

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

PREFER

MEMOIRE PRESENTE PAR :

DOCTEUR EL MANSOURY MOUNA
Née le 11 septembre 1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE

OPTION : NEPHROLOGIE

Sous la direction de Professeur : **SQALLI HOUSSAINI TARIK**
Membre associé Professeur **EL BARDAI GHITA**

Session Juin 2024

Dr. TARIK SQALLI HOUSSAINI
Professeur en Néphrologie
CHU Hassan II - FES

REMERCIEMENTS

A mon Maitre

Monsieur le Professeur Tarik SQALLI HOUSSAINI

*Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et mon admiration pour
votre dévouement inconditionnel et continu pour la cause des malades de
notre chère patrie.*

*Je salue en vous l'Homme, intellectuel et respectueux des valeurs humaines,
ainsi que le professionnel , reconnu pour son leadership et pour son
expertise indéniable transmise á des génération de confrères.*

*Votre savoir-faire partagé, vos orientations et vos encouragements ont
guidé mes pas tout au long de mon cursus de formation*

*Travailler à vos côtés a été une expérience précieuse, et je suis honoré
d'avoir pu apprendre de vous et de vous côtoyer tout au long de ces années.*

*Permettez-moi de vous adresser mon profond respect mais aussi un
remerciement venant du fond du cœur.*

A ma chère Madame Le Professeur Nadia KABBALI

*Je me permets de saluer votre professionnalisme et votre rigueur dont vous
avez*

fait preuve tout au long de mon cursus de formation.

*Votre encouragements et votre confiance ont influencé mon parcours et
m'ont permis d'aller vers l'avant.*

*Disponible et attentive face á mes nombreuse questions et interrogations,
vous avez toujours été présente pour partager votre connaissance et votre
grande expertise de notre chère spécialité.*

*L'image que vous véhiculez est un modèle pour l'ensemble du personnel de
la profession en terme de vision et de persévérance.*

*Je ne cesserai jamais de vous remercier pour votre accompagnement et
soutien.*

A Madame Le Professeur CHOUHANI Basmat-Amal

*Bienveillante et constamment á l'écoute, vous avez su me guider et
m'orienter á prendre les meilleurs choix avec une grande gentillesse et une
grande humilité méritant toute mon admiration.*

*Votre savoir-faire que vous ne cessez jamais de partager a constitué un
véritable soutien tout au long de mon cursus professionnel.*

*Mes profonds remerciements pour l'enseignement que vous avez prodigué,
et la patience dont vous faites preuve á mon égard tout au long de ces
années.*

A Madame Le Professeur EL BARDAI Ghita

*Les mots me manquent pour vous remercier pour tout ce que vous avez fait
pour moi.*

*Au-delà de votre expertise et votre indéfectible sens de la responsabilité,
vous m'avez toujours apporter un soutien infaillible et une tout au long
de mon parcours de résidanat.*

*Attentionnée et Attentive, mais aussi dotée d'une envie de partage sans
limite, vous m'avez inculqué votre amour du sérieux ,de l'excellence et de
l'exigence au quotidien.*

*Je ne cesserai jamais de vous remercier pour votre confiance ainsi que
pour la considération de mon travail que vous m'avez témoigné à
plusieurs reprise. Votre inspiration va bien au-delà de celle d'un simple
maître, au point que je vous considère comme un membre de ma famille.*

A Monsieur le Professeur ALLATA YASSINE

*Ma grande reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos qualités
humaines et professionnelles qui me serviront certainement d'exemple
dans ma carrière.*

A la mémoire de mon cher papa EL MANSOURY ABDESALAM

Qui nous a quitté un peu tôt
Tu as fais de moi la femme que je suis aujourd'hui
Tu n'as pas cessé de m'encourager durant toute ma vie
J'aurais aimé te voir aujourd'hui pour juste te dire que si j'ai supporté toute ces longues
années d'études c'est par ce que je voulais concrétiser ton rêve
Puisse ce travail symboliser le fruit des tes longues années de sacrifices consentis pour
mes études et mon éducation
Je me considère sérieuse grâce à toi
Je me considère ponctuelle grâce à toi
Je me considère humaine grâce à toi
Tu resteras dans mon cœur à jamais baba lahbib

A ma mère extraordinaire lala JAMILA EL MOUTTAKI

Un regard de tes yeux ,une caresse de tes mains ,une prière pour moi:rien n'a plus de
valeur
Tu es mon coeur battant
Tu es mon trésors infini
Tu es ma source d'inspiration
Tu es ma raison d'être
Tu es maman ça me suffit انت امي و هذا يكفيني

**A ma sœur et à mes freres SAMIRA ,TARIK, fayçal, mon beau frère
simohamed:**

Vous êtes mes piliers
Rien ne vaut votre présence dans ma vie
Chacun d'entre vous était là pour moi quand il le fallait
Ma soussou chérie tu sais bien que je ne peux pas vivre sans toi,you are my
better half

A Simohamed ADAM et ZIAD et EL ABDALI

*Je vais pas dire a mes neveux ,vous êtes mes enfants, i love you to the moon
and back ...*

A mon mari Docteur JIHAD RADI

*C'est après tant d'années passées ensemble ,tant de souvenirs et de bon
moment, tant de souffrance et de stress.tu es mon confident, ma moitié , mon
meilleur ami*

*Cher mari , ce n 'est pas pour rien que je t'appelle Sertraline ,tu es ma
molécule apaisante*

A mon fils AHMED YOUNESS

*Depuis le jour ou tu as illuminé ma vie ,tu as apporté tant de douceur et de
joie ,*

*Curieux ,actif, toujours souriant, je veux que tu saches que tu es ma source
de bonheur : انت في كفة والعالم كله في الاخرى*

A mes beaux parents tatie Najia et Ami AHMED

*Je tiens à prendre un moment pour exprimer ma sincère gratitude pour
votre accueil chaleureux , votre générosité et votre soutien depuis que je
suis rentré dans votre famille*

*Votre amour et votre soutien ont été vraiment essentiels pour moi , je suis
vraiment reconnaissante de vous avoir dans ma vie*

A mon beau frère : Docteur Simohamed RADI

*Merci pour ton soutien inconditionnel , merci pour ton amitié et ta
complicité*

Tu n'était jamais un brother in law pour moi mais plutôt un VRAI brother

A bassidi lahbib sidi abderahmane El mouttaki

Tu as toujours été là pour moi, prêt à me soutenir dans tous les aspects de ma vie

Mon amour envers toi est inconditionnel bassidi حفظك الله ورعاك

A la mémoire de grand mère mama AISHA laaboudi

*J'aurais aimé te voir aujourd'hui, j'aurais aimé embrassé tes mains et te dire meima hbiba me voila spécialiste comme tu voulais, tu me manques
comme pas possibles ... الله يرحمك*

A mes meilleurs amis : Dr Ghita el bakkali ,Dr Anas abyadi, Adil zmarou , Zineb soughati, Driss fakhour , Safae laaguili:

Il y a de la famille, il y a des amis, mais vous êtes ceux qui transcendent les liens , vos êtes devenus ma famille par choix

A ma promotion PROMO COVID comme les gens nous appellent

Lamiae , Niamat-allah,Rania , Salma, Soukaina, Wiame

Je vous ai classées par ordre alphabétique pour ne pas en favoriser une par rapport à une autre. Mes chères amies, tant de stress et d'émotions partagés, tant de pleurs et de sourires, tant de fous rires et de disputes, tant de gardes et de soirées pyjama, bien plus d'amour que vous ne pouvez l'imaginer. Je vous aime

Sans oublier notre chère amie HANANE ZEMMARI .

**À celles avec qui la néphrologie nous a réunis, et
notre amitié s'est épanouie depuis**

Ait ghazi Sara , Baba Hanae ,yousfi Ghita, Jnyah Nada, meryeme himafi

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers ces quatre filles exceptionnelles qui ont
été présentes dans ma vie au cours des quatre dernières années, m'apportant un soutien
précieux sur le plan professionnel et personnel, je vous aime ...*

A tout le personnel du service du néphrologie

*Madame Sanae boumazouad : merci pour l'effort intense, merci pour l'amour
inconditionnel ,merci pour tout*

*Médecins: sara rais, omar, christian ,wiame, hadjarata, houda, jalal hanae, ouidad, khaoula
, soumia , yassmina , ryme, gide,
Adnane, Ouifak, Zineb , sara berrada, Francine et mokhtar
Vous allez tous me manquer*

*Infirmier: **khalid zougari** : malgré tous les conflits je te cache pas que tu es assez cher
pour moi ,tu m'as beaucoup appris sur le plan professionnel et personnel merci pour tout*

...

***Simohamed saker** : l'infirmier exemplaire dont tous les services rêvent d'y avoir ,tu nous
appartient , quelle chance*

A ma famille :

*a toutes mes tantes et a tous mes oncles et leurs enfants je vous aime 9eeeeeeed
sma*

***A** tous mes amis et a tous ceux dont j'ai oublié de m'en mentionner : merci pour
votre présence dans ma vie .*

LISTE DES TABLEAUX ET GRAPHIQUES

TABLEAUX :

Tableau 1 : Critères de la maladie rénale chronique (MRC) (l'un des critères suivants présent pendant >3 mois).

Tableau 2 : Classification de la maladie rénale chronique (MRC) basée sur la présence ou l'absence de maladies génétiques et systémiques et l'emplacement des anomalies anatomopathologiques dans le rein.

Tableau 3 : Catégories du débit de filtration glomérulaire (DFG) dans la maladie rénale chronique (MRC).

Tableau 4 : Catégories d'albuminurie dans la maladie rénale chronique (MRC). [5]
*Par rapport au niveau des adultes jeunes. †Incluant le syndrome néphrotique (excrétion d'albumine généralement >2200 mg/24 heures [RCA >2200 mg/g ; >220 mg/mmol]). DER, débit d'excrétion d'albumine ; RCA, rapport albumine/créatinine.

Tableau 5 : Agents de fer oral pour le traitement de l'anémie dans la MRC[12]

Tableau 6 : Formulations de fer IV pour le traitement de l'anémie dans la MRC [12]

Tableau 7 : Traitement de la carence en fer chez les patients atteints de maladie rénale chronique.

Tableau 8 : Traitement par les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) chez les patients atteints de maladie rénale chronique.

Tableau 9 : Les principales causes de résistance au traitement par les agents stimulant l'érythropoïèse.

Tableau 10 : Caractéristiques démographiques des deux groupes étudiés après

Tableau 11 : Données de laboratoire des patients dans les deux groupes au départ

Tableau 12 : Principales données cliniques et de laboratoire dans le groupe OS

étudié tout au long de la période de traitement et de suivi

Tableau 13 : Principales données cliniques et de laboratoire dans le groupe IV étudié tout au long de la période de traitement et de suivi (Groupe IV, patients traités avec du fer intraveineux, n = 13)

Tableau 14 : Événements indésirables vécus par les patients de chaque groupe de traitement

GRAPHIQUES :

Graphique 1 : Effets du fer I intraveineux et oral liposomal sur l'hémoglobine tout au long de la période d'étude.

Graphique 2 Effets du fer intraveineux et oral liposomal sur les niveaux de ferritine tout au long de la période d'étude.

Graphique 3 Effets du fer intraveineux et oral liposomal sur les niveaux de saturation de la transferrine (CST) tout au long de la période d'étude.

Graphique 4 : Effets du fer intraveineux et oral liposomal sur l'hémoglobine après arrêt du médicament

Graphique 5 Effets du fer liposomal oral et intraveineux sur les niveaux de ferritine après arrêt du médicament.

Graphique 6 : effet du fer oral versus IV sur le CST après arrêt du traitement

ABREVIATIONS

ARA 2	: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
ASE	: agent stimulant érythropoïèse
CRP	: protéine C réactive
CST	: coefficient de saturation en transferrine
DFG	: débit de filtration glomérulaires
EPO	: Érythropoïétine
ERBP	: European renal best practice
HAS	: haute autorité de santé
HB	: hémoglobine
IEC	: inhibiteur d'Enzyme de conversion
IRC	: insuffisance rénale chronique
IV	: intra veineux
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MRC	: maladie rénale chronique
OR	: oral
PTH	: parathormone
USRDS	: United States Renal Data System

PLAN

Liste des tableaux et graphiques	9
Abréviations.....	11
Introduction.....	13
Rappel	16
Matériel et méthode	50
Résultats.....	56
Discussion	70
Conclusion.....	87
Annexes	89
Références	93
Résumé.....	101

INTRODUCTION

Au cours des deux dernières décennies, les agents stimulant l'érythropoïèse (ESA) et la thérapie au fer ont été au premier plan de la gestion de l'anémie chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC). Bien que les ESA aient démontré une efficacité significative dans l'alleviation de l'anémie dans ce contexte, des essais randomisés contrôlés à grande échelle récents chez les patients atteints de MRC [1], qu'ils soient en dialyse ou non, ont mis en lumière leurs limitations. Les tentatives de normalisation des niveaux d'hémoglobine (Hb) avec les ASE n'ont montré aucun bénéfice cardiovasculaire significatif mais ont été associées à une augmentation des risques d'événements indésirables tels que les AVC et les thromboembolies veineuses [2]. Par conséquent, il y a eu une réduction de la prescription d'ASE et une augmentation des transfusions sanguines, associées à une augmentation notable de l'utilisation de la thérapie au fer en raison de son rôle dans la correction de l'hyperactivité aux ESA.

L'anémie constitue une complication courante de la maladie rénale chronique (MRC), impactant significativement la santé cardiovasculaire et la qualité de vie. Alors que le déficit de production rénale d'érythropoïétine reste une cause primaire, la carence en fer joue un rôle pivot dans la genèse de l'anémie liée à la MRC. La carence en fer, qu'elle soit absolue ou fonctionnelle, conjointement à un blocage inflammatoire, souvent observé chez les patients atteints de MRC, explique principalement l'insensibilité aux agents stimulant l'érythropoïèse. [3]

Le récent changement de focalisation, passant d'un traitement centré sur les agents stimulant l'érythropoïèse (ESA) à une thérapie à base de fer, a suscité des débats concernant la voie idéale d'administration du fer, notamment chez les patients atteints de MRC non dialysés. Malgré les avantages du fer oral – son coût et sa facilité d'administration – son utilisation reste limitée en raison d'une absorption gastro-intestinale médiocre et de taux élevés d'événements indésirables. En

revanche, les préoccupations concernant le fer IV portent sur les dommages potentiels aux reins, les infections, la promotion de l'athérosclérose et les réactions indésirables.

Compte tenu de ces considérations, notre étude vise à comparer l'efficacité du fer liposomal oral à celle du fer IV dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints de MRC non dialysés en termes de :

- 1– Statut martial sous traitement.
- 2– Niveau d'hémoglobine et vitesse de correction.
- 3– Tolérance thérapeutique.

RAPPEL

1 – Maladie rénale chronique : définition et classification

La maladie rénale chronique (MRC) est une affection médicale progressive et invalidante caractérisée par la perte graduelle de la fonction rénale sur une période prolongée. La MRC a été universellement définie comme la présence de lésions rénales ou d'un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 60 ml/min/1,73 m², persistant pendant 3 mois ou plus, indépendamment de la cause.

[4]

Tableau 1 : Critères de la maladie rénale chronique (MRC) (l'un des critères suivants présent pendant >3 mois).

Markers of kidney damage (one or more)	Albuminuria (AER ≥ 30 mg/g (≥ 3 mg/mmol)) Urine sediment abnormalities Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders Abnormalities detected by histology Structural abnormalities detected by imaging History of kidney transplantation
Decreased GFR	GFR < 60 ml/min per 1.73 m ² (GFR categories G3a-G5)

AER, débit d'excrétion d'albumine ; DFG, débit de filtration glomérulaire. [5]

La MRC est classée en fonction de la cause, de la catégorie du DFG (G1–G5) et de la catégorie de l'albuminurie (A1–A3). Ces trois composantes du système de classification sont chacune essentielles dans l'évaluation des personnes atteintes de MRC et aident à déterminer la gravité et le risque. [5]

Il existe de nombreuses façons différentes de classer la MRC en fonction des causes. Parmi ces méthodes, la séparation des maladies systémiques et des maladies rénales primaires est une proposition du groupe de travail pour aider à l'approche conceptuelle. Ce type de classification est représenté dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Classification de la maladie rénale chronique (MRC) basée sur la présence ou l'absence de maladies génétiques et systémiques et l'emplacement des anomalies anatomopathologiques dans le rein. [5]

	Examples of systemic diseases affecting the kidney	Examples of primary kidney diseases (absence of systemic diseases affecting the kidney)
Glomerular diseases	Diabetes, systemic autoimmune diseases, systemic infections, medications, neoplasia (including amyloidosis)	Diffuse, focal, or crescentic proliferative GN; focal and segmental glomerulosclerosis, membranous nephropathy, minimal change disease
Tubulointerstitial diseases	Systemic infections, autoimmune, sarcoidosis, medications, urate, environmental toxins (lead, aristolochic acid), neoplasia (myeloma)	Urinary-tract infections, stones, obstruction, interstitial nephritis
Vascular diseases	Atherosclerosis, hypertension, ischemia, cholesterol emboli, systemic vasculitis, thrombotic microangiopathy, systemic sclerosis	ANCA-associated renal limited vasculitis, fibromuscular dysplasia
Cystic and congenital diseases	Polycystic kidney disease, Alport syndrome, Fabry disease	Renal dysplasia, medullary cystic disease, podocytopathies

Tableau 3 : Catégories du débit de filtration glomérulaire (DFG) dans la maladie rénale chronique (MRC).

GFR category	GFR (ml/min per 1.73 m²)	Terms
G1	≥90	Normal or high
G2	60-89	Mildly decreased*
G3a	45-59	Mildly to moderately decreased
G3b	30-44	Moderately to severely decreased
G4	15-29	Severely decreased
G5	<15	Kidney failure

*Par rapport au niveau des adultes jeunes. En l'absence de preuve de lésion rénale, ni G1 ni G2 ne remplissent les critères de la MRC. [5]

Tableau 4 : Catégories d'albuminurie dans la maladie rénale chronique (MRC).

Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approx. equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased*
A3	>300	>30	>300	Severely increased†

[5] *Par rapport au niveau des adultes jeunes. †Incluant le syndrome néphrotique (excrétion d'albumine généralement >2200 mg/24 heures [RCA >2200 mg/g ; >220 mg/mmol]). DER, débit d'excrétion d'albumine ; RCA, rapport albumine/créatinine.

2– Érythropoïèse : un aperçu

L'érythropoïèse, est un processus étroitement régulé visant à maintenir une livraison suffisante d'oxygène aux tissus. La livraison d'oxygène est proportionnelle à la concentration d'oxyhémoglobine (le taux d'hémoglobine x la saturation en oxygène) et au débit cardiaque. Les cellules interstitielles péri-tubulaires dans le rein "perçoivent" le niveau d'oxygénation des tissus et contrôlent l'érythropoïèse dans la moelle osseuse en produisant de l'érythropoïétine (EPO) lorsque davantage d'oxygénation est nécessaire. [6]

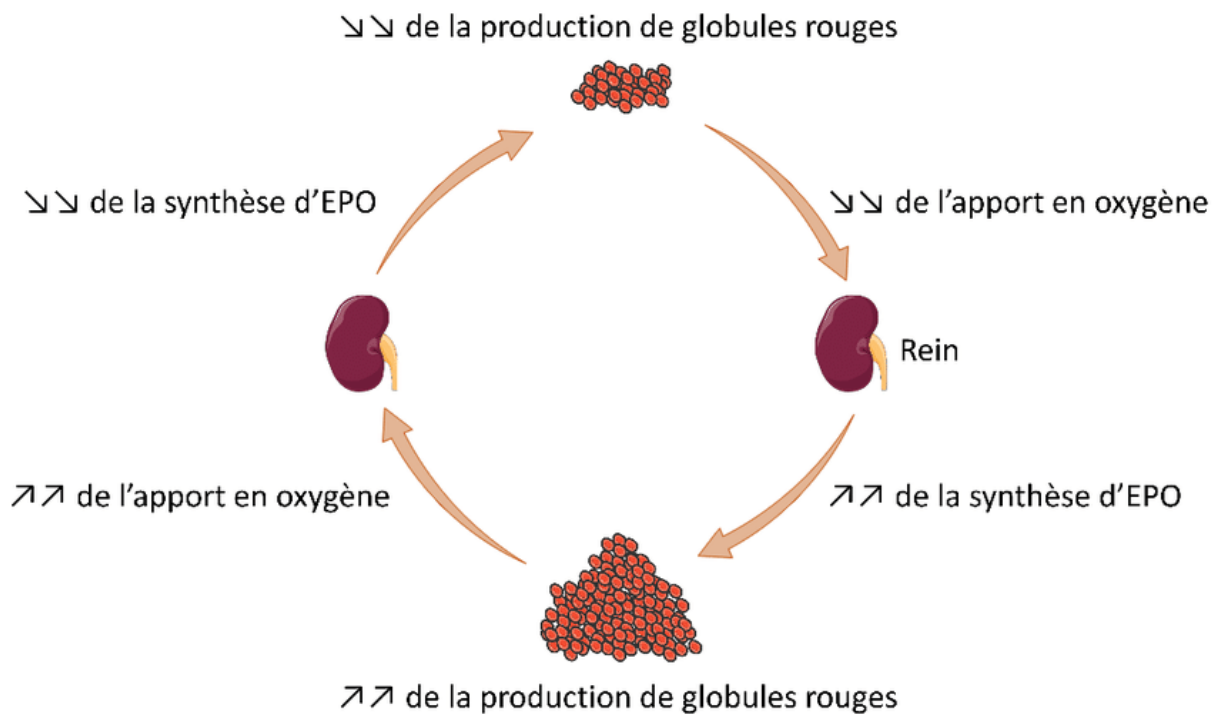


Figure 1 : régulation endocrine de la production d'EPO par le rein

L'érythropoïétine est l'hormone principale qui régule l'érythropoïèse et sa transcription est médiée par le facteur inductible par l'hypoxie-1 (HIF-1). La liaison de l'Epo à ses récepteurs (EpoR) stimule la division et la prolifération des cellules érythroïdes et inhibe l'apoptose des progéniteurs érythroïdes. En plus de l'EPO, d'autres hormones/cytokines ont été démontrées pour influencer l'érythropoïèse telles que GATA-1, Bcl-XL, FOG-1 et PU.1. Chez l'homme, le processus d'érythropoïèse commence initialement dans le sac vitellin, puis passe au foie fœtal au cours du deuxième mois de gestation. Après la naissance, l'érythropoïèse se produit dans la moelle osseuse. Dans les cas où une demande accrue d'érythropoïèse est nécessaire, le processus peut se produire en dehors de la moelle (dans le foie et la rate). C'est la situation au début de la vie, en raison du manque d'espace de réserve de moelle. Ce n'est pas le cas chez les adultes, car ils ont plus d'espace de moelle abondant, qui est suffisant pour augmenter l'érythropoïèse.

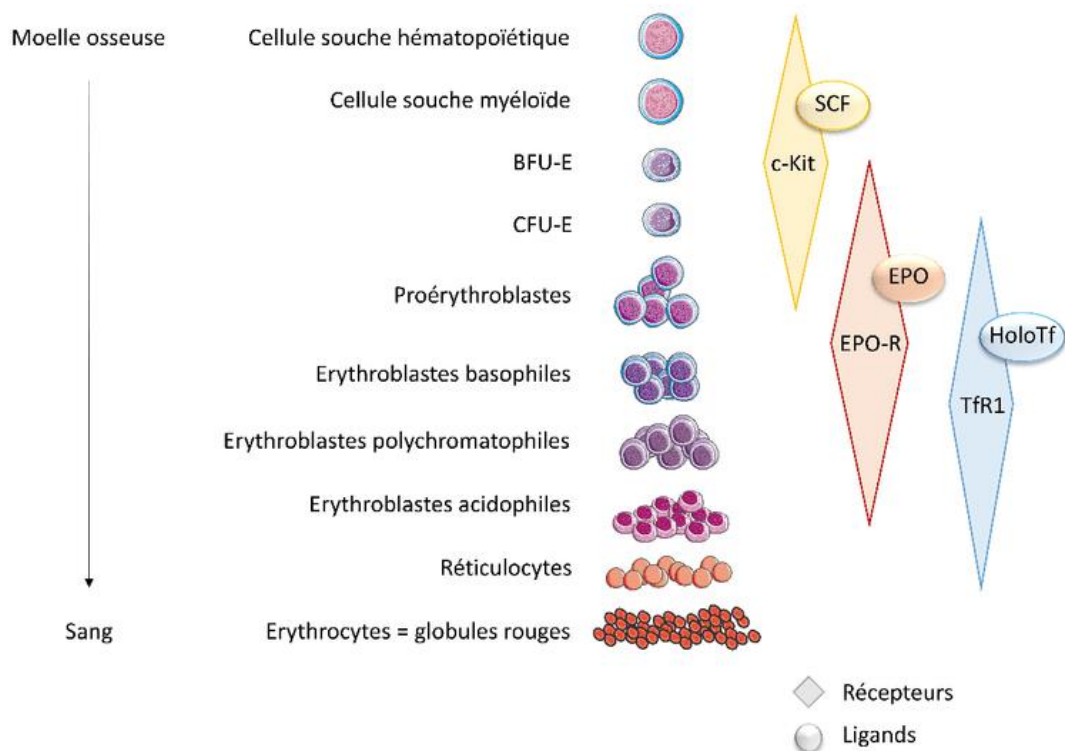


Figure 2 : présentation schématique de l'érythropoïèse

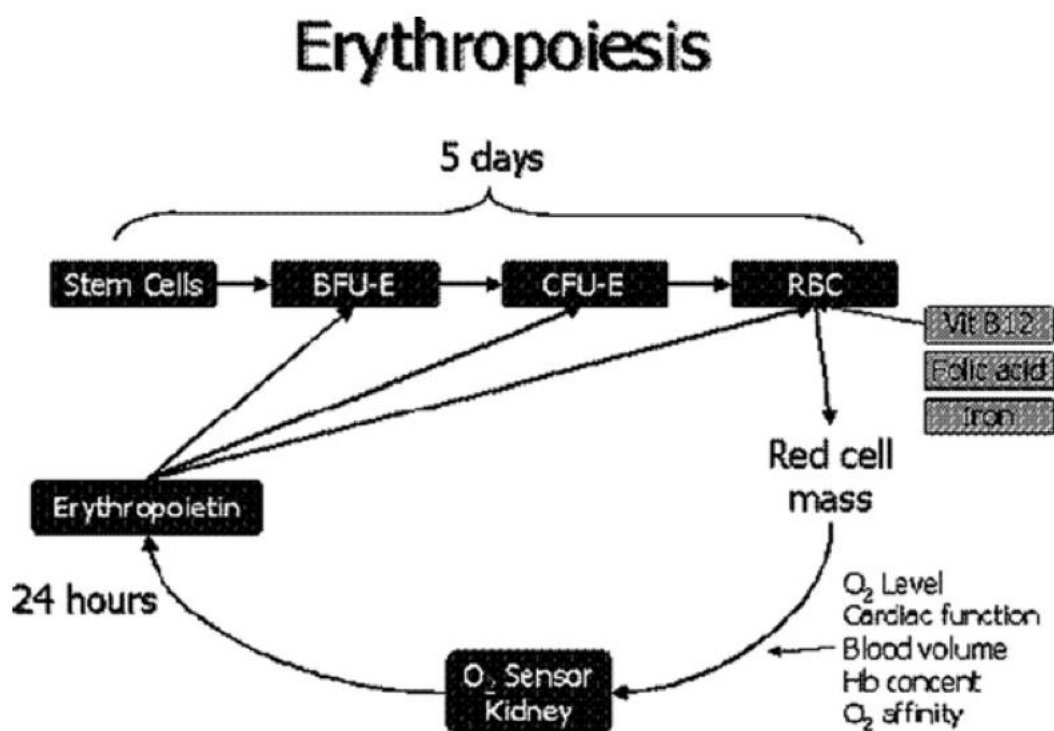


Figure 3 : régulation de l'érythropoïèse [6]

BFU-E = unité de formation de bourgeon-érythroïde ; un précurseur précoce engagé des globules rouges (GR) caractérisé par sa capacité proliférative significative ; CFU-E = unité de formation de colonie érythroïde ; un précurseur des GR engagé quelque peu plus tard caractérisé par une capacité proliférative moindre et une plus grande différenciation ; GR = dans ce diagramme, GR représente des stades morphologiquement définis du développement des GR, y compris le proérythroblaste, l'érythroblaste basophile, l'érythroblaste polychromatique, l'érythroblaste orthochromatique et le réticulocyte. Le nombre de récepteurs de l'érythropoïétine (EpoR) augmente progressivement à mesure que les cellules progénitrices mûrissent et le nombre atteint un pic au stade CFU-E, les EpoR diminuent rapidement sur les érythroblastes précoces et disparaissent à un stade tardif de l'érythroblaste.

En plus de l'érythropoïétine, le processus érythropoïétique nécessite un apport constant de fer, de vitamine B12 et d'acide folique. Des fournitures insuffisantes de l'un de ces constituants entraînent une anémie, qui est une déficience en érythrocytes porteurs d'oxygène.

3- L'anémie de la maladie rénale chronique :

À mesure que la maladie rénale chronique (MRC) progresse à travers ses stades, elle non seulement témoigne d'une diminution de la fonction rénale, mais elle prédispose également à diverses complications. L'anémie représente l'une des complications les plus répandues et significatives dans les stades avancés de la MRC, devenant de plus en plus fréquente à mesure que la fonction rénale décline, en particulier aux stades 3b à 5. Cette condition est associée à une qualité de vie réduite, ainsi qu'à une morbidité et une mortalité accrues .

3.1. Insuffisance en érythropoïétine

La cause principale de l'anémie rénale est une déficience relative en érythropoïétine (EPO), une hormone synthétisée par des fibroblastes interstitiels spécialisés dans le cortex rénal et la médullaire externe. L'EPO régule de manière critique la masse des globules rouges, l'intégrant dans le système de transport de l'oxygène. La synthèse élevée d'EPO répond principalement à l'hypoxie tissulaire, ce qui entraîne une augmentation notable des taux sériques d'EPO. Cependant, cette boucle de rétroaction est altérée dans les conditions pathologiques rénales, conduisant à une compensation inadéquate pour le développement de l'anémie.

L'EPO, une glycoprotéine composée de 165 acides aminés avec un poids moléculaire de 30 400 Da, provient principalement des cellules interstitielles de type I péri-tubulaires dans les reins. L'activation du facteur-1 induit par l'hypoxie (HIF-1) incite la transcription du gène de l'EPO, stimulant divers gènes induits par l'hypoxie. En cas d'hypoxie, l'activité de HIF-1 α et HIF-1 β augmente, tandis que des conditions normoxiques entraînent une dégradation rapide de HIF-1 α .

Outre les reins, le foie contribue à 10 à 15 % de la production totale d'EPO, principalement dans les hépatocytes et les cellules d'Ito. La sensibilité du foie à la production d'EPO induite par l'hypoxie est inférieure à celle des reins, ce qui peut être significatif dans les cas d'hypoxie prolongée ou lors de la régénération hépatocytaire.

La stimulation de l'érythropoïèse par l'EPO se produit par l'interaction avec des récepteurs spécifiques sur les cellules progénitrices hématopoïétiques (BFU-E et CFU-E) dans la moelle osseuse, ce qui entraîne leur prolifération et leur différenciation. Les CFU-E, principale cible de l'EPO, se prolifèrent rapidement en réponse à l'EPO, contribuant à une escalade rapide de l'érythropoïèse. L'expression des récepteurs de l'érythropoïétine est régulée par des facteurs de transcription

spécialisés au cours de la différenciation des cellules érythroïdes.

Les récepteurs de l'EPO disparaissent dans les stades plus matures des cellules érythroïdes, ce qui signifie une diminution de la dépendance à l'EPO pour la maturation ultérieure. L'anémie entraîne la persistance de l'érythropoïèse, avec davantage de cellules continuant à se différencier en raison de niveaux élevés d'EPO, facilitant ainsi une augmentation de la production de globules rouges selon les besoins.

3.2. Déficit en fer

3.2.1. métabolisme normal du fer

Le fer joue un rôle crucial dans de nombreux processus physiologiques, notamment le transport de l'oxygène et la production d'énergie cellulaire. Sa gestion est minutieusement contrôlée en raison des dommages potentiels que l'excès de fer peut causer par le biais du stress oxydatif et des lésions tissulaires. [9], [10]

Le fer (Fe) est principalement fourni par les macrophages réticulo-endothéliaux qui recyclent le fer des globules rouges (GR) sénescents, avec une moindre contribution de l'absorption alimentaire et d'autres réserves corporelles. Le fer circule dans le plasma principalement lié à la transferrine (TF) et est stocké dans les cellules sous forme de ferritine.

L'hormone hépatique hepcidine contrôle l'homéostasie systémique du fer en induisant la dégradation de l'exportateur de ferroportine (FPN) pour réduire l'entrée du fer dans le plasma à partir des sources alimentaires et des réserves corporelles. La carence en fer et le stimulus érythropoïétique suppriment la production d'hépcidine pour fournir un fer adéquat à l'érythropoïèse et à d'autres fonctions essentielles. Le fer et l'inflammation induisent l'hépcidine pour prévenir la surcharge en fer et limiter la disponibilité du fer aux agents pathogènes. Le fer induit la

transcription de l'hépcidine en stimulant les cellules endothéliales hépatiques à produire des protéines morphogénétiques osseuses BMP2 et BMP6, qui se lient au complexe récepteur BMP hépatocytaire et au co-récepteur hémoguveline (HJV) pour activer les facteurs de transcription SMAD. Le fer induit également l'hépcidine via l'appareil de détection du fer hépatocytaire impliquant le récepteur de la transferrine 2 (TFR2), le récepteur de la transferrine 1 (TFR1) et la protéine régulatrice du fer homéostatique (HFE). Ces voies sont toutes inhibées par la carence en fer, qui augmente également l'activité de la protéase à sérine transmembranaire 6 (TMPRSS6) pour cliver la HJV et supprimer davantage l'hépcidine.

Dans des conditions d'activité érythropoïétique accélérée, l'érythropoïétine (EPO) induit les cellules progénitrices érythroïdes à produire l'érythroferrone (ERFE), qui supprime l'hépcidine en agissant comme un piège à ligand pour bloquer la voie de signalisation BMP. Pendant l'inflammation, l'IL-6 et d'autres cytokines inflammatoires induisent directement la transcription de l'hépcidine via un élément de liaison STAT-3 dans le promoteur de l'hépcidine. [13], [14]

Les facteurs induits par l'hypoxie (HIF), stabilisés par des conditions de faible oxygène (O₂) et de faible fer, contribuent à l'homéostasie du fer et à l'érythropoïèse en régulant la production d'EPO dans le rein ; la ferriductase DCYTB et les transporteurs de fer FPN et divalent metal transporter 1 (DMT1) dans l'intestin ; et le transporteur de fer plasmatique TF. Le métabolisme du fer est résumé dans la figure ci-dessous (Figure 4).

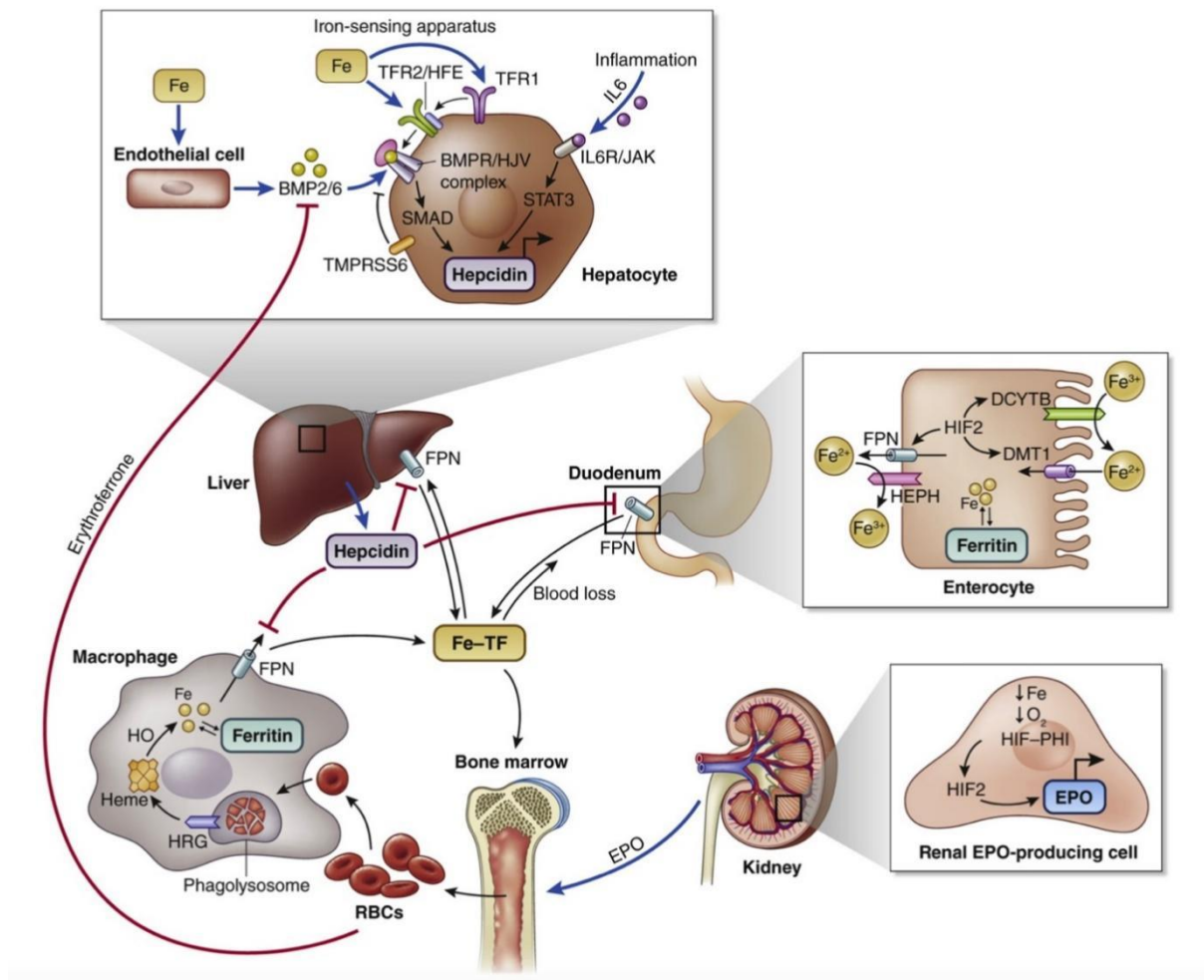


Figure 4 : Régulation directe et indirecte de l'homéostasie systémique du fer. [12]

3.2.2. Hépcidine : l'hormone du métabolisme du fer

L'hépcidine est une hormone peptidique produite dans le foie qui joue un rôle crucial dans l'homéostasie du fer. Le fer est une partie essentielle du transport de l'oxygène dans le corps et est présent dans l'hémoglobine, la myoglobine et la chaîne de transport d'électrons. Les niveaux de fer sérique doivent être étroitement régulés pour garantir un approvisionnement adéquat disponible pour la synthèse de l'hémoglobine lors de l'érythropoïèse, sans permettre le surcharge en fer dans le corps. L'hépcidine diminue le niveau de fer en réduisant l'absorption alimentaire et en inhibant la libération de fer à partir des réserves cellulaires. La production

d'hépcidine augmente lorsque les niveaux de fer dépassent la plage normale de 65 à 175 mcg/dL chez les hommes et de 50 à 170 mcg/dL chez les femmes.

L'hépcidine est un réactant de phase aiguë, l'une des nombreuses molécules dont la concentration plasmatique change en réponse à l'inflammation. Pendant les états d'inflammation aiguë ou chronique, les niveaux d'hépcidine et d'autres réactants de phase aiguë augmentent, entraînant une diminution des niveaux de fer sérique à mesure que les niveaux d'hépcidine augmentent. Une hépcidine accrue est corrélée à la physiopathologie de l'anémie des maladies chroniques ; l'augmentation de l'inflammation entraîne une réduction des niveaux de fer sérique car l'augmentation de l'hépcidine réduit le transport du fer hors des cellules. À l'inverse, une déficience dans la production d'hépcidine peut entraîner une surcharge en fer, comme observé dans l'hémochromatose héréditaire.

Au niveau cellulaire : Les hépatocytes sont principalement responsables de la synthèse de l'hépcidine. L'hépcidine est produite initialement sous forme de préprohormone comprenant quatre-vingt-quatre acides aminés. Elle est ensuite clivée en une prohormone, qui est à son tour clivée pour former l'hépcidine. La protéine finale de l'hépcidine compte 25 acides aminés. De nombreux facteurs influencent l'expression génique de l'hépcidine. Une régulation à la hausse se produit pendant les états inflammatoires et est principalement médiée par l'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire libérée par divers types cellulaires. La transferrine, une molécule de transport liant le fer dans le sang, peut également réguler à la hausse la production d'hépcidine, signalant que le stockage du fer dans le sérum est adéquat et que la libération de fer des réserves intracellulaires n'est pas nécessaire pour le moment. L'érythroferrone est une hormone produite par les érythroblastes pendant l'érythropoïèse. Elle régule à la baisse l'expression génique de l'hépcidine. L'expression génique de l'hépcidine est également régulée à la baisse pendant les

conditions hypoxiques. L'érythroferrone et l'hypoxie signalent tous deux une demande en fer pour la construction de nouvelles molécules d'hémoglobine.

Au niveau des systèmes organiques : Le fer joue un rôle central dans la maturation et le bon fonctionnement des érythrocytes. Il est essentiel à la fonction hématologique. L'hépcidine agit en tant que régulateur critique des niveaux de fer sérique en modulant la libération de fer à partir des sites de stockage intracellulaires. Lorsque les niveaux d'hépcidine deviennent élevés, le fer reste dans sa forme de stockage intracellulaire, lié à la molécule de ferritine. L'hépcidine établit une connexion entre le système immunitaire et le système hématologique. La théorie est que pendant les états inflammatoires, les niveaux d'hépcidine augmentent, de sorte que les niveaux de fer sérique diminuent. La diminution des niveaux de fer sérique empêche l'agent pathogène envahissant d'utiliser les réserves de fer de l'hôte pour sa croissance. Par conséquent, l'hépcidine est un médiateur essentiel pour les défenses immunitaires ainsi que le fonctionnement hématologique.

Une fois libérée dans la circulation à partir des hépatocytes, l'hépcidine régule les niveaux de fer plasmatique par des interactions avec la ferroportine-1. La ferroportine est une protéine transmembranaire d'export du fer présente dans les macrophages et les entérocytes. Lorsque l'hépcidine se lie à la ferroportine, elle provoque le ciblage du complexe hépcidine-ferroportine pour la dégradation lysosomale. Les types cellulaires les plus affectés par cette interaction sont les entérocytes duodénaux et les macrophages réticulo-endothéliaux. Les entérocytes duodénaux absorbent le fer alimentaire, et les macrophages réticulo-endothéliaux stockent le fer récupéré à partir des érythrocytes dégradés dans la moelle osseuse, le foie et la rate.[15], [18] La dégradation de la ferroportine bloque l'absorption du fer par les entérocytes et la mobilisation du fer par les macrophages.

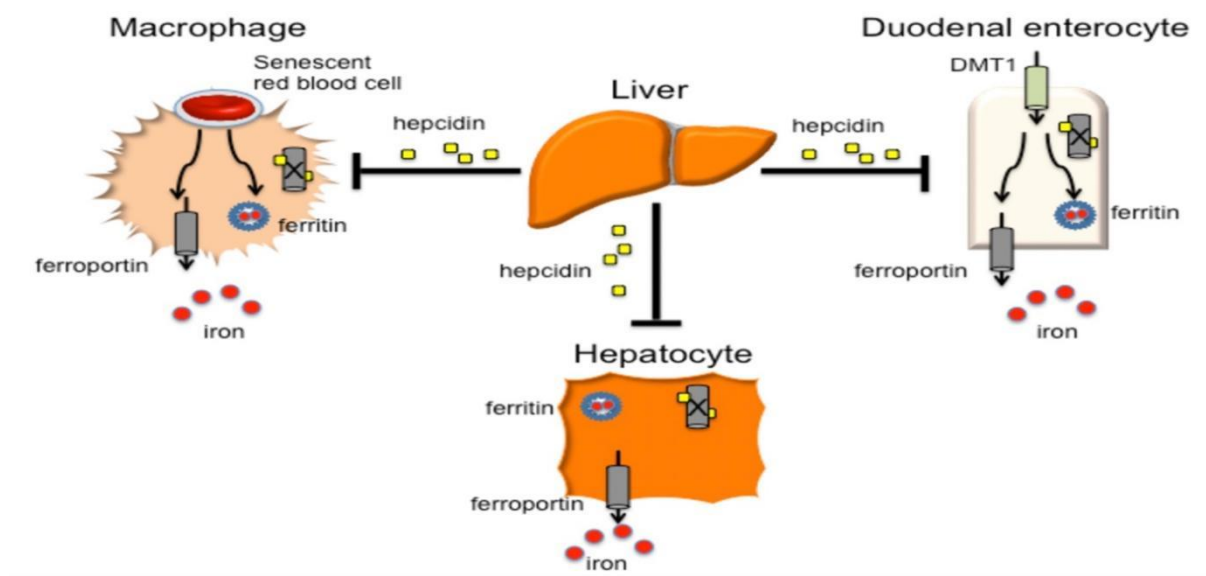


Figure 5 :Rôle de l'hépcidine dans le métabolisme du fer[13]

3.2.3. Causes de la carence en fer dans la maladie rénale chronique

La carence en fer dans la maladie rénale chronique (MRC) peut découler de deux facteurs principaux : la carence en fer fonctionnelle et la carence en fer absolue. La carence en fer fonctionnelle est aggravée par des troubles liés à la MRC tels que l'inflammation chronique et la clearance hépcidique altérée. En revanche, la carence en fer absolue implique une mauvaise absorption gastro-intestinale du fer alimentaire et des pertes sanguines. [19] Les causes sont essentielles pour déterminer les stratégies de soins les plus efficaces.

Dans la MRC, la fonction rénale altérée réduit la production d'érythropoïétine, impactant la création de globules rouges (GR). Des traitements comme les agents stimulant l'érythropoïèse (ESA) augmentent temporairement la production de GR, provoquant un manque relatif de fer en circulation.[19] Ce scénario, appelé carence en fer fonctionnelle, est courant dans l'anémie liée à la MRC. La gestion de cela implique souvent de supplémenter le fer aux côtés des ESAs pour prévenir la carence en fer. La MRC induit également une inflammation chronique, ce qui élève les niveaux d'hépcidine.[16], [17] Une hépcidine accrue restreint la libération de fer

stocké, réduisant sa disponibilité pour la production de GR. Par conséquent, des niveaux élevés de ferritine sérique et des niveaux bas de saturation de la transferrine caractérisent l'anémie par carence en fer fonctionnelle dans la MRC.[18], [20]

En revanche, la carence en fer absolue se produit lorsque les réserves globales de fer dans le corps, y compris la moelle osseuse, le foie et la rate, sont épuisées. La carence en fer absolue liée à la MRC se caractérise par des niveaux bas à la fois de fer circulant et stocké, reflétés par des taux bas de saturation de la transferrine (TSAT) et de ferritine[10], [19] . Des facteurs tels qu'une faible absorption du fer alimentaire, des pertes sanguines dues à des saignements gastro-intestinaux, des tests sanguins fréquents ou l'hémodialyse contribuent à la carence en fer absolue chez les patients atteints de MRC.[10] Ceux qui sont en hémodialyse courent un risque accru en raison de la perte potentielle de fer pendant le processus, exacerbant l'anémie

par carence en fer. Les médicaments utilisés pour le traitement de la MRC, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), peuvent également perturber davantage l'érythropoïèse et altérer l'absorption du fer, aggravant ainsi l'anémie par carence en fer chez ces individus. [10], [19], [21]

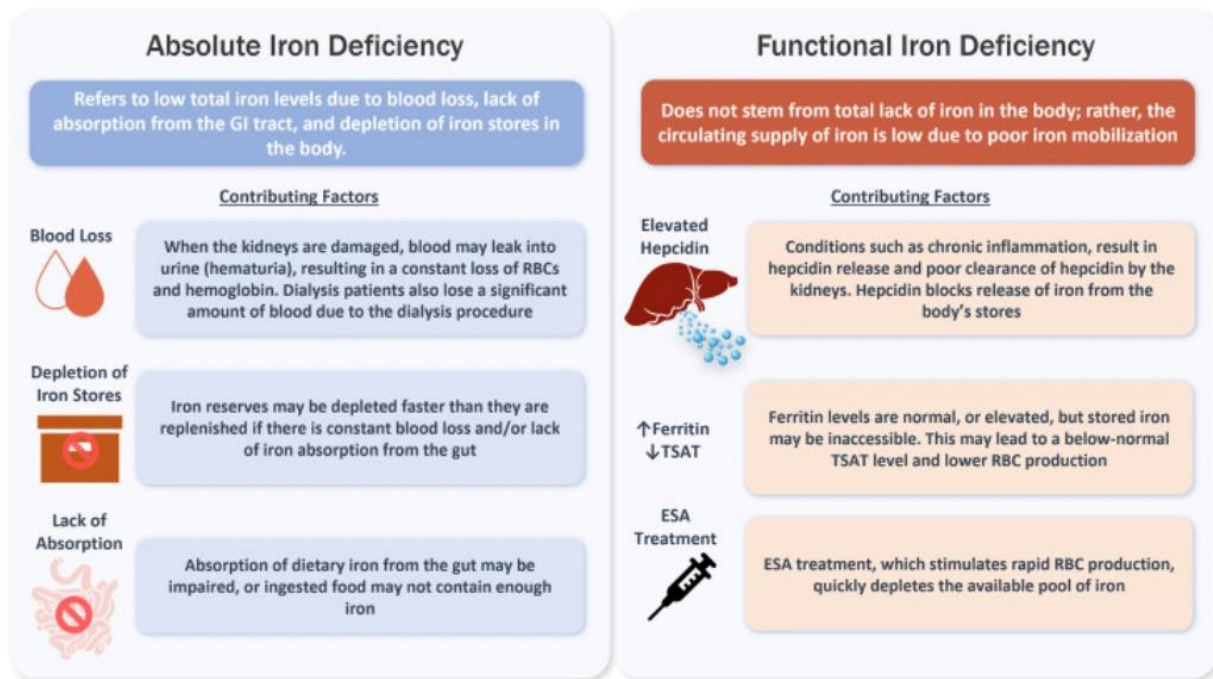


Figure 6: Carence en fer fonctionnelle versus carence en fer absolue dans la maladie rénale chronique. [22]

3.3. Autres facteurs contribuant au développement de l'anémie dans la maladie rénale chronique :

L'anémie chez les patients présentant une fonction rénale altérée peut être exacerbée par divers facteurs. Les affections inflammatoires chroniques, les cancers, la malnutrition et une hypoalbuminémie sévère jouent un rôle significatif dans le développement de l'anémie, formant ce que l'on appelle le syndrome MIA (malnutrition, inflammation, anémie). [23], [24] Une production accrue de certaines cytokines, telles que l'IL-1, l'IL-6, le TNF-alpha et l'interféron-gamma, perturbe la libération du fer et inhibe l'érythropoïèse, entraînant ainsi une anémie. [25] L'inflammation chronique limite également la disponibilité du fer pour la production de globules rouges. [26]

Chez les patients atteints de MRC, les toxines urémiques, en particulier les polyamines, inhibent l'activité des cellules érythroïdes de la moelle osseuse, ce qui

impacte l'érythropoïèse. [27] Les carences vitaminiques, telles que la vitamine B12 ou l'acide folique, sont rares mais peuvent contribuer à l'anémie, surtout chez les patients dialysés. [28] L'accumulation d'aluminium, maintenant rare grâce à l'amélioration de la pureté de l'eau et à l'abandon de l'utilisation de liants contenant de l'aluminium, peut induire une anémie par divers mécanismes mais est réversible avec un traitement. L'ostéodystrophie fibreuse et des médicaments comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou les immunosuppresseurs après une transplantation rénale peuvent également aggraver l'anémie. [23]

4. Diagnostic de la carence en fer dans la maladie rénale chronique

La référence en termes de diagnostic permettant l'évaluation des réserves en fer (principalement macrophagiques) est le contenu en fer intra-érythroblastique. Cet examen nécessite de réaliser un frottis de moelle osseuse et une coloration de Perls. Étant donné le caractère invasif de cette procédure, l'examen est presque jamais réalisé. Une revue de la littérature (835 références, 41 publications analysées) réalisée en 2019 par Cacoub et al. montre que dans la pratique, le diagnostic de carence en fer est principalement basé sur la ferritine sérique, avec des seuils variables en présence ou en absence d'inflammation, et/ou sur la valeur de la CST, avec un seuil < 20% indépendamment du statut inflammatoire. [29]

De nombreux tests ont été développés pour analyser les réserves en fer selon les compartiments : fonctionnel, de transport et de stockage. Cependant, les marqueurs de choix, c'est-à-dire ceux qui fournissent les informations les plus pertinentes à un coût de production raisonnable, restent le TSAT pour le fer de

transport et la ferritine pour le fer de stockage. [21, 28, 29].

En effet, la principale protéine de stockage du fer est la ferritine. La chute de sa concentration est un marqueur fiable de la carence en fer. C'est également une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, ce qui complique l'interprétation des fluctuations de sa concentration. En cas d'inflammation, sa concentration sérique peut être normale malgré une réduction des réserves en fer. Il existe de nombreuses autres situations dans lesquelles la ferritine sérique est augmentée indépendamment des niveaux d'apport en fer (cytolyse hépatique et musculaire, diabète décompensé, hyperthyroïdie et certains syndromes métaboliques). Il existe également une variabilité significative selon la méthode de dosage.

Le fer de transport est évalué par le CST, qui est un meilleur indicateur de la disponibilité en fer de l'organisme que la ferritine sérique. Le CST est égal au rapport fer sérique/capacité totale de fixation du fer. Contrairement aux niveaux de ferritine, le CST sera bas, quelle que soit la nature de la carence (absolue ou fonctionnelle). Ces propriétés diagnostiques sont particulièrement utiles chez les patients souffrant d'inflammation chronique. Cependant, l'interprétation du CST présente certaines limites liées aux paramètres utilisés pour son calcul. La concentration de fer sérique varie en fonction de l'apport alimentaire, entraînant des fluctuations tout au long de la journée. Les maladies glomérulaires avec protéinurie néphrotique sont associées à une diminution de la transferrine plasmatique en raison d'une perte de cette protéine dans l'urine, malgré une augmentation de sa production. L'excès d'œstrogènes (grossesse et traitement hormonal) peut augmenter la synthèse de la transferrine indépendamment de l'apport en fer. Enfin, les lésions hépatocellulaires affectent la concentration de la transferrine. Cependant, le CST reste moins sujet aux fluctuations que la ferritine sérique, notamment chez les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques, et semble plus

pertinent pour le diagnostic de la carence en fer. L'association des deux marqueurs, la ferritine et le CST, permet donc d'augmenter les performances diagnostiques, notamment dans le contexte de maladies inflammatoires chroniques. [29,30].

Il est important de noter que l'hémoglobine est un marqueur très indirect et très tardif de la carence en fer, tout comme la réduction du volume corpusculaire moyen.

5. Conséquences cliniques de la carence en fer dans la maladie rénale chronique

Les manifestations cliniques induites par la carence en fer sont polymorphes. Il y a une baisse des performances intellectuelles, de l'asthénie et de la fatigue pendant l'exercice, une augmentation de la susceptibilité aux infections, une alopécie, ainsi que des manifestations tardives liées à l'anémie impliquant des troubles des téguments, des fissures aux commissures des lèvres, une glossite ou un érythème palmaire[29]. La manifestation clinique la plus largement reconnue, cependant, reste l'anémie. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'anémie touche près d'un quart de la population mondiale et 50 % des cas sont attribuables à une carence en fer[30].

Il est actuellement démontré dans l'insuffisance cardiaque que la carence en fer a un impact défavorable sur la capacité d'exercice et la qualité de vie, indépendamment de la présence d'anémie[31].. Les études FAIR-HF et CONFIRM-HF l'ont clairement montré[32], [33].. Trente à cinquante pour cent des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique présentent une carence en fer, ce qui aggrave les symptômes de l'insuffisance cardiaque [34].. La carence en fer affecte directement la fonction des cardiomyocytes humains, altérant la respiration mitochondriale et réduisant la contractilité et la relaxation ; restaurer la concentration en fer

intracellulaire peut inverser ces effets[34].. La Société européenne de cardiologie (ESC) recommande un traitement par injection de fer chez tout patient symptomatique atteint d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite présentant une carence en fer absolue ou fonctionnelle, indépendamment de la présence ou non d'anémie[35].

Contrairement aux cardiologues, les néphrologues ne reconnaissent pas la carence en fer comme une entité distincte et visent toujours à la traiter dans le cadre de la gestion de l'anémie. Contrairement à l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite où il existe des données tangibles sur l'impact de la carence en fer sur la maladie sous-jacente, les preuves dans la MRC se concentrent uniquement sur l'anémie, dont la carence en fer est une cause majeure[36]. Les symptômes de carence en fer sans anémie existent et doivent être recherchés chez tous les patients atteints de MRC. Dans une revue de la littérature sur la carence en fer dans les maladies inflammatoires, Cappellini et al. montrent que la carence en fer n'est pas pleinement reconnue comme un trouble distinct de l'anémie ferriprive ou comme une entité médicale distincte avec des implications cliniques distinctes, ce qui est préjudiciable aux patients [37].

6. Traitement de l'anémie de la maladie rénale chronique

La prise en charge de l'anémie de la MRC avant la disponibilité des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) comprenait une multitude de mesures plus ou moins efficaces : purification extrarénale de qualité ; réduction au strict minimum des pertes sanguines et des prélèvements sanguins ; administration de fer parentéral ainsi que d'acide folique et d'androgènes. Les néphrectomies étaient évitées et les transfusions étaient réalisées aussi rarement que possible pour éviter de supprimer la production endogène d'EPO. Toutes ces mesures permettaient d'obtenir au mieux

un taux d'Hb moyen de 8g/dl, mais 10 % des patients nécessitaient toujours des transfusions régulières[38]. Le traitement par ASE a révolutionné la prise en charge de l'anémie de la MRC. Il convient toutefois de noter qu'un certain nombre des mesures énumérées ci-dessus continuent d'être appliquées afin de faciliter la réponse aux ASEs.

6.1. Gestion de la carence en fer dans la maladie rénale chronique

6.1.1. Utilisation de fer oral dans la prise en charge de l'anémie de la maladie rénale chronique

Les composés de fer oral actuellement disponibles, comme le montre le tableau 5, ont une efficacité variable dans l'augmentation de l'Hb, de la ferritine et du TSAT, ainsi que dans la réduction de l'utilisation des ASE ou des transfusions sanguines. Les principaux inconvénients du fer oral comprennent une efficacité réduite par rapport au fer IV, une tolérance gastro-intestinale médiocre, une mauvaise absorption due à une élévation de l'hepcidine et des modifications possibles du microbiote. Cependant, l'administration de fer oral est non invasive, évite les complications au site d'injection, ne compromet pas le capital veineux pour la création de fistules artério-veineuses, n'a pas été associée à des réactions d'hypersensibilité ou à une augmentation des taux d'infection, et n'a aucun effet direct pour induire le FGF23.[12]

Tableau 5 : Agents de fer oral pour le traitement de l'anémie dans la MRC[12]

Preparation (brand name)	Elemental iron per tablet	Total salt content per tablet	Recommended dosage
Ferric citrate Auryxia (USA)	210 mg	1 g	1 tablet 3 times a day with meals for IDA in CKD not on dialysis; 2 tablets, 3 times a day for those on dialysis
Riona (ferric citrate hydrate [Japan])	45 mg	250 mg	500 mg, 3 times a day for hyperphosphatemia in CKD
Nephoxil (Taiwan)	105 mg	500 mg	Starting dose: 4 g a day with meals
Ferric maltol (Feraccru [Europe]; Accrufer [USA])	30 mg	30 mg	1 tablet, twice daily
Ferrous sulfate (generic)	65 mg	325 mg	1000 mg/d for IDA in CKD
Ferrous fumarate (Ferro-Sequels, Ferretts, Ferrimin, Hemocyte, etc. [USA])	106 mg	325 mg	600 mg/d for IDA in CKD
Ferrous gluconate (Fergon, Ferate [USA])	38 mg	325 mg	1600 mg/d for IDA in CKD
Liposomal iron Ferrolip (Europe)	30 mg	30 mg	30 mg/d for IDA
SiderAL Forte (Europe)	30 mg	30 mg	30 mg/d for IDA
Heme iron polypeptide (Proferrin [USA])	12 mg	12 mg	3 or 4 tablets a day for IDA in CKD

CKD, chronic kidney disease; IDA, iron deficiency anemia.

Sucroferric oxyhydroxide is not included on this list as it is poorly absorbed.

Adapted with permission from Pergola PE, Fishbane S, Ganz T. Novel oral iron therapies for iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26:272–291.¹¹³ © 2019 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

6.1.2. Utilisation de fer IV dans l'anémie de la MRC

Les préparations de fer injectable actuellement disponibles au Maroc sont l'hydroxyde ferrique sucrose ou le sucrose de fer (Venofer®, IV-Fer®, FerMed®), le carboxymaltose ferrique ou le carboxymaltose de fer (Ferinject®) et le dextran de fer à faible poids moléculaire (CosmoFer®).

Les résumés des caractéristiques du produit concernant les irons de sucrose précisent les conditions suivantes :

- La posologie ne doit pas dépasser 300 mg par injection chez les adultes.
- Chez les patients atteints de MRC, le fer IV est indiqué lorsque des signes biologiques de reconstitution insuffisante des réserves de fer sont exprimés

(taux de ferritine < 100 µg/l ; CST < 20 %), et qu'un sel de fer oral est avéré insuffisant ou mal toléré.

- En cas de traitement par EPO, lorsque les réserves de fer sont insuffisantes pour assurer une réponse érythropoïétique optimale (taux de ferritine < 200 µg/l ; CST < 25 %), et qu'un sel de fer oral est avéré insuffisant ou mal toléré.
- La posologie recommandée en fer pour l'induction est de 2 à 4 mg/kg par semaine, soit 100 à 200 mg par semaine pendant quatre à douze semaines en fonction de l'importance du déficit.
- En traitement d'entretien, pour compenser les pertes de fer estimées à 2 à 5 mg par jour, une dose de fer de 2 mg/kg peut être administrée une ou deux fois par mois.
- L'évolution des réserves de fer doit être régulièrement surveillée en mesurant le taux de ferritine et le CST.
- La dose de sucrose de fer, déterminée en fonction du taux d'Hb et du poids corporel, adaptée individuellement en tenant compte du déficit total en fer, peut être calculée selon la formule proposée par Ganzoni en 1970 : Déficit total en fer (mg) = poids corporel (kg) × (Hb cible – Hb actuelle) (g/100 ml) × 2,4 + réserves de fer (mg). Les réserves de fer sont estimées à 15 mg/kg pour un poids corporel inférieur à 35 kg, et à 500 mg pour un poids corporel supérieur ou égal à 35 kg.

Les caractéristiques du produit de carboxymaltose ferrique sont plus simples :

- Avant le stade de la dialyse ou pour les patients en dialyse péritonéale, la dose maximale par perfusion est de 1000 mg.
- Pour les patients en hémodialyse, la dose maximale quotidienne est de 200 mg.

- Le carboxymaltose ferrique est indiqué dans le traitement de la carence en fer, lorsque les préparations de fer oral ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées. Le diagnostic de la carence en fer doit être basé sur des examens biologiques appropriés.
- La dose totale est estimée entre 1 000 et 2 000 mg en fonction du poids et du taux d'Hb.

Ces caractéristiques du produit sont parfaitement en accord avec les données de la littérature [40]–[42]. Besarab souligne l'avantage de l'administration régulière et hebdomadaire de fer intraveineux, sans attendre que l'évaluation du fer révèle une carence, chez les patients en hémodialyse. Cette stratégie réduit le besoin en EPO[43]. Cette contribution n'est que rarement nécessaire chez les patients en dialyse péritonéale. Le Tableau 6 résume les formulations de fer IV disponibles pour le traitement de l'anémie dans la MRC [12].

Tableau 6 :Formulations de fer IV pour le traitement de l'anémie dans la MRC [12]

Preparation (brand name ^{a,b})	Concentration of elemental iron (mg/ml)	Max. single dose	Max. weekly dose	Min. infusion time for max. dose	Min. injection time for max. dose
Iron sucrose (Venofer); Iron sucrose similars (FerMed)	20	200 mg	500 mg	30 min (EMA) 15 min (FDA)	10 min (EMA) 2–5 min (FDA)
Sodium ferric gluconate (Ferrelecit)	12.5	125 mg	Not stated	60 min (FDA)	10 min (FDA)
LMW iron dextran (Cosmofer [Europe]; INFeD [USA])	50	20 mg/kg	Not stated	15 min, then 100 mg/15 min (EMA) Total infusion: 4–6 h	Approx. 20 min (EMA) >60 min (FDA)
Ferric carboxymaltose (Ferinject [Europe]; Injectafer [USA])	50	1000 mg (EMA) 750 mg (FDA)	1000 mg (EMA) 750 mg (FDA)	15 min	15 min (EMA) 7.5 min (FDA)
Iron isomaltoside/ferric derisomaltose (Monofer [Europe], Monoferric [USA])	100	20 mg/kg (EMA) 1000 mg (FDA)	20 mg/kg (EMA) Not stated (FDA)	More than 15 min (≤1000 mg) (EMC) 30 min or more (>1000 mg) (EMC) 20 min for ≤1000 mg (FDA)	250 mg/min (max. 500 mg) (EMA)
Ferumoxitol (Rienso [Europe] ^c , Feraheme [USA])	30	510 mg	1020 mg	15 min (EMA)	15 min (FDA)

CKD, chronic kidney disease; EMA, European Medicines Agency; EMC, electronic medicines compendium; FDA, Food and Drug Administration; LMW, low molecular weight; Max., maximum; Min., minimum.

^aListing of iron sucrose similars and other intravenous iron-containing medicinal products in the European Union can be found here: https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/annex-iii-list-intravenous-iron-containing-medicinal-products-european-union_en-0.pdf.

^bI.v. ferric pyrophosphate citrate has just been approved by the FDA at the writing of this report.

^cHas since been withdrawn from the EU.

Adapted with permission from Schaefer B, Meindl E, Wagner S, et al. Intravenous iron supplementation therapy. *Mol Aspects Med.* 2020;75:100862.¹¹⁸

© 2020 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

6.1.3. Recommandations sur l'utilisation du fer chez les patients atteints de MRC

Tableau 7 Traitement de la carence en fer chez les patients atteints de maladie rénale chronique.

Voie d'administration	• Tout d'abord, par voie orale • Par voie intraveineuse, si la voie orale échoue
Indications pour le fer intraveineux	● Selon la notice du produit pour le sucrose de fer : si le CST est inférieur à 25% et que la ferritine sérique est inférieure à 200 µg/l ● Selon la notice du produit pour le carboxymaltose ferrique : Les valeurs de CST et de ferritine ne sont pas spécifiées. ● Selon le KDIGO 2012 : si le CST est $\leq 30\%$ et la ferritine sérique est ≤ 500 µg/l ● Selon l'ERBP : si le CST est inférieur à 25% et que la ferritine sérique est inférieure à 300 µg/l

6.1.4. Méthodes d'administration de fer intraveineux

Le fer sucrose et le fer carboxymaltose peuvent tous deux être administrés au milieu d'une séance de dialyse, directement dans la ligne veineuse du circuit sanguin extracorporel.

Les recommandations récentes de l'Agence européenne des médicaments [44] recommandent que le fer IV soit injecté en présence de personnel de santé formé pour évaluer et gérer les réactions anaphylactoïdes, dans un environnement où une réanimation peut être entreprise. Le patient doit être surveillé pendant 30 minutes après l'injection.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) français stipule que le fer sucrose doit être injecté par perfusion lente (100 mg en 30 minutes), tandis que les

instructions d'autres pays tels que les États-Unis ou le Royaume-Uni autorisent des injections intraveineuses lentes à un débit de 100 mg par minute[45].

La notice du produit pour le carboxymaltose ferrique indique que pour des doses allant jusqu'à 200 mg, ce produit peut être administré par voie IV, non dilué, sans aucune durée d'administration recommandée.

6.1.5. Problème des hautes doses de fer

il existe une controverse concernant l'administration de fortes doses de fer chez les patients atteints de MRC[46]. Les fortes doses de fer sont accompagnées d'une réduction des besoins en EPO. Besarab et al. ont montré qu'un objectif de CST entre 30 et 50 % permettait de réduire les besoins en EPO de 40 % par rapport à un objectif de CST entre 20 et 30 %[41]. L'étude DRIVE a montré l'efficacité du fer IV chez les patients présentant une ferritine sérique entre 500 et 1200 ng/ml et une CST inférieure à 25 %[47].

Malgré ces résultats spectaculaires, il existe des préoccupations concernant les doses élevées de fer, car le fer pourrait aggraver le stress oxydatif et prédisposer les patients aux infections. Une étude rétrospective du registre USRDS, menée en 1994, a montré une association entre les fortes doses de fer et la mortalité[48]. Cela n'a pas été retrouvé par d'autres études, mais avec des suivis limités à six mois [49]. Concernant le risque d'infection, l'étude observationnelle EPIBACDIAL n'a trouvé aucune association entre la bactériémie et les taux de ferritine ou le traitement au fer[49].

En pratique, il n'existe actuellement aucun argument clair pour définir une dose de fer ou une valeur de ferritine sérique au-delà de laquelle un traitement au fer doit être interrompu. Selon les experts, cette valeur varie entre 500 et 800 µg/l. La littérature concernant les complications associées à la surcharge en fer concerne principalement des observations faites lors de l'hémochromatose, de l'anémie

réfractaire et de la thalassémie. Dans ces pathologies, des lésions telles que la fibrose hépatique, l'élévation des transaminases ou les lésions cardiaques ont été observées pour des taux de ferritine sérique supérieurs à 2500 µg/l et une CST supérieure à 70 %. Aucune atteinte d'organe n'a été décrite pour les taux de ferritine sérique ou de CST beaucoup plus modestes observés chez les patients atteints de MRC. Les seules descriptions concernent la surcharge en fer tissulaire, principalement hépatique, évaluée indirectement par des techniques d'imagerie par résonance magnétique. Ces descriptions de surcharge en fer tissulaire sont impressionnantes, mais aucune association avec des lésions organiques n'a été décrite, et ces surcharges sont réversibles à l'arrêt du traitement au fer[50].

Les recommandations KDIGO 2012 suggèrent de tenter de traiter l'anémie avec du fer si le CST est inférieur ou égal à 30 % et la ferritine sérique inférieure ou égale à 500 µg/l [51], autorisant implicitement le dépassement de ce seuil de 500 µg/l. Cependant, l'argument souligne clairement qu'aucune étude contrôlée n'a démontré le bénéfice de valeurs de ferritine sérique supérieures à 500–800 ng/ml. Les recommandations européennes sont plus restrictives et ne suggèrent un traitement au fer que si le CST est inférieur à 25 % et que le taux de ferritine sérique est inférieur à 300 µg/l chez les patients hémodialysés et à 100 µg/l chez les patients atteints de maladie rénale chronique non dialysés[52]. Les limites de CST à 30 % et de ferritine sérique à 500 µg/l ne doivent pas être intentionnellement dépassées.

6.2. Traitement par les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)

6.2.1. Histoire et fabrication des agents stimulant l'érythropoïèse

L'érythropoïétine humaine a été purifiée pour la première fois en 1977. Pour obtenir quelques milligrammes d'EPO, 2500 litres d'urine de sujets anémiques

étaient nécessaires[53]. La production d'EPO humaine in vitro par génie génétique a ensuite ouvert l'ère du traitement avec de l'érythropoïétine humaine recombinante[50], [54]. Schématiquement, le gène de l'érythropoïétine humaine est isolé à partir d'une bibliothèque d'acide désoxyribonucléique (ADN) complémentaire au foie fœtal humain, puis transféré dans des cellules mammifères (cellules cancéreuses d'ovaire de hamster chinois CHO-K1), le gène est exprimé et traduit.

6.2.2. Agents stimulant l'érythropoïèse disponibles au Maroc

Ils comprennent les EPO : Eprex® (époétine alpha), Recormon® (époétine bêta) et Binocrit® (époétine alpha, biosimilaire à Eprex®). D'autres ASE ont été fabriqués : Aranesp® (darbépoétine alpha) est une protéine qui stimule l'érythropoïèse en utilisant le même mécanisme que celui de l'EPO endogène. Il possède cinq chaînes N-glycosylées alors que l'EPO endogène et l'EPO humaine recombinante n'en possèdent que trois. La présence de résidus glucidiques supplémentaires confère à Aranesp® une demi-vie biologique plus longue, ce qui permet de réduire la fréquence des injections.

6.2.3. Voie d'administration des agents stimulant érythropoïétine (ASE)

Avant le stade de dialyse ou chez les patients en dialyse péritonéale, la voie d'administration de choix est la voie sous-cutanée. Chez les patients traités par hémodialyse, la voie IV est préférée car elle évite la douleur au site d'injection. La voie sous-cutanée était privilégiée dans les années 1990-2000 pour des raisons d'efficacité[55]. Cependant, elle n'est actuellement pas recommandée car elle a été associée à une fréquence plus élevée d'apparition d'anticorps anti-EPO chez les patients atteints de MRC traités avec Eprex®, un problème désormais résolu par la modification d'un constituant de la seringue. Enfin, chez les patients en dialyse péritonéale, l'administration par voie intrapéritonéale devrait être évitée en raison d'une biodisponibilité insuffisante (3 à 8 %).

6.2.4. Niveaux cibles d'hémoglobine sous ASE

Dans l'ensemble, suite à la publication des études d'intervention détaillées ci-dessous, les recommandations concernant les objectifs d'hémoglobine sous ASE ont été révisées à la baisse. Cela concerne les recommandations françaises de la HAS, basées sur les notices des produits[56], les recommandations européennes de la European Renal Best Practice (ERBP)[52], les recommandations internationales de la KDIGO[51] et les recommandations américaines de la Food and Drug Administration (FDA)[57].

➤ **Valeurs d'hémoglobine indiquant l'initiation du traitement par les ASE**

Le traitement ne doit être initié que si le taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 10 g/dl selon la HAS[68], ou inférieur à 10 g/dl selon d'autres recommandations [51], [52], [57]. Cela s'applique aux enfants ainsi qu'aux adultes, que le patient soit traité par hémodialyse, dialyse péritonéale, ou ne soit pas sous dialyse.

➤ **Niveaux cibles d'hémoglobine sous ASE**

Pour la HAS et l'ERBP, les objectifs se situent entre 10 et 12 g/dl [56][52]; la HAS recommande de réduire ou d'arrêter les ASE lorsque le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl. Les ERBP exigent de ne pas prescrire intentionnellement des ASE pour maintenir l'Hb au-dessus de 13 g/dl et d'éviter une concentration en Hb inférieure à 9 g/dl.

Pour les KDIGO, les objectifs se situent entre 9 et 11,5 g/dl, et il est demandé de ne pas utiliser intentionnellement les ASE pour augmenter l'Hb au-dessus de 11,5 g/dl.[51]

Pour la FDA, la restriction est la plus stricte avec une recommandation de réduire ou d'arrêter les ASE lorsque le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl chez les patients sans insuffisance rénale chronique (IRC) et supérieur ou égal à 11

g/dl chez les patients dialysés. Aucune limite inférieure n'est délibérément fixée pour la concentration en Hb.[57]

➤ Individualisation des objectifs d'hémoglobine sous agents stimulant l'érythropoïèse

La HAS admet un objectif supérieur à 12 g/dl chez les patients atteints de maladie pulmonaire (hypoxie chronique) et un objectif inférieur à 8 g/dl chez les patients atteints de drépanocytose homozygote. L'ERBP met l'accent sur l'individualisation, autorisant le démarrage des ASE si l'Hb est supérieure à 10 g/dl chez les jeunes sujets chez qui une amélioration de la qualité de vie est attendue, et chez les sujets atteints de cardiopathie ischémique symptomatique. En revanche, chez les patients atteints de cardiopathie ischémique asymptomatique, ils recommandent de maintenir l'Hb autour de 10 g/dl. Enfin, ils considèrent qu'au vu des études, les valeurs d'Hb entre 11,5 et 13 g/dl sont une zone d'incertitude. En revanche, la FDA ne recommande aucune individualisation de l'objectif d'Hb.

Concernant les patients atteints de cancer actif, avec des antécédents de cancer ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, les KDIGO et l'ERBP recommandent soit de ne pas utiliser les ASE, soit de le faire avec une grande prudence et des objectifs d'Hb bas. Les notices spécifient clairement que "dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine devrait être le traitement privilégié de l'anémie chez les patients atteints de cancer". Dans l'ensemble, les KDIGO et l'ERBP, et implicitement la FDA, recommandent d'évaluer pour chaque patient l'équilibre entre le risque de transfusion lié à l'anémie et le risque de complications potentiellement liées aux ASE. Il est recommandé d'informer le patient et d'obtenir son accord pour le traitement par ASE

Tableau 8 : Traitement par les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) chez les patients atteints de maladie rénale chronique.

les valeurs d'hémoglobine indiquant le début du traitement :

Selon la HAS :	Si $Hb \leq 10$ g/dl
Selon la KDIGO, l'ERBP et la FDA:	Si $Hb < 10$ g/dl

Les valeurs cibles d'hémoglobine sous ASE

Selon la HAS :	Objectif Hb 10–12 g/dl Éviter de maintenir $Hb > 12$ g/dl
Selon ERBP	Objectif Hb 10–12 g/dl Si $Hb > 13$: stop Éviter $Hb < 9$ g/dl
Selon KDIGO 2012	Objectif 9–11.5 g/dl Si $Hb \geq 11.5$ g/dl: stop
Selon FDA	En pré-dialyse: réduire ou arrêter si $Hb > 10$ g/dl En dialyse : réduire ou arrêter si $Hb \geq 11$ g/dl

6.2.5. Dosage des agents stimulant l'érythropoïèse

Les doses de départ recommandées par les notices [56] sont pour les patients hémodialysés de 50 UI/kg trois fois par semaine pour l'époétine alpha, de 40 UI/kg trois fois par semaine pour l'époétine bêta, de 0,45 µg/kg par semaine pour la darbépoétine alpha et de 1,2 µg/kg par mois pour le Mircera®. Les doses d'entretien maximales sont de 300 UI/kg par semaine pour l'époétine alpha et de 720 UI/kg par semaine pour l'époétine bêta. Les doses d'entretien maximales ne sont pas spécifiées pour la darbépoétine alpha et le Mircera®. Les taux de correction ne doivent pas dépasser 1 g/dl en 15 jours.

6.2.6. Résistance aux agents stimulant l'érythropoïèse

La résistance est définie de manière variable. Les recommandations européennes [40] et de la HAS [56] se basent sur l'impossibilité d'atteindre le niveau cible d'Hb malgré un dosage de plus de 300 UI/kg par semaine pour l'époétine et de 1,5 g/kg par semaine pour la darbépoétine alpha, ou sur la nécessité continue de tels dosages pour maintenir l'objectif. Les recommandations américaines KDOQI 2006[58] se basent sur l'impossibilité d'augmenter le niveau d'Hb au-dessus de 11 g/dl malgré un dosage d'ASE équivalent à 500 UI/kg par semaine d'époétine. Enfin, les KDIGO 2012[51] définit une hypo-réponse initiale comme l'absence d'augmentation de l'Hb après un mois de traitement à la dose initiale. Ils recommandent d'éviter les augmentations de dose au-delà de deux fois la dose initiale, ce qui représente 300 UI/kg par semaine pour l'époétine alpha et 0,90 g/kg par semaine pour la darbépoétine alpha. À titre indicatif, les dosages utilisés pour l'anémie induite par la chimiothérapie (RCP mise à jour en 2013) sont pour l'Eprex® 150 UI/kg trois fois par semaine, éventuellement augmentés à 300 UI trois fois par semaine. Pour l'Aranesp®, les dosages initiaux sont de 2,25 g/kg par semaine.

Les principales causes de résistance aux ASE sont présentées dans le Tableau 9. Parmi les causes de résistance aux ASE, on devrait mentionner les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Leur effet est modéré, et il convient plutôt de parler d'une augmentation des doses d'ASE que de résistance [59]. Ces médicaments peuvent être utilisés pour traiter la polyglobulie après une greffe de rein. Ces médicaments pourraient interférer avec l'EPO en inhibant l'angiotensine II qui stimule l'érythropoïèse et la production d'EPO, ou en augmentant les niveaux plasmatiques d'Ac-SDKP (acétyl-N-seryl-aspartyl-lysyl-proline), qui est un peptide qui bloque le cycle des cellules souches hématopoïétiques. Ce peptide est généralement dégradé

par l'enzyme de conversion [60].

L'érythroblastopénie est une cause exceptionnelle de résistance aux ASE. Elle se traduit par un échec thérapeutique survenant après plusieurs mois de traitement, avec une chute rapide de l'Hb, la nécessité de transfusions hebdomadaires et une nature non régénérative confirmée par un taux de réticulocytes inférieur à $20 \times 10^9 /l$. Le myélogramme montre un taux d'érythroblastes inférieur à 5 %. L'érythroblastopénie est le plus souvent due à l'apparition d'anticorps anti-EPO. Le taux d'EPO sérique s'effondre et des anticorps anti-EPO sont détectables. Ces anticorps réagissent de manière croisée avec toutes les érythropoïétines, rendant le traitement par EPO impossible. Les patients redeviennent dépendants des transfusions. Alors que l'érythropoïétine recombinante est commercialisée depuis 1988, l'érythroblastopénie n'est apparue qu'après 1998. La majorité des cas sont survenus chez des patients traités par de l'EPO alpha (Eprex®). De plus, dans presque tous les cas, il s'agit de patients recevant de l'Eprex® par voie sous-cutanée. L'arrêt de la voie sous-cutanée en 2002 a permis de réduire l'incidence de l'aplasie médullaire érythrocytaire de plus de 80 %. Dans le même temps, il a été démontré que des modifications de la formulation de l'Eprex® intervenues en 1998 avaient contribué à réduire sa stabilité et à augmenter son immunogénicité. Ainsi, l'albumine humaine utilisée dans la formulation de l'Eprex® a été remplacée par un autre stabilisant, le polysorbate 80, capable de réagir avec le caoutchouc des pistons de seringue. Thérapeutiquement, en cas d'érythroblastopénie causée par des anticorps anti-EPO, le traitement par EPO doit être interrompu. Le traitement immunosuppresseur (corticoïdes, cyclophosphamide, cyclosporine) a permis la reprise de l'érythropoïèse dans plus des deux tiers des cas où il a été essayé. Enfin, la transplantation permet de nouveau la synthèse adéquate d'EPO endogène.

Tableau 9 : Les principales causes de résistance au traitement par les agents stimulant l'érythropoïèse.

La cause la plus fréquente	Le déficit en Fer
	➤ Perte sanguine chronique (intestin, utérus) ➤ Infection ou inflammation (infection de l'accès vasculaire, chirurgie, tuberculose, rejet de greffe, SIDA) ➤ Hyperparathyroïdie ➤ Hypothyroïdie ➤ Intoxication à l'aluminium
Autres causes	➤ Hémoglobinopathies : thalassémie alpha et bêta, anémie falciforme ➤ Déficit en folates ou en vitamine B12 ➤ Myélome multiple ➤ Autres néoplasies ➤ Hémolyse ➤ malnutrition
Causes exceptionnelles	Érythroblastopénie (anticorps anti-EPO ou infection par le parvovirus B19, thymome, maladie auto-immune)

MATERIEL ET METHODES

1–description de l'étude:

Il s'agit d'une étude prospective randomisée double bras , menée au niveau du service de Néphrologie–Dialyse–Transplantation CHU Hassan II Fès. Entre juillet 2021 et juillet 2023.

2–Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion de l'étude étaient définis comme suit : être âgé de 18 ans ou plus, présenter un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≤ 60 mL/min/1,73 m² , des niveaux d'hémoglobine (Hb) ≤ 12 g/dL, des niveaux de ferritine plasmatique ≤ 100 ng/mL, une saturation de la transferrine (CST) ≤ 25 %, des niveaux sériques de parathormone (PTH) compris entre 30 et 300 pg/mL, selon les valeurs suggérées pour le stade de la maladie rénale, et des niveaux plasmatiques de calcium et de phosphate dans leurs plages normales (soit $< 10,5$ et $< 4,5$ mg/dL, respectivement). La fiche d'inclusion des patients est annexée (Annexe 1).

3–Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion comprenaient la présence d'une maladie inflammatoire ou infectieuse avec des taux de protéine C-réactive à haute sensibilité (CRP-hs) ≥ 6 mg/L au début de l'étude, des interventions chirurgicales au cours des 3 derniers mois, des troubles hématologiques incluant des saignements ou des transfusions sanguines au cours des 6 derniers mois, des malignités, un traitement en cours par des médicaments immunosuppresseurs, une malnutrition sévère (IMC < 20 kg/m² ; Albuminémie < 32 g/L avec des valeurs normales de protéine C-réactive (CRP) ; Perte de poids > 5 % en 1 mois ou $> 7,5$ % en 3 mois), des antécédents de maladie

cardiovasculaire majeure (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque chronique, accident vasculaire cérébral), une consommation chronique d'alcool, une infection connue par le virus de l'hépatite B ou C, les femmes enceintes ou allaitantes, et le besoin de commencer la dialyse ($\text{DFGe} \leq 6 \text{ mL/min}$, $\text{K}^+ > 6,0 \text{ mEq/L}$ et hypertension intraitable)

Le retrait de l'étude intervient en cas d'anémie sévère nécessitant une transfusion sanguine d'urgence ou de non-adhérence et de retrait du consentement ainsi que la mise en dialyse.

4-Approbation du comité d'éthique

L'essai a été approuvé par notre comité local d'éthique médicale et était conforme à la Déclaration d'Helsinki. L'approbation du comité d'éthique peut être consultée dans l'annexe (2).

5-Consentement éclairé

Le consentement écrit éclairé a été obtenu de chaque patient.

6-Dépistage et randomisation :

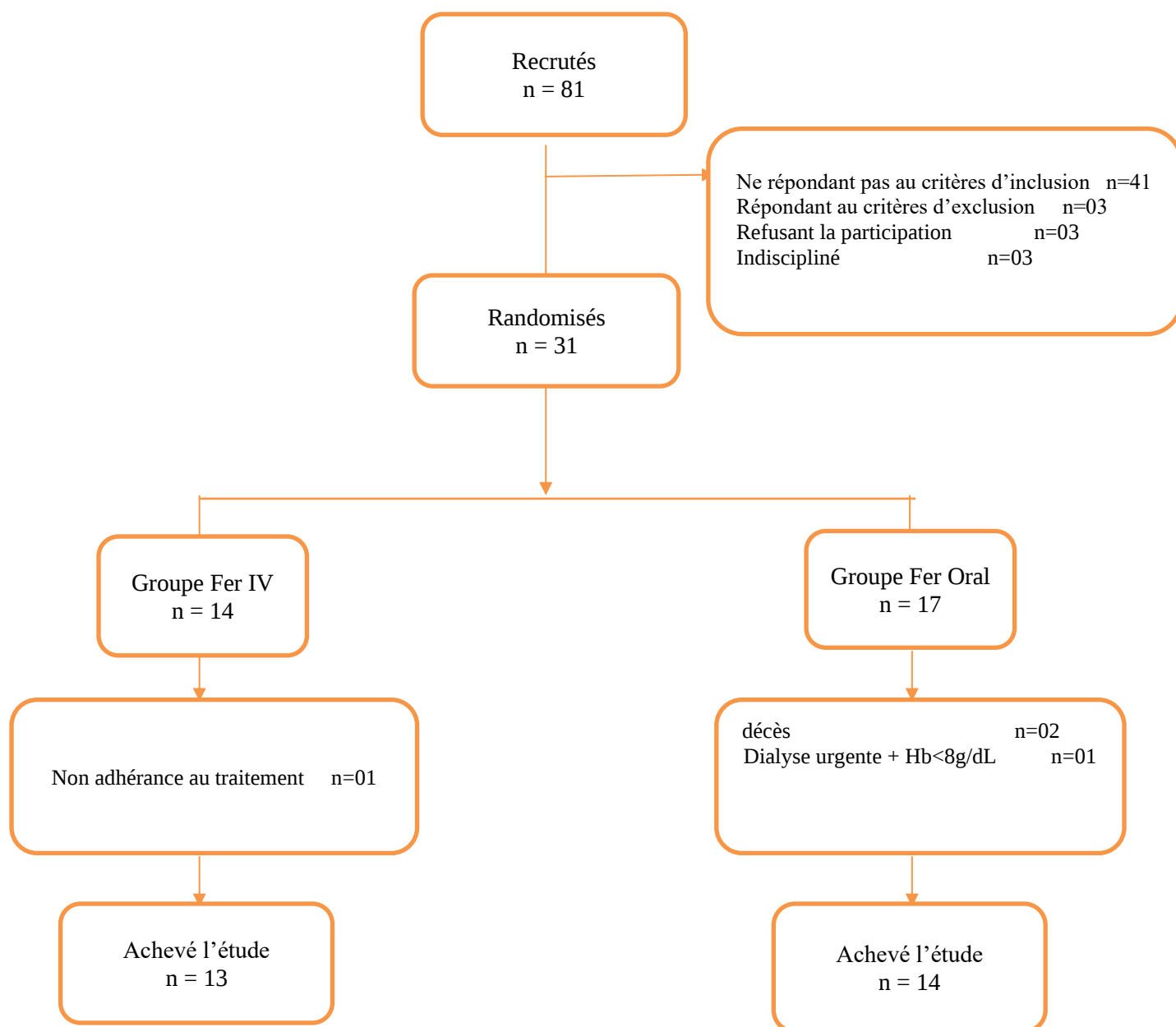
Conformément à nos critères d'inclusion et d'exclusion, 81 patients ont été recrutés et ensuite dépistés pour cette étude. Au cours de cette phase, ils ont subi des évaluations historiques et cliniques et ont interrompu toute supplémentation en fer par voie orale qui n'était pas partie de l'étude pendant les 2 mois suivants. Par la suite, les participants ont été randomisés dans la phase de traitement au moment de la ligne de base (appelée T0). Le processus de randomisation a été généré par ordinateur par un statisticien, et l'allocation a été dissimulée à l'aide d'enveloppes

scellées numérotées séquentiellement. Ces enveloppes ont été ouvertes par des membres du personnel non impliqués dans les soins aux patients.

7-Protocole de l'étude :

Le premier groupe (groupe IV) a reçu un complexe de sucrose d'hydroxyde de fer par voie intraveineuse (commercialisé sous le nom de Fermed® 100 mg), administré à une dose de 100 mg, dilué dans 250 mL de solution saline normale, et infusé une fois par semaine pendant une période de 3 mois. En revanche, le deuxième groupe (groupe OS) a reçu une capsule orale par jour, contenant 30 mg de fer liposomal pyrophosphate et 70 mg d'acide ascorbique (commercialisé sous le nom de Lisofer® 30 mg), pendant la même durée de 3 mois (comme illustré dans la Figure 5). Avant de recevoir le traitement au fer, les sujets ont subi des évaluations cliniques, et ces évaluations ont été répétées immédiatement après la perfusion de fer, ainsi qu'à 30 et 60 minutes après la perfusion. Des analyses de laboratoire ont été réalisées au début (T0) et lors de toutes les visites de suivi ultérieures au cours des mois 1 (T1), 2 (T2) et 3 (T3), ainsi que 2 mois après l'arrêt du médicament (T4) et (T5) et comprenaient les taux d'hémoglobine, les taux sériques de ferritine, la saturation de la transferrine (CST), la protéine C-réactive (CRP) et les taux sériques d'albumine.

Les doses d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) et d'agents stimulant l'érythropoïèse (ESA) étaient gérées par le clinicien selon ses habitudes personnelles, indépendamment de l'étude. Pendant la période de l'étude, le traitement au fer est suspendu si la saturation de la transferrine (CST) est supérieure à 50 % ou si la ferritine est supérieure à 800 ng/mL.



Disposition des malades

8-Évaluations de la conformité et des effets indésirables

les patients des deux groupes ont été suivis mensuellement pour évaluer leur conformité (Questionnaire A) ainsi que les effets indésirables éventuels et leur gravité (Questionnaire B). Le questionnaire B demandait spécifiquement aux patients de quantifier (aucun, un peu/occasionnellement, beaucoup/souvent) s'ils

présentaient des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, ballonnements, constipation (<1 évacuation par 2 jours), diarrhée (>3 évacuations par jour)), des symptômes liés au système immunitaire (hypersensibilité, angio-œdème, réactions anaphylactiques), des symptômes du système nerveux (dysgueusie, maux de tête, vertiges, paresthésie, hypoesthésie, syncope, somnolence, confusion, diminution du niveau de conscience, anxiété, tremblements), des symptômes cardiaques (bradycardie, tachycardie, palpitations, douleurs thoraciques), des symptômes vasculaires (hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices, thrombophlébite, collapsus circulatoire), des symptômes respiratoires (dyspnée, bronchospasme), des symptômes urinaires (chromaturie), des symptômes dermatologiques (prurit, éruption cutanée, urticaire, érythème), des symptômes musculo-squelettiques et systémiques (crampes musculaires, myalgies, arthralgies, douleurs lombaires), des symptômes généraux et autres liés au site d'administration (fièvre, frissons, fatigue, œdème périphérique, hyperhidrose, sueurs froides, malaise, pâleur, symptômes grippaux, réactions au site d'injection/perfusion).

9-Analyse statistique

Les données collectées ont été tabulées dans une feuille Microsoft Excel. Les moyennes et les écarts-types des mesures par groupe ont été utilisés pour l'analyse statistique (SPSS v. 26). La différence entre les deux groupes a été évaluée par le test de Friedman, un test statistique non paramétrique, avec une valeur de p fixée à < 0,05.

RESULTATS

1-Données initiales

Comme le montre la Figure 6, sur le pool initial de 81 patients évalués pour l'éligibilité, un total de 31 individus ont été randomisés en deux groupes de traitement distincts : 14 ont été assignés au groupe du fer intraveineux (groupe IV), tandis que 17 ont été attribués au groupe du fer oral (groupe OS). Quatre patients ont été exclus de l'étude pour diverses raisons : un individu du groupe IV en raison d'une non-adhérence au traitement et trois individus du groupe OS (deux individus sont décédés et un individu a nécessité une dialyse urgente et avait un taux d'Hb <8 g/dL). Par conséquent, l'analyse statistique subséquente a été réalisée sur une cohorte finale de 27 patients, comprenant 13 individus dans le groupe IV et 14 dans le groupe OS, comme présenté dans la Figure 5 et les Tableaux 7 et 8.

Tableau 10 : Caractéristiques démographiques des deux groupes étudiés après Randomisation

	Groupe OS (<i>n</i> = 14)	Groupe IV (<i>n</i> = 13)
Age (ans)	59.29 ± 14.34	55.79 ± 18.53
femme (%)	76.5	50
Homme (%)	23.5	50
Poids (kg)	73.29 ± 12.99	69.64 ± 11.10
Index de masse corporelle (Kg/ m ²)	28.48 ± 6.07	26.08 ± 4.76
Creatinine (mg/L)	38.29 ± 19.64	26.21 ± 10.54
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	18.82 ± 8.91	25.64 ± 8.05

Stade de la MRC (%)		
Stade 3 (30–60 mL/min/1.73 m ²)	17	21
Stade 4 (15–30 mL/min/1.73 m ²)	41	71
Stade 5 ($\leq$ 15 mL/min/1.73 m ²)	41	8
Néphropathies initiales (n)		
Maladie rénale diabétique	10	9
Néphroangiosclerose	1	–
Néphrite tubulo–interstitielle chronique	–	–
syndrome cardio– rénal	–	–
ADPKD	–	2
Néphropathie à dépôt de C3	–	1
Néphropathie lithiasique	–	–
Néphropathie gouteuse	–	–
Reflux Vesicoureteral	–	–
Néphropathie indéterminée	3	1
Traitements médicamenteux (%)		
IEC	1	2
ARA II	11	7
ASE	–	–
Médicaments immunosuppresseurs	–	1

Les données sont exprimées en moyennes $\pm$ écart type ou en pourcentage.

L'analyse principale des données initiales de chaque groupe compare les caractéristiques démographiques, anthropométriques, la fonction rénale, la répartition des stades de maladie rénale chronique et les profils de traitement entre les groupes OS et IV. Le groupe OS (n = 14) présentait un âge moyen de 59,29 ans ($\pm 14,34$) avec une prédominance de femmes (76,5 %), tandis que le groupe IV (n = 13) présentait un âge moyen légèrement plus jeune de 55,79 ans ($\pm 18,53$) et une répartition égale entre les sexes (50 % hommes, 50 % femmes). Les mesures anthropométriques ont révélé un poids corporel ($73,29 \pm 12,99$ kg) et un indice de masse corporelle ($28,48 \pm 6,07$ kg/m²) plus élevés dans le groupe OS par rapport au groupe IV ($69,64 \pm 11,10$ kg et $26,08 \pm 4,76$ kg/m², respectivement). Les biomarqueurs de la fonction rénale ont indiqué des niveaux élevés de créatinine dans le groupe OS ($38,29 \pm 19,64$ mg/L) par rapport au groupe IV ($26,21 \pm 10,54$ mg/L) et des taux de filtration glomérulaire estimés (eGFR) plus bas dans le groupe OS ($18,82 \pm 8,91$ mL/min/1,73 m²) par rapport au groupe IV ($25,64 \pm 8,05$ mL/min/1,73 m²). La répartition des stades de maladie rénale chronique (MRC) différait notablement, avec une prévalence plus élevée du stade 4 de la MRC dans le groupe IV (71,4 %) par rapport au groupe OS (41,2 %).

Tableau 11 : Données de laboratoire des patients dans les deux groupes au départ (Groupe OS, n = 14 ; Groupe IV, n = 13)

Paramètre	Groupe OR	Groupe IV
Hb (g/dL)	9.82 ± 1.21	10.03 ± 0.66
Ferritine (ng/mL)	64,45 ± 37.41	60,71 ± 35.89
CST (%)	12,89 ± 9.3	11,3 ± 3.05
Fer sérique (mg/L)	0,54 ± 0.25	0,5 ± 0.12
Vitamine B12 (pg/mL)	378 ± 145	409 ± 137
Vitamine B9 (ng/mL)	6.7 ± 2.8	6.1 ± 3.2
Albumine (g/L)	39,9 ± 2.11	39.71 ± 4.3
PTH (pg/mL)	256 ± 96	298 ± 106
hsCRP (mg/L)	3,17 ± 2.63	3,8 ± 2.2

Les données sont exprimées en moyennes ± écart-type

L'analyse comparative entre le Groupe OS et le Groupe IV n'a révélé aucune différence significative dans les principales données de laboratoire initiales. Les paramètres clés, y compris les niveaux d'hémoglobine, la saturation de la transferrine, le fer sérique, la ferritine, la vitamine B12, la vitamine B9, l'albumine, la parathormone et la protéine C-réactive de haute sensibilité, présentaient des valeurs comparables entre les deux groupes.

2-Données de suivi

Les deux traitements au fer étaient associés à une augmentation progressive des niveaux d'Hb (T5 par rapport à T0), bien que dans une mesure différente. En fin de période de traitement, en effet, les augmentations moyennes des niveaux d'Hb (T5 par rapport à T0) étaient de 14,65 % et 4,78 % dans les groupes IV et OS, respectivement.

Tableau 12 : Principales données cliniques et de laboratoire dans le groupe OS étudié tout au long de la période de traitement et de suivi (Groupe OS, patients traités avec du fer oral, n = 14)

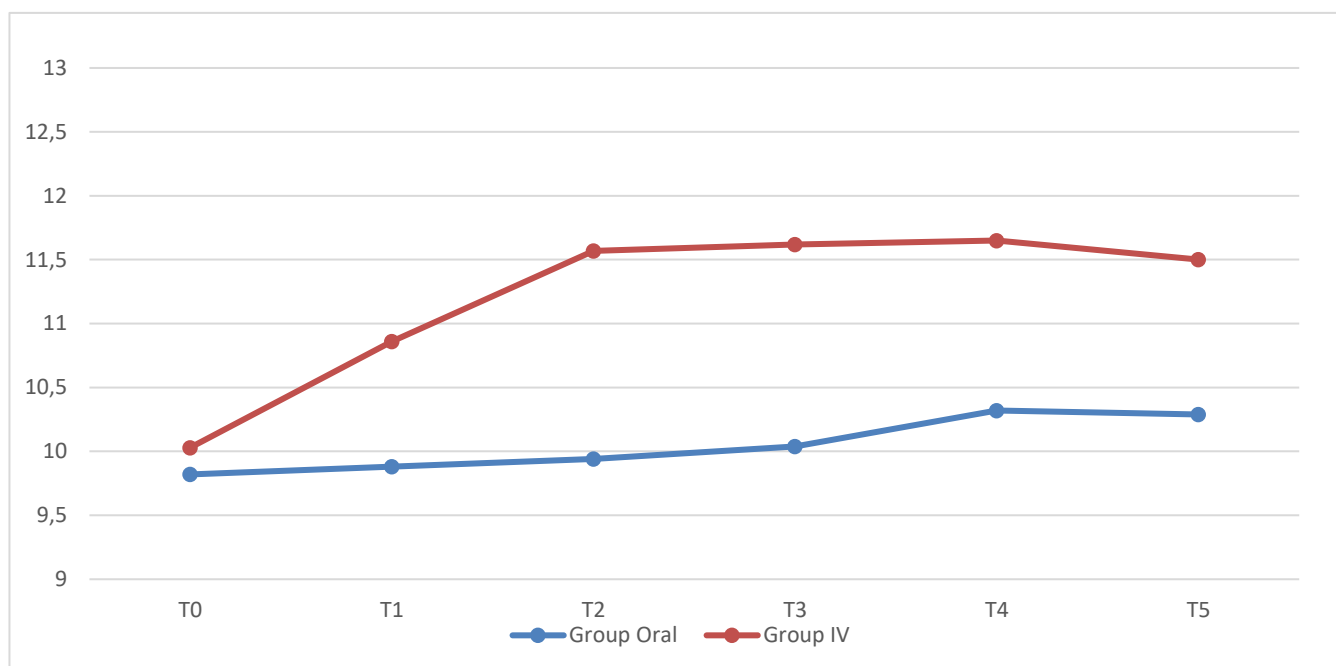
	Group OS						p-value
	T0	T1	T2	T3	T4	T5	
Hb (g/dL)	9.82 ± 1.21	9.88 ± 1.15	9.94 ± 1.40	10.04 ± 1.24	10.32 ± 1,46	10.29 ± 1.61	0.003
Ferritine (ng/mL)	64.45 ± 37.41	93.72 ± 66.68	5.65 ± 33.99	97.45 ± 78.91	98.36 ± 61.81	92.90 ± 64.60	0.399
Fer sérique(mg/L)	0.54 ± 0.25	0.70 ± 0.15	0.60 ± 0.16	0.56 ± 0.14	0.57 ± 0.11	0.61 ± 0.13	0.35
CST (%)	12.89 ± 9.3	13.12 ± 9.01	13.56 ± 4.90	14.28 ± 4.74	14.52 ± 6.78	14.19 ± 5.12	0.057
Albumine (g/L)	39.9 ± 2.11	40.18 ± 2.13	41 ± 2.79	40.18 ± 2.31	39.45 ± 2,46	40 ± 1.84	0.436
hsCRP (mg/L)	3.17 ± 2,63	6.77 ± 12.27	3.35 ± 2.52	2.78 ± 2.28	3.35 ± 2.22	3.37 ± 1.93	0.839

Les données sont exprimées en moyennes ± écart-type

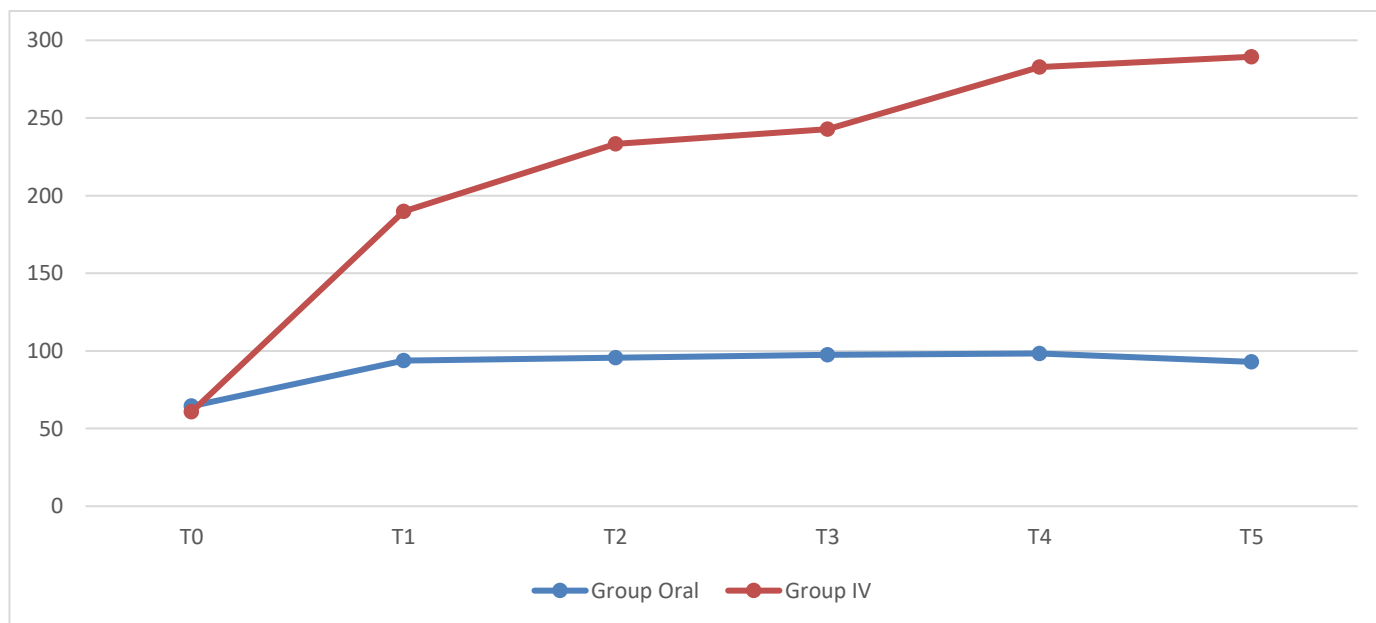
Tableau 13 : Principales données cliniques et de laboratoire dans le groupe IV étudié tout au long de la période de traitement et de suivi (Groupe IV, patients traités avec du fer intraveineux, n = 13)

	Group IV						p-value
	T0	T1	T2	T3	T4	T5	
Hb (g/dL)	10.03 ± 0.66	10.86 ± 0.68	11.57 ± 0.60	11.62 ± 0.80	11.65 ± 0.85	11.50 ± 0.96	0.049
Ferritine (ng/mL)	60.71 ± 35.89	189.85 ± 116.57	233.28 ± 148.44	242.85 ± 134.02	282.85 ± 100.35	289.42 ± 103.13	0.0001
Fer sérique(mg/L)	0.50 ± 0.12	0.66 ± 0.13	0.74 ± 0.39	0.83 ± 0.32	0.67 ± 0.14	0.80 ± 0.23	0.099
CST(%)	11.33 ± 3.05	14.00 ± 2.00	15.33 ± 1.52	19.33 ± 7.57	19.66 ± 6.42	17.00 ± 6.92	0.031
Albumine (g/L)	39.71 ± 4.30	39.00 ± 4.12	38.85 ± 5.75	39.4 ± 3.97	39.71 ± 5.43	38.85 ± 4.63	0.696
hsCRP (mg/L)	3.85 ± 2.19	6.44 ± 9.56	2.94 ± 1.86	2.64 ± 1.03	2.45 ± 1.59	2.48 ± 1.46	0.494

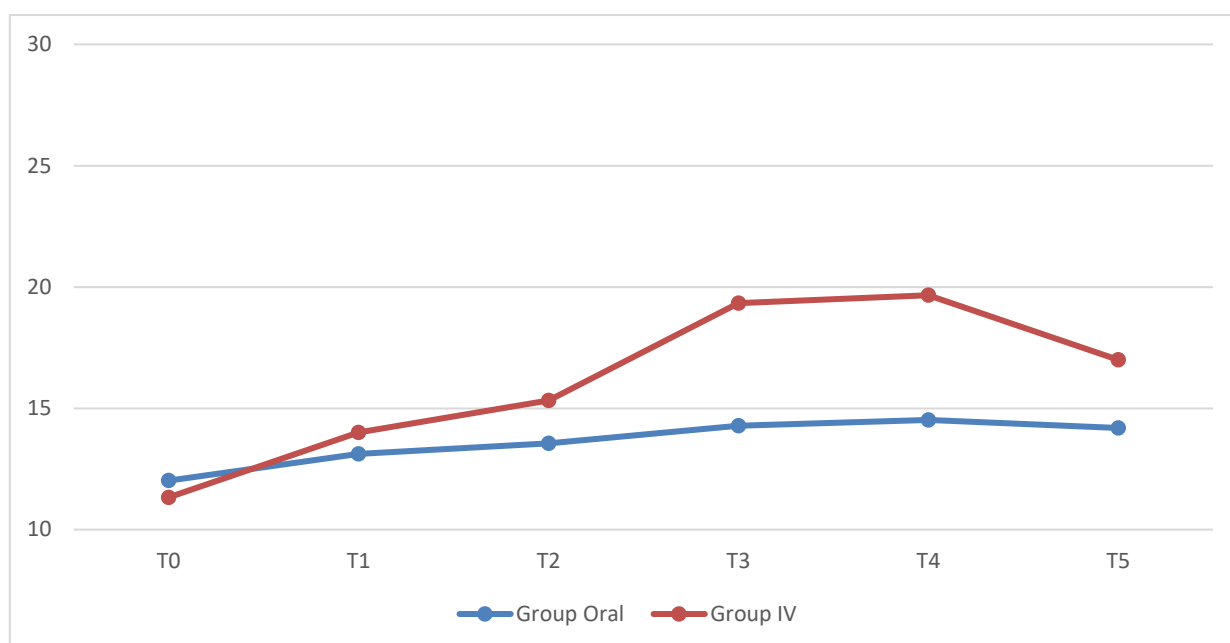
Les données sont exprimées en moyennes ± écart-type



Graphique 1 : Effets du fer I intraveineux et oral liposomal sur l'hémoglobine tout au long de la période d'étude.



Graphique 2 Effets du fer intraveineux et oral liposomal sur les niveaux de ferritine tout au long de la période d'étude.



Graphique 3 Effets du fer intraveineux et oral liposomal sur les niveaux de saturation de la transferrine (CST) tout au long de la période d'étude.

- Groupe OR (Groupe de traitement oral)
 - Hémoglobine (Hb) (g/dL) : De T0 à T5, les niveaux d'Hb ont montré une augmentation graduelle et significative ($p < 0,05$), atteignant $10,29 \pm 1,61$ g/dL. Plus précisément, à T1 ($9,88 \pm 1,15$ g/dL), T2 ($9,94 \pm 1,40$ g/dL) et T3 ($10,04 \pm 1,24$ g/dL), les changements dans les niveaux d'Hb étaient minimes. Une augmentation plus notable s'est produite entre T3 et T4 ($10,32 \pm 1,46$ g/dL).
 - Ferritine (ng/mL) : Les niveaux de ferritine ont présenté une tendance à la hausse cohérente mais non significative de T0 ($64,45 \pm 37,41$ ng/mL) à T5 ($92,90 \pm 64,60$ ng/mL). Des fluctuations notables ont été observées entre T1 et T4 sans signification statistique.
 - Fer sérique (mg/L) : Les niveaux de fer sérique dans le groupe de fer oral ont présenté des fluctuations sur la période de suivi, de T0 ($0,54 \pm 0,25$ mg/L) à T5 ($0,61 \pm 0,13$ mg/L). Les changements observés à T1 ($0,70 \pm 0,15$ mg/L), T2 ($0,60 \pm 0,16$ mg/L), T3 ($0,56 \pm 0,14$ mg/L), T4 ($0,57 \pm 0,11$ mg/L) et T5 n'ont

pas atteint de signification statistique ($p > 0,05$).

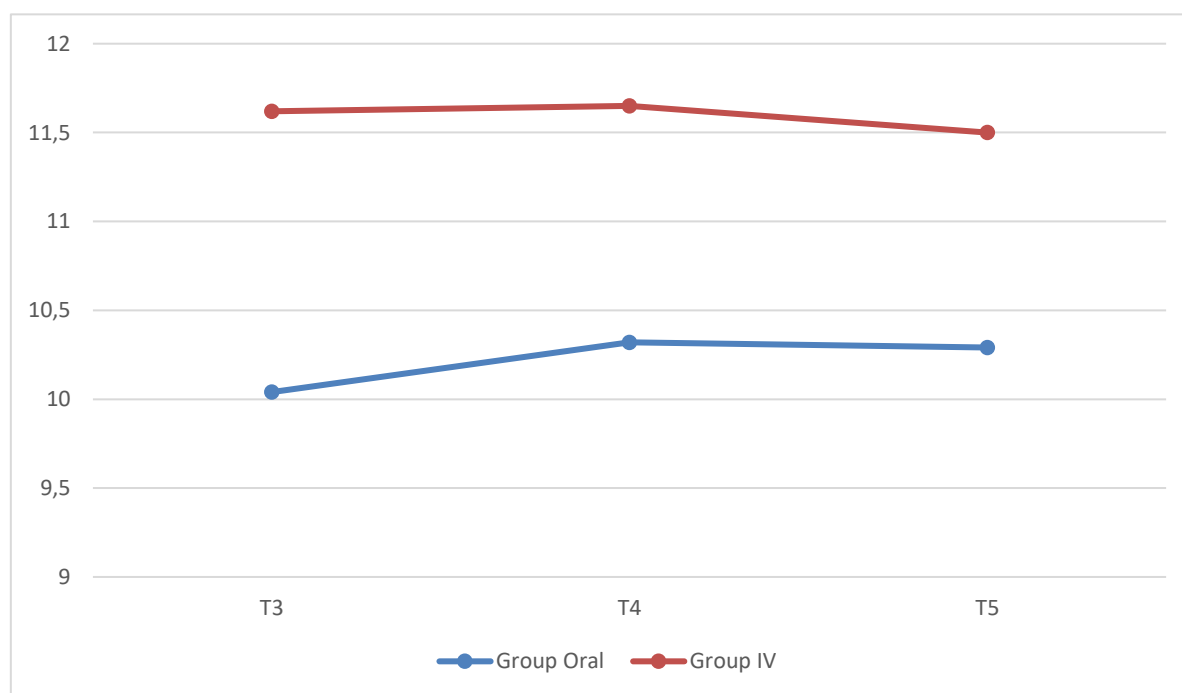
- CST (%) : La CST a montré une tendance à l'augmentation de T0 ($12,89 \pm 9,3$ %) à T5 ($14,19 \pm 5,12$ %). Cependant, les changements observés à T1 ($13,12 \pm 9,01$ %), T2 ($13,56 \pm 4,90$ %), T3 ($14,28 \pm 4,74$ %), T4 ($14,52 \pm 6,78$ %) et T5 n'ont pas atteint de signification statistique ($p > 0,05$), bien qu'ils approchaient de la signification ($p = 0,057$).
- Albumine (g/L) et hsCRP (mg/L) : Les niveaux d'albumine et de hsCRP sont restés relativement stables de T1 à T4, ne montrant aucun changement significatif. Les valeurs à T5 étaient de $40,00 \pm 1,84$ g/L pour l'albumine et de $3,37 \pm 1,93$ mg/L pour la hsCRP.
- Groupe IV (Traitement au fer IV) :
 - Hémoglobine (Hb) (g/dL) : Le groupe de fer IV a affiché des augmentations cohérentes et significatives des niveaux d'Hb tout au long de T1 ($10,86 \pm 0,68$ g/dL), T2 ($11,57 \pm 0,60$ g/dL), T3 ($11,62 \pm 0,80$ g/dL), T4 ($11,65 \pm 0,85$ g/dL), et un plateau à T5 ($11,50 \pm 0,96$ g/dL).
 - Ferritine (ng/mL) : Les niveaux de ferritine dans le groupe de fer IV ont montré une augmentation substantielle de T0 ($60,71 \pm 35,89$ ng/mL) à T5 ($289,42 \pm 103,13$ ng/mL), avec des augmentations statistiquement significatives observées à chaque intervalle ($p < 0,05$).
 - Fer sérique (mg/L) : Les niveaux de fer sérique dans le groupe de fer IV ont présenté des fluctuations de T0 ($0,50 \pm 0,12$ mg/L) à T5 ($0,80 \pm 0,23$ mg/L). Bien que des changements aient été observés sur la période de suivi, aucun des intervalles n'a atteint de signification statistique ($p > 0,05$).
 - CST (%) : Les niveaux de CST ont montré une augmentation significative de T0 ($11,33 \pm 3,05$ %) à T5 ($17,00 \pm 6,92$ %) ($p = 0,031$). Tout au long de la période de suivi, la TSAT a affiché une augmentation constante et significative,

démontrant une réponse notable au traitement au fer IV par rapport au fer oral.

- Albumine (g/L) et hsCRP (mg/L) : Les niveaux d'albumine et de hsCRP sont restés relativement stables de T1 à T4 sans changements significatifs, reflétant les tendances observées dans le groupe de fer oral.

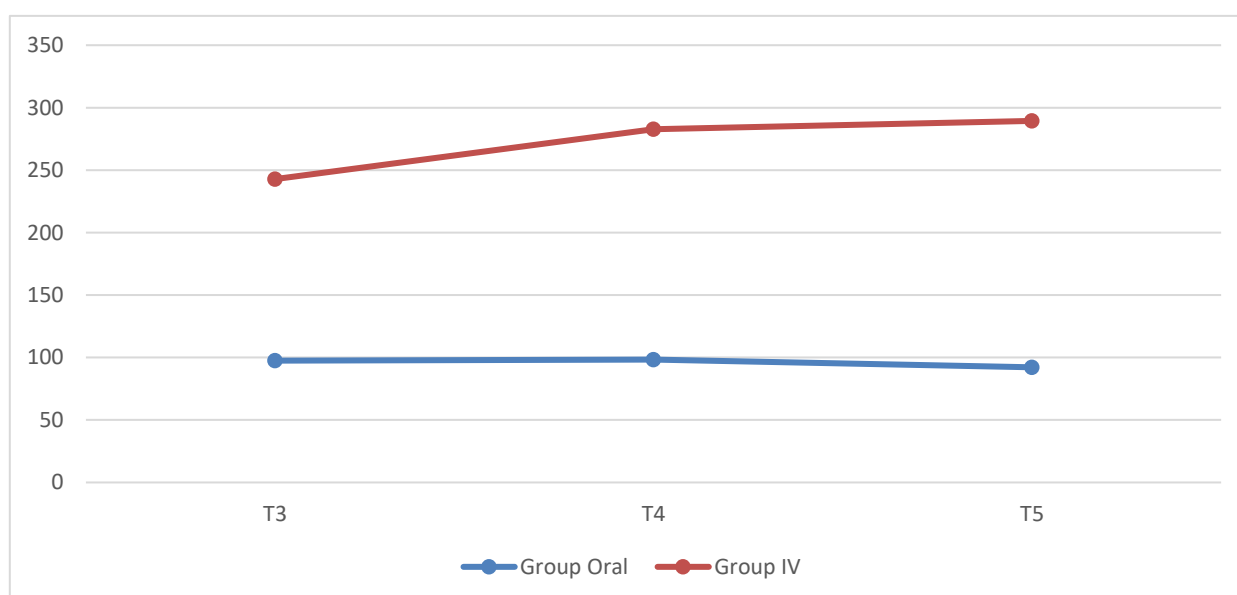
3-Donnés après arrêt de traitement :

- Pendant la période de suivi aux moments T4 et T5, des altérations distinctes des marqueurs biochimiques clés étaient évidentes chez les groupes OR et IV. Aux moments T4 et T5, la cohorte du fer oral (groupe OR) a présenté une tendance stable des taux d'Hb. Comme le montre le graphique 4 , les taux d'Hb sont restés constants à $10,29 \pm 1,61$ g/dL au T5, montrant une déviation minimale par rapport à $10,32 \pm 1,46$ g/dL au T4. En revanche, le groupe de traitement du fer intraveineux (groupe IV) a maintenu des taux d'Hb relativement stables à $11,50 \pm 0,96$ g/dL de T4 à T5.



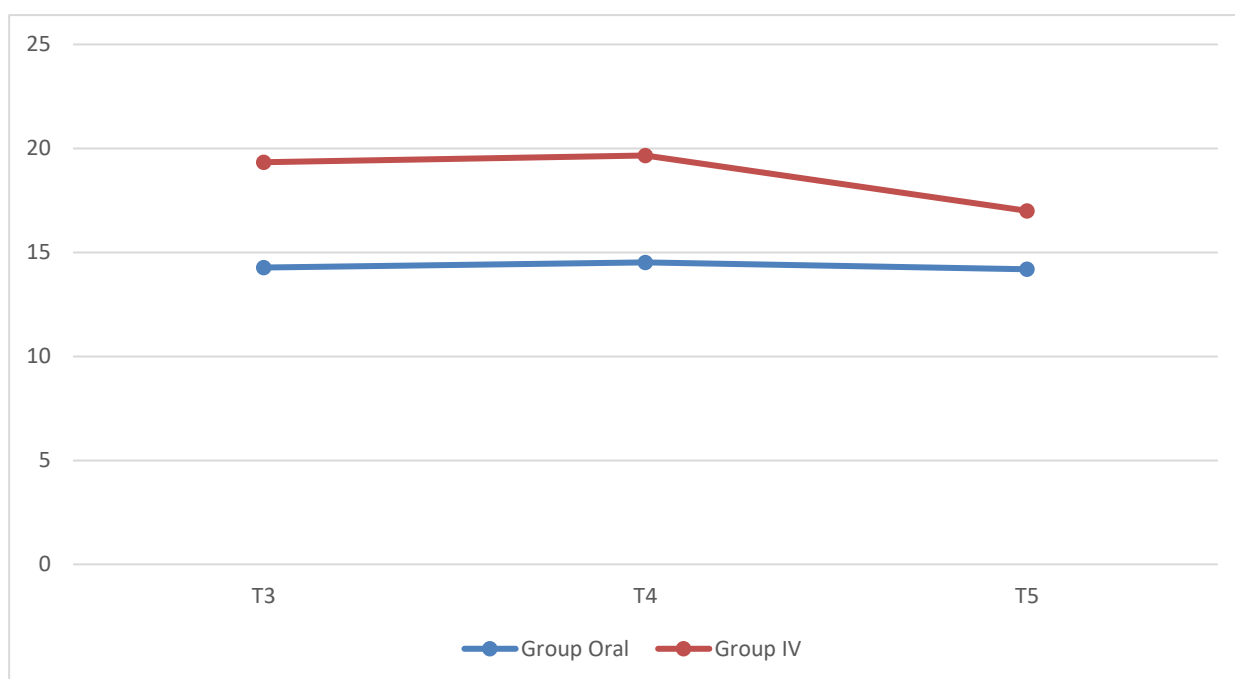
Graphique 4 :Effets du fer intraveineux et oral liposomal sur l'hémoglobine après l'arrêt du médicament

Comme le montre le graphique 5, les niveaux de ferritine ont présenté un changement marginal dans le groupe du fer oral, maintenant une stabilité relative. Au T5, les niveaux de ferritine mesuraient $92,90 \pm 64,60$ ng/mL, montrant peu de déviation par rapport à $98,36 \pm 61,81$ ng/mL au T4. En revanche, le groupe du fer intraveineux a présenté une augmentation constante des niveaux de ferritine de T4 à T5. La ferritine a notablement augmenté de $282,85 \pm 100,35$ ng/mL à T4 à $289,42 \pm 103,13$ ng/mL à T5.



Graphique 5 Effets du fer liposomal oral et intraveineux sur les niveaux de ferritine après l'arrêt du médicament.

Comme illustré dans le graphique 6 , les deux groupes de traitement ont montré des fluctuations de niveaux concernant le CST. Dans le groupe du fer oral, le CST a légèrement diminué passant de $14,52 \pm 6,78 \%$ au T4 à $14,19 \pm 5,12 \%$ au T5. En revanche, le groupe du fer intraveineux a présenté une diminution du CST passant de $19,66 \pm 6,42 \%$ au T4 à $17,00 \pm 6,92 \%$ au T5.



Graphique 6 : effet du fer oral versus IV sur le CST après arrêt du traitement

4. Effets indésirables:

Dans le Groupe IV, l'hypotension a été rapportée comme l'événement indésirable le plus prévalent, touchant 30,7% des patients. Cela a été suivi par des réactions au site d'infusion à 23%, et des maux de tête à 23%. En revanche, le Groupe OR, a signalé la constipation comme l'événement indésirable le plus fréquent à 28,4%, suivi de douleurs abdominales à 21,4%, et de maux de tête à 14,2%. Notamment, la diarrhée et le vertige étaient absents dans le Groupe IV, ce qui diffère de leur occurrence dans le Groupe OR.

Tableau 14 : Événements indésirables vécus par les patients de chaque groupe de traitement

Effet indésirable, <i>n</i> (%)	Groupe OR	Groupe IV
Constipation	4 (28.4%)	2 (15.3%)
Diarrhée	1 (7.1%)	0 (0)
Douleur abdominales	3 (21.4%)	0 (0)
Reaction au site d'infusion	0 (0)	3 (23%)
Maux de tête	2 (14.2%)	3 (23%)
vertige	1 (7.1%)	0 (0)
Hypotension	1 (7.1%)	4 (30.7%)

DISCUSSION

L'anémie accompagne souvent la maladie rénale chronique, une condition qui impacte significativement la santé cardiovasculaire et les taux d'hospitalisation parmi les individus affectés. La prise en charge de l'anémie liée à la MRC constitue un aspect crucial des soins aux patients, les lignes directrices de l'Initiative de qualité des résultats de la maladie rénale de la Fondation nationale du rein préconisant la supplémentation en fer oral ou intraveineux (IV) comme étant fondamentale dans la gestion des patients atteints de MRC anémique déficitaire en fer [63]. La littérature a précédemment mis en lumière une efficacité comparable entre les suppléments de fer oral et IV, démontrant leur efficacité similaire dans le soulagement de l'anémie associée à la MRC [64], [65].

Malgré de nombreuses études explorant l'efficacité de la thérapie par fer intraveineux dans la correction des carences en fer et la gestion de l'anémie chez les populations atteintes de maladie rénale chronique non dialysée (ND-CKD) [66]–[68], un vide conséquent persiste dans les analyses comparatives entre les thérapies par fer intraveineux et oral. Cette lacune contribue à la perplexité actuelle, marquée par des conclusions disparates à travers les études en raison de paramètres variés tels que les niveaux initiaux d'Hb, la durée de l'étude, le statut en fer des participants, les tailles d'échantillon et les différences dans les formulations de fer intraveineux.

Les études mettant en évidence les limitations des formulations de fer oral non liposomales ont soulevé des préoccupations concernant leur efficacité dans le réapprovisionnement des réserves de fer en raison des défis d'absorption, des effets secondaires gastro-intestinaux potentiels, de la non-conformité et de l'inflammation prévalente observée chez les patients atteints de ND-CKD [24], [66], [67]. Cependant, l'émergence du fer liposomal, représentant une nouvelle frontière dans les formulations de fer oral, offre des promesses. En utilisant le pyrophosphate ferrique enfermé dans une membrane de phospholipides et d'esters de saccharose

d'acide gras, cette technologie innovante contourne l'interaction gastro-intestinale directe, facilitant l'absorption intestinale directe. L'architecture spécialisée du fer liposomal garantit la capture par des cellules M spécifiques dans l'intestin grêle, permettant son transport intact vers les hépatocytes, où la dégradation enzymatique libère le fer encapsulé pour son utilisation [69].

Ainsi, notre objectif principal était de comparer, dans un essai randomisé, les effets du fer intraveineux et du fer oral liposomal sur les niveaux d'Hb chez les patients atteints de MRC non dialysée, ainsi que leur vitesse de correction, leur statut martial sous traitement et leur tolérance thérapeutique. Nous avons cherché à recruter des patients présentant des niveaux réguliers de parathormone correspondant à leur stade de la maladie rénale, maintenant un équilibre calcium-phosphate bien équilibré sans aucun signe visible d'inflammation. C'était crucial pour garantir que les éventuels effets positifs des médicaments sur les niveaux d'hémoglobine ne seraient pas dissimulés par une inflammation sous-jacente.

Nos résultats suggèrent que le fer liposomal oral semble non inférieur au fer intraveineux (IV) pour stimuler les niveaux d'hémoglobine. Cependant, l'augmentation observée avec le fer IV était plus prononcée et rapide. Notamment, le fer IV a démontré une efficacité supérieure pour reconstituer les réserves de fer, comme en témoignent les augmentations substantielles et plus rapides de la ferritine et de la saturation en transferrine (CST). Cela renforce l'idée que bien que le fer liposomal oral constitue une alternative viable pour corriger l'anémie, notamment chez les patients atteints de maladie rénale chronique non dialysée, le fer IV présente une reconstitution plus rapide et robuste des réserves de fer, mettant en évidence son avantage dans cet aspect du traitement.

Dans cette discussion comparative, les résultats de notre étude seront évalués aux côtés des résultats de quatre autres études afin de découvrir des perspectives

plus larges sur la gestion de l'anémie ferriprive chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC). La première étude, menée à la Clinique de la MRC de l'Université Federico II de Naples, en Italie, intitulée "Effet du fer liposomal oral versus du fer intraveineux pour le traitement de l'anémie ferriprive chez les patients atteints de MRC", a examiné 188 patients consécutifs de octobre 2011 à septembre 2013. La deuxième étude, dirigée par Agrawal, intitulée "Efficacité du fer oral versus injectable chez les patients atteints de maladie rénale chronique : une étude transversale de deux ans menée dans un hôpital d'enseignement rural", s'est déroulée dans le centre de l'Inde de octobre 2018 à octobre 2020. La troisième étude, menée aux États-Unis par Charytan, intitulée "Comparaison du fer intraveineux sucrose avec le fer oral dans le traitement des patients anémiques atteints de maladie rénale chronique non dialysée", était une étude en ouvert, randomisée, multicentrique de phase II/III englobant 16 centres. La quatrième étude, dirigée par Qunibi, intitulée "Un essai contrôlé randomisé comparant le fer carboxymaltose ferrique intraveineux avec le fer oral pour le traitement de l'anémie ferriprive chez les patients atteints de maladie rénale chronique non dépendants de la dialyse", était un essai multicentrique, contrôlé, randomisé, en ouvert, de phase 3 mené aux États-Unis dans 47 centres. Cette analyse vise à établir des comparaisons entre les différentes approches de traitement et leur efficacité dans le traitement de l'anémie ferriprive chez les patients atteints de MRC, en tenant compte des variations géographiques et cliniques à travers différents continents.

1 – Comparaison avec l'étude « Pisani »

L'étude de Pisani est un essai randomisé en ouvert, portant sur 99 patients atteints de MRC (stades 3 à 5, non dialysés) et d'anémie ferriprive [hémoglobine (Hb) ≤ 12 g/dL, ferritine ≤ 100 ng/mL, saturation en transferrine $\leq 25\%$]. Ces patients ont

été assignés (2:1) pour recevoir soit du fer liposomal oral (30 mg/jour, Groupe OR) soit une dose totale de 1000 mg de gluconate de fer IV (125 mg infusés chaque semaine) (Groupe IV) pendant 3 mois. Les patients ont été suivis pendant la période de traitement et pendant 1 mois après l'arrêt du médicament.

1.1. Données initiales

En comparant les données démographiques initiales entre notre étude et l'étude de Pisani concernant les groupes traités par fer oral (OR) et par fer intraveineux (IV), plusieurs distinctions et similitudes se révèlent. Dans notre recherche, les âges moyens pour les groupes OR (59,29 ans $\pm$ 14,34) et IV (55,79 ans $\pm$ 18,53) étaient légèrement plus élevés par rapport aux groupes OR (53,1 ans $\pm$ 15,0) et IV (47,6 ans $\pm$ 16,0) de l'étude de Pisani. La répartition selon le genre a montré une différence notable, notre étude présentant une disparité plus importante dans la représentation des femmes entre les groupes OR (76,5%) et IV (50%), tandis que l'étude de Pisani a montré une parité des genres plus proche avec les groupes OR (73%) et IV (70%). De plus, des disparités et des similitudes émergent entre notre étude et l'enquête de Pisani concernant le poids corporel et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) dans leurs groupes respectifs traités par fer oral (OR) et intraveineux (IV). Dans notre recherche, le groupe OR présentait un poids corporel moyen légèrement plus élevé de 73,29 kg ($\pm$ 12,99) par rapport au groupe IV, avec 69,64 kg ($\pm$ 11,10). En revanche, le groupe IV a montré un DFGe notablement plus élevé de 25,64 ($\pm$ 8,05) par rapport au groupe OR, avec 18,82 ($\pm$ 8,91). L'étude de Pisani a montré des tendances similaires, le groupe OR présentant un DFGe légèrement plus faible (25,9 $\pm$ 11,4) que le groupe IV (31,8 $\pm$ 12,9), ainsi que des poids corporels comparables entre les groupes OR (70,5 $\pm$ 13,5) et IV (70,2 $\pm$ 16,2).

Après une analyse approfondie, malgré de légères variations observées dans des paramètres spécifiques tels que le poids et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) entre notre étude et l'étude de Pisani concernant les groupes traités par fer oral (OR) et par fer intraveineux (IV), les caractéristiques démographiques initiales globales semblent largement comparables. Les deux études présentent des différences marginales dans le poids et les marqueurs de la fonction rénale entre leurs groupes OR et IV respectifs, suggérant une similarité relative dans les caractéristiques de base de ces cohortes. Ces disparités, dans le contexte des profils démographiques et cliniques plus larges, indiquent un niveau notable de comparabilité entre les caractéristiques démographiques initiales des groupes traités par fer oral et intraveineux dans les deux études de recherche.

En comparant les valeurs initiales de l'hémoglobine (Hb), de la ferritine et de la saturation en transferrine (CST) entre notre étude et l'étude de Pisani concernant les groupes traités par fer oral (OR) et par fer intraveineux (IV), on observe des similitudes notables et de légères différences. Dans notre étude, les niveaux d'Hb pour les groupes OR et IV étaient légèrement inférieurs à ceux rapportés dans l'étude de Pisani, le groupe OR présentant des valeurs d'Hb de 9,82 g/dL ($\pm 1,21$) et le groupe IV à 10,03 g/dL ($\pm 0,66$) par rapport à l'étude de Pisani où les valeurs d'Hb pour les groupes OR (10,8 g/dL $\pm 0,6$) et IV (10,7 g/dL $\pm 0,8$) étaient plus élevées. De même, les niveaux de ferritine dans les groupes OR et IV de notre étude (64,45 ng/mL $\pm 37,41$ et 60,71 ng/mL $\pm 35,89$, respectivement) ressemblaient étroitement à ceux de l'étude de Pisani pour les groupes OR (71,4 ng/mL, plage 40–98) et IV (67,7 ng/mL, plage 27–94). Les valeurs de saturation en transferrine dans les deux études ont présenté une tendance comparable, avec un CST légèrement plus élevé dans le groupe IV par rapport au groupe OR, constatée à la fois dans notre étude (CST : OR 12,89% $\pm 9,3$, IV 11,3% $\pm 3,05$) et dans l'étude de Pisani (CST: OR 16,5% $\pm$

2,2, IV 17,0% $\pm$ 2,1).

➤ Malgré des variations numériques, les deux études n'ont révélé aucune différence significative dans les données de laboratoire initiales, indiquant une relative uniformité dans les profils de base de ces paramètres entre les groupes de traitement par fer oral et intraveineux.

1.2. Données de suivi

Dans les données de suivi de notre étude (groupe OR et groupe IV), les variations des niveaux d'hémoglobine (Hb) ont présenté des tendances distinctes par rapport aux résultats de l'étude de Pisani. Dans notre étude, le groupe du fer oral (OR) a montré une augmentation progressive de l'Hb de 4,78 % à la fin de la période de traitement, tandis que le groupe du fer intraveineux (IV) a présenté une augmentation plus importante de 14,65 %. En revanche, dans l'étude de Pisani, les groupes OR et IV ont rapporté des augmentations de pourcentage de 5,6 % et 9,3 %, respectivement. Dans notre étude et celle de Pisani, les niveaux de ferritine ont présenté une tendance similaire tout au long de la période de suivi pour les groupes du fer oral (OR), avec des augmentations progressives observées dans les deux études. Cependant, les groupes du fer intraveineux (IV) des deux études ont présenté une élévation plus prononcée et rapide des niveaux de ferritine. Le groupe IV de notre étude a montré une augmentation marquée de la ferritine depuis le début jusqu'au suivi final, atteignant 289,42 ng/mL, tandis que le groupe IV correspondant dans l'étude de Pisani a présenté une élévation tout aussi substantielle de 67,7 ng/mL à 242,85 ng/mL. Cette tendance cohérente dans l'élévation de la ferritine suggère une capacité de reconstitution ou de stockage du fer potentiellement plus robuste associée à la thérapie par fer intraveineux par rapport à la supplémentation en fer oral, indiquant une convergence notable entre

les deux études dans cet aspect spécifique.

➤ Les tendances observées dans les données de suivi des deux études présentent des similitudes frappantes. La conclusion de Pisani, mettant en avant le fer oral liposomal comme une alternative sûre et efficace pour la correction de l'anémie chez les patients atteints de MRC non dialysée, tout en reconnaissant la supériorité du fer intraveineux pour la reconstitution des réserves de fer corporelles et la répletion plus rapide du fer, est en étroite conformité avec les conclusions de notre étude. Les conclusions parallèles entre les deux études suggèrent un consensus concernant l'efficacité comparative de ces modalités de supplémentation en fer. Les deux études font écho à la supériorité du fer intraveineux pour atteindre une répletion plus rapide du fer et renforcer les réserves de fer corporelles par rapport aux alternatives orales dans la gestion de l'anémie chez les patients atteints de MRC non dialysée.

1.3. Effets indésirables

Dans notre étude ainsi que dans l'enquête de Pisani, des effets indésirables distincts ont été rapportés dans les groupes respectifs de fer oral et de fer intraveineux. Dans notre groupe de fer oral, la constipation était l'événement indésirable le plus fréquent, touchant 4 patients (28,4 %), tandis que la diarrhée et les douleurs abdominales affectaient chacune 1 patient (7,1 %). En revanche, le groupe de fer oral de l'étude de Pisani a documenté la constipation et la diarrhée chez 3 patients chacune (4,5 %), tandis que des nausées ont affecté 2 patients (3 %). En ce qui concerne les groupes de fer intraveineux, les receveurs de fer IV de notre étude ont présenté une hypotension chez 4 patients (30,7 %), des réactions au site d'infusion chez 3 patients (23 %) et des maux de tête chez 3 patients (23 %). En comparaison, le groupe de fer intraveineux de l'étude de Pisani a rencontré des

maux de tête chez 6 patients (18,2 %), des réactions au site d'infusion et de l'hypotension chez 4 patients chacun (12,1 %).

➤ Lorsqu'on considère les effets indésirables par rapport aux groupes de traitement, les deux études ont montré un spectre similaire d'événements indésirables. Cependant, il est crucial de noter que les comparaisons directes en pourcentage pourraient ne pas être entièrement équitables en raison de la disparité substantielle des tailles de population entre les deux études. Malgré cela, l'occurrence générale et les types d'effets indésirables observés dans les groupes de fer oral et de fer IV de notre étude semblaient comparables à ceux documentés dans l'étude de Pisani. Cela suggère un degré de cohérence dans le profil des événements indésirables à travers différentes populations recevant des traitements similaires au fer, soulignant la pertinence de ces résultats pour comprendre le profil de sécurité associé à la supplémentation en fer oral et intraveineux chez les patients souffrant d'anémie ferriprive.

2-Comparaison avec l'étude d'Agrawal

L'étude d'Agrawal est une étude cas-témoins prospective comparant le fer intraveineux au fer oral chez les patients atteints de maladie rénale chronique admis au service de médecine de l'Hôpital rural Acharya Vinoba Bhave, dans le centre de l'Inde, d'octobre 2018 à octobre 2020. Un total de 150 patients ont été répartis en deux groupes de 75 chacun, l'un recevant du fer oral (comprimés de sulfate ferreux 325 mg) et l'autre du fer intraveineux (fer sucrose IV).

2.1 données initiales :

Dans notre étude, le groupe prenant du fer oral a montré une prédominance de femmes (76,5 %), tandis que le groupe prenant du fer IV présentait une répartition égale des sexes (50 % d'hommes, 50 % de femmes). Cela contraste avec l'étude d'Agrawal, où les deux groupes présentaient une représentation plus élevée d'hommes, avec respectivement 58,7 % et 66,7 % dans les groupes prenant du fer IV et oral. Les deux études ont indiqué une répartition d'âge commune dans la tranche d'âge de 41 à 60 ans pour les groupes prenant du fer IV et oral. Dans notre étude, le groupe prenant du fer oral avait un poids moyen de 73,29 kg ($\pm 12,99$), tandis que le groupe prenant du fer IV avait un poids moyen de 69,64 kg ($\pm 11,10$). En revanche, l'étude d'Agrawal a rapporté un poids moyen de 65,35 kg ($\pm 12,29$) dans le groupe prenant du fer IV et 62,81 kg ($\pm 12,86$) dans le groupe prenant du fer oral. En comparant les poids moyens, notre étude a montré des poids moyens plus élevés dans les deux groupes prenant du fer oral et IV par rapport aux poids rapportés dans l'étude d'Agrawal pour leurs groupes respectifs.

Cependant, l'étude d'Agrawal a classé la gravité de l'anémie en se basant sur les classifications de l'OMS, en catégorisant les sujets en anémie légère, modérée et sévère, alors que notre étude n'a pas classé l'anémie dans un tel détail. Cette distinction dans la stratification de la gravité de l'anémie offre des perspectives supplémentaires sur le spectre de l'anémie au sein de la cohorte d'Agrawal qui n'ont pas été directement évaluées dans notre recherche.

2.2. Données de suivi

Tant notre étude que celle d'Agrawal mettent en évidence l'efficacité de divers traitements au fer. Nos conclusions concordent avec celles de l'étude d'Agrawal, affirmant que le traitement intraveineux (IV) au fer s'avère plus efficace pour

augmenter les niveaux d'hémoglobine (Hb) par rapport au traitement oral au fer.

Il est important de noter que les deux études mettent en avant l'influence accrue du fer IV sur des paramètres tels que le fer sérique, la ferritine sérique et la saturation de la transferrine (CST). Cependant, l'étude d'Agrawal souligne une augmentation plus marquée et statistiquement significative des niveaux d'hémoglobine (Hb), en particulier dans les cas d'anémie modérée et sévère.

Il est intéressant de noter que la durée du traitement et les cohortes de patients étudiées pourraient expliquer certaines différences. Notre étude semble avoir une période de suivi plus longue par rapport à la durée de quatre semaines notée dans l'étude d'Agrawal. De plus, l'étude d'Agrawal met en avant l'efficacité du fer IV notamment chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) sous dialyse. Ce sous-groupe de patients a montré une réponse plus rapide dans l'atteinte des niveaux cibles d'Hb avec le traitement au fer IV, suggérant une efficacité spécifique dans cette population.

En résumé, les deux études convergent vers l'idée que le traitement au fer IV semble avoir un impact plus substantiel sur les niveaux d'Hb et les paramètres liés au fer par rapport au fer oral. Cependant, l'étude d'Agrawal offre des perspectives supplémentaires sur l'efficacité nuancée du fer IV, notamment chez des cohortes de patients spécifiques comme ceux atteints de MRC sous dialyse, où elle démontre une réponse plus rapide et plus significative dans l'élévation des niveaux d'Hb.

2.3. Effets indésirables

Lors de l'examen des événements indésirables associés aux traitements au fer oral et intraveineux (IV), nos deux études ainsi que l'étude d'Agrawal révèlent des schémas distincts. Dans les groupes prenant du fer oral des deux études, les événements indésirables signalés comprenaient des problèmes gastro-intestinaux

tels que la constipation, la diarrhée, les douleurs abdominales, ainsi que des maux de tête et des vertiges. En revanche, les groupes prenant du fer IV présentaient des profils d'événements indésirables différents, notre étude indiquant des réactions au site d'infusion et une hypotension, tandis que l'étude d'Agrawal mettait l'accent sur les maux de tête, les myalgies, l'hypotension et les réactions au site d'infusion comme étant plus fréquents dans cette cohorte.

Les deux études sont d'accord sur les événements indésirables associés au traitement au fer oral, rapportant des problèmes gastro-intestinaux tels que la constipation, la diarrhée, les douleurs abdominales et les maux de tête. De même, dans le contexte du traitement au fer IV, les deux études notent l'apparition de réactions au site d'infusion et d'hypotension, bien que la fréquence puisse légèrement différer.

3. Comparaison avec l'étude de Charytan

Cette étude a enrôlé 96 patients anémiques atteints de MRC sous érythropoïétine dans une étude randomisée, en ouvert, multicentrique et contrôlée. Les patients ont reçu 29 jours de FeSO₄ oral (325 mg trois fois par jour) ou de fer sucrose intraveineux (IV) (5 doses de 200 mg par semaine). Les évaluations ont été effectuées jusqu'à 14 jours après la dernière dose. Les critères d'évaluation principaux étaient les changements d'hémoglobine et de ferritine, et le succès clinique a été évalué en fonction du pourcentage de patients présentant des critères d'évaluation combinés d'augmentation d'hémoglobine/ferritine, d'hémoglobine/ferritine/CST, et d'hémoglobine/CST.

3.1 Données initiales :

En comparant les caractéristiques de base entre les groupes de fer oral de notre étude (Groupe OR) et l'étude de Charytan, cela fournit des informations sur les marqueurs démographiques clés et l'état du fer. En termes de répartition selon le sexe, les deux études ont démontré une représentation importante de femmes, avec le Groupe OR comprenant 76,5% de femmes et le groupe de fer oral de l'étude de Charytan comprenant 70,8% de femmes. En ce qui concerne l'âge, le Groupe OR présentait un âge moyen de 59,29 ans, légèrement inférieur à celui du groupe oral de l'étude de Charytan, qui avait un âge moyen de 60 ans. Cependant, le poids moyen dans le Groupe OR était notablement plus bas à $73,29 \pm 12,99$ kg par rapport au groupe de fer oral de l'étude de Charytan, qui avait un poids moyen de 84,0 kg. Les deux groupes présentaient des niveaux d'hémoglobine (Hb) comparables, d'environ $9,82 \pm 1,21$ g/dL dans le Groupe OR et environ 9,7 g/dL dans le groupe de fer oral de l'étude de Charytan. Cependant, des différences ont été observées dans la saturation de la transferrine (CST), où le Groupe OR présentait un CST de $12,89 \pm 9,3$ %, tandis que le groupe oral de l'étude de Charytan présentait des niveaux de TSAT plus élevés, autour de 15,6 %. En ce qui concerne les niveaux de ferritine, le Groupe OR présentait des niveaux de ferritine de base plus bas de $64,45 \pm 37,41$ ng/mL, tandis que le groupe de fer oral de l'étude de Charytan présentait des niveaux de ferritine notablement plus élevés à 103,0 ng/mL.

Lors de l'examen des groupes de fer IV, des schémas distincts émergent entre notre Groupe IV et le groupe de fer IV de l'étude de Charytan. Dans notre étude, le Groupe IV présentait une répartition équilibrée selon le sexe (50% d'hommes, 50% de femmes), tandis que le groupe IV de l'étude de Charytan avait une représentation féminine plus élevée. En ce qui concerne l'âge, le Groupe IV de notre étude présentait un âge moyen de 55,79 ans, légèrement plus jeune que le groupe de fer

IV de l'étude de Charytan, qui avoisinait les 62 ans. De manière intéressante, le poids moyen dans notre Groupe IV était légèrement inférieur à $69,64 \pm 11,10$ kg par rapport au groupe de fer IV de l'étude de Charytan, qui avait un poids moyen de 84,2 kg. Les deux groupes présentaient des niveaux d'hémoglobine (Hb) comparables, notre Groupe IV affichant des niveaux d'Hb à $10,03 \pm 0,66$ g/dL, tandis que le groupe de fer IV de l'étude de Charytan rapportait des niveaux d'Hb autour de 9,8 g/dL. La saturation de la transferrine (CST) dans notre Groupe IV était de $11,3 \pm 3,05$ %, tandis que le groupe IV de l'étude de Charytan présentait des niveaux de CST notablement plus élevés autour de 16,6 %. De plus, en termes de niveaux de ferritine, notre Groupe IV présentait des niveaux de ferritine de base inférieurs de $60,71 \pm 35,89$ ng/mL, tandis que le groupe de fer IV de l'étude de Charytan affichait des niveaux de ferritine notablement plus élevés à 125,0 ng/mL.

En résumé, une comparaison complète des caractéristiques de base entre les groupes de fer oral et IV de notre étude et de l'étude de Charytan révèle des variations notables. Alors que la répartition selon le sexe, l'âge, le poids et les marqueurs de l'état du fer, tels que la ferritine et la saturation de la transferrine (CST), divergeaient considérablement entre les groupes dans les deux études, une convergence intéressante a été observée dans les niveaux d'hémoglobine (Hb). Les niveaux d'Hb restent comparables entre les groupes de fer oral et IV des deux études, ce qui indique un certain degré de similitude dans l'état initial d'Hb des participants malgré les différences observées dans d'autres marqueurs démographiques et d'état du fer.

3.2. Données de suivi

Les données de suivi de notre étude et de l'étude de Charytan soulignent des différences significatives dans les résultats des traitements au fer oral et IV sur

divers paramètres chez les patients atteints de maladie rénale chronique. Dans le groupe de traitement oral de notre étude (Groupe OR), l'augmentation des niveaux d'hémoglobine était progressive et significative à chaque visite, atteignant $10,29 \pm 1,61$ g/dL à T5. Les niveaux de ferritine ont présenté une tendance à la hausse cohérente mais non significative, tandis que le fer sérique et la saturation de la transferrine (CST) ont montré des fluctuations sans changements significatifs. En revanche, l'étude de Charytan a rapporté des augmentations moyennes significatives par rapport à la ligne de base des valeurs d'hémoglobine à chaque visite dans les deux groupes de traitement, avec un changement moyen par rapport à la ligne de base au jour 43 de 1,0 g/dL ($p < 0,0001$) pour le fer IV et de 0,7 g/dL ($p < 0,0001$) pour le fer oral. L'augmentation moyenne par rapport à la ligne de base au jour 43 des valeurs d'hémoglobine était plus importante pour le fer IV ; cependant, cette différence n'a pas atteint de signification statistique. Ainsi, leur hypothèse nulle concernant l'absence de changement d'hémoglobine entre les traitements était valide. Cependant, l'étude de Charytan a également constaté que les patients traités au fer IV avec une ferritine initiale < 100 ng/mL avaient une augmentation statistiquement significative de l'hémoglobine au jour 43 (1,4 g/dL) par rapport au groupe prenant du fer oral (0,9 g/dL) ($p < 0,05$). De même, les niveaux de ferritine dans le groupe de fer IV de l'étude de Charytan ont augmenté de manière significative à chaque visite, tandis qu'aucun changement significatif n'a été observé dans le groupe prenant du fer oral.

Dans le groupe de traitement au fer IV de notre étude, des augmentations cohérentes et significatives des niveaux d'hémoglobine ont été observées à chaque visite, atteignant un plateau à T5 à $11,50 \pm 0,96$ g/dL. Les niveaux de ferritine dans le groupe de fer IV ont montré une augmentation substantielle et statistiquement significative, contrastant avec les fluctuations observées dans les niveaux de fer

sérique qui n'ont pas atteint de signification statistique. Les niveaux de saturation de la transferrine (CST) ont présenté une augmentation significative et cohérente tout au long de la période de suivi dans le groupe de fer IV de notre étude, démontrant une réponse notable au traitement au fer IV.

Comparativement, l'étude de Charytan a révélé une augmentation moyenne significative des valeurs de ferritine dans le groupe de fer IV à chaque visite, tandis qu'aucun changement significatif dans les niveaux de ferritine n'a été noté dans le groupe de fer oral. Les différences dans la réponse aux traitements au fer entre les études mettent en lumière les impacts contrastés des thérapies au fer oral et IV sur les niveaux d'hémoglobine et de ferritine sur la période de suivi. Ces disparités soulignent l'efficacité variée des différentes modalités de traitement au fer dans la gestion de l'anémie et l'amélioration de l'état du fer chez les patients atteints de maladie rénale chronique, en mettant en avant la potentialité de supériorité du fer IV dans l'obtention de réponses rapides des niveaux d'hémoglobine et de ferritine par rapport à la thérapie au fer oral.

3.3 Effets indésirables :

Dans notre étude, le groupe prenant du fer oral (Groupe OR) a signalé la constipation comme l'événement indésirable le plus fréquent à 28,4 %, suivi des douleurs abdominales à 21,4 %, des maux de tête à 14,2 %, et de moins de cas de diarrhée, de vertiges et d'hypotension. D'autre part, le groupe prenant du fer IV (Groupe IV) a éprouvé une hypotension comme l'événement indésirable le plus prévalent à 30,7 %, suivi des réactions au site d'infusion et des maux de tête, tous deux à 23 %. Il est à noter que la diarrhée et les vertiges étaient absents dans le Groupe IV mais se sont produits dans le groupe prenant du fer oral.

Dans l'ensemble, les deux études ont indiqué des profils d'événements indésirables distincts entre les traitements au fer oral et IV. Les effets gastro-intestinaux tels que la constipation étaient prévalant dans les deux groupes prenant du fer oral, tandis que les perturbations du goût étaient plus marquées dans le groupe prenant du fer IV dans l'étude de Charytan et l'hypotension dans notre groupe prenant du fer IV. Il est important de noter que, dans notre étude et dans l'étude de Charytan, aucun décès ou effet indésirable grave n'a été signalé dans les groupes de traitement au fer oral ou IV. Ces différences mettent en évidence à la fois les profils d'effets secondaires communs et contrastants des traitements au fer oral et IV entre les études, soulignant l'importance de prendre en compte ces facteurs dans le choix du traitement et la gestion des patients.

CONCLUSION

Après discussion de nos résultats avec les différentes études menés sur le même sujet, notre étude rejoint leurs résultats et suggère une non infériorité du fer oral par rapport au fer injectable dans la correction de l'hémoglobine 2mois après arrêt de traitement ce qui va aboutir a la limitation d'hospitalisation pour perfusion de fer ou pour transfusion sanguine ainsi qu'a la préservation du capital veineux .

ANNEXES



**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES
LE CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE HASSAN II
FES
COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES**

Fès, le 12/02/2021

A

Monsieur le Professeur SQALLI HOUSSAINI Tarik
Laboratoire d'Epidémiologie et de Recherche en Sciences de la Santé
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès /CHU Hassan II de Fès

AVIS DU COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES

Partie I : Titre et référence du protocole

Le comité a été saisi le mois de **Janvier 2020**

Une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé: "**Etude comparative entre l'effet du fer liposomal par rapport au fer injectable dans le traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique stade III-IV et V non dialysé**", classé sous le N° 01/20.

Dont le promoteur est : Laboratoire d'Epidémiologie et de Recherche en Sciences de la Santé.

Adresse : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès/ CHU Hassan II de Fès.

Partie II : Documents

Le comité a examiné les documents relatifs à ce projet en séance .:

- | | |
|--|---|
| - Protocole de recherche | ✓ |
| - Curriculum vitae de l'investigateur de l'étude | ✓ |
| - Questionnaire | ✓ |
| - Fiche d'information en arabe et en français | ✓ |
| - Formulaire de consentement en arabe et en français | ✓ |

Partie III : Investigateur impliqué dans l'essai

-Pr. SQALLI HOUSSAINI Tarik: Laboratoire d'Epidémiologie et de Recherche en Sciences de la Santé,
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès/ CHU Hassan II de Fès.

Secrétariat : Bureau de département, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès BP.1893 ; Km2.200 Route de sidi Harazem-Fès
Tél : 05 35 61 93 18/19/20 Fax : 05 35 61 93 21 Email : comite.ethique.fes@usmba.ac.ma

1 / 2

Partie IV : Délibération

Le comité a, par la suite, délibéré le **12/02/2021**

Ont participé à la délibération :

▪ Nom : HIDA	Prénom : Moustapha	Titre : Pédiatre
▪ Nom : AALOUANE	Prénom : Rachid	Titre : Psychiatre
▪ Nom : TOUGHRAI	Prénom : Imane	Titre : Chirurgienne
▪ Nom : BENBRAHIM	Prénom : Zineb	Titre : Oncologue

A l'unanimité des membres présents, le comité a adopté la délibération suivante :

Avis Favorable.

Partie V : Référence du comité

Le comité suit une procédure de qualité pour son fonctionnement, et se base pour ses délibérations sur la déclaration d'Helsinki version 2008, la dernière version du texte de l'ICH concernant les bonnes pratiques cliniques, la directive Européenne (réf : 2001/20/CE), la décision du ministre de la santé N°02/DRC/00 du 03/12/2012, relative aux Recherches Biomédicales.

**Le Président du Comité d'Ethique
Pr. HIDA Moustapha**



Secrétariat : Bureau de département, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès BP.1893 ; Km2.200 Route de sidi Harazem-Fès
Tél : 05 35 61 93 18/19/20 Fax : 05 35 61 93 21 Email : comite.ethique.fes@usmba.ac.ma

2 / 2

Fiche d'inclusion des malades

NOM ET PRENOM :

IP :

N du dossier :

Date de naissance :

ADRESSE :

TEL :

Les critères d'inclusion:

1. âge > 18 ans. Oui ☐ Non ☐
2. DFG < 60 ml/min/1,73m². Oui ☐ Non ☐
3. Hb < 12 g/dl. Oui ☐ Non ☐
4. Ferritine < 100 ng/ml. Oui ☐ Non ☐
5. CST < 25%. Oui ☐ Non ☐
6. 30 < PTH < 300 pg/ml (CA++ et phosph normaux) Oui ☐ Non ☐

Les critères d'exclusion :

1. Syndrome inflammatoire au début de l'étude. Oui ☐ Non ☐
2. Syndrome infectieux et/ou CRP > 5 mg/l au début de l'étude. Oui ☐ Non ☐
3. Antécédents de pathologie cardio-vasculaire. Oui ☐ Non ☐
4. Antécédents toxiques : alcooliques chroniques. Oui ☐ Non ☐
5. Tumeur maligne ou hémopathie connue. Oui ☐ Non ☐
6. Hépatite B ou C connue. Oui ☐ Non ☐
7. Malnutrition sévère (IMC < 20 Kg/m² ; Alb < 32 g/l avec CRP normale. Baisse du poids > 5% en 1 mois). Oui ☐ Non ☐
8. Femmes enceintes ou allaitantes. Oui ☐ Non ☐
9. Transfusion dans les 6 derniers mois. Oui ☐ Non ☐
10. Intervention chirurgicale dans les 3 derniers mois. Oui ☐ Non ☐
11. Traitement immunosuppresseur en cours. Oui ☐ Non ☐
12. Au cours du suivi : Hb < 8 g/dl. Oui ☐ Non ☐

Scanned with CamScanner

REFERENCES

- [1] T. B. Drüeke *et al.*, "Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 20, pp. 2071–2084, Nov. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa062276.
- [2] L. Del Vecchio and F. Locatelli, "An overview on safety issues related to erythropoiesis–stimulating agents for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease," *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 15, no. 8, pp. 1021–1030, Aug. 2016, doi: 10.1080/14740338.2016.1182494.
- [3] M. A. A. Hazin, "Anemia in chronic kidney disease," *Rev. Assoc. Médica Bras.*, vol. 66, no. suppl 1, pp. s55–s58, 2020, doi: 10.1590/1806–9282.66.s1.55.
- [4] K. M. Andrassy, "Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease,'" *Kidney Int.*, vol. 84, no. 3, pp. 622–623, Sep. 2013, doi: 10.1038/ki.2013.243.
- [5] "KDIGO 2023 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE."
- [6] B. Beckman, P. Silberstein, and I. T. Aldoss, "Erythropoiesis," in *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier, 2010, pp. 1–4. doi: 10.1016/B978–008055232–3.60269–7.
- [7] W. Jelkmann, "Regulation of erythropoietin production," *J. Physiol.*, vol. 589, no. 6, pp. 1251–1258, Mar. 2011, doi: 10.1113/jphysiol.2010.195057.
- [8] "Erythropoietin," *N. Engl. J. Med.*, vol. 325, no. 16, pp. 1176–1177, Oct. 1991, doi: 10.1056/NEJM199110173251615.
- [9] R. Coffey and T. Ganz, "Iron homeostasis: An anthropocentric perspective," *J. Biol. Chem.*, vol. 292, no. 31, pp. 12727–12734, Aug. 2017, doi: 10.1074/jbc.R117.781823.
- [10] A. Gafter–Gvili, A. Schechter, and B. Rozen–Zvi, "Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease," *Acta Haematol.*, vol. 142, no. 1, pp. 44–50, 2019, doi: 10.1159/000496492.
- [11] G. J. Anderson and D. M. Frazer, "Current understanding of iron homeostasis," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 106, pp. 1559S–1566S, Dec. 2017, doi: 10.3945/ajcn.117.155804.
- [12] J. L. Babitt *et al.*, "Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference," *Kidney Int.*, vol. 99, no. 6, pp. 1280–1295, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.kint.2021.03.020.

- [13] P. J. Schmidt, "Regulation of Iron Metabolism by Hepcidin under Conditions of Inflammation," *J. Biol. Chem.*, vol. 290, no. 31, pp. 18975–18983, Jul. 2015, doi: 10.1074/jbc.R115.650150.
- [14] T. Ganz, "Molecular Control of Iron Transport," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 18, no. 2, pp. 394–400, Feb. 2007, doi: 10.1681/ASN.2006070802.
- [15] C. Latour *et al.*, "Erythroferrone contributes to hepcidin repression in a mouse model of malarial anemia," *Haematologica*, vol. 102, no. 1, pp. 60–68, Jan. 2017, doi: 10.3324/haematol.2016.150227.
- [16] E. Nemeth, E. V. Valore, M. Territo, G. Schiller, A. Lichtenstein, and T. Ganz, "Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein," *Blood*, vol. 101, no. 7, pp. 2461–2463, Apr. 2003, doi: 10.1182/blood-2002-10-3235.
- [17] A. Pagani, A. Nai, L. Silvestri, and C. Camaschella, "Hepcidin and Anemia: A Tight Relationship," *Front. Physiol.*, vol. 10, p. 1294, Oct. 2019, doi: 10.3389/fphys.2019.01294.
- [18] T. Chaston *et al.*, "Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells," *Gut*, vol. 57, no. 3, pp. 374–382, Mar. 2008, doi: 10.1136/gut.2007.131722.
- [19] J. B. Wish, "Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 1, no. Supplement_1, pp. S4–S8, Sep. 2006, doi: 10.2215/CJN.01490506.
- [20] O. M. Gutiérrez, "Treatment of Iron Deficiency Anemia in CKD and End-Stage Kidney Disease," *Kidney Int. Rep.*, vol. 6, no. 9, pp. 2261–2269, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.ekir.2021.05.020.
- [21] M. M. Y. Wong *et al.*, "Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3–5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated," *Clin. Kidney J.*, vol. 13, no. 4, pp. 613–624, Aug. 2020, doi: 10.1093/ckj/sfz091.
- [22] D. Hain *et al.*, "Iron-Deficiency Anemia in CKD: A Narrative Review for the Kidney Care Team," *Kidney Med.*, vol. 5, no. 8, p. 100677, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.xkme.2023.100677.
- [23] J. Zadravil and P. Horak, "Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review," *Biomed. Pap.*, vol. 159, no. 2, pp. 197–202, Jun. 2015, doi: 10.5507/bp.2013.093.

- [24] Gislia Afm De Lima, Marilda Mazzali, Gentil Alves Filho, Lucas Plategher, and Helena Zw Grotto, "Anemia in Chronic Renal Disease: Evaluation of Inflammatory Activity on Erythropoiesis and Iron Metabolism in Patients not Submitted to Dialysis Treatment," *Clin. Lab.*, vol. 59, no. 01+02/2013, 2013, doi: 10.7754/Clin.Lab.2011.110210.
- [25] A. C. Cooper, A. Mikhail, M. W. Lethbridge, D. M. Kemeny, and I. C. Macdougall, "Increased Expression of Erythropoiesis Inhibiting Cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-13) by T Cells in Patients Exhibiting a Poor Response to Erythropoietin Therapy," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 14, no. 7, pp. 1776-1784, Jul. 2003, doi: 10.1097/01.ASN.0000071514.36428.61.
- [26] M. Rambod, C. P. Kovesdy, and K. Kalantar-Zadeh, "Combined High Serum Ferritin and Low Iron Saturation in Hemodialysis Patients: The Role of Inflammation," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 3, no. 6, pp. 1691-1701, Nov. 2008, doi: 10.2215/CJN.01070308.
- [27] D. Kushner *et al.*, "Polyamines in the anemia of end-stage renal disease," *Kidney Int.*, vol. 39, no. 4, pp. 725-732, Apr. 1991, doi: 10.1038/ki.1991.88.
- [28] R. M. Schaefer, M. Teschner, and M. Kosch, "Folate metabolism in renal failure," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 17, no. suppl_5, pp. 24-27, May 2002, doi: 10.1093/ndt/17.suppl_5.24.
- [29] P. Cacoub, "La carence martiale : nouvelles approches physiopathologiques et implications thérapeutiques," *Rev. Médecine Interne*, vol. 39, no. 6, pp. 381-385, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.revmed.2018.03.007.
- [30] "Organisation mondiale de la Santé. Carences en micronutriments." [Online]. Available: [https:// apps.who.int/nutrition/topics/ida/fr/index.html](https://apps.who.int/nutrition/topics/ida/fr/index.html).
- [31] S. Dev and J. L. Babitt, "Overview of iron metabolism in health and disease," *Hemodial. Int.*, vol. 21, no. S1, Apr. 2017, doi: 10.1111/hdi.12542.
- [32] S. D. Anker *et al.*, "Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency," *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 25, pp. 2436-2448, Dec. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0908355.
- [33] P. Ponikowski *et al.*, "Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency," *Eur. Heart J.*, vol. 36, no. 11, pp. 657-668, Mar. 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehu385.

- [34] B. M. L. Rocha, G. J. L. Cunha, and L. F. Menezes Falcão, "The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 71, no. 7, pp. 782–793, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.027.
- [35] P. Ponikowski *et al.*, "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC," *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200, Jul. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [36] J. B. Wish, S. D. Anker, J. Butler, A. Cases, A. G. Stack, and I. C. Macdougall, "Iron Deficiency in CKD Without Concomitant Anemia," *Kidney Int. Rep.*, vol. 6, no. 11, pp. 2752–2762, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.ekir.2021.07.032.
- [37] M. D. Cappellini *et al.*, "Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management," *Am. J. Hematol.*, vol. 92, no. 10, pp. 1068–1078, Oct. 2017, doi: 10.1002/ajh.24820.
- [38] C. Winearls, "Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 13, no. 90002, pp. 3–8, Apr. 1998, doi: 10.1093/ndt/13.suppl_2.3.
- [39] A. M. Ganzoni, "[Intravenous iron–dextran: therapeutic and experimental possibilities]," *Schweiz. Med. Wochenschr.*, vol. 100, no. 7, pp. 301–303, Feb. 1970.
- [40] F. Locatelli *et al.*, "Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure," *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. – Eur. Ren. Assoc.*, vol. 19 Suppl 2, pp. ii1–47, May 2004, doi: 10.1093/ndt/gfh1032.
- [41] A. Besarab *et al.*, "Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 11, no. 3, pp. 530–538, Mar. 2000, doi: 10.1681/ASN.V113530.
- [42] D. S. Silverberg *et al.*, "The effect of i.v. iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the predialysis period," *Clin. Nephrol.*, vol. 55, no. 3, pp. 212–219, Mar. 2001.
- [43] A. Besarab, J. W. Kaiser, and S. Frinak, "A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients," *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 34, no. 1, pp. 21–28, Jul. 1999, doi: 10.1016/s0272-6386(99)70103-4.

- [44] D. Rampton *et al.*, "Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management," *Haematologica*, vol. 99, no. 11, pp. 1671–1676, Nov. 2014, doi: 10.3324/haematol.2014.111492.
- [45] I. C. Macdougall and A. Roche, "Administration of intravenous iron sucrose as a 2-minute push to CKD patients: a prospective evaluation of 2,297 injections," *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 46, no. 2, pp. 283–289, Aug. 2005, doi: 10.1053/j.ajkd.2005.04.032.
- [46] J. H. Ishida and K. L. Johansen, "Iron and Infection in Hemodialysis Patients," *Semin. Dial.*, vol. 27, no. 1, pp. 26–36, Jan. 2014, doi: 10.1111/sdi.12168.
- [47] D. W. Coyne *et al.*, "Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 18, no. 3, pp. 975–984, Mar. 2007, doi: 10.1681/ASN.2006091034.
- [48] H. I. Feldman *et al.*, "Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 13, no. 3, pp. 734–744, Mar. 2002, doi: 10.1681/ASN.V133734.
- [49] B. Hoen, A. Paul-Dauphin, D. Hestin, and M. Kessler, "EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 9, no. 5, pp. 869–876, May 1998, doi: 10.1681/ASN.V95869.
- [50] P. Brunet, L. Mercadal, N. Jourde-Chiche, B. Gondouin, A. Duval-Sabatier, M. Sallée, S. Burtey, "Anémie de la maladie rénale chronique."
- [51] "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Disease.," *Kidney Int. Suppl.*, vol. 2, no. 4, pp. 331–335, Aug. 2012, doi: 10.1038/kisup.2012.45.
- [52] F. Locatelli *et al.*, "Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement," *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. – Eur. Ren. Assoc.*, vol. 28, no. 6, pp. 1346–1359, Jun. 2013, doi: 10.1093/ndt/gft033.
- [53] T. Miyake, C. K. Kung, and E. Goldwasser, "Purification of human erythropoietin," *J. Biol. Chem.*, vol. 252, no. 15, pp. 5558–5564, Aug. 1977.

- [54] K. Jacobs *et al.*, "Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin," *Nature*, vol. 313, no. 6005, pp. 806–810, Mar. 1985, doi: 10.1038/313806a0.
- [55] A. Besarab, C. M. Reyes, and J. Hornberger, "Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients," *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 40, no. 3, pp. 439–446, Sep. 2002, doi: 10.1053/ajkd.2002.34881.
- [56] "Haute Autorité de santé (HAS); anémie chez l'insuffisant rénal: comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse, Juin 2013." [Online]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1647165/fr/.
- [57] "FDA Drug Safety Communication: modified dosing recommendations to improve the safe use of Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) in chronic kidney disease." [Online]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259639.htm>.
- [58] KDOQI and National Kidney Foundation, "KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease," *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 47, no. 5 Suppl 3, pp. S11–145, May 2006, doi: 10.1053/j.ajkd.2006.03.010.
- [59] K. Hayashi, K. Hasegawa, and S. Kobayashi, "Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the treatment of anemia with erythropoietin," *Kidney Int.*, vol. 60, no. 5, pp. 1910–1916, Nov. 2001, doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00028.x.
- [60] Y. Le Meur *et al.*, "Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements," *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 38, no. 3, pp. 510–517, Sep. 2001, doi: 10.1053/ajkd.2001.26839.
- [61] J. Rossert, N. Casadevall, and K.-U. Eckardt, "Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 15, no. 2, pp. 398–406, Feb. 2004, doi: 10.1097/01.asn.0000107561.59698.42.
- [62] R. Snanoudj *et al.*, "Recovery from pure red cell aplasia caused by anti-erythropoietin antibodies after kidney transplantation," *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 4, no. 2, pp. 274–277, Feb. 2004, doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00297.x.

- [63] D. B. Van Wyck *et al.*, "Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 36, no. 1, pp. 88–97, Jul. 2000, doi: 10.1053/ajkd.2000.8276.
- [64] D. S. Silverberg, "The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 18, no. 1, pp. 141–146, Jan. 2003, doi: 10.1093/ndt/18.1.141.
- [65] D. S. Silverberg *et al.*, "The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 35, no. 7, pp. 1737–1744, Jun. 2000, doi: 10.1016/S0735-1097(00)00613-6.
- [66] W. Y. Qunibi, C. Martinez, M. Smith, J. Benjamin, A. Mangione, and S. D. Roger, "A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 26, no. 5, pp. 1599–1607, May 2011, doi: 10.1093/ndt/gfq613.
- [67] D. B. Van Wyck, M. Roppolo, C. O. Martinez, R. M. Mazey, and S. McMurray, "A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD," *Kidney Int.*, vol. 68, no. 6, pp. 2846–2856, Dec. 2005, doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00758.x.
- [68] C. Charytan, W. Qunibi, and G. R. Bailie, "Comparison of Intravenous Iron Sucrose to Oral Iron in the Treatment of Anemic Patients with Chronic Kidney Disease Not on Dialysis," *Nephron Clin. Pract.*, vol. 100, no. 3, pp. c55–c62, Apr. 2005, doi: 10.1159/000085049.
- [69] A. Kozubek, J. Gubernator, E. Przeworska, and M. Stasiuk, "Liposomal drug delivery, a novel approach: PLARosomes," *Acta Biochim. Pol.*, vol. 47, no. 3, pp. 639–649, 2000.

RESUME

RESUME

Introduction : La prise en charge de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique est basée en plus de l'érythropoïétine sur la supplémentation en fer. Cette dernière se fait essentiellement par voie intra-veineuse. L'objectif de cette étude est de comparer la supplémentation par voie orale versus injectable en terme d'efficacité et de tolérance.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective randomisée double bras incluant les patients ayant une insuffisance rénale chronique stade III, IV, V non dialysé suivi en consultation du service de néphrologie CHU Hassan II Fès, avec comme critère d'inclusion : un âge > 18 ans, HB < 12, une ferritine < 100 et une CST < 25%. Les patients étaient randomisés en 2 groupes un premier mis sous fer injectable 100mg/ semaine pendant 3 mois et un 2-ème groupe traité par fer oral liposomal 30mg associé à 70 mg d'acide ascorbique pendant 3 mois.

Résultats : Nous avons inclus 27 malades randomisés en 2 groupes : 13 patients dans le groupe injectable (I) et 14 dans le groupe oral (O), l'âge moyen diffère d'un groupe à l'autre avec 59ans (+/- 14) dans le groupe (O), avec une prédominance féminine à 76,5%, et 55ans (+/- 18) dans le groupe I avec une répartition égale des 2 sexes. La répartition du stade de la maladie rénale chronique varie d'un groupe à l'autre avec une prévalence plus élevée du stade 4 dans le groupe (IV) .

la ferritine et le CST du groupe (IV) ont eu une augmentation significative avec 289 ± 103 et 17 ± 6 respectivement ($p < 0,05$), parallèlement on note une augmentation de la ferritine et du CST dans le groupe (O) à 92 ± 64 et $13 \pm 5\%$ respectivement ayant une pertinence statistique ($p = 0,057$).

Nous avons évalué les 2 groupes à M5 en analyse uni-variée la comparaison

entre la voie injectable et orale a montré une différence significative dans l'augmentation de la ferritine en faveur du groupe injectable par rapport au groupe oral ($289,42 \pm 103,13$ ng/ml versus $92,90 \pm 64,60$ ng/ml , avec $p < 0,05$), en outre la différence d'augmentation du taux d'hémoglobine entre les 2 groupes était non significative ($p > 0,05$).

Pour les effets indésirables, l'hypotension a été rapporté comme événement indésirable le plus fréquent dans le groupe (IV) dans 37%, alors que la constipation était l'effet indésirable le plus fréquent pour le groupe (O) dans 28%.

Conclusion : Notre étude suggère une non infériorité du fer oral par rapport au fer injectable dans la correction de l'hémoglobine 2 mois après arrêt de traitement ce qui va aboutir à la limitation d'hospitalisation pour perfusion de fer ou pour transfusion sanguine ainsi qu'à la préservation du capital veineux .

ABSTRACT

Introduction: The management of anemia in chronic kidney disease patients relies, in addition to erythropoietin, on iron supplementation. This supplementation is mainly administered intravenously. The aim of this study is to compare the effectiveness and tolerance of oral supplementation versus injectable supplementation.

Materials and methods: This is a prospective, double-arm randomized study including patients with stage III, IV, and V chronic kidney disease not on dialysis, followed up in the nephrology department of CHU Hassan II in Fès. Inclusion criteria were age > 18 years, Hb < 12 g/dL, ferritin < 100 ng/mL, and transferrin saturation (TSAT) < 25%. Patients were randomized into two groups: the first group received injectable iron at a dose of 100 mg per week for 3 months, while the second group was treated with liposomal oral iron at a dose of 30 mg associated with 70 mg of ascorbic acid for 3 months.

Results: Twenty-seven patients were included and divided into two groups: 13 patients in the injectable group (I) and 14 patients in the oral group (O). The mean age was 59 years (± 14) in group O, with a female predominance of 76.5%, and 55 years (± 18) in group I with an equal distribution of sexes. The distribution of chronic kidney disease stages varied between groups, with a higher prevalence of stage 4 in group I. Ferritin and TSAT significantly increased in group I (289 ± 103 ng/mL and 17 ± 6 , respectively, $p < 0.05$), while a significant increase in ferritin and TSAT was observed in group O (92 ± 64 ng/mL and $13 \pm 5\%$, respectively, $p = 0.057$). At M5, univariate analysis showed a significant difference in ferritin increase in favor of the injectable group compared to the oral group (289.42 ± 103.13 ng/mL versus 92.90 ± 64.60 ng/mL, $p < 0.05$). The difference in hemoglobin

increase between the two groups was not significant ($p > 0.05$). The most commonly reported adverse events were hypotension in group I (37%) and constipation in group O (28%).

Conclusion: Our study suggests non-inferiority of oral iron compared to injectable iron in correcting hemoglobin levels 2 months after treatment cessation, which could lead to limiting hospitalizations for iron infusion or blood transfusion, as well as preserving venous capital.