hepcidine et l'hémoglobine réticulocytaire [Aapro *et al.*, 2018; Barni *et al.*, 2017; Ezekowitz *et al.*, 2017; Mikhail *et al.*, 2017].

D'autres investigations sont mentionnées telles que la biopsie ou l'aspiration de la moelle osseuse [Aapro *et al.*, 2018; Barni *et al.*, 2017; Ezekowitz *et al.*, 2017], puisque l'examen des réserves en fer de la moelle osseuse est encore considéré comme un standard selon ces guides. La BSG spécifie toutefois que cette investigation est invasive et que son analyse est souvent subjective [Snook *et al.*, 2021]. Enfin, une biopsie hépatique est aussi spécifiée par l'OMS pour rapporter une surcharge en fer [WHO, 2020].

Selon les documents retenus, la ferritine devrait être contrôlée dans un délai variant entre deux et six semaines après la fin du traitement au fer IV [NCCN, 2021; TOP, 2018; SSGO, 2017] et l'Hb, entre deux à quatre semaines [NCCN, 2021; Snook *et al.*, 2021; BC Guidelines, 2019; TOP, 2018; Hou *et al.*, 2017; Mikhail *et al.*, 2017].

## **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Selon les OIPI du réseau qui ont été consultées, les différentes analyses de laboratoire qui peuvent être effectuées sont la FSC (y compris l'hématocrite et l'hémoglobine) et le profil martial : fer sérique, transferrine, saturation de la transferrine, capacité de liaison totale fer et ferritine.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, la FSC, la ferritine et la saturation de la transferrine sont considérées comme étant les principales analyses de laboratoire qui peuvent être utilisées initialement et lors du suivi d'une carence martiale avec ou sans anémie, si celles-ci ont été effectuées dans le mois précédant la première administration de fer IV. Selon les populations, plusieurs algorithmes et lignes directrices sont basés sur un suivi effectué avec la ferritine et la TSAT. Il a toutefois été précisé que ce sont des marqueurs imparfaits, bien qu'ils soient les seuls et les meilleurs disponibles pour l'instant. Selon les consultations menées, la TIBC est aussi pertinente pour l'évaluation d'un état ferriprive ou inflammatoire ou encore pour différencier les deux, mais la TSAT est l'indice le plus utile, avec la ferritine, pour évaluer les réserves en fer. Dans certaines régions, des laboratoires utilisent exclusivement la TSAT, d'autres seulement sous forme de TIBC. Toutefois, la majorité des cliniciens consultés utilisent la TSAT au lieu de la TIBC pour guider la thérapie en fer. Il a aussi été rapporté que des professionnels de la santé estiment souvent que les fers sériques bas sont des indices de déficit en fer, ce qui n'est pas le cas puisque le fer sérique est un mauvais marqueur des réserves martiales.

Lorsqu'ils ont été questionnés sur la pertinence clinique d'autres analyses de laboratoire retrouvées dans les guides de pratique clinique, les médecins spécialistes en hématologie consultés ont expliqué qu'elles étaient généralement utilisées par des médecins spécialistes pour une évaluation hématologique lorsque des investigations plus poussées sont requises en présence, par exemple, d'une anémie inexplicée. Il a été souligné que l'hepcidine pourrait être utile pour différencier l'état ferriprive de l'inflammation ou pour les cas de déficience fonctionnelle, mais que ce test n'est pas encore utilisé largement au Québec. L'utilité de l'analyse des réticulocytes pour l'évaluation de l'anémie a aussi été nommée, bien qu'elle relève plutôt d'une évaluation par des spécialistes en hématologie ou en médecine interne et ne soit généralement pas utilisée pour le suivi de la réponse au fer IV, sauf lorsque des évaluations plus poussées sont nécessaires. Si la ferritine et la TSAT augmentent à la suite du traitement, mais que l'Hb n'augmente pas, l'analyse des réticulocytes peut aider à se renseigner sur la cause. Par contre, il s'agit là plutôt d'une évaluation hématologique ou de médecine interne.

Il a également été évoqué que le récepteur soluble de la transferrine, lequel devrait permettre de détecter une carence martiale, n'est pas un test utilisé en pratique pour évaluer ou suivre une carence martiale ou une anémie ferriprive, son utilité clinique n'ayant pas encore été démontrée.

En ce qui a trait au moment adéquat pour suivre ces analyses de laboratoire, les parties prenantes interrogées ont mentionné que, si la moelle osseuse est normale, le pic de réticulocytose survient de 7 à 10 jours après le traitement au fer IV. Il serait donc techniquement possible de voir un effet après 2 à 3 semaines. Avec le fer unidose, la réponse au traitement est possiblement plus rapide. Certains ont aussi mentionné qu'une réponse partielle peut être observée après 4 à 6 semaines, mais que la réponse complète survient après 12 semaines. Par ailleurs, il a été souligné qu'en néphrologie, puisque la moelle osseuse des personnes atteintes d'une IRC est possiblement moins fonctionnelle, celles-ci ne répondent pas très vite au traitement au fer IV qu'elles prennent ou non des EPO. Pour observer une réponse clinique significative en néphrologie, le suivi après 2 semaines n'est pas suffisant. Ainsi, chez les personnes atteintes d'IRC, un suivi après 4 à 6 semaines est adéquat pour évaluer la réponse. Par ailleurs, les personnes suivies en oncologie ont généralement des analyses rapprochées de la FSC en lien avec la chimiothérapie reçue, souvent tous les 8 à 15 jours. Il a été rappelé l'importance de ne pas repousser le suivi trop loin afin de réévaluer la personne en présence, par exemple, d'un saignement actif. Selon la perspective des cliniciens consultés, il est donc jugé qu'un délai de 4 à 6 semaines est généralement adéquat pour faire le suivi des analyses de laboratoire, tout en permettant davantage de latitude. Ce suivi devrait être fait lorsque le traitement est complété, c'est-à-dire lorsque toutes les doses de fer IV ont été administrées. Néanmoins, selon le jugement du clinicien, certaines situations aiguës ou sévères pourraient requérir un suivi plus rapproché, par exemple en présence d'une hémorragie digestive, d'anémie ou de carence en fer sévère.

### **RECOMMANDATIONS CLINIQUES – ANALYSES DE LABORATOIRE RELATIVES À L'ADMINISTRATION DU FER IV**

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Les analyses de laboratoire qui **devraient être** demandées en lien avec le traitement au fer IV en cours sont les suivantes :

- La formule sanguine complète;
- La ferritine;
- La saturation de la transferrine.

Un suivi des analyses de laboratoire **devrait être considéré** 4 à 6 semaines après la complétion du traitement au fer IV. Le suivi pourrait être plus rapproché dans certaines conditions aiguës ou sévères.

### 3.2.4 Conduite thérapeutique

#### 3.2.4.1 Objectifs de traitement

##### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Selon les documents retenus, l'objectif du traitement est de refaire les réserves en fer [Snook *et al.*, 2021; BC Guidelines, 2019; TOP, 2018; Forbes *et al.*, 2017], de normaliser et de maintenir l'hémoglobine [NCCN, 2021; Snook *et al.*, 2021; BC Guidelines, 2019; Bohlius *et al.*, 2019; TOP, 2018; Forbes *et al.*, 2017; Mikhail *et al.*, 2017], la ferritine [BC Guidelines, 2019] et les indices de globules rouges [TOP, 2018]. La réduction ou la résolution des symptômes de l'anémie, surtout la fatigue et l'amélioration de la qualité de vie, sont d'autres objectifs mentionnés dans quelques guides [Snook *et al.*, 2021; Apro *et al.*, 2018]. Plusieurs documents spécifient qu'un des objectifs du traitement est de diminuer la nécessité en matière de transfusions [NCCN, 2021; Bohlius *et al.*, 2019; Apro *et al.*, 2018; Barni *et al.*, 2017; SSGO, 2017]. Les autres objectifs sont d'optimiser le traitement de l'anémie en réduisant la toxicité potentielle [Apro *et al.*, 2018; Mikhail *et al.*, 2017], de diminuer les doses d'EPO requises pour maintenir une hémoglobine cible chez les patients qui reçoivent ce traitement aux hormones [Forbes *et al.*, 2017] ou d'en maximiser la réponse [NCCN, 2021; Bohlius *et al.*, 2019; Forbes *et al.*, 2017]. Chez les patients qui ne prennent pas d'EPO, le traitement par le fer IV devrait maximiser l'hémoglobine et diminuer le besoin en EPO [Barni *et al.*, 2017; Forbes *et al.*, 2017]. Enfin, le traitement devrait optimiser la situation préopératoire par des réserves ferriques et taux d'hémoglobine suffisants en vue d'interventions électives [SSGO, 2017].

En ce qui concerne les cibles, celles-ci sont variables selon deux documents retenus [NCCN, 2021; TOP, 2018]. Très peu de documents ont indiqué des cibles précises de traitement de la carence martiale ou de l'anémie. Les LDC de la Colombie-Britannique mentionnent une ferritine supérieure à 100 mcg/L comme cible pour la population générale. Un des guides sur l'IRC définit la réplétion en fer comme une ferritine supérieure à 100 mcg/L et une TSAT supérieure à 20 % [Mikhail *et al.*, 2017]. Pour l'anémie, chez les personnes atteintes d'IRC traitées avec des EPO, un guide suggère une cible d'hémoglobine entre 100 et 120 g/L, alors que, selon ce même guide, aucune cible d'Hb ne s'applique si la personne n'est pas traitée par des EPO [Mikhail *et al.*, 2017].

##### **Information tirée des outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Aucune information concernant les objectifs et cibles de traitement n'est mentionnée dans les OIPI ou les protocoles du réseau repérés.

##### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, il est difficile de statuer sur des cibles de traitement vu le large éventail de populations pour lesquelles le fer IV est indiqué. Questionnés sur la pertinence de déterminer une cible pour le suivi de l'efficacité du traitement, les médecins spécialistes consultés disent craindre une hausse du nombre de

consultations en hématologie si cette cible n'est pas atteinte. Selon eux, il est plus important de tenir compte du tableau clinique global que d'une valeur cible pour apprécier les bienfaits potentiels du traitement. Néanmoins, il y a des repères généraux à connaître comme une ferritine supérieure à 100 mcg/L et une TSAT supérieure à 20 %, lesquelles sont jugées pertinentes pour avoir une idée globale de l'efficacité du traitement. Pour les conditions particulières où les objectifs de réplétion martiale varient, il est important de se référer aux lignes directrices propres à celles-ci. Enfin, certains soulignent aussi qu'un traitement au fer IV ne vise pas nécessairement à normaliser les taux d'hémoglobine.

#### **INFORMATION CLINIQUE RETENUE – OBJECTIFS DU TRAITEMENT**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

- Un traitement au fer IV ne vise pas nécessairement à normaliser les taux d'hémoglobine.
- Pour la population générale, une ferritine supérieure à 100 mcg/L et une saturation de la transferrine supérieure à 20 % constituent des repères de l'efficacité du traitement d'une carence martiale.
- Pour les personnes atteintes de conditions particulières, se référer aux lignes directrices propres à ces conditions pour connaître les cibles de traitement.

#### **3.2.4.2 Choix d'une préparation de fer IV**

À l'heure actuelle, trois formulations de fer IV sont disponibles au Canada et inscrites sur la *Liste des médicaments* couverts par le RPAM, soit le fer-saccharose, le complexe de gluconate ferrique et le dérisomaltose ferrique.

#### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

En ce qui concerne le choix d'une formulation de fer IV, certains documents retenus soulignent l'importance de tenir compte de la disponibilité d'un accès veineux, des préférences de la personne, de sa famille ou de ses soignants, des comorbidités, des coûts de l'administration et des soins infirmiers ainsi que des ressources de réanimation disponibles [Bohlius *et al.*, 2019; Mikhail *et al.*, 2017]. Même si les différentes préparations de fer IV apparaissent équivalentes en matière d'innocuité et de réponse hématologique au terme du traitement [Snook *et al.*, 2021], certains guides privilégient l'utilisation de formulations IV qui permettent une courte durée de perfusion [Barni *et al.*, 2017] et l'administration de hautes doses (1000 mg et plus) [Snook *et al.*, 2021; Aapro *et al.*, 2018; Barni *et al.*, 2017] compte tenu de leurs avantages du point de vue pratique pour les usagers ainsi que pour les professionnels de la santé qui administrent le fer IV.

Un des guides portant sur l'IRC mentionne de considérer le fer IV à haute dose et faible fréquence (soit un maximum de 2 infusions de 500 mg chacune) comme traitement de choix pour les personnes qui ne sont pas dialysées en centre de dialyse. Chez les patients qui reçoivent l'hémodialyse en centre de dialyse, par contre, de faibles doses à haute fréquence (soit plus de 2 infusions de 100 à 200 mg de fer chacune) pourraient être plus appropriées [Mikhail *et al.*, 2017].

### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Aucune information concernant le choix d'une préparation de fer IV n'est mentionnée dans les OIPI ou dans les protocoles du réseau repérés.

### **Perspective des parties prenantes**

En ce qui concerne le choix de formulation de fer parentéral, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'en intrahospitalier l'une ou l'autre des préparations peut être utilisée. Cela est aussi vrai pour les personnes dialysées en établissement de santé ou en centre de dialyse (et non à domicile), puisque ces personnes doivent se déplacer généralement trois fois par semaine pour recevoir leur traitement. Pour les autres populations en ambulatoire, les cliniciens consultés ont mentionné que rien ne remplace le fer IV unidose. En effet, avec les autres formulations, plusieurs déplacements de l'utilisateur sont nécessaires pour recevoir le traitement complet. De plus, en contexte préopératoire, l'érythropoïèse débute 2 à 3 semaines après la dose, ce qui permet de faire monter le taux d'Hb. En néphrologie, chez les personnes qui ne sont pas hémodialysées, le fer unidose peut aussi être avantageux du point de vue de la préservation du capital veineux, puisqu'il évite plusieurs ponctions veineuses et permet de conserver la possibilité d'avoir une future fistule artérioveineuse pour la dialyse. Il a été mentionné que les néphrologues favorisent très souvent l'unidose en ambulatoire. Les membres du comité consultatif ont aussi mentionné l'analyse faite par l'INESSS en 2018 lors de l'évaluation du Monoferric<sup>MD</sup> pour son ajout aux listes de médicaments pour le traitement de l'anémie ferriprive [INESSS, 2018]. Les membres ont alors souligné le fait que, lorsque l'ensemble des coûts est examiné (autres que celui du médicament), tels que les ressources organisationnelles et les tubulures nécessaires à l'administration, le fer unidose peut être avantageux.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CHOIX D'UNE PRÉPARATION DE FER IV

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

En intrahospitalier, en CHSLD ou en centre de dialyse, l'une ou l'autre des formulations de fer IV **peut être** utilisée chez les personnes dont la condition de santé requiert un tel traitement.

Chez les personnes qui reçoivent du fer IV en ambulatoire, le fer IV unidose **pourrait être** avantageux, **sauf** chez celles qui sont hémodialysées de façon chronique et pour lesquelles le fer IV unidose ne présente pas d'avantage par rapport aux autres formulations.

### 3.2.4.3 Information générale visant le traitement pharmacologique

Cette section présente l'information générale (contre-indications, précautions, effets indésirables, interactions, modalités d'usage) concernant les trois formulations de fer IV actuellement inscrites à la *Liste des médicaments*.

#### Contre-indications et précautions communes à toutes les préparations de fer IV

##### Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés

Parmi les documents retenus, cinq spécifient des conditions dans lesquelles le fer IV ne devrait pas être administré, soit en cas d'antécédent d'anaphylaxie ou de réaction grave au fer parentéral [Pavord *et al.*, 2020], au premier trimestre d'une grossesse [ACOG, 2021; Pavord *et al.*, 2020], s'il n'y a pas de carence de fer [NCCN, 2021] ou lorsque la carence martiale n'a pas été confirmée dans le cas d'une anémie microcytaire [BC Guidelines, 2019], car un VGM bas avec une ferritine normale peut indiquer une hémoglobinopathie telle que la thalassémie. Le fer peut être délétère à long terme lorsqu'il est administré à des personnes atteintes d'une telle condition [BC Guidelines, 2019]. De même, en post-partum, 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) [SSGO, 2017]. De plus, plusieurs guides spécifient de ne pas administrer le fer IV en présence d'une infection active [NCCN, 2021; Apro *et al.*, 2018; Muñoz *et al.*, 2018; Mikhail *et al.*, 2017] ou de bactériémie active ou chronique [Snook *et al.*, 2021; Pavord *et al.*, 2020] en raison des possibilités que le fer IV entraîne de l'inflammation et une croissance bactérienne, bien que les données soient conflictuelles à ce sujet [NCCN, 2021]. Le guide de la BSG mentionne toutefois que la présence d'une infection (à l'exception d'une bactériémie) ne devrait pas être considérée comme une contre-indication à l'utilisation du fer IV si l'analyse des risques et bénéfices penche en faveur du traitement de l'anémie [Snook *et al.*, 2021]. Selon certains guides, le fer IV ne devrait pas être administré en cas de



maladie hépatique décompensée [Pavord *et al.*, 2020], en combinaison avec le fer pris par voie orale [Muñoz *et al.*, 2018] et s'il y a une surcharge en fer [NCCN, 2021].

### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Les contre-indications ou précautions repérées dans les OIPI du réseau sont principalement les réactions allergiques au fer parentéral, la surcharge en fer (ferritine supérieure à 500 mcg/L), la cirrhose décompensée ou hépatite évolutive, la présence d'une infection active ou la prise d'antibiotiques, l'hémochromatose ou l'hémosidérose connue, la grossesse et l'allaitement ainsi que l'instabilité hémodynamique. Quelques OIPI spécifient que l'utilisateur doit avoir un poids minimal se situant entre 35 et 45 kg.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, un antécédent de réaction anaphylactique à une préparation de fer parentéral ne constitue pas une contre-indication à tenter une autre préparation de fer. De plus, certaines anciennes préparations de fer (entre autres le fer dextran) contenaient des sucres différents ou encore le ferumoxytol donné par injection IV rapide, qui causaient beaucoup plus de cas d'anaphylaxie. Ces préparations de fer IV ne sont plus utilisées actuellement. C'est pourquoi les cliniciens consultés ne s'empêcheraient pas de donner du dérisomaltose ferrique ou du fer-saccharose, par exemple, à une personne qui a présenté une réaction au fer dextran il y a plusieurs années. Néanmoins, ils sont vigilants et s'assurent de ne pas redonner le même fer auquel la personne a eu une réaction anaphylactique par le passé.

Il a été souligné que, si une réaction anaphylactique se produit en CLSC, ce n'est pas une contre-indication à essayer un autre fer IV, mais plutôt l'indication d'une précaution à prendre. Dans certains établissements, si le personnel n'est pas à l'aise pour essayer un nouveau fer IV, une consultation avec un allergologue est demandée. Par ailleurs, d'autres centres préféreraient tenter d'administrer le nouveau fer en établissement (p. ex. en médecine de jour) puis le poursuivre en ambulatoire s'il n'y a pas de réaction à la première administration.

En ce qui concerne l'utilisation du fer au premier trimestre de grossesse, certains experts en médecine materno-fœtale du CHU Sainte-Justine consultés ont mentionné l'absence de données publiées sur l'utilisation du fer IV à ce stade de la grossesse ou durant l'organogenèse. Plusieurs études rapportent l'utilisation du fer-saccharose aux deuxième et troisième trimestres, mais ces études évaluaient généralement l'efficacité ou l'utilisation du fer sans décrire spécifiquement les effets fœtaux ou néonataux. Il ne semble toutefois pas y avoir d'éléments inquiétants notifiés à ce jour, sauf les effets indésirables dus à une réaction allergique grave, qui ne seraient par ailleurs pas plus fréquents dans ce groupe que dans la population générale. Ce risque est donc à contrebalancer avec ceux d'une anémie ferriprive non traitée durant une grossesse. Il a été souligné que certaines femmes qui présentaient des conditions cliniques nécessitant déjà du fer IV avant de devenir enceintes pourraient, dans certaines situations, poursuivre la prise de fer parentéral durant la grossesse. Il est aussi mentionné qu'une

certaine réserve persiste chez les cliniciens quant à l'administration du fer IV au premier trimestre de la grossesse. L'utilisation au premier trimestre serait toutefois assez limitée, de l'avis de certains, d'autant plus que la première visite médicale des femmes enceintes chez le médecin qui prend en charge leur grossesse est souvent faite entre 9 et 12 semaines, alors que le premier trimestre tire à sa fin. Il est par ailleurs souligné que les données sur l'allaitement semblent rassurantes et que les indications de donner du fer IV sont plus fréquentes.

Les cliniciens consultés reconnaissent que l'administration du fer IV pendant une infection active comporte un risque théorique *in vitro* (en lien, notamment, avec des cellules immunitaires innées, le stress oxydatif et une compétition hôte-agent pathogène pour le fer), mais il n'est pas facile, selon eux, de déterminer à quel point cela se traduit cliniquement. Il a aussi été mentionné qu'en néphrologie il existe beaucoup de données (revues systématiques avec et sans méta-analyse) sur l'administration de fer IV pendant un état infectieux chez la clientèle dialysée, et les résultats montrent l'absence d'effets défavorables concernant la mortalité, la durée de l'hospitalisation et les complications. Selon certains cliniciens, l'important est de peser le pour et le contre de l'administration du fer IV pendant une infection active, et ils soulignent qu'il pourrait être considéré de différer l'administration du fer IV si les besoins ne sont pas urgents. À l'unanimité, les cliniciens consultés étaient d'accord sur le fait qu'un état infectieux, en soi, n'est pas une contre-indication absolue à l'administration du fer IV. Il a aussi été mentionné qu'en ambulatoire, les prises de sang sont faites une à deux semaines avant de rencontrer le spécialiste ou le médecin qui diagnostique l'anémie ou la carence. Ainsi, cela peut prendre de deux à trois semaines avant d'avoir un rendez-vous au CLSC. Puisque l'état du patient peut évoluer avec le temps, il est possible qu'il se présente avec de la fièvre ou qu'il prenne des antibiotiques le jour prévu pour l'administration du fer IV. Dans un tel cas, bien qu'il ne s'agisse pas d'une contre-indication, les infirmières devraient communiquer avec le prescripteur si la fièvre ou la prise d'antibiotiques est récente et en deçà de 48 heures, ou s'il y a une dégradation de l'état général associée à un processus infectieux, et ce, afin de vérifier la pertinence de différer ou non l'administration du fer.

Les cliniciens consultés ont mentionné que, bien que les personnes de faible poids soient possiblement plus à risque de présenter des réactions de Fishbane, il s'agit plutôt d'une précaution que d'une contre-indication à l'utilisation du fer IV. Il peut alors être judicieux de considérer une dose plus faible et une vitesse d'administration plus lente chez ces personnes.

En ce qui concerne l'administration à domicile, les cliniciens consultés jugent qu'il ne s'agit pas d'une contre-indication à administrer du fer IV. Les conditions de l'administration sécuritaire du fer IV devraient être respectées, et ce, peu importe le milieu. Dans certains milieux, avec la précarité des ressources, il est difficile d'assurer la surveillance lors de l'administration, qui peut parfois prendre quelques heures. Cela peut aussi être problématique en CLSC, puisque l'infirmière est parfois seule et s'occupe d'autres personnes en même temps. De plus, dans certaines régions, il peut être complexe pour les personnes de se rendre aux lieux où sont donnés les services courants (CLSC) pour recevoir leur dose de fer IV. Dans l'optique où les soins à domicile

tendent à être davantage développés pour éviter notamment les hospitalisations, il est probable, selon les cliniciens consultés, que l'administration de fer IV à domicile se produira de plus en plus dans le futur.

### **RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS GÉNÉRALES À L'UTILISATION DU FER IV**

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Le fer IV **ne devrait pas** être administré à une personne qui présente des contre-indications médicamenteuses à l'utilisation de toutes les formulations de fer parentéral. Cependant, un antécédent de réaction anaphylactique n'est pas une contre-indication à l'utilisation du fer IV, mais seulement à l'utilisation de ce même médicament.

Le fer IV **pourrait être considéré** dans les situations suivantes :

- Une réaction anaphylactique passée n'est pas une contre-indication à l'application du protocole, mais seulement à l'utilisation du même médicament qui a provoqué la réaction.
- Bien que peu de données soient disponibles sur l'utilisation du fer IV en cas de grossesse (particulièrement au premier trimestre) ou d'allaitement, ces conditions ne constituent pas une contre-indication à l'application du protocole. Le fer IV devrait toutefois être utilisé seulement après avoir soupesé les risques et les bénéfices.
- Bien qu'un état infectieux ne constitue pas une contre-indication à l'application du protocole, il pourrait être judicieux d'envisager dans cette situation de suspendre temporairement l'administration du fer IV si les besoins ne sont pas urgents.

Le fer IV **devrait** être administré avec précaution à une personne de faible poids. Une dose plus faible et une vitesse d'administration plus lente peuvent être considérées pour ces personnes.

### **Contre-indications et précautions spécifiques – Complexe de gluconate ferrique**

#### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Aucune information concernant les contre-indications et précautions relatives au complexe de gluconate ferrique n'est mentionnée dans les documents repérés.

### Information tirée des monographies canadiennes

L'information sur le gluconate ferrique provient en grande partie de la monographie canadienne [Sanofi-Aventis Canada, 2019]. Les contre-indications qui y figurent sont les cas d'anémie non liés à une carence martiale, ceux qui présentent des signes de surcharge en fer (hémochromatose, hémolyse chronique), un trouble de l'utilisation du fer tel que l'anémie sidéroblastique et l'anémie liée au plomb. De plus, une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses composants ainsi qu'une réaction allergique grave à un autre fer IV, de même qu'une maladie inflammatoire grave du foie ou du rein constituent les autres contre-indications mentionnées. Les principales précautions indiquées concernent l'utilisation qui devrait être limitée aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse ainsi que pendant l'allaitement, et seulement si les bienfaits surpassent les risques, l'irritation pouvant être causée par l'alcool benzylique contenu dans le produit. On recommande également l'utilisation prudente en gériatrie (dose plus faible).

### Perspective des parties prenantes

En pratique, les cliniciens consultés se fient aux contre-indications et précautions trouvées dans la monographie. Toutefois, selon eux, un antécédent de réaction allergique sévère à une autre préparation de fer IV impose une précaution plutôt qu'une contre-indication à l'utilisation du complexe de gluconate ferrique. Le complexe de gluconate ferrique doit être utilisé avec précaution pendant les trois trimestres de la grossesse et l'allaitement, vu le peu de données disponibles – voir la section « Contre-indications et précautions communes à toutes les préparations de fer IV ».

#### RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS SPÉCIFIQUES (COMPLEXE DE GLUCONATE FERRIQUE)

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Le complexe de gluconate ferrique **ne devrait pas** être utilisé dans les situations suivantes :

- Antécédent de réaction allergique à cette préparation de fer IV
- Anémie non ferriprive (p. ex. anémie hémolytique)
- Surcharge en fer (p. ex. hémochromatose, hémolyse chronique) ou trouble de l'utilisation du fer (p. ex. anémie sidéroblastique, anémie liée au plomb)
- Maladie inflammatoire grave du foie ou du rein

L'administration du complexe de gluconate ferrique **pourrait être considéré** avec précautions dans les situations suivantes :

- Antécédent de réaction allergique sévère à une autre préparation de fer IV
- Personne de faible poids : considérer une dose plus faible et une vitesse d'administration plus lente
- Grossesse et allaitement : peu de données; utiliser seulement si les bienfaits possibles surpassent les risques
- Personnes âgées (65 ans ou plus) : commencer par une dose plus faible
- Contient de l'alcool benzylique : pourrait être irritant

### **Contre-indications et précautions spécifiques – Fer-saccharose**

#### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Aucune information concernant les contre-indications et précautions à propos de l'administration du fer-saccharose n'est mentionnée dans les documents repérés.

#### **Information tirée des monographies canadiennes**

L'information sur le fer-saccharose provient en grande partie de la monographie canadienne [American Regent, 2019]. Les contre-indications qui y figurent sont les cas d'anémie non liés à une carence martiale, ceux qui présentent une surcharge en fer établie ainsi qu'une allergie connue à cette préparation de fer. Les principales précautions mentionnées concernent l'utilisation pendant la grossesse vu le peu de données disponibles (à utiliser seulement si les bienfaits surpassent les risques) ainsi que la prudence pendant l'allaitement. La monographie recommande aussi la prudence lors de l'utilisation chez les personnes de plus de 65 ans, et de commencer par de faibles doses vu la possible diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et les comorbidités présentes dans cette population.

#### **Perspective des parties prenantes**

En pratique, les cliniciens consultés se fient aux contre-indications et précautions trouvées dans la monographie. Le fer-saccharose doit être utilisé avec précaution pendant les trois trimestres de la grossesse et durant l'allaitement, vu le peu de données disponibles – voir la section « Contre-indications et précautions communes à toutes les préparations de fer IV ».

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS SPÉCIFIQUES (FER-SACCHAROSE)

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Le fer-saccharose **ne devrait pas** être utilisé dans les situations suivantes :

- Antécédent de réaction allergique à cette préparation de fer IV
- Anémie non ferriprive (p. ex. anémie hémolytique)
- Surcharge en fer (p. ex. hémochromatose, hémolyse chronique) ou trouble de l'utilisation du fer (p. ex. anémie sidéroblastique, anémie liée au plomb)

L'administration du fer-saccharose **pourrait être considéré** avec précautions, dans les situations suivantes :

- Antécédent de réaction allergique sévère à une autre préparation de fer IV
- Personne de faible poids : considérer une dose plus faible et une vitesse d'administration plus lente.
- Grossesse et allaitement : peu de données; utiliser seulement si les bienfaits possibles surpassent les risques
- Personnes âgées (65 ans ou plus) : commencer par une dose plus faible

### Contre-indications et précautions spécifiques – Dérisonaltose ferrique

#### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Selon un des documents retenus, cette préparation de fer devrait être évitée au premier trimestre de grossesse. Toutefois, lors de l'allaitement, le transfert dans le lait maternel est peu susceptible d'être important [Pavord *et al.*, 2020].

#### **Information tirée des monographies canadiennes**

L'information sur le dérisonaltose ferrique provient en grande partie de la monographie canadienne [Pharmacocosmos, 2021]. Les contre-indications qui y figurent sont les cas d'anémie non liés à une carence martiale, ceux qui présentent des signes de surcharge en fer ou un trouble de l'utilisation du fer comme l'anémie sidéroblastique et l'anémie liée au plomb ainsi qu'une cirrhose décompensée ou hépatite évolutive. De plus, une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants ainsi qu'une réaction allergique grave à un autre fer IV sont d'autres contre-indications mentionnées.

Les principales précautions mentionnées concernent l'utilisation durant la grossesse et l'allaitement, vu le peu de données disponibles pour ces populations. Chez les femmes aptes à procréer, le dérisomaltose ferrique devrait être administré seulement si une méthode de contraception adéquate est employée. De plus, il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez les personnes de plus de 65 ans. La prudence est aussi de mise chez les personnes qui ont un dysfonctionnement hépatique – taux d'alanine aminotransférase ou d'aspartate aminotransférase supérieur à trois fois la limite supérieure de la normale. Cette condition peut être aggravée par une surcharge en fer; la monographie recommande donc une surveillance étroite du bilan martial afin d'éviter une surcharge en fer. Enfin, en présence d'une infection grave aiguë ou chronique, la monographie mentionne de soupeser les risques et bénéfices avant d'administrer ce fer IV, et qu'il ne devrait pas être donné en présence d'une bactériémie.

### **Perspective des parties prenantes**

En pratique, les cliniciens consultés se fient aux contre-indications et précautions mentionnées à la monographie. Toutefois, un antécédent de réaction allergique sévère à une autre préparation de fer IV entraîne une précaution, mais ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation du dérisomaltose ferrique, selon eux. Le dérisomaltose ferrique doit être utilisé avec précaution pendant les trois trimestres de la grossesse et l'allaitement, vu le peu de données disponibles – voir la section « Contre-indications et précautions communes à toutes les préparations de fer IV ». Cette précaution s'applique aussi aux femmes en âge de procréer.

#### **RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS SPÉCIFIQUES (DÉRISOMALTOSE FERRIQUE)**

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Le dérisomaltose ferrique **ne devrait pas** être utilisé dans les situations suivantes :

- Antécédent de réaction allergique à cette préparation de fer IV
- Anémie non ferriprive (p. ex. anémie hémolytique)
- Surcharge en fer (p. ex. hémochromatose, hémolyse chronique) ou trouble de l'utilisation du fer (p. ex. anémie sidéroblastique, anémie liée au plomb)
- Cirrhose décompensée ou hépatite évolutive

Le dérisomaltose ferrique **pourrait être considéré** avec précautions dans les situations suivantes :

- Antécédent de réaction allergique sévère à une autre préparation de fer IV

- Personne de faible poids : considérer une dose plus faible et une vitesse d'administration plus lente
- Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception adéquate : utiliser seulement si les bienfaits possibles surpassent les risques
- Personnes âgées (65 ans ou plus) : surveillance étroite des effets indésirables
- Insuffisance hépatique (ALT ou AST supérieure à 3 fois la limite supérieure normale) : surveillance étroite pour éviter la surcharge en fer

### **Effets indésirables communs à toutes les préparations de fer IV**

#### **Anaphylaxie**

#### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Selon le guide de Lim et ses collaborateurs, l'anaphylaxie et les réactions graves lors de l'administration sont possibles, mais rares, avec une incidence inférieure à 1 cas sur 200 000 doses. Ce même guide se base sur les critères de la World Allergy Organization (WAO), publiés en 2015, pour définir l'anaphylaxie. Puisqu'une mise à jour de ces critères a été publiée en 2020, ceux-ci sont décrits plus loin dans cette même section sous le titre « Information tirée des documents contextuels » [Lim *et al.*, 2019].

#### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

L'INESSS a publié en 2017 un outil interactif sur les définitions et manifestations cliniques des allergies médicamenteuses [INESSS, 2017a]. La définition de l'anaphylaxie qui s'y trouve provient des critères cliniques diagnostiques qui avaient été révisés et adoptés par la WAO en 2011. Depuis, une version révisée du guide sur l'anaphylaxie est parue en 2020. Elle estime que l'anaphylaxie est très probable en présence d'un des deux signes suivants après l'exposition à un allergène [Cardona *et al.*, 2020] :

- Apparition soudaine de symptômes (de quelques minutes à plusieurs heures) à la peau ou aux muqueuses, ou aux deux – p. ex. urticaire généralisée, prurit ou rougeur, inflammation des lèvres, de la langue et de la luette – et au moins un des éléments suivants :
  - atteinte respiratoire;
  - chute de la tension artérielle ou symptômes associés à la dysfonction des organes cibles;
  - symptômes gastro-intestinaux sévères (p. ex. crampes abdominales sévères, vomissements répétés), surtout après l'exposition à des allergènes non alimentaires.



- Chute de la TA (TA systolique inférieure à 90 mm Hg ou écart supérieur à 30 % par rapport aux valeurs de départ de la personne) ou bronchospasme ou atteinte laryngée après l'exposition à un allergène connu pour cette personne (de quelques minutes à plusieurs heures), même sans symptômes cutanés.

Les OIPI du réseau qui ont été consultées mentionnent quant à elles qu'une perfusion trop rapide de fer IV augmente notamment le risque de réaction allergique.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon les cliniciens consultés, la définition de l'anaphylaxie employée en pratique est celle élaborée selon les dernières mises à jour des guides de pratique en allergologie. De plus, l'anaphylaxie est rare et, si elle survient, elle se produit habituellement au cours des 30 premières minutes suivant le début de l'administration du fer IV. De plus, il est possible qu'elle se produise même au-delà de la première administration.

#### **INFORMATION CLINIQUE RETENUE – EFFETS INDÉSIRABLES DU FER IV – ANAPHYLAXIE**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

- L'anaphylaxie est une réaction possible, mais très rare lors de l'administration de fer IV.
- Une anaphylaxie est très probable en présence d'un des deux signes suivants après l'exposition au fer IV :
  - Apparition soudaine de symptômes (de quelques minutes à plusieurs heures) à la peau ou aux muqueuses (p. ex. urticaire généralisée, prurit ou rougeur, inflammation des lèvres, de la langue et de la lèvre) et au moins un des éléments suivants :
    - atteinte respiratoire;
    - chute de la tension artérielle ou symptômes associés à la dysfonction des organes cibles;
    - symptômes gastro-intestinaux sévères (p. ex. crampes abdominales sévères, vomissements répétés), surtout après l'exposition à des allergènes non alimentaires;
  - Chute de la TA (TA systolique inférieure à 90 mm Hg ou diminution supérieure à 30 % par rapport aux valeurs de départ de la personne) ou bronchospasme ou atteinte laryngée après l'exposition à un allergène connu pour cette personne (de quelques minutes à plusieurs heures), même sans symptômes cutanés.
- Une anaphylaxie peut survenir au cours des 30 premières minutes après le début de l'administration, et ce, même s'il ne s'agit pas de la première administration de fer IV.

## Réaction de Fishbane

Selon les revues narratives répertoriées décrivant la réaction de Fishbane, toutes les formulations de fer IV ont le potentiel de causer des réactions mineures à la perfusion, mais les réactions allergiques graves sont extrêmement rares [Achebe et DeLoughery, 2020]. Si des réactions mineures apparaissent durant la perfusion du fer IV, elles se résolvent généralement d'elles-mêmes, avec des symptômes devenant moins intenses durant les minutes suivant la cessation de la perfusion. De plus, le traitement peut souvent être repris avec succès [Achebe et DeLoughery, 2020].

La réaction de Fishbane est peu fréquente et survient chez environ 1 personne sur 100 qui reçoit du fer IV [Rampton *et al.*, 2014; Auerbach *et al.*, 2007]. Sa présentation et la sévérité des symptômes sont très variables. Elle est généralement caractérisée par des arthralgies, des myalgies du tronc (douleurs ou serremments dans le dos et la poitrine) ainsi qu'un *flushing* transitoire [Achebe et DeLoughery, 2020; Akpınar *et al.*, 2017; Rampton *et al.*, 2014]. Comme dans une réaction anaphylactoïde [Akpınar *et al.*, 2017], il n'y a pas de tachycardie, d'hypotension, de respiration sifflante (*wheezing*), d'implication d'autres systèmes (stridor respiratoire ou douleur gastro-intestinale) ou d'implication des muqueuses (œdème périorbital) [Lim *et al.*, 2019; Akpınar *et al.*, 2017; Auerbach *et al.*, 2007]. La pathogenèse de la réaction de Fishbane n'a pas été investiguée [Rampton *et al.*, 2014], mais elle ne serait pas d'origine immunologique [Akpınar *et al.*, 2017]. Les symptômes diminuent spontanément après quelques minutes et ne réapparaissent généralement pas lors de la reprise du traitement [Rampton *et al.*, 2014; Auerbach *et al.*, 2007].

### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Un des guides décrit cette réaction en association avec le fer IV comme une réaction aigüe de présentation et de sévérité variables, qui ne menace pas la vie, caractérisée par des symptômes transitoires comprenant *flushing* facial, la myalgie du tronc ou le serrement de la poitrine et les douleurs articulaires [Lim *et al.*, 2019]. Il n'y a pas de symptômes d'anaphylaxie. De plus, cette réaction n'est pas associée à de l'hypotension systémique ni à l'implication des muqueuses (p. ex. œdème périorbitaire) ou d'autres organes (p. ex. stridor respiratoire et douleur gastro-intestinale) [Lim *et al.*, 2019]. Cette réaction se résorbe sans intervention après l'arrêt de la perfusion de fer IV et ne se reproduit habituellement pas après une réadministration de fer IV [Lim *et al.*, 2019]. La réaction serait déclenchée par le fer labile, plutôt que médiée par le complément ou les immunoglobulines E [Lim *et al.*, 2019].

### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Les OIPI qui mentionnent la réaction de Fishbane la décrivent comme une réaction bénigne de présentation et de gravité variables, caractérisée par des bouffées vasomotrices et rougeurs au visage ou au cou, une myalgie au niveau du tronc, une douleur rétrosternale, une oppression thoracique, des douleurs articulaires ou dorsales, des palpitations, de la tachycardie, mais sans symptômes d'anaphylaxie. Il est aussi

mentionné qu'une perfusion trop rapide de fer IV augmente le risque de réaction de Fishbane.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, la réaction de Fishbane peut survenir au cours des 15 premières minutes après le début de l'administration du fer IV. Elle est la source de multiples problèmes lors de l'administration du fer IV en ambulatoire et en CLSC, puisque cette réaction est souvent jugée à tort comme une réaction anaphylactoïde ou préanaphylactique. Les cliniciens mentionnent donc que cette réaction n'est pas dans la famille des réactions anaphylactiques, mais qu'elle est plutôt associée à un débit d'administration trop rapide, d'où l'importance d'utiliser des débits conservateurs avec le fer IV. Enfin, certains cliniciens consultés soulignent que la réaction de Fishbane ne semble pas plus fréquente lorsque le fer IV est administré à une personne traitée pour un cancer.

#### **RECOMMANDATIONS CLINIQUES – EFFETS INDÉSIRABLES DU FER IV – RÉACTION DE FISHBANE**

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

- La réaction de Fishbane **ne devrait pas** être interprétée comme un effet indésirable grave.
- Cette réaction est de présentation et de sévérité variables. Elle peut se présenter habituellement au cours des 15 premières minutes après le début de l'administration du fer IV et se caractériser par un ou des symptômes parmi les suivants : bouffées vasomotrices au visage ou au cou, myalgie du tronc, douleurs articulaires ou dorsales ou serrement de la poitrine avec ou sans dyspnée. Il n'y a pas de signes d'anaphylaxie dans cette réaction.

#### Autres effets indésirables

#### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Les effets indésirables à surveiller avec toutes les préparations de fer IV selon les documents retenus sont les suivants : hypotension [NCCN, 2021; Lim *et al.*, 2019], nausées, céphalées, diarrhée [NCCN, 2021; Lim *et al.*, 2019; TOP, 2018] ainsi que l'urticaire, une irritation du site de l'injection, la somnolence, la diaphorèse, la tachycardie [Lim *et al.*, 2019], la douleur abdominale [Lim *et al.*, 2019; TOP, 2018], l'hypertension, les vomissements, la douleur, la fièvre, la dyspnée, le prurit et les étourdissements [NCCN, 2021]. Un des guides spécifie aussi la possibilité de vasodilatation avec le gluconate

ferrique ainsi que le goût métallique et des douleurs musculaires avec le fer-saccharose [BC Guidelines, 2019]. L'extravasation est également une autre complication à surveiller durant la perfusion, selon les documents retenus. Elle présente un risque de coloration persistante de la peau (*haemosiderin skin staining*) [Pavord *et al.*, 2020; SSGO, 2017], surtout si la canule est incorrectement placée [Pavord *et al.*, 2020]. Enfin, l'hypophosphatémie est un effet qui a été rapporté avec toutes les préparations de fer IV [Snook *et al.*, 2021; Pavord *et al.*, 2020].

### **Information tirée des monographies canadiennes et d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Les principaux effets indésirables mentionnés à la monographie canadienne du gluconate ferrique sont l'hypotension, les étourdissements, les malaises, la fatigue, la faiblesse, une douleur intense dans la poitrine, le dos, le flanc ou l'aîne, des convulsions, des réactions au point d'injection, une douleur thoracique, des crampes, des paresthésies, de la dyspnée et des éruptions cutanées, puis du prurit [Sanofi-Aventis Canada, 2019]. La monographie canadienne du fer-saccharose fait quant à elle mention de dysgueusie, d'hypotension, de nausées, d'étourdissements ainsi que de réactions locales au site de l'injection. [American Regent, 2019]. En ce qui concerne le dérisomaltose ferrique, les principaux effets indésirables mentionnés à la monographie canadienne sont l'hypotension, l'hypophosphatémie, les réactions au site de l'injection, les douleurs aux membres et la tachycardie [Pharmacosmos, 2021].

Les différents symptômes isolés qui pourraient survenir pendant l'administration de fer IV qui sont mentionnés dans les OIPI sont l'irritation au site de ponction veineuse, l'urticaire, le prurit, la nausée, la diarrhée ou la douleur abdominale. Il est aussi souligné qu'une perfusion trop rapide de fer IV augmente notamment le risque d'hypotension.

### **Perspective des parties prenantes**

Les cliniciens consultés soulignent que les effets indésirables sont communs à toutes les préparations de fer IV. Une réaction allergique telle que l'urticaire peut survenir au cours des 30 premières minutes suivant le début de l'administration du fer IV. De plus, elle peut se produire au-delà de la première administration. L'hypotension et la tachycardie sont aussi possibles tout au long de l'administration et jusqu'à 30 minutes après la fin de celle-ci. Quant à l'hypertension, il est mentionné que cet effet indésirable est assez rare avec les préparations de fer IV. De plus, les cliniciens consultés mentionnent d'autres effets indésirables qui peuvent survenir avec l'administration du fer IV, soit les diarrhées, la constipation, les nausées, la dysgueusie, un goût métallique, une douleur au site d'injection, des phlébites, des convulsions et de l'hypophosphatémie. Ce dernier effet peut survenir au cours des 5 à 20 jours après l'administration du fer IV. Enfin, des symptômes pseudogrippaux peuvent aussi se manifester au cours des 24 à 72 heures après la fin de l'administration du fer IV et peuvent inclure de la fièvre, des étourdissements, de la fatigue, des céphalées et de la myalgie.

## **INFORMATION CLINIQUE RETENUE – EFFETS INDÉSIRABLES DU FER IV – SYMPTÔMES ISOLÉS**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

- Les effets indésirables du fer IV sont communs à toutes les préparations.
- L'hypotension et la tachycardie sont possibles tout au long de l'administration et jusqu'à 30 minutes après la fin de celle-ci.
- Des symptômes pseudogrippaux peuvent survenir durant les 24 à 72 h après la fin de l'administration du fer IV et peuvent inclure de la fièvre, des étourdissements, de la fatigue, des céphalées et de la myalgie.
- D'autres effets indésirables peuvent se produire avec l'administration du fer IV, soit les diarrhées, la constipation, les nausées, la dysgueusie, un goût métallique, une douleur au site d'injection, des phlébites, des convulsions et de l'hypophosphatémie. Ce dernier effet indésirable peut survenir au cours des 5 à 20 jours après l'administration du fer IV.

### **Interactions médicamenteuses communes à toutes les préparations de fer intraveineux**

#### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Aucune information concernant les interactions avec les préparations de fer IV n'est mentionnée dans les documents repérés.

#### **Information tirée des monographies canadiennes**

Selon l'information trouvée dans leur monographie respective, les trois préparations de fer IV peuvent diminuer l'absorption de préparations de fer administrées de façon concomitante par voie orale. [Pharmacosmos, 2021; American Regent, 2019; Sanofi-Aventis Canada, 2019]. À cet égard, la monographie du dérisomaltose ferrique recommande d'attendre cinq jours après la dernière administration de fer parentéral avant d'administrer le fer par voie orale [Pharmacosmos, 2021]. La monographie canadienne du complexe de gluconate ferrique mentionne que l'incidence et la gravité des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes susceptibles de survenir durant le traitement avec ce type de fer peuvent augmenter si celui-ci est employé en concomitance avec un IECA [Sanofi-Aventis Canada, 2019].

## Perspective des parties prenantes

Certains cliniciens consultés mentionnent que, en plus des IECA, les bêtabloquants peuvent aussi augmenter la sévérité des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, bien que d'autres aient souligné qu'il ne s'agissait pas d'un problème cliniquement significatif, d'autant plus que ces réactions sont assez rares avec l'administration de fer. Cela est applicable à toutes les préparations de fer IV.

### INFORMATION CLINIQUE RETENUE – INTERACTIONS AVEC LE FER IV

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Les interactions suivantes sont possibles avec l'administration du fer IV :

- Le fer IV peut entraîner la diminution de l'absorption du fer pris par voie orale;
- Les IECA et les bêtabloquants peuvent augmenter l'incidence et la sévérité des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes possibles avec le fer IV.

## Modalités d'usage communes à toutes les préparations de fer IV

### Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés

L'administration du fer parentéral devrait être faite uniquement par des professionnels familiarisés avec le mode d'administration, qui peuvent exercer la surveillance adéquate [TOP, 2018] et qui disposent de l'équipement de réanimation en cas d'anaphylaxie [Lim *et al.*, 2019].

En ce qui concerne l'estimation des besoins en fer, la formule de Ganzoni<sup>5</sup> est parfois employée, mais elle peut s'avérer complexe, mener à des erreurs et sous-estimer les besoins. Une approche simplifiée pour l'estimation de la dose est donc plutôt recommandée [Snook *et al.*, 2021; Pavord *et al.*, 2020]. La dose totale de fer IV proposée dans les documents retenus est généralement entre 750 et 1000 mg [NCCN, 2021; BC Guidelines, 2019; TOP, 2018; Barni *et al.*, 2017], et un guide mentionne aussi qu'une dose allant jusqu'à 2000 mg est possible [Barni *et al.*, 2017].

Un seul des documents retenus mentionne qu'aucune dose test n'est nécessaire avant la première administration de fer IV [Lim *et al.*, 2019], alors que quelques autres documents la recommandent dans certaines conditions, soit selon le risque de réaction ou s'il y a des antécédents d'allergies médicamenteuses [NCCN, 2021; Hou *et al.*, 2017] ou encore

<sup>5</sup> MDCalc. Ganzoni equation for iron deficiency anemia [site Web]. Disponible à : <https://www.mdcalc.com/ganzoni-equation-iron-deficiency-anemia> (consulté le 15 décembre 2021).

chez les personnes pour qui il s'agit de la première administration de fer IV [Pavord *et al.*, 2020].

Bien que le cas soit rarissime, il arrive que certaines personnes développent une réaction allergique à une préparation de fer parentéral. Lim et ses collaborateurs mentionnent des facteurs de risque de réactions, tels qu'une réaction antérieure à une perfusion de fer IV des antécédents d'allergies multiples. D'autres facteurs, sans être spécifiques au fer IV, peuvent aussi augmenter la sévérité de la réaction, soit : l'âge avancé, le fait d'être un homme, l'exercice vigoureux, l'anxiété, la mastocytose et le traitement par des bêtabloquants ou des IECA [Lim *et al.*, 2019]. Un autre type de réaction qui peut survenir au moment de l'administration est une réaction de Fishbane, laquelle résulte généralement d'un débit de perfusion trop rapide – voir la section « Effets indésirables communs à toutes les préparations de fer IV ». Cet effet indésirable est souvent confondu, à tort, avec une réaction allergique. Ce ne sont pas tous les documents retenus qui nomment précisément ce type de réaction, mais certains notent l'importance de réduire le débit de la perfusion, comme Lim et ses collaborateurs. En effet, ces auteurs recommandent de commencer la perfusion à un débit lent et de considérer un débit plus lent (moins de 50 % du débit recommandé) pour la première exposition ou en présence de facteurs de risque de réactions allergiques – voir la section « Appréciation de la condition de santé ». Le débit peut ensuite être augmenté selon la tolérance s'il n'y a pas de réaction allergique après les dix premières minutes de l'administration [Lim *et al.*, 2019].

### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Quelques OIPI précisent que les médicaments nécessaires en cas de réactions allergiques ou anaphylactiques doivent être disponibles pendant l'administration. Quant au mode d'administration privilégié pour le fer IV, certaines OIPI mentionnent d'utiliser obligatoirement une pompe volumétrique, bien que certaines permettent aussi l'administration par gravité ou l'utilisation d'un pousse-seringue. Par ailleurs, la majorité des OIPI consultées mentionnent qu'aucune dose test n'est préalable à l'administration du fer IV. La plupart des documents ne se prononcent pas sur le fait de poursuivre ou de cesser la prise de fer par voie orale au début du traitement par le fer IV, laissant plutôt le choix au prescripteur.

Il est aussi mentionné dans quelques OIPI du réseau que la dose de fer devrait préférablement être administrée au moins 30 minutes après le début et 1 heure avant la fin du traitement d'hémodialyse.

Enfin, certains facteurs de risque de développer un effet indésirable à l'administration IV de fer y sont aussi mentionnés, soit une réaction antérieure à une perfusion de fer IV, des antécédents d'allergies multiples (médicamenteuses ou autres), l'asthme sévère, l'eczéma, les maladies inflammatoires généralisées (p. ex. polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux), l'âge avancé, les maladies respiratoires ou cardiaques sévères et le traitement par des bêtabloquants ou des IECA. Il est également rappelé dans ces documents qu'une vitesse d'administration rapide, une dilution insuffisante ou un petit

poids corporel (femme de 55 kg et moins, homme de 60 kg et moins) peuvent prédisposer à une réaction de Fishbane.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, l'administration d'une dose test n'est pas nécessaire. En ce qui concerne les conditions d'administration sécuritaires, les membres précisent d'abord que le fer IV devrait idéalement être administré par pompe volumétrique, bien qu'une administration par miniperfuseur ou pousse-seringue demeure possible pour les milieux qui ont plutôt accès à ces dispositifs. De plus, l'administration devrait être faite par du personnel formé pour répondre à des situations d'urgence et se dérouler dans des milieux munis d'équipement de réanimation (y compris l'épinéphrine) afin de prendre en charge une éventuelle anaphylaxie ou un choc anaphylactique.

Par ailleurs, les membres du comité consultatif mentionnent que la prise du fer par voie orale est généralement cessée lorsqu'un traitement au fer parentéral est débuté. Certains cliniciens consultés précisent toutefois que le fer IV est parfois utilisé pour augmenter les réserves de fer, qui peuvent être maintenues avec du fer pris par voie orale – administré, par exemple, à raison de trois fois par semaine.

Les cliniciens consultés ont par ailleurs mentionné ne jamais se servir de la formule de Ganzoni, jugée lourde d'utilisation et propice aux erreurs de calcul, bien que celle-ci soit parfois recommandée dans certains ouvrages de référence. De plus, les valeurs obtenues à l'aide de cette formule ne sont souvent pas des multiples de formats de fioles disponibles pour le fer IV, ce qui ne favorise pas une utilisation efficiente des stocks, ni celle des personnes qui doivent intervenir pour rectifier l'ordonnance.

Enfin, selon leur expérience, un débit plus lent (moins de 50 % du débit recommandé) est souvent à préconiser si la personne présente des facteurs de risque de réactions au fer IV. Les facteurs mentionnés par certains cliniciens sont les antécédents de réaction allergique au fer IV et le petit poids corporel des personnes. D'autres facteurs de risque de réaction allergique ont été indiqués par certains cliniciens, se basant sur certaines références [Szebeni *et al.*, 2015; Rampton *et al.*, 2014]. Ces facteurs sont : l'âge avancé, les antécédents d'allergies multiples, la mastocytose, l'asthme sévère ou l'eczéma, les maladies inflammatoires généralisées (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde), la grossesse et le traitement par des bêtabloquants ou des IECA. Par ailleurs, un des documents cités en référence par des cliniciens indique que, dans le cas des maladies inflammatoires généralisées, des rapports anecdotiques sur le fer dextran suggéraient qu'il pouvait aggraver ces conditions. Des données plus récentes semblent toutefois indiquer que le fer IV pourrait même être bénéfique pour les personnes qui présentent ces conditions [Rampton *et al.*, 2014]. D'autres cliniciens consultés jugent toutefois qu'il n'est pas essentiel de s'inquiéter des facteurs qui prédisposent aux réactions allergiques, puisqu'il s'agit d'événements très rares. La plupart des réactions sont de type Fishbane et sont liées à l'activation du complément due à une perfusion rapide de fer intraveineux, et elles sont spontanément résolutive. Ces réactions sont traitées en interrompant ou en ralentissant la perfusion.



## RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D'USAGE DES PRÉPARATIONS DE FER IV

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les modalités d'usage du fer IV et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

- Aucune dose test n'est recommandée pour les différentes préparations parentérales de fer avant une première administration.
- Chaque administration de fer IV **devrait** idéalement être faite au moyen d'une pompe volumétrique et par un personnel formé pour répondre aux situations d'urgence, dans des milieux munis d'équipement de réanimation (y compris l'épinéphrine) afin de prendre en charge une éventuelle anaphylaxie ou un choc anaphylactique.
- Lorsqu'un traitement au fer IV est débuté, la prise de fer par voie orale **devrait** généralement être cessée.
- Un débit plus lent (moins de 50 % du débit recommandé) **devrait** généralement **être** considéré selon les facteurs de risque de réactions au fer IV de la personne (p. ex. antécédents de réaction allergique à un autre fer IV, petit poids corporel). Dans ce cas ou si la personne présente une réaction de Fishbane ou des symptômes isolés lors de l'administration, la prochaine administration pourra d'emblée commencer au dernier débit réduit toléré par la personne.
- Pour les personnes hémodialysées : il est préférable d'administrer le fer au moins 30 minutes après le début et 1 heure avant la fin du traitement d'hémodialyse.

### **Modalités d'usage spécifiques – Complexe de gluconate ferrique**

#### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Plusieurs documents retenus proposent une dose totale de 1000 mg de gluconate ferrique [NCCN, 2021; BC Guidelines, 2019; TOP, 2018], répartie en plusieurs doses de 125 mg [NCCN, 2021; BC Guidelines, 2019; Lim *et al.*, 2019; Aapro *et al.*, 2018; TOP, 2018; Hou *et al.*, 2017]. Une durée d'administration minimale d'une heure est recommandée dans trois documents [National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021; Lim *et al.*, 2019; Aapro *et al.*, 2018]. Aucun des documents retenus ne se prononce sur la dilution recommandée pour la préparation, et seulement le guide de la NCCN mentionne un délai entre les doses (une semaine) [NCCN, 2021]

### **Information tirée des monographies canadiennes et d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Selon la monographie du gluconate ferrique, la posologie recommandée dans le traitement de la carence martiale chez les personnes hémodialysées est de 125 mg, qui peut être dilué dans 100 mL de solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 % pour injection, puis administré en perfusion intraveineuse durant une période d'une heure ou être injecté lentement par voie intraveineuse sans dilution préalable (à un rythme pouvant aller jusqu'à 12,5 mg/min). La dose totale habituelle minimale mentionnée est de 1000 mg répartis en 8 séances lors de traitements successifs de dialyse [Sanofi-Aventis Canada, 2019].

La plupart des OIPI du réseau qui ont été consultées indiquent une dose de 125 mg de gluconate ferrique dans 100 mL de NaCl 0,9 % en une heure. Des doses plus faibles (entre 25 et 100 mg) sont aussi trouvées dans quelques OIPI, administrées aussi en une heure. Quelques OIPI proposent une dose de 250 mg dans 100 à 250 mL de NaCl 0,9 % en 1 à 2 heures. En ce qui concerne l'administration aux personnes hémodialysées, des doses de 62,5 à 125 mg sont proposées. Ces doses sont données sans dilution d'après quelques OIPI, ou dans un volume allant jusqu'à 100 mL de NaCl 0,9 %. La durée de l'administration proposée pour les personnes dialysées est généralement de 30 minutes à 1 heure.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon les cliniciens consultés, la dose de 125 mg diluée dans 100 mL de NaCl 0,9 % est adéquate peu importe la population, puisque cela est conforme à leur pratique. Il est aussi mentionné que les miniperfuseurs et pousse-seringues peuvent être utilisés s'ils permettent les vitesses d'administration sécuritaires et des dilutions conformes aux stabilités proposées dans la littérature. De plus, une durée minimale de perfusion d'une heure serait plus sécuritaire pour limiter les possibles effets indésirables liés à l'administration du fer IV. Cela s'applique autant aux personnes dialysées qu'à celles qui ne le sont pas. Enfin, il a été souligné qu'en pratique la dose totale habituelle est de 1000 mg avec un minimum de 48 heures entre les doses, bien que certains aient mentionné qu'un délai de seulement 24 heures est parfois utilisé, entre autres pour les personnes hospitalisées.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D’USAGE DU COMPLEXE DE GLUCONATE FERRIQUE

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l’analyse de l’ensemble de l’information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les modalités d’usage suivantes devraient être appliquées :

MODALITÉS D’USAGE DES PRÉPARATIONS DE FER INTRAVEINEUX					
Médicament	Dose	Dilution <sup>1</sup>	Durée d’administration <u>minimale</u> <sup>2</sup>	Fréquence minimale entre les doses	Dose <u>totale</u> habituelle
<b>Complexe de gluconate ferrique</b>  (12,5 mg de fer élémentaire/mL) Fiole de 5 mL	62,5 mg ou 125 mg	100 mL de NaCl 0,9 %	1 heure	48 heures	1000 mg en doses séparées

1. Les minipperfuseurs et pousse-seringues peuvent aussi être utilisés s’ils permettent les vitesses d’administration sécuritaires et les dilutions conformes aux stabilités proposées dans la littérature.
2. Un débit plus lent (moins de 50 % du débit recommandé) pourrait être considéré selon les facteurs de risque de réactions au fer IV de la personne (p. ex. antécédents de réaction allergique à un autre fer IV, petit poids corporel). Dans ce cas ou si la personne présente une réaction de Fishbane ou des symptômes isolés lors de l’administration, la prochaine administration pourra d’emblée commencer au dernier débit réduit toléré par la personne.

### **Modalités d’usage spécifiques – Fer-saccharose**

#### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Les documents retenus proposent généralement des doses entre 100 et 300 mg [NICE, 2021; Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Apro *et al.*, 2018; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018; Hou *et al.*, 2017], allant jusqu’à 500 mg dans certains cas [Lim *et al.*, 2019; Apro *et al.*, 2018]. La dose totale recommandée est de 1000 mg [BC Guidelines, 2019; Apro *et al.*, 2018; TOP, 2018], répartie soit sur 14 jours [BC Guidelines, 2019], en 5 doses [TOP, 2018] ou donnée à raison d’un maximum de 3 fois par semaine [Pavord *et al.*, 2020]. La durée de l’administration varie entre 2 minutes et 3,5 heures [NCCN, 2021; Lim *et al.*, 2019; Apro *et al.*, 2018]. Aucun des documents retenus ne se prononce sur la dilution recommandée pour la préparation.

#### **Information tirée des monographies canadiennes et d’outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Selon la monographie du fer-saccharose, la dose totale mentionnée est de 1000 mg durant une période de 14 jours pour les personnes atteintes d’IRC, dialysées ou non. La dose recommandée est de 100 mg (non diluée en 2 à 5 minutes ou dans un maximum de 100 mL de NaCl 0,9 % en au moins 15 minutes) pour les personnes en hémodialyse. Chez les personnes atteintes d’IRC qui ne sont pas dialysées, la dose est de 200 mg non diluée administrée en 2 à 5 minutes. Une dose de 500 mg dans un maximum de 250 mL

de NaCl 0,9 % durant 3,5 à 4 heures est aussi mentionnée; il est toutefois spécifié que l'expérience avec cette dose est limitée. Des doses de 300 mg durant 1,5 heure et de 400 mg durant 2,5 heures (toutes deux dans un maximum de 250 mL de NaCl 0,9 %) sont aussi indiquées pour les personnes en dialyse péritonéale. Quant à la dose totale de fer IV recommandée dans la monographie, elle est de 1000 mg [American Regent, 2019].

Les OIPI du réseau qui ont été consultées indiquent des doses de 100 mg dans 100 mL de NaCl 0,9 % en 30 minutes ou 1 heure, 200 mg dans 100 à 250 mL de NaCl 0,9 % en 30 minutes ou 1 heure, 300 mg dans 100 à 250 mL de NaCl 0,9 % en 1 à 2 heures, 400 mg à 500 mg dans 250 mL NaCl 0,9 % en 2,5 heures et 3,5 à 4 heures, respectivement. Chez les personnes hémodialysées, des doses de 100 à 200 mg sont généralement proposées dans 100 mL de NaCl 0,9 % en 1 heure et celle de 300 mg dans 100 à 250 mL de NaCl 0,9 % en 1 à 1,5 heure.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon l'expérience des cliniciens consultés, les doses de 400 et 500 mg sont peu utilisées en pratique. De plus, comme pour les autres préparations de fer parentérales, il a été rappelé l'importance de ne pas utiliser des vitesses d'administration trop rapides afin de limiter les effets indésirables. En ce qui concerne les dilutions, les doses de 100 à 200 mg sont habituellement diluées dans 100 mL de NaCl 0,9 %, et les doses de 300 mg et plus dans 250 mL de NaCl 0,9 %. Bien que certains milieux diluent la dose de 300 mg dans 100 mL de NaCl 0,9 % (soit une concentration de 2,6 mg/mL), il a été souligné par quelques-uns des cliniciens consultés qu'aucune donnée sur la stabilité physicochimique n'est disponible concernant cette dilution. En se basant sur le *Manuel de pharmacothérapie parentérale* de l'hôpital d'Ottawa qui précise qu'une concentration finale de 1 à 2 mg/mL est adéquate pour la perfusion IV de fer-saccharose [Bédard *et al.*, 2018], il a été jugé qu'une dilution de la dose de 300 mg dans 250 mL de NaCl 0,9 % est adéquate. Par ailleurs, dans un souci d'éviter le gaspillage potentiel de fioles lors de la préparation (le fer-saccharose étant disponible en fioles de 100 mg), des doses multiples de 100 mg sont à privilégier, de l'avis de cliniciens consultés. Il a aussi été mentionné lors des échanges que les miniperfuseurs et pousse-seringues peuvent aussi être utilisés s'ils permettent les vitesses d'administration sécuritaires et les dilutions conformes aux stabilités proposées dans la littérature. Selon l'information colligée auprès de parties prenantes, une dose totale de 1000 mg est habituellement administrée avec un minimum de 48 heures entre les doses, bien que certains aient mentionné qu'un délai de seulement 24 heures est parfois utilisé, entre autres pour les personnes hospitalisées.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D’USAGE DU FER-SACCHAROSE

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l’analyse de l’ensemble de l’information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les modalités d’usage suivantes devraient être appliquées :

MODALITÉS D’USAGE DES PRÉPARATIONS DE FER INTRAVEINEUX					
Médicament	Dose	Dilution <sup>1</sup>	Durée d’administration <u>minimale</u> <sup>2</sup>	Fréquence minimale entre les doses	Dose <u>totale</u> habituelle
Fer-saccharose <sup>3</sup>  (20 mg de fer élémentaire/mL) Fiole de 5 mL	100 mg	100 mL de NaCl 0,9 %	30 minutes (1 heure chez les personnes hémodialysées)	48 heures	1000 mg en doses séparées
	200 mg	100 mL de NaCl 0,9 %	1 heure		
	300 mg	250 mL de NaCl 0,9 %	1,5 heure		

1. Les miniperfuseurs et pousse-seringues peuvent aussi être utilisés s’ils permettent les vitesses d’administration sécuritaires et les dilutions conformes aux stabilités proposées dans la littérature.
2. Un débit plus lent (moins de 50 % du débit recommandé) pourrait être considéré selon les facteurs de risque de réactions au fer IV de la personne (p. ex. antécédents de réaction allergique à un autre fer IV, petit poids corporel). Dans ce cas ou si la personne présente une réaction de Fishbane ou des symptômes isolés lors de l’administration, la prochaine administration pourra d’emblée commencer au dernier débit réduit toléré par la personne.
3. Bien que moins utilisées, des doses de 400 mg (dans 250 mL de NaCl 0,9 % en 2,5 heures) et 500 mg (dans 250 mL de NaCl 0,9 % en 3,5 heures) de fer-saccharose sont aussi possibles.

### Modalités d’usage spécifiques – Dérisomaltose ferrique

#### Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés

Selon les documents consultés, des doses jusqu’à 1000 mg [Aapro *et al.*, 2018] ou 1500 mg [Lim *et al.*, 2019] sont proposées pour le dérisomaltose ferrique. Les doses d’au plus 1000 mg peuvent être administrées en au moins 15 minutes [Pavord *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2019; Aapro *et al.*, 2018] à 20 min [NCCN, 2021], tandis que celles de plus de 1000 mg peuvent l’être en un minimum de 30 minutes [Pavord *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2019; Aapro *et al.*, 2018]. Aucun des documents retenus ne se prononce sur la dilution recommandée pour la préparation. Des doses supérieures à 1000 mg sont aussi suggérées dans certains guides concernant le fer isomaltoside-1000 [Pavord *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2019; Aapro *et al.*, 2018].

## **Information tirée des monographies canadiennes et d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Selon la monographie du dérisomaltose ferrique, celui-ci peut être administré par injection en bolus IV à une dose pouvant aller jusqu'à 500 mg, au maximum 1 fois par semaine, à un débit maximal de 250 mg de fer/minute, non diluée ou dans un maximum de 20 mL de NaCl 0,9 %. Il peut aussi être donné en perfusion hebdomadaire, diluée dans un maximum de 500 mL de NaCl 0,9 % à une concentration d'au moins 1 mg de fer/mL – sans compter le volume de la solution de dérisomaltose ferrique. Selon la monographie, les doses allant jusqu'à 1000 mg peuvent être administrées en au moins 20 minutes, et celles supérieures à 1000 mg en un minimum de 30 minutes. La dose unique maximale qui peut être administrée est de 20 mg de fer par kg de poids corporel, sans dépasser 1500 mg. Dans la mesure du possible, il est recommandé d'administrer 20 mg de fer/kg de poids corporel comme première dose. Le dérisomaltose ferrique peut aussi être administré pendant une séance d'hémodialyse, directement dans la ligne veineuse du dialyseur, selon les directives données pour l'injection en bolus IV. La dose totale à administrer est de 1000 à 2000 mg, selon l'hémoglobine et le poids de la personne. Quant à la dose totale de fer IV recommandée dans la monographie, elle varie généralement entre 1000 et 2000 mg [Pharmacosmos, 2021].

Dans les OIPI du réseau qui ont été consultées, des doses de 500 à 1500 mg sont diluées dans 100 à 250 mL de NaCl 0,9 % et administrées en 20 minutes à 60 minutes (minimum 30 minutes pour la dose de 1500 mg). En hémodialyse, les doses administrées sont généralement de 500 à 1500 mg dans un maximum de 100 mL de NaCl 0,9 %, administrées en 1 heure.

### **Perspective des parties prenantes**

Comme pour les autres préparations de fer parentéral, il est suggéré de ne pas proposer des vitesses d'administration trop rapides afin de limiter les effets indésirables. Même si la monographie propose des vitesses de 20 à 30 minutes selon la dose, les cliniciens consultés jugent plus adéquat d'utiliser une vitesse plus sécuritaire d'une heure afin de limiter les possibles effets indésirables lors de l'administration. De plus, certains cliniciens consultés ont mentionné avoir observé une fréquence plus élevée de réactions de Fishbane avec cette préparation de fer, et quelques-uns utilisent un débit réduit avec augmentation graduelle – p. ex. 30 mL/h durant 15 minutes, puis 60 mL/h durant 15 minutes, puis jusqu'à 120 mL/h par la suite si bien toléré. Le dérisomaltose ferrique est disponible en fioles de 100, 500 et 1000 mg, mais les cliniciens consultés mentionnent utiliser très rarement le format de 100 mg. Il a aussi été souligné que, dans un souci d'éviter le gaspillage potentiel de fioles et de faciliter la préparation, des doses multiples de 500 mg sont à privilégier. Par ailleurs, il a été indiqué qu'en pratique la dose totale habituelle de dérisomaltose ferrique se situe entre 1000 et 2000 mg.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D’USAGE DU DÉRISOMALTOSE FERRIQUE

**! Ne se substituent pas au jugement du clinicien**

Au terme de l’analyse de l’ensemble de l’information recueillie en ce qui concerne les modalités d’usage des préparations de fer IV et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les modalités d’usage suivantes devraient être appliquées :

MODALITÉS D’USAGE DES PRÉPARATIONS DE FER INTRAVEINEUX					
Médicament	Dose	Dilution <sup>1</sup>	Durée d’administration <u>minimale</u> <sup>2</sup>	Fréquence minimale entre les doses	Dose <u>totale</u> habituelle
<b>Dérisomaltose ferrique (ou fer isomaltoside-1000)</b>  (100 mg de fer élémentaire/mL) Fioles de 1, 5 et 10 mL	500 mg, 1000 mg ou 1500 mg <sup>3</sup>	100 mL à 250 mL de NaCl 0,9 % (dans 100 mL de NaCl 0,9 % pour les personnes hémodialysées)	1 heure	7 jours	1000 à 2000 mg en doses séparées

1. Les miniperfuseurs et pousse-seringues peuvent aussi être utilisés s’ils permettent les vitesses d’administration sécuritaires et les dilutions conformes aux stabilités proposées dans la littérature.
2. Un débit plus lent (moins de 50 % du débit recommandé) pourrait être considéré selon les facteurs de risque de réactions au fer IV de la personne (p. ex. antécédents de réaction allergique à un autre fer IV, petit poids corporel). Dans ce cas ou si la personne présente une réaction de Fishbane ou des symptômes isolés lors de l’administration, la prochaine administration pourra d’emblée commencer au dernier débit réduit toléré par la personne.
3. Chaque dose donnée ne doit pas dépasser 20 mg de fer/kg. Donner la dose en excès à au moins 1 semaine d’intervalle.

### 3.2.5 Information à transmettre

#### Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés

Parmi les documents retenus, cinq spécifient que des conseils nutritionnels ou l’orientation vers une ou un nutritionniste afin de déterminer une diète avec suffisamment de fer font partie des renseignements à transmettre [Pavord *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Bohlius *et al.*, 2019; Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018]. Un des guides mentionne de fournir de l’information sur les symptômes d’une carence martiale ou de l’anémie ferriprive, ce qui peut faciliter le signalement précoce d’une carence martiale, avant que l’anémie ne se développe [Pavord *et al.*, 2020]. En présence d’anémie ferriprive, un guide recommande aux donneurs de sang fréquents d’arrêter les dons jusqu’à un retour à la normale des réserves et d’encourager le don à une fréquence réduite [TOP, 2018]. De l’information sur l’indication de traitement et les effets indésirables potentiels du fer IV devrait être fournie, de même que de la documentation écrite [Muñoz *et al.*, 2018]. Un des guides spécifie aussi plusieurs renseignements à transmettre concernant les réactions liées au fer IV, y compris la faible prévalence des réactions sévères lors de la perfusion (moins de 1 sur 200 000 doses) ou d’anaphylaxie retardée, et ce, pour aider à

diminuer l'anxiété qui peut contribuer à augmenter la sévérité d'une réaction anaphylactique [Lim *et al.*, 2019].

Il est aussi spécifié d'informer les personnes des symptômes d'une potentielle réaction retardée (fièvre, myalgie, arthralgie ou céphalées), qui peuvent être traités avec de l'acétaminophène. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont toutefois à éviter, puisqu'ils servent de facteurs d'augmentation et peuvent aggraver la réaction [Muñoz-Cano *et al.*, 2017]. S'il n'y a pas de soulagement de ces symptômes ou en présence de difficultés à respirer, d'angioœdème ou de rash au cours des 24 heures suivant l'administration, il est important de chercher une assistance médicale. Les professionnels de la santé devraient documenter auprès du système de pharmacovigilance approprié les réactions au fer IV, y compris le type de fer IV et les détails concernant la nature de la réaction.

Dans le cas des personnes qui ont présenté une réaction antérieure ne menaçant pas la vie, il est suggéré de les inclure dans les discussions à savoir si la reprise du traitement au fer IV devrait être considéré [Lim *et al.*, 2019]. Enfin, un des guides spécifie d'aviser les personnes qu'une coloration de la peau (*haemosiderin skin staining*) peut résulter d'une extravasation de fer IV, particulièrement si la canule n'est pas placée correctement. Les personnes doivent aussi être avisées de rapporter toute douleur au site de perfusion [Pavord *et al.*, 2020].

### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Certaines OIPI ont mentionné de l'information à transmettre à la personne traitée par du fer IV. Cela incluait, entre autres, les effets indésirables possibles et la possibilité (quoique faible) d'interactions médicamenteuses. Quelques-unes ont aussi spécifié que la personne doit être avisée de la possibilité d'une réaction retardée et de l'importance d'informer un membre de l'équipe interprofessionnelle dès l'apparition de signes ou symptômes laissant suspecter des réactions indésirables ou des réactions allergiques. La personne est aussi avisée de communiquer avec le service Info-Santé ou de se présenter à l'urgence si elle montre une ou plusieurs réactions indésirables graves les jours suivant l'administration du fer.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, les personnes devraient recevoir de l'information concernant le fer IV, les réactions possibles pendant ou après la perfusion et la conduite à tenir dans ces situations. Les personnes qui font souvent des dons de sang devraient aussi être avisées de cesser les dons de sang, puisque le risque de récurrence d'un état ferriprive est trop élevé. Le fait d'informer les personnes sur les possibles symptômes de carence martiale ou d'anémie n'est toutefois pas nécessaire, d'autant plus que le diagnostic est déjà posé. De plus, de l'avis de certains cliniciens consultés, le fait d'offrir des conseils nutritionnels n'est pas recommandé, puisque la carence martiale est rarement nutritionnelle, mais plutôt due à des pertes génito-urinaires ou



gastro-intestinales. Ainsi, un remplacement du fer par l'alimentation n'est pas envisageable et du fer exogène (pris par voie orale ou intraveineuse) devrait être utilisé.

### **INFORMATION CLINIQUE RETENUE – INFORMATION À TRANSMETTRE**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, l'information à transmettre à la personne traitée par du fer IV (ou, si approprié, son proche aidant ou soignant) est la suivante :

- Informer de l'indication du fer IV, du temps requis pour l'administration, du suivi pendant et après l'administration et indiquer à quel moment avertir un membre de l'équipe interprofessionnelle si un effet indésirable survient.
- Effets indésirables du fer IV, y compris les réactions pendant et après l'administration :
  - Décrire les symptômes caractéristiques des différents types de réactions lors de l'administration – anaphylaxie, réaction de Fishbane, symptômes isolés.
  - Informer que l'anaphylaxie lors de l'administration est possible, mais rare (< 1 sur 200 000 administrations), tout comme l'anaphylaxie retardée qui se produit plus de 30 minutes après la fin de l'administration.
- Rassurer la personne et lui indiquer qu'elle sera surveillée pendant et après l'administration.
- Informer des symptômes d'une potentielle réaction retardée et donner les instructions si de tels symptômes devaient se manifester.
  - Informer des principaux symptômes retardés, tels que la fièvre, la myalgie ou les céphalées. Ces symptômes peuvent être traités avec de l'acétaminophène (sauf si contre-indication) puis chercher de l'assistance médicale si ces symptômes ne sont pas soulagés. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à éviter, puisqu'ils peuvent aggraver les symptômes.
  - Informer un membre de l'équipe interprofessionnelle et chercher de l'assistance médicale en présence de difficultés respiratoires, d'angioœdème ou d'un rash au cours des 24 prochaines heures.
- Chez les donneurs de sang fréquents, arrêter les dons jusqu'à un retour à la normale des réserves.

### **3.2.6 Surveillance avant, pendant et 30 minutes après l'administration du fer IV**

#### **3.2.6.1 Considérations générales**

##### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Selon les documents retenus, des précautions sont nécessaires pour chaque dose de fer donnée, même si les administrations précédentes ont été bien tolérées [Aapro *et al.*, 2018; Mikhail *et al.*, 2017]. De plus, toutes les formes de fer IV peuvent être associées à des réactions indésirables [Mikhail *et al.*, 2017] et leur gestion est la même, peu importe le type de fer [Lim *et al.*, 2019].

Pendant la perfusion de fer IV, il est suggéré de mesurer les signes vitaux au début [Lim *et al.*, 2019], puis de les surveiller à des intervalles réguliers jusqu'à la fin de l'administration. De même, il est mentionné de surveiller l'apparition des symptômes apparentés à des effets indésirables du traitement ou de la perfusion [Lim *et al.*, 2019; Mikhail *et al.*, 2017]. Puisque des réactions allergiques sont plus probables au cours des 10 premières minutes de la perfusion, une surveillance rapprochée des symptômes et signes d'une réaction allergique durant ces premières minutes peut être considérée [Lim *et al.*, 2019]. Après les 10 premières minutes, il est suggéré que les personnes soient surveillées à intervalles réguliers (par exemple à la mi-infusion ou avant) et de poursuivre la surveillance durant au moins 30 minutes post-perfusion, et ce, jusqu'à ce que l'état de la personne soit cliniquement stable [Lim *et al.*, 2019; Aapro *et al.*, 2018; Mikhail *et al.*, 2017]. S'il y a présentation de symptômes aigus jusqu'à 30 minutes après le début de la perfusion, celle-ci doit être arrêtée, et le médecin doit être avisé. Les signes vitaux et les symptômes de la personne sont alors évalués pour déterminer le type de réaction [Lim *et al.*, 2019].

##### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Selon l'information trouvée dans les OIPI du réseau qui ont été consultées, il est important de s'assurer que la personne est hémodynamiquement stable avant l'administration du fer IV. Il est aussi généralement mentionné de mesurer les signes vitaux – tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et saturation en oxygène – avant le début de l'administration. Par la suite, une surveillance plus étroite est recommandée durant les 15 à 30 premières minutes, puis toutes les 15 à 30 minutes pendant la perfusion et jusqu'à 30 à 60 minutes après la fin de l'administration du fer IV.

##### **Perspective des parties prenantes**

Selon les cliniciens consultés, il est impératif de s'assurer que la personne est hémodynamiquement stable avant toute administration de fer IV. Il est jugé adéquat de suivre les signes vitaux de façon étroite au cours des 15 premières minutes, puis toutes les 30 minutes jusqu'à la fin de la perfusion – c'est ce qui est fait, généralement, en pratique. Il a été souligné que la surveillance doit être poursuivie jusqu'à 30 minutes après la fin de la perfusion et que le temps de surveillance après l'administration peut

être augmenté si la personne a présenté des effets indésirables pendant l'administration ou si elle a des antécédents de réactions tardives au fer IV. Selon la perspective des cliniciens consultés, il n'est pas nécessaire d'augmenter ce temps de surveillance d'emblée lors de la première administration de fer IV, puisque les réactions ne seraient pas nécessairement plus fréquentes à ce moment. Le temps de surveillance peut toutefois être augmenté si la personne a présenté des effets indésirables pendant l'administration ou si elle a des antécédents de réactions tardives au fer IV.

### **RECOMMANDATIONS CLINIQUES – SURVEILLANCE – CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES**

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne la surveillance avant, pendant et jusqu'à 30 minutes après l'administration de fer IV et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

- Des précautions devraient être prises pour chaque dose de fer IV donnée, même si les administrations précédentes ont été bien tolérées.
- Les paramètres suivants devraient être surveillés :
  - Signes vitaux : tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, saturation en oxygène, température;
  - Effets indésirables;
  - Débit de la perfusion;
  - Irritation au site d'injection.
- Les paramètres devraient être surveillés selon la séquence suivante :
  - Avant la perfusion;
  - De façon étroite durant les 15 premières minutes;
  - Toutes les 30 minutes jusqu'à la fin de la perfusion;
  - À la fin de la perfusion;
  - Jusqu'à 30 minutes après la fin de la perfusion.
- Le temps de surveillance après l'administration pourrait être augmenté si la personne a présenté des effets indésirables pendant l'administration ou si elle a des antécédents de réactions tardives au fer IV.

### 3.2.6.2 Symptômes isolés

#### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Selon le guide de Lim et ses collaborateurs, un antihistaminique non sédatif peut être considéré (p. ex. cétirizine) pour de l'urticaire isolée. La personne doit alors être évaluée pour des symptômes d'anaphylaxie. Si ce n'est pas le cas, l'arrêt de la perfusion est recommandé et la personne devra être en observation jusqu'à ce que les symptômes soient résolus. Une discussion doit alors être tenue avec la personne concernant le fait de redémarrer la perfusion à un débit plus faible [Lim *et al.*, 2019].

Puisque l'extravasation est une autre complication possible du fer IV, une surveillance étroite du site d'injection est recommandée durant la perfusion ferrique. En cas d'extravasation, il faut arrêter la perfusion immédiatement et documenter la réaction dans un système de pharmacovigilance approprié [SSGO, 2017].

#### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Selon les OIPI du réseau qui ont été consultées, un antihistaminique est généralement recommandé en présence d'urticaire isolée. La gestion de l'infiltration ou de l'extravasation est aussi décrite selon les techniques locales de soins en vigueur dans les différents milieux. Pour tous les symptômes isolés tels que l'irritation au site de la ponction veineuse, l'urticaire, le prurit, la nausée, la diarrhée, la douleur abdominale ou l'hypotension isolée, la perfusion est généralement cessée durant un minimum de 15 minutes et jusqu'à 60 minutes en attendant que les symptômes se résorbent. Si c'est le cas, la perfusion peut être reprise à 50 % de la vitesse initiale. Si toutefois les symptômes réapparaissent, la perfusion doit être interrompue. Certaines OIPI spécifient aussi la gestion d'une hypotension isolée qui ne répond pas aux critères d'anaphylaxie. Si l'hypotension est détectée avant le début de la perfusion, l'administration à un débit réduit de moitié est suggérée. Si toutefois l'état de la personne ne s'améliore pas ou se détériore pendant l'administration, la perfusion doit être interrompue.

#### **Perspective des parties prenantes**

S'il y a apparition de symptômes isolés pendant l'administration de fer IV, les cliniciens consultés privilégient habituellement un arrêt de la perfusion jusqu'à la résolution des symptômes et signes. L'administration peut être reprise à débit réduit si l'état de la personne s'améliore. Dans le cas contraire, il est plus prudent de ne pas reprendre la perfusion.

## **RECOMMANDATIONS CLINIQUES – ACTIONS À ACCOMPLIR SI SYMPTÔMES ISOLÉS OBSERVÉS PENDANT L'ADMINISTRATION DE FER IV**

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les actions à accomplir si des symptômes isolés sont observés pendant l'administration de fer IV et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

- Des actions devraient être accomplies en présence d'au moins un des symptômes suivants : irritation au site d'injection, urticaire, prurit, nausées, diarrhée, douleurs abdominales, hypotension isolée ne répondant pas aux critères d'anaphylaxie.
- En présence d'urticaire isolée, un antihistaminique pourrait être considéré.
- En présence d'infiltration ou d'extravasation au site d'injection, se référer aux techniques locales de soins en vigueur.
- Pour tous les symptômes isolés, la perfusion devrait être arrêtée pendant un minimum de 15 minutes. La personne devrait être surveillée jusqu'à résolution des symptômes et signes.
  - si régression des symptômes en moins de 60 minutes, l'administration du fer IV pourrait être reprise à vitesse réduite de moitié. La perfusion devrait être cessée s'il y a réapparition des symptômes;
  - si les symptômes ne régressent pas après 60 minutes, l'administration du fer ne devrait pas être reprise.
- Si la tension artérielle systolique est inférieure à 100 mmHg avant la perfusion, celle-ci devrait être commencée à vitesse réduite de moitié. Cette vitesse devrait être maintenue si l'état de la personne demeure stable. La perfusion devrait être cessée s'il n'y a aucune amélioration ou s'il y a détérioration de l'état clinique.

### **3.2.6.3 Réaction de Fishbane**

#### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Selon le guide de Lim [2019], la gestion de cette réaction est similaire à la gestion d'un symptôme isolé; les antihistaminiques ne devraient pas être administrés, puisqu'ils peuvent potentialiser l'hypotension et exacerber la réaction. À la suite de l'arrêt de la perfusion, le guide mentionne d'observer la personne jusqu'à résolution des symptômes.

Si ceux-ci diminuent, la perfusion peut être redémarrée à vitesse réduite par rapport à la vitesse précédente. Par la suite, si les symptômes réapparaissent, la perfusion devra être arrêtée à nouveau. Si les symptômes ne diminuent pas, il est mentionné d'évaluer la présence de symptômes d'anaphylaxie et de considérer de donner un antihistaminique non sédatif (p. ex. cétirizine) pour l'urticaire isolée [Lim *et al.*, 2019]. Lors d'une réadministration du fer IV, il est suggéré de démarrer à vitesse plus faible que la précédente et d'envisager de changer de formulation de fer IV. Si la personne a présenté de l'urticaire légère isolée, considérer un prétraitement avec antihistaminique de première ou deuxième génération lors de cette réadministration [Lim *et al.*, 2019].

### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

En ce qui concerne la gestion de cette réaction, la perfusion est généralement interrompue pendant un minimum de 15 minutes et jusqu'à 60 minutes en attendant que les symptômes se résorbent. Si c'est le cas, la perfusion peut être reprise à 50 % de la vitesse initiale. Si toutefois les symptômes réapparaissent, la perfusion doit être cessée. Dans certaines OIPI, le temps de surveillance est prolongé à 60 minutes après la fin du traitement si une telle réaction s'est produite pendant l'administration.

### **Perspective des parties prenantes**

Lors de l'apparition d'une réaction de Fishbane pendant l'administration de fer IV, les cliniciens consultés privilégient habituellement un arrêt de la perfusion jusqu'à la résolution des symptômes et signes. L'administration peut être reprise à débit réduit si l'état de la personne s'améliore. Dans le cas contraire, il est plus prudent de ne pas reprendre la perfusion. Certains cliniciens mentionnent qu'il n'est pas nécessaire de changer de préparation de fer IV lors d'une réadministration, mais plutôt de s'assurer que la perfusion est donnée à débit réduit.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES – ACTIONS À ACCOMPLIR SI RÉACTION DE FISHBANE OBSERVÉE PENDANT L'ADMINISTRATION DE FER IV

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les actions à accomplir si une réaction de Fishbane est observée pendant l'administration de fer IV et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

- Les antihistaminiques ne devraient pas être utilisés, car ils peuvent exacerber la réaction.
- La perfusion devrait être arrêtée pendant un minimum de 15 minutes. La personne devrait être surveillée jusqu'à résolution des symptômes et signes :
  - si régression des symptômes en moins de 60 minutes, l'administration du fer IV pourrait être reprise à vitesse réduite de moitié. La perfusion devrait être cessée s'il y a réapparition des symptômes;
  - si les symptômes ne régressent pas après 60 minutes, l'administration du fer ne devrait pas être reprise.

### 3.2.6.4 Anaphylaxie

En présence d'anaphylaxie, le guide de Lim et ses collaborateurs recommande, après avoir cessé l'administration du fer IV, de donner immédiatement 0,3 à 0,5 mL d'épinéphrine 1:1000 (1 mg/mL) intramusculaire, à répéter toutes les 5 à 15 minutes au besoin, d'étendre la personne sur le dos – ou dans une position de confort si vomissements ou en détresse respiratoire – et d'élever ses membres inférieurs, d'appeler pour de l'assistance (9-1-1), d'offrir un traitement de soutien (oxygène pour hypoxie, solution saline intraveineuse pour hypotension), d'effectuer les manœuvres de réanimation cardiorespiratoire si nécessaire et de transférer la personne à l'urgence, aux soins aigus ou aux soins monitorés. Il est alors recommandé de surveiller à intervalles réguliers et fréquents la tension artérielle, le débit et la fonction cardiaque, le statut respiratoire et l'oxygénation, en plus d'obtenir des électrocardiogrammes [Lim *et al.*, 2019]. De plus, des médicaments pour la réanimation et du personnel entraîné pour prendre en charge un cas d'anaphylaxie devraient être sur place à chaque administration de fer IV [Muñoz *et al.*, 2018; Mikhail *et al.*, 2017].

Parallèlement, un outil d'aide à la décision en cas d'allergie aux pénicillines a aussi été élaboré [INESSS, 2017b]. Bien que ce document concerne une autre classe de médicaments que le fer IV, différentes actions sont à accomplir si une personne a une allergie soupçonnée ou confirmée à une pénicilline, soit :

- Arrêter l'antibiotique et traiter la réaction, au besoin;
- Remplir le formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse (français : n° AH-707 DT-9308; anglais : n° AH-707A DT-9309)<sup>6</sup>;
- Mettre à jour l'information complète sur le statut de l'allergie médicamenteuse, au minimum dans les documents suivants :
  - dossier du patient ou dans un endroit réservé à cet effet dans les dossiers informatisés/électroniques (dossier clinique informatisé, dossier médical électronique);
  - demande de consultation au médecin spécialiste ou rapport de consultation au médecin traitant;
  - dossier pharmacologique (hôpital ou communautaire);
  - service des archives médicales de l'hôpital.
- Aviser clairement le patient du diagnostic, du type de réaction qu'il a eue ainsi que du nom du médicament en cause;
- Évaluer le besoin d'une consultation auprès des services spécialisés.

En présence d'anaphylaxie, les OIPI consultées recommandent généralement de cesser immédiatement l'administration du fer IV, d'administrer l'épinéphrine intramusculaire, d'aviser le médecin sur place ou de téléphoner aux services d'urgence et de surveiller en continu la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène de la personne.

### **Perspective des parties prenantes**

En pratique, si une anaphylaxie est observée pendant l'administration de fer IV, les cliniciens consultés jugent essentiel de cesser la perfusion et de prendre en charge la réaction. Ils jugent pertinents les éléments concernant les actions à accomplir qui sont indiquées dans les documents retenus, y compris ceux élaborés dans le réseau. De plus, la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène devraient être surveillées à intervalles réguliers et, idéalement, en continu. Il a aussi été proposé d'ajouter l'épinéphrine au modèle d'OIPI à réaliser, puisque certains milieux n'ont pas d'ordonnance collective déployée pour l'initiation de l'épinéphrine en cas d'anaphylaxie. Ainsi, sans ordonnance individuelle ni ordonnance collective,

---

<sup>6</sup> Déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/Allergie\\_BL\\_Form\\_declaration\\_nouv\\_reaction\\_dynamique\\_FR.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/Allergie_BL_Form_declaration_nouv_reaction_dynamique_FR.pdf); New Allergic Drug Reaction Reporting Form. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/Allergie\\_BL\\_Form\\_declaration\\_nouv\\_reaction\\_statique\\_ENG.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/Allergie_BL_Form_declaration_nouv_reaction_statique_ENG.pdf).



l'infirmière est limitée dans les actions qu'elle peut accomplir. Les modalités d'usage de l'épinéphrine sont les mêmes peu importe la molécule responsable de la réaction. Celles précisées par le Protocole d'immunisation du Québec (PIQ)<sup>7</sup> sont généralement bien connues des cliniciens.

### **RECOMMANDATIONS CLINIQUES – ACTIONS À ACCOMPLIR SI RÉACTION ANAPHYLACTIQUE OBSERVÉE PENDANT L'ADMINISTRATION DE FER IV**

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les actions à accomplir si une réaction anaphylactique est observée pendant l'administration de fer IV et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

- La perfusion devrait être arrêtée immédiatement, puis les services d'urgence contactés.
- La personne devrait être étendue sur le dos (ou dans une position de confort si elle vomit ou est en détresse respiratoire) et ses membres inférieurs devraient être en position élevée.
- L'anaphylaxie devrait être prise en charge à l'aide d'épinéphrine, de traitements de soutien et de réanimation cardiorespiratoire, si requis.
- La tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène devraient être surveillées à intervalles réguliers, idéalement en continu.
- La réaction devrait être documentée.

#### **3.2.7 Suivi**

##### **Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés**

Selon les documents retenus, les résultats d'analyses de laboratoire devraient être suivis – voir la section « Analyses de laboratoire ». Il est aussi mentionné dans un des guides retenus d'évaluer les symptômes de fatigue à chaque évaluation clinique. Si celle-ci persiste, considérer une évaluation des causes non anémiques de la fatigue [Hou *et al.*, 2017].

---

<sup>7</sup> Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Protocole d'immunisation du Québec (PIQ) [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/protocole-d-immunisation-du-quebec-piq/> (consulté le 13 décembre 2021).

### **Information tirée des documents contextuels**

L'outil interactif de l'INESSS sur les définitions et manifestations cliniques des allergies médicamenteuses mentionne les éléments suivants en lien avec le suivi d'une réaction d'allergie médicamenteuse [INESSS, 2017a] :

- Remplir le formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse;
- Mettre à jour l'information complète sur le statut de l'allergie médicamenteuse;
- Aviser clairement la personne du diagnostic, du type de réaction qu'elle a eue ainsi que du nom du médicament en cause.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, il est pertinent d'évaluer et de confirmer la survenue d'une réaction allergique retardée (24 heures ou plus) à la suite de l'administration du fer IV (p. ex. rash cutané) et de documenter cette réaction. Les autres réactions indésirables au fer IV devraient aussi être documentées, y compris le type de fer et les détails concernant la nature de la réaction survenue après l'administration du fer IV. Le suivi des symptômes de l'anémie et des résultats d'analyses de laboratoire est aussi un élément important selon les membres du comité consultatif.

Il est aussi souligné que les hôpitaux sont tenus de déclarer les réactions indésirables graves à un médicament, en vertu de la *Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses*<sup>8</sup>, également appelée Loi de Vanessa.

---

<sup>8</sup> Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses (Loi de Vanessa). L.C. 2014, ch. 24 [site Web]. Disponible à : <https://www.canlii.org/fr/ca/legis/loisa/lc-2014-c-24/derniere/lc-2014-c-24.html> (consulté le 1<sup>er</sup> décembre 2021).

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES – SUIVI APRÈS L'ADMINISTRATION DE FER IV

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne le suivi après l'administration de fer IV, et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

- La survenue d'une réaction allergique retardée (24 heures ou plus) à la suite de l'administration du fer IV (p. ex. rash cutané) **devrait** être évaluée, confirmée et documentée.
- Les autres réactions indésirables au fer IV **devraient** être documentées, y compris le type de fer et les détails concernant la nature de la réaction survenue après l'administration du fer IV
- L'atténuation, le maintien ou la détérioration des symptômes d'anémie **devraient** être évalués lors du suivi.
- Les analyses de laboratoire **devraient** être suivies.

### 3.2.8 Situations qui exigent une attention particulière, une investigation supplémentaire ou une réévaluation

#### Information et recommandations cliniques tirées des documents analysés

Selon les documents retenus, une réévaluation de la dose de fer ou une orientation vers l'hématologie est nécessaire s'il n'y a pas de réponse à la thérapie [Muñoz *et al.*, 2018; TOP, 2018; Hou *et al.*, 2017]. D'autres auteurs recommandent d'emblée d'orienter la personne vers l'hématologie lorsque le fer IV est une option envisagée [Ko *et al.*, 2020; Hou *et al.*, 2017]. Une orientation vers l'hématologie est aussi recommandée en post-partum pour les personnes sévèrement anémiques dont l'érythropoïèse est affectée par l'infection ou l'inflammation et qui ne répondent pas adéquatement à un traitement au fer IV, de même que pour les patients sévèrement anémiques qui refusent les transfusions sanguines [Muñoz *et al.*, 2018]. Le guide de la Renal Association spécifie de plus que, si les besoins en fer IV sont continuellement élevés pour maintenir un certain niveau de ferritine, cela laisse suspecter des pertes sanguines en cours [Mikhail *et al.*, 2017]. Une orientation vers une spécialité peut aussi être indiquée en présence d'anémie de modérée à sévère de cause inconnue ou encore pour les personnes atteintes d'IRC si la carence martiale et les autres déficiences nutritionnelles sont corrigées et que l'anémie persiste [BC Guidelines, 2019]. Une transfusion sanguine pourrait être considérée dans certaines situations selon les documents retenus [Pavord *et al.*, 2020; Hallet *et al.*, 2019; Apro *et al.*, 2018; Muñoz *et al.*, 2018; Barni *et al.*, 2017; SSGO, 2017].

Plusieurs documents retenus mentionnent aussi l'importance de procéder à l'investigation de la cause sous-jacente de la carence martiale ou de l'anémie et de prendre celle-ci en charge [ACOG, 2021; NICE, 2021; Snook *et al.*, 2021; Ko *et al.*, 2020; BC Guidelines, 2019; Elli *et al.*, 2019; TOP, 2018; Barni *et al.*, 2017; Hou *et al.*, 2017; Mikhail *et al.*, 2017].

Par ailleurs, après une réaction anaphylactique à la suite de l'administration du fer IV, un des guides propose de recommander la personne à une ressource en allergologie ou en immunologie avant de tenter une réadministration, pour une évaluation et, le cas échéant, une désensibilisation [Lim *et al.*, 2019].

Enfin, certains guides mentionnent de surveiller l'excès en fer chez les personnes traitées par du fer IV. Une ferritine élevée ne corrèle toutefois pas toujours avec une élévation du contenu en fer dans le foie et devrait être combinée à une évaluation clinique pour repérer les risques d'excès et leurs causes sous-jacentes [WHO, 2020; Mikhail *et al.*, 2017]. Deux des guides spécifient qu'une ferritine supérieure à 500 mcg/L peut indiquer une surcharge en fer chez les adultes atteints de comorbidités, entre autres les personnes qui souffrent d'insuffisance rénale [WHO, 2020; Mikhail *et al.*, 2017]. L'OMS précise quant à elle qu'une ferritine supérieure à 150 mcg/L chez les femmes avec menstruations et à 200 mcg/L chez les femmes sans menstruations et chez les hommes sans autres comorbidités sont des seuils qui peuvent indiquer un risque d'excès de fer [WHO, 2020].

### **Information tirée d'outils cliniques élaborés au sein du réseau de la santé et des services sociaux**

Selon certaines OIPI du réseau, les réactions survenues à la suite de l'administration du fer IV méritent une attention particulière.

### **Perspective des parties prenantes**

Selon la perspective des cliniciens rencontrés, une anémie ou une carence martiale de cause inconnue au moment du diagnostic impose des investigations plus poussées parallèlement à la décision de prescrire du fer IV. À titre d'exemple, le cancer colorectal doit être éliminé chez les populations à risque alors que les patients atteints d'une maladie inflammatoire intestinale doivent être suivis par un médecin expert dans le domaine. De plus, le traitement par le fer IV doit être réévalué s'il n'y a pas de réponse. À la suite d'une réaction anaphylactique survenue pendant l'administration du fer IV, une consultation en allergologie est nécessaire. Cela est aussi vrai pour les réactions cutanées immédiates ou retardées, avec ou sans prurit, survenues à la suite de l'administration de fer IV. Il est toutefois rapporté que, dans certains établissements, il est parfois difficile pour les cliniciens de différencier les effets indésirables qui relèvent de la sphère des réactions allergiques ou non, de sorte que plusieurs consultations en allergologie sont demandées pour des effets indésirables non allergiques. Une réévaluation du traitement est aussi nécessaire lorsque, pendant l'administration du fer IV, une personne a présenté une réaction de Fishbane, des symptômes ou une hypotension isolée qui ne répondent pas aux critères de l'anaphylaxie et que ces

symptômes ne diminuent pas malgré les actions préspecifiées – arrêt ou reprise à débit réduit de la perfusion, selon la situation.

Selon les cliniciens consultés, bien que le niveau au-dessus duquel on doit réévaluer le traitement en fer IV varie selon les références, un seuil de 300 mcg/L est jugé adéquat, sauf chez les personnes atteintes d'une IRC de stades 3, 4, 5, 5D (y compris la dialyse). Chez ces personnes, le traitement devrait être réévalué lorsque la ferritine est supérieure à 500 mcg/L ou si la TSAT surpasse 30 %. Il est toutefois précisé que ces niveaux de ferritine sont peu susceptibles de causer des dommages, ceux-ci se produisant surtout chez les porteurs du gène de l'hémochromatose. De plus, les dommages causés par le fer IV, entre autres au cœur et au foie, ne se produisent habituellement qu'avec une exposition prolongée à une ferritine supérieure à 1000 mcg/L.

### **RECOMMANDATIONS CLINIQUES – SITUATIONS QUI EXIGENT UNE ATTENTION PARTICULIÈRE, UNE INVESTIGATION SUPPLÉMENTAIRE OU UNE RÉÉVALUATION**

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Les situations suivantes **devraient requérir** une attention particulière, une investigation supplémentaire ou une réévaluation :

- Réponse insuffisante au fer IV;
- Anémie ou carence martiale de cause inconnue au moment du diagnostic de carence martiale, associée ou non à de l'anémie;
- À la suite d'une anaphylaxie ou d'un choc anaphylactique survenu pendant l'administration du fer IV;
- À la suite d'une réaction cutanée immédiate (moins de 24 h) (urticaire) ou retardée (plus de 24 h) (éruption maculopapuleuse [rash]), avec ou sans prurit, à la suite de l'administration de fer IV;
- À la suite d'une réaction de Fishbane ou de symptômes isolés qui ne régressent pas malgré les actions requises – voir la section « Surveillance avant, pendant et 30 minutes après l'administration du fer IV »;
- Ferritine supérieure à 300 mcg/L après avoir commencé le fer IV – sauf pour les personnes avec IRC de stades 3, 4, 5, 5D : réévaluer lorsque ferritine supérieure à 500 mcg/L ou TSAT supérieure à 30 %.

## DISCUSSION

Les travaux ont été entrepris avec l'objectif d'harmoniser et d'encadrer la pratique de prescription et de faciliter l'administration du fer IV par les infirmières dans différents milieux de soins. Cette demande de la DNSSI du MSSS découlait de l'intention de recenser les meilleures pratiques cliniques sur l'initiation du fer IV, notamment au regard des indications et des modalités d'usage des différentes formulations disponibles.

### Principaux constats

Il semble qu'un des principaux défis rencontrés dans le cadre des présents travaux réside dans la multitude de spécialités médicales qui font usage du fer intraveineux dans leur pratique clinique. Le portrait sommaire de l'usage du fer intraveineux montre que les principales spécialités qui l'utilisent sont la néphrologie, la gastroentérologie, la médecine interne et l'hématologie. Ainsi, la littérature retenue couvrait un bon nombre de populations particulières, et la mise en commun des recommandations et de l'information contenues dans ces documents s'est avérée complexe. Il a donc été nécessaire de préciser certaines particularités selon les conditions cliniques, notamment pour les indications de traitement avec le fer IV, tout en fournissant l'information plus générale qui pourrait s'appliquer à la plupart des situations.

Le diagnostic d'une carence martiale repose essentiellement sur quelques marqueurs, en particulier la ferritine. Les seuils de ferritine pour définir une carence martiale sont variables selon les documents retenus. Il existe toutefois un continuum dans lequel la carence est d'autant plus probable que la ferritine est basse. Plusieurs facteurs, dont la présence d'inflammation ou certaines conditions cliniques, peuvent moduler le niveau de ferritine et laisser suspecter une carence martiale. De plus, bien que son utilisation doive généralement être réservée pour le traitement d'une carence martiale en présence d'anémie, le fer IV peut aussi être utilisé dans certaines situations, même s'il n'y a pas d'anémie selon le jugement du clinicien, particulièrement en préopératoire pour une chirurgie à haut risque de saignement ou en cas d'insuffisance cardiaque.

Une fois la carence martiale définie, accompagnée ou non d'anémie, il importe de préciser les situations dans lesquelles l'utilisation du fer IV pourrait être favorisée par rapport au fer pris par voie orale. En plus de représenter une option de remplacement lorsque le fer à prise orale est inefficace ou mal toléré, plusieurs conditions cliniques peuvent justifier en elles-mêmes l'utilisation d'emblée du fer IV. Par ailleurs, des précautions importantes doivent être prises en considération lors de la décision de prescrire du fer IV, soit un antécédent de réaction anaphylactique, l'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement et la présence d'une infection. Dans ces situations, le clinicien est appelé à exercer son jugement clinique.

La littérature retenue ne propose pas de cibles de traitement franches dans les cas de carence martiale ou d'anémie. De plus, ces cibles peuvent être variables selon la population traitée, ce qui ajoute à la complexité de leur définition dans le cadre des présents travaux. Seuls des repères sur l'efficacité dans le cas de la carence martiale

ont donc été proposés dans la population générale afin de guider les cliniciens dans le suivi de la thérapie. Aucune cible n'a été mise en avant relativement à l'anémie, puisque plusieurs aspects cliniques propres à la personne doivent être pris en considération pour évaluer l'effet du traitement.

Par ailleurs, les préparations de fer IV sont interchangeables, et l'une ou l'autre peut être utilisée dans la plupart des indications. Toutefois, le fer unidose peut permettre d'éviter quelques déplacements à la personne traitée tout en limitant le temps passé en clinique. Cette préparation de fer IV possède aussi des avantages dans les situations où il importe de rétablir rapidement les réserves martiales, puisque la dose totale est administrée en une ou deux fois. Le fer IV unidose pourrait donc être privilégié lorsque les avantages surpassent les inconvénients, chez les personnes traitées en ambulatoire non hémodialysées de façon chronique.

Malgré le fait que les réactions indésirables sévères soient très rares avec les différentes préparations de fer IV présentement commercialisées, des inquiétudes subsistent parfois en pratique quant aux risques liés à leur administration. Des réactions mineures à la perfusion peuvent se produire – p. ex. réaction de Fishbane ou encore apparition de symptômes isolés – et sont à l'occasion jugées à tort comme des réactions sévères. Ainsi, dans un souci d'assurer la sécurité de la personne traitée, des vitesses d'administration généralement lentes ont été proposées afin de limiter les possibles réactions qui pourraient survenir durant la perfusion. De plus, il importait de mettre l'accent dans le cadre de ces travaux sur les différents types de réaction ainsi que les actions à accomplir pour chaque catégorie de réaction. Des conditions d'administration sécuritaire devraient aussi être remplies, et ce, peu importe le milieu où le fer IV est administré.

Enfin, la possibilité d'élaborer un modèle d'ordonnance collective permettant d'initier des mesures diagnostiques pour le suivi à la suite de l'administration du fer IV a également été considérée dans le cadre du présent projet. Les discussions avec les cliniciens consultés ont toutefois mis en lumière plusieurs obstacles importants à l'utilisation de cette ordonnance. Dans le contexte du traitement, par le fer IV, d'une carence martiale avec ou sans anémie, il est difficile de déterminer les limites ou les situations pour lesquelles le professionnel ou la personne habilitée devrait obligatoirement consulter le prescripteur. Les résultats d'analyses de laboratoire (dont l'hémoglobine) ne se normalisent pas nécessairement à la suite d'un traitement au fer IV. Il est aussi souligné que le grand nombre de spécialités médicales engagées dans le traitement avec le fer IV complexifie d'autant plus l'applicabilité de l'ordonnance collective. À titre d'exemple, le bilan martial chez une personne atteinte d'un cancer est souvent difficile à interpréter. En plus de la valeur de l'analyse de laboratoire, on doit donc tenir compte de la situation clinique particulière de la personne traitée. Vu la complexité de la mise en œuvre de cette ordonnance collective, celle-ci n'a donc pas été élaborée dans le cadre des présents travaux.

## Forces et limites

Ces travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend une recherche systématique de la littérature scientifique, une recherche exhaustive de la littérature grise pour repérer des documents qui présentent des recommandations cliniques, une évaluation critique des publications pertinentes par deux professionnelles scientifiques ainsi que la consultation des parties prenantes engagées dans le traitement par le fer IV.

Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir de l'information contextuelle et la perspective clinique nécessaire à l'élaboration du PMN était constitué de dix cliniciens québécois qui représentaient une grande partie des professionnels touchés par ces recommandations : hématologues, néphrologue, cardiologue, obstétricienne-gynécologue, médecin de famille, pharmaciennes, infirmières. Différentes consultations ad hoc ont aussi été menées avec d'autres médecins spécialistes (gastroentérologue, chirurgiens bariatriques, oncologue) afin de cibler des enjeux propres à quelques populations particulières et de valider certains éléments de contenu associés à leur spécialité. Par ailleurs, la validation externe du rapport ainsi que celle du PMN et du modèle d'OIPI par des lecteurs externes a permis d'évaluer la qualité scientifique ainsi que la pertinence du contenu des travaux. De même, la consultation auprès de futurs utilisateurs a permis de vérifier la clarté et l'utilité du PMN, puis du modèle d'OIPI, et ce, afin d'identifier les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité, lesquels ont été examinés avant la mise en ligne sur le site Web. Les lieux de pratique des parties prenantes qui ont participé à ce projet couvraient également différentes régions sociosanitaires, dont celles de la Capitale-Nationale, de la Chaudière-Appalaches, de l'Estrie, de Lanaudière, de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, de Montréal et du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Bien que les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse, certaines limites doivent néanmoins être signalées. Aucun GPC ou LDC québécois n'a été repéré dans les documents retenus. De plus, seules deux lignes directrices canadiennes ont été retenues, pour lesquelles il était difficile d'évaluer la qualité méthodologique. Une autre limite concerne le nombre important de spécialités touchées par l'utilisation du fer IV. De ce fait, pour la plupart, les documents retenus abordaient chacun une seule population particulière. L'information et les recommandations trouvées dans ces documents étaient donc assez hétérogènes, et donc plus difficiles à synthétiser.

En ce qui concerne les modalités d'usage, très peu d'information a été trouvée dans la littérature. Les modalités qui ont été présentées dans le cadre de ces travaux proviennent donc surtout d'éléments contextuels et expérientiels. Par ailleurs, ces travaux n'ont pas été revus par le Comité délibératif permanent qui regroupe des expertises scientifique, clinique, de gestion, éthique et citoyenne. De plus, aucun comité de suivi n'a été mis sur pied pour ce projet. Ce comité aurait pu permettre d'intégrer les préoccupations et de recevoir l'appui des ordres professionnels et organismes concernés par les travaux.



Différents aspects ont été exclus de ce projet. D'abord, la pédiatrie, les traitements *per os* et les aspects associés à la recherche des causes de l'anémie ou de la carence martiale n'ont pas été inclus. De plus, la littérature scientifique ou les normes portant sur les aspects économiques, organisationnels, éthiques, d'implantation et de déploiement n'ont pas été consultées. Les études primaires n'ont quant à elles pas été analysées dans le cadre de ces travaux.

Enfin, bien que l'approche qualitative de consultation des parties prenantes ajoute une dimension importante à la démarche d'évaluation, elle comprend toujours sa part de biais et de risque associés, et elle demeure incomplète à plusieurs égards. De plus, en raison de la nature des travaux (absence de controverse scientifique, condition de santé non complexe et généralement sans gravité), la perspective des patients n'a pas été colligée, ni celle de citoyens. Leur perspective au regard de l'administration du fer IV aurait pu mener à saisir leurs préférences quant au traitement.

### **Retombées potentielles des travaux**

Une fois publiés, le PMN et le modèle d'OIPI pourraient limiter l'usage du fer IV pour lequel il n'y a pas d'indication ou de pertinence clinique. De plus, conformément aux objectifs poursuivis, ces outils devraient éventuellement uniformiser la pratique, notamment en ce qui concerne les indications de traitement et les modalités d'usage des différentes formulations de fer IV. Le PMN et l'OIPI devraient aussi prendre en considération les préoccupations au regard du risque de réactions allergiques par rapport à des réactions relativement mineures comme celle de Fishbane. Ces outils cliniques devraient aussi faciliter l'administration du fer par les infirmières en offrant des repères cliniques et des balises qui sont applicables, quel que soit le milieu où le fer IV est administré. Ils pourraient ainsi améliorer l'expérience de soins pour la personne traitée par le fer IV en évitant certains retards de traitement qui sont présentement liés au manque d'information disponible dans certains milieux. Enfin, ces outils devraient permettre de familiariser et d'augmenter le niveau d'aisance des cliniciens moins expérimentés par rapport au traitement par le fer IV en leur fournissant de l'information utile lors de la prescription, de l'administration et du suivi. Les changements de pratique qui pourraient découler de ces travaux dépendront cependant de la diffusion des outils cliniques, de la décision des établissements ou des groupes de médecine familiale, via leurs dossiers médicaux électroniques, d'implanter une OIPI, de l'adhésion aux changements de pratique et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés.

## MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de publication, soit en 2026, selon l'avancement des données scientifiques et l'évolution des pratiques cliniques, l'inscription ou le retrait de médicaments aux listes et les besoins de l'Institut ou du réseau de la santé et des services sociaux au regard de travaux futurs relatifs au fer IV. Le cas échéant, une revue exploratoire des positions et des recommandations issues de la littérature sera effectuée afin de vérifier si de nouvelles mises à jour sont disponibles. Une revue exploratoire de la littérature scientifique pourrait également être réalisée. Au besoin, les cliniciens qui ont accompagné les travaux pourraient être consultés pour vérifier s'ils jugent pertinent d'effectuer une mise à jour des documents.

## CONCLUSION

Les présents travaux ont été effectués sur la base des meilleures pratiques cliniques disponibles actuellement et ils ont été bonifiés par la perspective de différents cliniciens québécois ainsi que par des aspects contextuels. Sans se substituer au jugement clinique, les recommandations formulées devraient favoriser l'harmonisation dans la pratique de prescription, aborder les préoccupations au regard du risque de réaction allergique par rapport à celle de Fishbane ou de symptômes isolés et faciliter l'administration par les infirmières en offrant de repères cliniques et des balises applicables peu importe le milieu où le fer IV est administré. L'expérience de soins pour la personne traitée par le fer IV pourrait aussi s'en trouver améliorée en évitant des retards de traitement qui sont présentement liés au manque d'information disponible dans certains milieux. Les changements de pratique qui pourraient découler de ces travaux dépendront cependant de la diffusion des outils cliniques, de la décision des établissements ou des groupes de médecine familiale, via leurs dossiers médicaux électroniques, d'implanter une OIPI, de l'adhésion aux changements de pratique et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés.

## RÉFÉRENCES

- Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascon P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv96-iv110.
- Achebe M et DeLoughery TG. Clinical data for intravenous iron – debunking the hype around hypersensitivity. *Transfusion* 2020;60(6):1154-9.
- Akpınar H, Çetiner M, Keshav S, Örmeci N, Törüner M. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease and gastrointestinal bleeding: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Gastroenterol* 2017;28(2):81-7.
- AIDallal S. Iron deficiency anaemia: A short review. *J Cancer Res Immunooncol* 2016;2(1):1000106.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Anemia in pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstet Gynecol* 2021;138(2):e55-e64.
- American Regent. Monographie de produit : Venofer® (fer-saccharose injectable, USP). Shirley, NY : American Regent, Inc.; 2019. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00049390.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00049390.PDF).
- Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* 2007;369(9572):1502-4.
- Barni S, Gascon P, Petrelli F, Garcia-Erce JA, Pedrazzoli P, Rosti G, et al. Position paper on management of iron deficiency in adult cancer patients. *Expert Rev Hematol* 2017;10(8):685-95.
- BC Guidelines. Iron deficiency – Diagnosis and management. Victoria, BC : BC Guidelines; 2019. Disponible à : <https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/iron-deficiency.pdf>.
- Bédard M, Grégoire N, Massicotte A. Manuel de pharmacothérapie parentérale. 39<sup>e</sup> éd. Ottawa, ON : Hôpital d'Ottawa; 2018.
- Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1336-51.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med* 2010;51(5):421-4.
- Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020;13(10):100472.

- Cook KM et Greer DM. Anemias. Dans : DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, et al., réd. Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. New York, NY : McGraw-Hill Education; 2020.
- Elli L, Norsa L, Zullo A, Carroccio A, Girelli C, Oliva S, et al. Diagnosis of chronic anaemia in gastrointestinal disorders: A guideline by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO) and the Italian Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (SIGENP). Dig Liver Dis 2019;51(4):471-83.
- Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. Can J Cardiol 2017;33(11):1342-433.
- Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, Kaupke CJ, Lim V, Wish J. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1996;28(4):529-34.
- Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr 2017;36(2):321-47.
- Hallet J, Jayaraman S, Martel G, Ouellet JB, Lin Y, McCluskey S, et al. Patient blood management for liver resection: Consensus statements using Delphi methodology. HPB (Oxford) 2019;21(4):393-404.
- Hou JK, Gasche C, Drazin NZ, Weaver SA, Ehrlich OG, Oberai R, et al. Assessment of gaps in care and the development of a care pathway for anemia in patients with inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis 2017;23(1):35-43.
- Institut de la statistique du Québec (ISQ). Le bilan démographique du Québec. Édition 2020. Québec, Qc : ISQ; 2020. Disponible à : <https://statistique.quebec.ca/en/fichier/bilan-demographique-du-quebec-edition-2020.pdf>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Monoferric<sup>MC</sup> – Anémie ferriprive. Avis transmis au ministre en septembre 2018. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2018/Monoferric\\_2018\\_09.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2018/Monoferric_2018_09.pdf).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Allergies médicamenteuses. Définition et manifestations cliniques. Outil interactif. Québec, Qc : INESSS; 2017a. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/Outil\\_interactif\\_allergie-BL.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/Outil_interactif_allergie-BL.pdf).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Outil d'aide à la décision en cas d'allergie aux pénicillines. Québec, Qc : INESSS; 2017b. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS\\_Outil\\_aide\\_decision\\_Allergie\\_penicillines.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Outil_aide_decision_Allergie_penicillines.pdf).
- Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of iron deficiency anemia. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2015;11(4):241-50.

- Kaushansky K et Kipps TJ. Hematopoietic agents: Growth factors, minerals, and vitamins. Dans : Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, réd. Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. New York, NY : McGraw-Hill Education; 2017.
- Ko CW, Siddique SM, Patel A, Harris A, Sultan S, Altayar O, Falck-Ytter Y. AGA clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology* 2020;159(3):1085-94.
- Lim W, Afif W, Knowles S, Lim G, Lin Y, Mothersill C, et al. Canadian expert consensus: Management of hypersensitivity reactions to intravenous iron in adults. *Vox Sang* 2019;114(4):363-73.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-726.
- Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society For Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Endocr Pract* 2019;25(Suppl 2):1-75.
- Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal Association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2017;18(1):345.
- Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breyman C, et al. Patient blood management in obstetrics: Management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med* 2018;28(1):22-39.
- Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, Bartra J. Mechanisms, cofactors, and augmenting factors involved in anaphylaxis. *Front Immunol* 2017;8:1193.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hematopoietic growth factors. Version 4.2021. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2021. Disponible à : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease: Assessment and management. NICE guideline [NG203]. Londres, Angleterre : NICE; 2021. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>.
- Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2020;188(6):819-30.
- Pharmacosmos. Monographie avec renseignements destinés aux patients : Monoferric<sup>MD</sup> (dérisomaltose ferrique pour injection). Holbaek, Danemark : Pharmacosmos A/S; 2021. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00063140.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063140.PDF).

- Quay T et Spry C. International policies on parenteral iron. Environmental Scan, no. 89. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2019. Disponible à : [https://www.cadth.ca/sites/default/files/es/es0338\\_international-policies-on-parenteral-iron-es.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/es/es0338_international-policies-on-parenteral-iron-es.pdf).
- Quilliot D, Coupaye M, Ciangura C, Czernichow S, Sallé A, Gaborit B, et al. Recommendations for nutritional care after bariatric surgery: Recommendations for best practice and SOFFCO-MM/AFERO/SFNCM/expert consensus. J Visc Surg 2021;158(1):51-61.
- Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: Guidance for risk minimization and management. Haematologica 2014;99(11):1671-6.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments (2 février 2022). Québec, Qc : RAMQ; 2022. Disponible à : [https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/liste\\_med\\_2022-02-02\\_fr.pdf](https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/liste_med_2022-02-02_fr.pdf).
- Sanofi-Aventis Canada. Monographie de produit : Ferrlecit® (complexe de gluconate ferrique de sodium en solution pour injection). Laval, Qc : Sanofi-Aventis Canada Inc.; 2019. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00054727.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00054727.PDF).
- Short MW et Domagalski JE. Iron deficiency anemia: Evaluation and management. Am Fam Physician 2013;87(2):98-104.
- Snook J, Bhala N, Beales IL, Cannings D, Kightley C, Logan RP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. Gut 2021;70(11):2030-51.
- Société suisse de gynécologie et d'obstétrique (SSGO). Diagnostic et traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse et le postpartum (mise à jour remplaçant la version du 24.12.2009). Berne, Suisse : SSGO; 2017. Disponible à : [https://www.sggg.ch/fileadmin/user\\_upload/Formulardaten/48\\_Eisenmangelanaemie\\_ersetzt\\_No\\_22\\_franz\\_13\\_01\\_2017.pdf](https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Formulardaten/48_Eisenmangelanaemie_ersetzt_No_22_franz_13_01_2017.pdf).
- Szebeni J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, Patni S, et al. Hypersensitivity to intravenous iron: Classification, terminology, mechanisms and management. Br J Pharmacol 2015;172(21):5025-36.
- Toward Optimized Practice (TOP). Iron deficiency anemia (IDA). Clinical Practice Guideline. Edmonton, AB : TOP; 2018. Disponible à : <https://actt.albertadoctors.org/download/2256/IDA%20cpg.pdf>.
- Tyndall J. AACODS Checklist. Adelaïde, Australie : Flinders University; 2010. Disponible à : [http://dspace.flinders.edu.au/jspui/bitstream/2328/3326/4/AACODS\\_Checklist.pdf](http://dspace.flinders.edu.au/jspui/bitstream/2328/3326/4/AACODS_Checklist.pdf).
- Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS). Évaluation des modèles d'organisation de services pour la détection et la prise en charge systématique de l'anémie préopératoire – Rapport d'évaluation. Québec, Qc : UETMIS du CHU de Québec-Université Laval; 2020. Disponible à : <https://www.chudequebec.ca/chudequebec.ca/files/18/182950be-bdb7-4695-908b-d544caeb8b94.pdf>.

Warner MJ et Kamran MT. Iron deficiency anemia. Dans : StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing; 2021. Disponible à : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846348/> (consulté le 8 février 2022).

World Health Organization (WHO). WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Genève, Suisse : WHO; 2020. Disponible à : <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272494/retrieve>.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2017;70(6):776-803.



*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

