

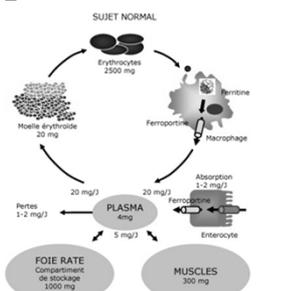
Indication du fer en anesthésie

Dr Cécile DEGRYSE
SAR 1- orthopédie
Hôpital Pellegrin

Le fer

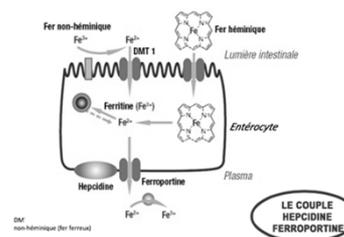
- Composant essentiel
 - de l'hémoglobine, de la myoglobine
 - de diverses enzymes
 - cytochrome,
 - oxydase, catalase, ribonucleotides réductases...

Répartition du fer



D'après Fievet, Néphrologie et Thérapeutique 2011

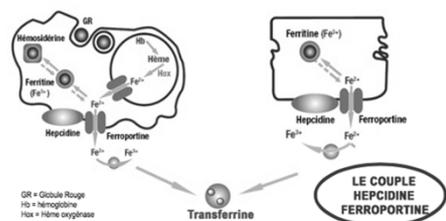
Apport exogène



Fixation de l'hepcidine sur la ferroportine => internalisation du complexe
=> absence de transfert du fer

Apport endogène

Recyclage du fer des globules rouges sénescents
Macrophages du système réticulo-endothélial (foie, rate et moelle osseuse) :



GR = Globule Rouge
Hb = Hémoglobine
Hox = Hème oxygénase

L'hepcidine: hormone de la régulation du fer

- Métabolisme: hépatocytes
- Rôle principal : régulation du fer
- Inhibe la sortie du fer cellulaire dans le plasma
 - Inhibition de l'absorption digestive
 - Inhibition du recyclage macrophagique du fer

Régulation de l'hepcidine

- ➤ Inflammation, infection:
 - Anémie inflammatoire 2^{ème} cause d'anémie préopératoire
 - Majoré une carence martiale
- ➤ Anémie, hypoxie, carence

◦

◦

Métabolisme



◦

◦

Quel est son rôle ?

- Transport de L'Oxygène
- Catalyse de réaction enzymatiques impliquées dans le transfert des électrons et la synthèse d'ADN:

=> *métabolisme oxydatif mitochondrial*

- Excès: toxicité
- Car sa réaction avec l'oxygène crée la formation de radicaux libres
 - => altération des membranes cellulaires et de l'ADN.

◦

◦

Métabolisme du fer: ce qu'il faut retenir

- Capacités limitées d'absorption
- Régulation par l'hepcidine
- Recyclage en « Circuit fermé »
- Toutes pertes d'hémoglobine induit une perte de fer

◦

◦

Carence martiale

- Première cause d'anémie dans le monde (50% des anémies)
- Femme jeune, insuffisant cardiaque, rénal
- Toutes les étapes de la maturation médullaire sont bloquées
- Le diagnostic préopératoire
 - Ferritine <100 mcg/l
 - Ou ferritine <300 mcg/l ET saturation de la transferrine (<20%)

◦

◦

Carence martiale

- Rôle majeur du fer dans le métabolisme cellulaire en général
- Indépendamment de l'anémie, est associée à une **fatigue** et une **faiblesse musculaire**.
- La correction de la carence martiale, même en l'absence d'anémie, permet ainsi d'améliorer la fatigue et la distance de marche .

Lasocki et al. Critical Care 2014

◦

◦

indépendant de morbidité et mortalité

Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study

Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. *Anesthesiology* 2009;110:574-81

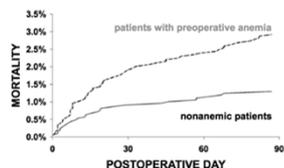


Fig. 2. The risk adjusted effect of anemia on postoperative mortality. This figure represents the time to event comparing anemic to nonanemic patients in the propensity-matched cohorts.

Anémie préop: FDR indépendant de mortalité

- Registre américain (200 hôpitaux)
- 227.425 patients opérés de chir majeure non cardiaque en 2008
- Augmentation de toutes les complications quel que soit le niveau d'anémie
- Indépendant de la transfusion

	No anaemia (n=158196)	Mild anaemia (n=5292)	Moderate-to-severe anaemia (n=11359)	Any anaemia (n=64251)
Mortality		84%	16%	
n	1240 (0.78%)	2037 (3.52%)	1555 (10.17%)	3192 (4.61%)
OR _{combined}	Reference	4.62 (4.30-4.96)	14.33 (13.19-15.56)	6.12 (5.73-6.54)
OR _{≤1}	Reference	1.67 (1.54-1.80)	2.40 (2.18-2.65)	1.83 (1.70-1.97)
OR _{≤2}	Reference	1.41 (1.30-1.53)	1.44 (1.29-1.60)	1.42 (1.31-1.54)

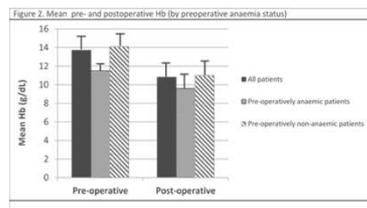
Musallam KM, et al. *Lancet* 2007.

Anémie préopératoire: orthopédie

- Revue systématique : 19 études
 - o 13 études (n = 29.068) PTH/PTG
 - o 6 études (n = 6.366) Fractures hanches
- Hb moy. : 13,6 g/dl ± 0,4 pour la chirurgie programmée
12,5 ± 0,2 g/dL dans le contexte de fracture
- Anémie préopératoire : 24 % ± 9 chirurgie programmée
44 ± 9 % fracture

Spahn DR. *Anesthesiology* 2010.

Anémie préopératoire



Anémie POST-op plus fréquente quand anémie PRE-op
86 % anémie postop

Lasocki Eur J Anaesthesiol

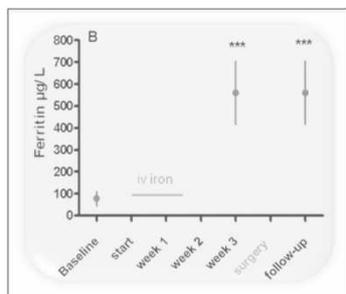


Examens pré-interventionnels systématiques:

« Lors d'une intervention à risque intermédiaire ou élevé, quel que soit l'âge, il est recommandé de prescrire un hémogramme avant l'acte pour son caractère pronostique ou d'aide à l'élaboration d'une stratégie transfusionnelle (Grade 1+) »

Indications du fer en anesthésie

1- Intérêt du fer en Pré-op



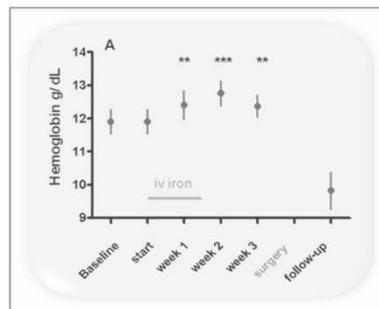
Modification des concentrations de ferritine suite à l'administration du fer IV. *** p < 0.001

Étude prospective

- 20 patients présentant une carence martiale lors du bilan pré-op d'une chirurgie orthopédique programmée
- Les patients étaient traités par hydroxyde ferrique 300 mg x 3 sur 10 jours

À noter qu'il a fallu un screening de 93 patients pour inclure ces 20 patients CM
Therasinger OM, et al. Anesthesiology 2007;107:923-7 19

1- Intérêt du fer en Pré-op

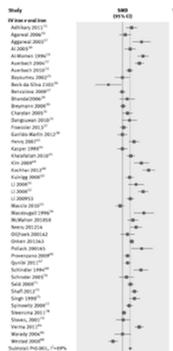


Modification des concentrations d'hémoglobine suite à l'administration du fer IV. ** p < 0.017, *** p < 0.001.

- L'hémoglobinémie a augmenté en moyenne de **+1,0±0,6 g/dL** entre la 1^{ère} administration du fer IV et la fin du traitement (sem 3)

Therasinger OM, et al. Anesthesiology 2007;107:923-7 20

Fer IV vs Oral



- 72 études
- 10.605 patients
 - Augmentation tx Hb >IV versus PO ou rien
 - EPO associé
 - Transfusion **0,74[0,62-0,88]**
- Safety (que 22 études) :
 - Mortalité : 1,1[0,8-1,5]
 - EIG 0,9 [0,8-1,1]
 - Risque infection : 1,34 [1,1-1,64]

Lifton BMJ 2013 21

Fer Oral vs Fer IV

Fer Oral

- Beaucoup moins cher
- Tolérance limitée
 - 30-60% effets ^{II}aires
- Observance ?
- Doses effectivement ingérées très faibles

Fer IV

- Efficacité supérieure
 - Taux d'Hb
 - Diminution de la transfusion
 - Association EPO ++
- Effets secondaires sévères₂
 - Anaphylaxie (dextran)
- Nécessite une voie veineuse
- Organisation de(s) l'injection(s)

22

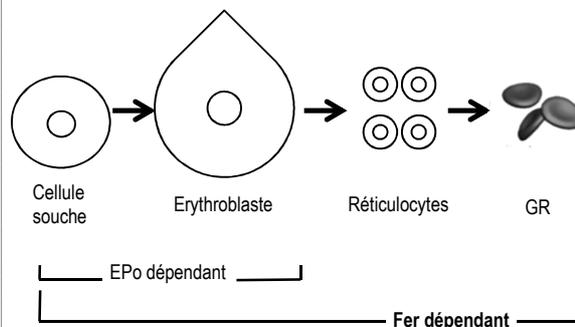
En pratique ?

Il est possible de faire une **ordonnance conditionnelle** :

- Prélèvements de 2 tubes
- Réalisation d'une NFS
- Bilan martial (ferritine + Tsat) si Hb <13 (12)g/dL

23

2- Stratégie d'épargne sanguine

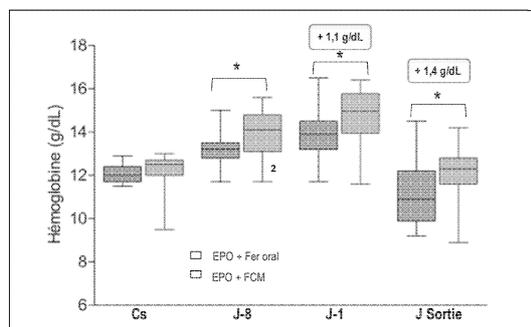


2-Stratégie d'épargne sanguine

- Étude Avant – Après: étude EFOR: EPO et Fer IV ou PO
- **367** patients opérés de PTH & PTG
 - PHASE 1 (183 pts) : **EPO + Fer Oral** si Hb<13g/dL
 - PHASE 2 (184 pts) : **EPO + carboxymaltose ferrique (FCM) 1g** si Hb<13g/dL
- EPO si Hb<13 g/dL, 40.000 UI /sem (3^{ème} injection si Hb<15 g/dL)
- Bilan FER à J-1
- 102 patients (28%) Hb<13 g/dL (15% anémie)

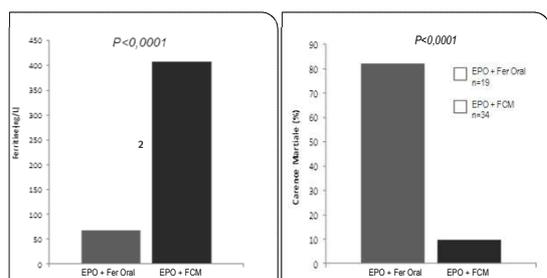
Rineau, Lassocki BJA 2014 25

Amélioration de la réponse à l'EPO



Rineau, Lassocki BJA 2014 26

Réduction de la Carence Martiale



CM pré-opératoire 10 vs 82 %

Rineau, Lassocki BJA 2014 27

3- FER en post-opératoire

- Réserves physiologiques en fer sont faibles
- Correspondant au fer contenu dans 2-3 g/dl d'Hb.
- La correction d'une anémie post-hémorragie est très lente.
- Il faut :
 - 90 jours pour revenir à 80% du taux d'Hb de base après un don du sang de 500ml
 - >150 jours si l'on est carencé en fer

3- FER en post-opératoire

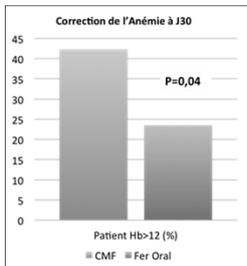
- 1g de fer IV =>
 - augmentation d'Hb de 1 à 3 g/dl en postopératoire,
 - délais de 1 à 3 semaines.
- Une baisse d'hémoglobine (dans un contexte de saignement périopératoire) est suffisante pour indiquer un traitement martial

3- FER en post-opératoire

- **Perte d'Hb = Perte de FER**
 - Pas de nécessité de faire un bilan martial
 - Période postopératoire : phase inflammatoire +++
 - Ferritine = protéine inflammation, ne représente plus les réserves en FER
 - L'indication se fait sur le taux d'Hb
- **Transfusion**
 - Apporte du fer, mais ne traite pas la CM "cellulaire"

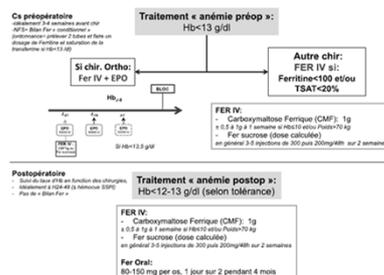
3- FER PO ou IV en post-opératoire ?

- 122 patients (PTG), anémie post-op (J2) Hb [8.5-12]
- CMF (700-1000 mg) vs Fer Oral (100 mg/j)
- Augmentation d'Hb
 - o +1.7 vs +1.3 (p=0.075)
 - o Si Hb<10 : +2.4 vs +1.1 (p=0.018)
- Diminution de la Fatigue si Hb<10



Bisbe E et al., BJA 2014; 113(3):402-9

Recommandations SFAR 2016



4- Periopératoire de l'insuffisant cardiaque

- Carence en fer :
 - o Anémie
 - o Dysfonctions métabolisme cellulaire (stockage O2 et métabolisme oxydatif)
- ⇒ En particulier pour les cellules musculaires
- ⇒ donc pour le myocarde .

4- Periopératoire de l'insuffisant cardiaque

- Prévalence de l'association IC et CM : 37 à 50 %
- Réduction de la tolérance à l'effort¹ et augmentation de la mortalité (HR : 1,98) tout type d'insuffisance cardiaque²
- Essais randomisés : amélioration de la fonction (NYHA)^{3, 4}
- Intégration aux recommandations de la société Européenne de cardiologie (ESC 2012) d'une détection systématique de la carence et du traitement

1. Lockman Eur J Card Fail 2011; 2 Grosswald HF JACC 2008
 3. Anker NEJM 2010; 4. Filippatos Eur J Heart Failure 2013

5- Prise en charge périopératoire de l'insuffisant rénal

- Présence d'une anémie bien avant IR terminale
- Déficience relative en EPO
- Déficience en fer attribuée aux pertes sanguines : NON
- IRC = syndrome de séquestration de fer
- ↑ Taux d'Hepcidine (inflammation, IRC)
- Ttt chronique par EPO
- Bilan ferrique ne peut pas être interprété normalement
- Carence fonctionnelle en fer:
 - o Ferritine < 500 mcg/l
 - o Ou TSAT <30 %

6- Prise en charge périopératoire du sujet âgé

- Sujet âgé = comorbidités
- Les grandes insuffisances : nutritionnelles, cardiaque, rénale, cognitives
- Un dénominateur parfois commun : carence martiale
- Chirurgie programmée : repérer le risque de décompensation en cascade (« fragilité »)

Les différents fer IV

- La voie IV permet l'apport de doses nettement plus élevées (jusqu'à 1000 mg en 1 fois), sans limitation liée à l'absorption.
- Intérêt dans le contexte périopératoire où les délais d'action attendus sont courts.
- Fer dextran non disponibles en France

Les différents fer IV

- Complexe d'hydroxyde ferrique
 - Saccharose
 - Carboxymaltose
- Avantage carboxymaltose ferrique :
 - Durée d'injection plus courte
 - Dose injectable maximale plus importante
 - Seul aujourd'hui en France Ferinject®

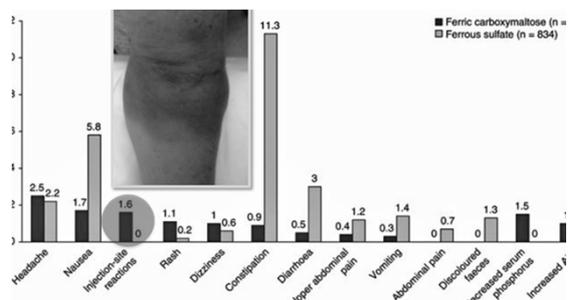
Les différents fer IV

Substance active	Isomaltide ferrique	Carboxymaltose ferrique	Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose (Sucreos)			
Nom commercial	Moscoren® (non disponible)	FERJECT®	VENOFER®	FER M/LAN®	FER Actavis®	FER Sandoz®
Laboratoires	Pharmacosmos	Vifor Pharma	Vifor Pharma	Mylan	Actavis	Sandoz
Posologies	Déficit en fer calculé (idem sucroses)	Poids 35 - 70 kg - Hb < 10 g/dL : 1500 mg Hb ≥ 10 g/dL : 1000 mg Poids > 70 kg - Hb < 10 g/dL : 2000 mg - Hb ≥ 10 g/dL : 1500 mg	déficit en fer total = Poids corporel (kg) x (Hb cible - Hb actuelle) (g/dL) x 2,4 + réserve en fer* * réserve en fer = 500 mg et Hb cible = 12-14 g/dL			
Dose maximale / perfusion	max : 20 mg/kg ou 2000 mg en 30 min (en bolus : 500mg max)	1000 mg en 15 min. / semaine (en bolus max)	Perfusion IV lente : 3.5 min/mg soit pour 300 mg de fer 1h30. Perfusions à espacer / 48h (dose journalière = 200mg / 48h)			
Données en périopératoire	- chirurgie cardiaque (delta Hb postop +1 g/dL) [25]	- Chirurgie dig. +1,8 g/dL [21, 24] - Chir. Ortho, dig., gyneco: +2,1 g/dL [22]	- Chir. ortho. + 1 g/dL [23] - Chir. Ortho, dig., gyneco: +2,0 g/dL [22]			

Complications du fer: Allergies

- Fers sucroses : significativement moins d'allergies comparés aux dextrans. (Wang, JAMA 2015)
- Moins de réactions allergiques décrites après la première injection.
- Concernant le carboxymaltose ferrique,
 - beaucoup moins de données, puisqu'il est sur le marché depuis moins longtemps.
 - taux de réactions allergiques observées lors des premières études est très faible (1,1 % de rash cutané ou réactions au point de ponction), avec aucun cas d'allergie grave (sur 1968 patients traités) .

Complications du fer IV



Tolerability of IV ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anaemia
Lyseng-Williamson and Keating Drugs 2009

En pratique ...

- Injection IV en hospitalisation : organisation
- Au mieux une seule injection : ferinject®
- Prévoir un circuit:
 - Hospitalisation de jour
 - Ambulatoire
 - Code : 28Z17Z

Conclusion

- L'anémie est un FDR de morbi-mortalité périopératoire
- CM première étiologie
- La gestion de l'anémie périopératoire fait appel à une prise en charge globale

- Le Fer fait partie intégrante de ce « Patient Blood Management »

◦

◦

◦ ◦ ◦

Merci de votre attention !

◦

◦