

EFFETS D'UNE OPTIMISATION DE LA SUPPLEMENTATION MARTIALE SUR LA CORRECTION DE L'ANEMIE DES PATIENTS TRAITES PAR DPCA

R. AZAR¹, J. BARSUMAU¹, Laurence HOGEDÉ¹, Camille FRY²

¹Service de néphrologie ; ² Pharmacie centrale.

Centre Hospitalier Dunkerque

I - INTRODUCTION

La large utilisation actuelle de l'érythropoïétine recombinante (EPO) dans le traitement de l'anémie chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique (IRC) est à l'origine d'une nette amélioration de la qualité de vie, d'une réduction des besoins transfusionnels, d'une diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche et globalement d'un meilleur pronostic cardio-vasculaire. Cependant, beaucoup de patients ont une réponse hématologique incomplète à l'EPO et demeurent en deçà de la cible d'hémoglobine (Hb) recherchée Hb >11 g/dl en dépit de doses optimales d'EPO. De nombreuses causes de résistance à l'action de l'EPO sont identifiées, la plus importante est l'apport inadéquat de fer pour aider à la relance de l'érythropoïèse. L'apport simultané de fer est en conséquence requis chez la grande majorité des patients traités par EPO.

Un taux de ferritine plasmatique inférieur à 100 ng/ml ainsi qu'un coefficient de saturation de la transferrine (CST) inférieur à 20% sont généralement reconnus comme des valeurs définissant une carence martiale absolue chez les patients avec une IRC. Une carence fonctionnelle est présente lorsque les stocks en fer sont normaux mais non disponibles. Dans cette situation, le CST est bas (inférieur à 30%) et traduit la faible disponibilité du fer alors que la ferritinémie est comprise entre 100 et 600 ng/ml (1).

Le diagnostic de résistance à l'EPO est évoqué lorsque les posologies dépassent 300 UI/kg/semaine par voie sous cutanée ou 450 UI/kg/semaine par voie intraveineuse sans atteindre la cible thérapeutique d'hémoglobine déterminée et ceci en l'absence d'une carence martiale patente. La réponse insuffisante au traitement par EPO est probablement un des principaux critères de diagnostic d'une carence martiale (2).

Les études concernant les différences dans le degré d'anémie entre les patients traités par hémodialyse et ceux par DPCA sont contradictoires. Parmi d'autres facteurs, une perte en fer moins importante en dialyse péritonéale liée à l'absence de pertes sanguines dans le circuit extracorporel et à une moindre fréquence de prélèvements sanguins pour des examens biologiques peut expliquer une incidence moindre de l'anémie chez les patients traités par DPCA. Toutefois, la carence martiale joue un rôle important dans la genèse de l'anémie avec une diminution du stock martial médullaire par une utilisation accrue de fer. Le traitement par EPO induit une augmentation des besoins en fer pour assurer l'érythropoïèse. La quasi-totalité des patients en dialyse péritonéale traités par EPO nécessitent une supplémentation en fer (3). De nombreux auteurs et des recommandations professionnelles préconisent une supplémentation martiale par voie orale (4). Cependant, les récentes études chez les patients en dialyse péritonéale traités par EPO montrent que la supplémentation orale est insuffisante pour maintenir une balance martiale positive à long terme (5). De plus, l'apport de fer intra-veineux s'est accompagné d'une réduction de 39% des besoins en EPO alors que ces besoins ont augmenté de 57 % chez les patients recevant une supplémentation martiale par voie orale (6).

Le but de ce travail est d'étudier l'effet d'une supplémentation martiale optimisée administrée par voie intraveineuse sur la correction de l'anémie chez des patients traités par DPCA et de vérifier l'impact de cette stratégie thérapeutique sur les besoins en EPO requis pour atteindre le taux d'hémoglobine recherché.

II - MATERIEL ET METHODES

15 patients (9 femmes et 6 hommes) d'âge moyen 54 ± 7 ans traités par DPCA depuis au moins 6 mois avec une durée moyenne de traitement de 11 ± 4 mois ont été inclus. L'état clinique est jugé comme stable en l'absence de pathologie infectieuse, inflammatoire ou cardiovasculaire cliniquement évidente. Un taux de C-Réactive Protéine < 10 mg/l est exigé pour l'inclusion. Tous ont un taux de ferritine compris entre 100 et 300 ng/ml et un CST $> 20\%$. La ferritinémie moyenne est de 124 ± 56 ng/ml et le CST est de $27,5 \pm 4,7\%$. Aucun ne présente de carence en vitamine B12 ou en folates. Le taux moyen de PTH est à 185 ± 42 pmol/l. Le taux moyen d'Hb est de $9,2 \pm 0,7$ g/dl. Aucun changement dans les posologies d'EPO n'est réalisé dans le mois précédant le début de l'étude. La dialyse péritonéale est réalisée avec 4 échanges quotidiens de 2 à 2,5 l ; 25% des patients nécessitent un dialysat hypertonique à 3,86%. La diurèse résiduelle est de $1,2 \pm 0,4$ l/j. La clairance totale (rénale + péritonéale) de créatinine est en moyenne de 67 ± 5 l/semaine. Ils reçoivent tous de l'EPO par voie sous cutanée à la posologie moyenne de 116 ± 32 UI/kg/semaine par 2 injections hebdomadaires. Aucun patient n'a été transfusé dans les 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude. Ils reçoivent une supplémentation par du fer intraveineux sous forme de VENOFER[®] (Laboratoire Thérabel-Lucien Pharma) à la posologie moyenne de 150 ± 50 mg/semaine.

Après une dose test de 50 mg, le fer intraveineux est injecté à la posologie de 100 ou 200 mg (1 à 2 ampoules de VENOFER[®]) après dilution dans le sérum salé à raison d'une injection de 100 mg en 1 heure ou de 200 mg en 2 h au domicile du patient après une première injection toujours réalisée en milieu hospitalier pour s'assurer de l'absence de réactions anaphylactoïdes. Les injections intraveineuses sont réalisées par une infirmière qui a à sa disposition immédiate des médicaments antiallergiques (antihistaminiques H1, corticoïdes) pour le traitement d'une éventuelle réaction systémique d'intolérance.

Le traitement par fer IV est poursuivi pendant 8 à 12 semaines avec l'objectif d'obtenir une ferritinémie comprise entre 350 et 450 ng/ml et un CST compris 35 et 45 %. Durant cette période, les posologies d'EPO n'ont pas été modifiées puis elles seront secondairement adaptées dès que le taux d'Hb cible est atteint (11g/dl). L'administration de fer IV est déterminée uniquement par le niveau de ferritinémie et les doses d'EPO sont ajustées de manière à maintenir le taux d'Hb au niveau cible. Les objectifs primaires de cette étude sont le taux d'Hb, la ferritinémie et les besoins en EPO à 6 mois. Les réactions d'intolérance et les effets secondaires ont été systématiquement recherchés avec une attention particulière aux épisodes infectieux. Un traitement d'entretien par le fer à raison de 100 à 200 mg/mois est poursuivi du 3^e au 6^e mois.

III - RESULTATS

L'administration intraveineuse de fer s'est accompagnée d'une augmentation de la ferritinémie de 124 ± 56 à 360 ± 42 ng/ml à 3 mois et à 427 ± 37 ng/ml à 6 mois ($p < 0,01$). Le taux d'Hb a augmenté au 3^e mois pour atteindre $10,8 \pm 0,4$ g/dl et $10,7 \pm 0,35$ g/dl à 6 mois. ($p < 0,05$). Cette augmentation peut sembler faible, mais le pourcentage des patients avec un taux d'Hb supérieur à 10 g/dl a augmenté de 21% à 87% après supplémentation par le fer IV. Cette augmentation de l'Hb est obtenue et maintenue alors que les doses d'EPO sont réduites de 24% (88 ± 16 vs 116 ± 32 UI/kg/semaine ; $p < 0,01$).

En tenant compte des coûts d'achat et d'administration du fer IV reçu pendant les 6 mois de l'étude et des dépenses en EPO qui auraient été engagées sans la réduction des posologies, la quantité d'EPO économisée est estimée à 15% en valeur budgétaire pour maintenir le taux d'Hb dans les valeurs cibles. La tolérance locale et générale des injections de VENOFER® a été monitorisée. Aucune réaction générale d'intolérance n'a été notée. Un seul patient a signalé une constipation apparue après le début du traitement par fer IV. Aucun épisode infectieux local (péritonite) ou général (bactériémie ou infection respiratoire) n'a été relevé durant l'étude. Compte tenu du faible nombre des patients et de la courte durée d'observation, aucune donnée ne peut être apportée concernant la morbi-mortalité de ces patients.

IV - DISCUSSION

Une carence martiale est un problème fréquemment rencontré chez les patients avec une IRC traités par épuration extrarénale. L'administration de fer par voie orale s'avère très souvent insuffisante pour corriger le déficit martial et s'accompagne d'effets secondaires gastro-intestinaux pouvant être responsables d'une mauvaise compliance. De plus, son absorption digestive peut être limitée par la prise simultanée des chélateurs du phosphore ou des antiacides. La plupart des études réalisées chez les patients traités par dialyse péritonéale et recevant du fer par voie orale montrent la persistance d'une ferritinémie basse et le recours très fréquent à une supplémentation ferrique par voie intraveineuse (7,8).

Le traitement par EPO augmente de manière substantielle les besoins en fer pour l'érythropoïèse. L'utilisation de fer IV est plus efficace que le fer oral pour corriger l'anémie des patients traités par hémodialyse ou par dialyse péritonéale (9,10). Les résultats de la présente étude confirment l'efficacité du fer IV pour corriger la carence martiale, l'anémie et renforcer la réponse hématopoïétique à l'EPO chez les patients traités par dialyse péritonéale. En dépit du fait que notre étude ne comporte pas de groupe contrôle, elle a été menée de manière prospective et avait comme objectif de démontrer qu'une supplémentation par fer IV pouvait être réalisée de façon simple et sûre chez des patients ambulatoires et permettait d'obtenir des résultats positifs sur le niveau de ferritine plasmatique, l'augmentation du taux d'Hb et une diminution des besoins en EPO et en conséquence des coûts du traitement de l'anémie de ces patients.

En l'absence d'autres modifications thérapeutiques, chez des patients en état clinique stable, on peut rattacher les résultats obtenus à la seule administration de fer IV. Notre étude est en accord avec d'autres réalisées chez des patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale.

Chez les patients hémodialisés, de nombreuses études ont démontré une réduction des besoins en EPO par l'administration à long terme de fer IV. Chez 52 patients hémodialisés. Fishbane confirme la supériorité de la supplémentation martiale par voie intraveineuse par rapport à la voie orale sur l'augmentation de l'hématocrite avec une diminution de 46% des doses d'EPO utilisées (11) Ces résultats obtenus avec le fer-dextran IV sont en accord avec d'autres rapportés avec le fer-sucrose IV qui est le fer utilisé dans notre étude. (12-13).

Le fer intraveineux idéal doit avoir une structure chimique permettant sa capture par le système réticuloendothélial plutôt qu'une déposition dans le foie et ne devrait pas contenir des biopolymères lentement dégradables pour minimiser les effets secondaires allergiques (14). En augmentant la ferritinémie moyenne aux alentours de 250 ng/ml et le taux d'Hb entre 9,5 et 10, 5 g/dl, la posologie d'EPO a été réduite de 35% chez 50 patients hémodialisés (15). Dans cette étude, il n'y a pas eu de bénéfice économique résultant de la réduction des doses d'EPO en raison du coût du fer IV utilisé tout au moins la première année.

En utilisant des doses plus faibles de VENOFER®, 20 mg à la fin de chaque séance d'hémodialyse chez des patients dont le taux d'Hb est en moyenne de 10,8 g/dl, une augmentation de l'Hb à 12,8 g/dl et une réduction de 118 à 84 U/kg/semaine des doses d'EPO sont obtenues chez des patients hémodialysés que la ferritinémie soit inférieure à 100 ng/ml ou bien comprise entre 100 et 400 ng/ml sans effets secondaires significatifs (16).

Les modalités du traitement d'entretien par le fer IV demeurent encore mal définies. En comparant un traitement d'entretien continu (25-100 mg toutes les semaines ou les 2 semaines) et un traitement intermittent (100 mg pendant 10 séances consécutives d'HD) chaque fois que le CST est inférieur à 20%, Besarab obtient par le traitement continu un CST compris entre 30% et 50% et une réduction significative des doses d'EPO nécessaires pour maintenir un taux d'Hb compris entre 10 et 11 g/dl (17).

Les bénéfices économiques obtenus par une correction optimisée de la carence martiale chez des patients hémodialysés ont été retrouvés par beaucoup d'auteurs. Selon les études, les réductions des posologies d'EPO obtenues par une supplémentation martiale intraveineuse varient entre 19% et 70% après 3 à 6 mois de traitement (18-20). En tenant compte du prix du fer IV et du matériel consommable pour son administration, l'économie réalisée apparaît dès le 3^e mois et se maintient par la suite en conservant l'objectif d'un CST compris entre 30 et 50% et une ferritinémie aux alentours de 500 ng/ml. Selon la spécialité de fer IV utilisée et les prix d'achat du fer et de l'EPO, cette économie varie entre 109 et 244 euros/mois et par patient [sur la base d'une parité 1 : 1 entre l'euro et le dollar] (19-21).

Des résultats similaires, quoique en plus petit nombre, ont été rapportés chez les patients traités par dialyse péritonéale. La perfusion de VENOFER® a permis d'obtenir en 3 mois, une réduction de 27% des doses d'EPO utilisées avec un taux d'Hb stable à 10,5 g/dl chez un petit nombre de patients traités par DPCA (12). Plus récemment, l'utilisation du même fer IV en deux doses hebdomadaires de 50 mg a permis une augmentation plus importante du taux d'Hb qu'une seule injection hebdomadaire de 100 mg, mais l'impact sur la qualité de vie de cette modalité thérapeutique est défavorable (22).

L'administration mensuelle de fer-sucrose IV à la posologie de 100 mg en cas de CST > 20 % et de 200 mg en cas de CST < 20% pendant 6 mois chez 17 patients en état stable traités par DPCA a permis d'obtenir une augmentation significative de la ferritinémie à environ 350 ng/ml, plus faible et non significative de l'hématocrite moyen de 32 à 35% et surtout une réduction importante d'environ 50% des doses d'EPO utilisées (23). Les effets secondaires ont été 5 fois plus fréquents lors de l'administration de 200 mg de fer IV.

Il n'y a pas eu d'augmentation de fréquence des épisodes infectieux péritonéaux durant l'étude. Les effets secondaires les plus fréquents sont des vertiges, une hypotension, des douleurs lombaires et des vomissements. Ils sont liés à la vitesse d'administration du fer et ne sont plus rapportés chez les mêmes patients lorsque la vitesse de perfusion est plus lente.

L'absence d'effet d'épargne en EPO est rapportée dans un travail récent de Johnson comparant l'administration intraveineuse intermittente et l'apport oral continu en fer chez 16 patients traités par dialyse péritonéale qui ont complété une étude de 12 mois (24). Toutefois, l'auteur souligne que la méthode de l'étude per se (supplémentation IV de 200 mg tous les 2 mois reçue seulement pendant 4 mois sur les 12 de l'étude) peut expliquer ce résultat. De plus, les patients inclus étaient considérés comme non déficients en fer ayant un CST > 20% et une ferritinémie comprise entre 100 et 500 ng/ml. La supériorité de l'administration intraveineuse de fer sur l'augmentation du taux d'Hb est confirmée alors que les effets secondaires digestifs du fer oral sont 4 fois plus fréquents.

Une stratégie plus active visant à supplémer par le fer-sucrose IV des patients traités par DPCA et recevant de l'EPO s'est révélée efficace pour augmenter significativement le taux d'Hb et a permis d'augmenter de 50 à 75%, le nombre des patients atteignant les valeurs cibles des recommandations européennes du traitement de l'anémie (25). Cette stratégie préconise une supplémentation ferrique chez les patients ayant une ferritinémie inférieure à 500 ng/ml et un pourcentage d'hématies hypochromes ≥ 2 témoignant d'un déficit fonctionnel en fer. Ces résultats sont obtenus sans augmentation des besoins en EPO.

La réduction des doses d'EPO est rapportée dans deux études plus récentes. En ramenant le CST à plus de 25% et la ferritinémie à environ 400 ng/ml, Oreopoulos a pu obtenir une réduction de 19% de la quantité d'EPO utilisée chez 61 patients traités par DPCA. Une réaction anaphylactique a été notée dans chaque groupe de ces patients recevant le fer-sucrose ou le fer-dextran (26). De plus, il a été observé une augmentation bien que statistiquement non significative du nombre des péritonites dans les 6 mois suivant la perfusion du fer IV. L'administration à plus faible dose de 50 mg de fer-sucrose IV toutes les 2 semaines ou tous les mois pendant un an chez 45 patients traités par dialyse péritonéale selon qu'ils soient porteurs d'un déficit absolu ou fonctionnel en fer, s'accompagnait d'une diminution substantielle des besoins en EPO chez les patients ayant un déficit absolu en fer et permettait de maintenir les stocks ferriques chez les autres. (27).

Les résultats de notre étude sont en accord avec les données de la littérature. L'économie en terme de besoins en EPO est significative même si elle apparaît en retrait par rapport aux chiffres rapportés ailleurs, ceci est expliqué par le fait que le calcul des dépenses liées à l'utilisation de fer IV intègre le prix des consommables et des honoraires des soins infirmiers et non seulement le prix d'achat du fer et de l'EPO. Nous n'avons pas eu à déplorer d'augmentation de l'incidence des épisodes infectieux durant les 6 mois de l'étude et les 6 mois suivants par rapport à l'année précédente. Toutefois, l'effectif de notre population est faible et l'on peut aussi arguer que les complications liées à l'administration de grandes quantités de fer mettent longtemps à se manifester.

L'utilisation régulière de faibles doses de fer IV semble préférable à l'administration de plus fortes doses qui est plus souvent associée à une hyperferritinémie, à l'apparition de fer catalytique libre et à une altération des fonctions phagocytaires. Les taux de ferritine plasmatique compris entre 500 et 1000 ng/ml demeurent toutefois bien plus faibles que ceux que pouvaient avoir les patients dialysés polytransfusés avant l'ère de l'EPO.

De plus, le fer stocké en intracellulaire dans la ferritine est biologiquement inactif par rapport au fer libre dans la circulation et est ainsi moins disponible pour la multiplication bactérienne (21). De nombreux effets secondaires ont été rapportés avec la surcharge en fer voire simplement l'apport thérapeutique de fer comme l'augmentation du risque d'infection bactérienne et du stress oxydatif contribuant à l'accélération du processus d'athérosclérose fréquemment rencontré chez ces patients. Cette augmentation du stress oxydatif est plus importante chez les patients recevant le fer IV et dont la ferritinémie dépasse 600 ng/ml et le CST $\geq 50\%$ (28).

Il semble que la stimulation du stress oxydatif est plus importante chez les patients recevant de doses fortes de fer IV et plus réduite lors de l'utilisation régulière de plus faibles doses. L'EPO per se augmenterait le stress oxydatif au niveau des hématies. L'apport de vitamine E diminue la peroxydation lipidique chez les patients hémodialysés recevant du fer IV (29-30).

L'augmentation du stress oxydatif est liée entre autres à l'oxydation des protéines induite par le fer IV et serait corrélée au degré de l'état inflammatoire évalué par le taux de C-Réactive Protéine (31).

Il serait donc souhaitable d'éviter l'administration de fer IV en présence d'un tel état. Une corrélation positive a été retrouvée entre la ferritinémie, l'oxydation des protéines et la dose cumulative annuelle de fer IV ainsi qu'avec l'augmentation de l'épaisseur intima-média des vaisseaux carotidiens chez les hémodialysés et ceci indépendamment des autres facteurs de risque et du taux de la C-Réactive Protéine (32).

De plus, une étude récente tend à démontrer qu'un apport important en fer IV était un facteur indépendant associé à une diminution de la survie et à des hospitalisations plus fréquentes chez les patients hémodialysés (33).

La survenue de réactions anaphylactoïdes est une éventualité rare mais mérite d'être toujours considérée. Elle est plus fréquente avec le fer-dextran non disponible en France et demeure exceptionnelle avec le Fer-sucrose (VENOFER®) (34,35). Celui-ci peut être administré par une courte perfusion de 20 minutes pour une posologie de 50 à 100 mg. Un temps de perfusion plus long est conseillé pour des doses plus importantes.

La surcharge en fer peut intervenir comme un facteur de promotion de la croissance pour certains agents microbiens et altère les fonctions des cellules phagocytaires, des lymphocytes T et des polynucléaires. Toutefois, ni l'administration intraveineuse de fer, ni la quantité hebdomadaire de fer reçue n'ont été identifiées comme un facteur de risque de bactériémie. Cependant, chez les patients traités par fer intraveineux, la fréquence et la quantité de fer étaient significativement plus élevées chez les patients bactériémiques que chez les patients non bactériémiques (36,37). Par ailleurs, il a été démontré que la sévérité de l'anémie augmentait le risque de survenue de bactériémies (38). On peut aussi raisonnablement accepter le fait que le risque d'infections bactériennes liées à l'administration de fer IV est très faible, voire inexistant à condition de ne pas administrer le fer en l'absence de carence martiale ou lorsque la ferritinémie atteint ou dépasse 500 mg/l (37).

Les relations entre les niveaux de ferritine plasmatique et les complications cardiovasculaires chez les patients en IRC semblent en faveur d'une augmentation du risque de mortalité et de morbidité lorsque la ferritinémie dépasse 500-600 ng/ml, même en l'absence d'une élévation de la C-Réactive Protéine (39). Cependant, la plupart des études ne montrent pas de relation entre un stock martial important et l'augmentation du risque de maladie coronarienne (40) et ceci en dépit de la possibilité d'une augmentation de l'oxydation des LDL par des doses élevées de fer intraveineux. Néanmoins, des données expérimentales et humaines suggèrent que la déplétion en fer protégerait contre les cardiopathies ischémiques par l'amélioration de la fonction endothéliale (41,42).

V - CONCLUSION

L'optimisation de la supplémentation martiale par l'utilisation intraveineuse de fer de manière à maintenir une ferritine plasmatique comprise entre 350 et 450 ng/ml et un coefficient de saturation de la transferrine compris entre 35 et 45% chez des patients traités par DPCA et recevant de l'EPO s'avère bien tolérée et permet une correction de l'anémie sans recourir à une majoration des posologies d'EPO, permettant même une réduction significative de la quantité d'EPO consommée pour atteindre la cible d'hémoglobine recherchée. L'utilisation régulière de faibles doses de fer intraveineux pour répondre aux besoins accrus de l'érythropoïèse induits par l'EPO ne semble pas s'accompagner de complications délétères tout au moins à court terme. L'optimisation de la surveillance de l'apport martial par la détermination du pourcentage des hématies hypochromes et/ou la mesure du contenu en hémoglobine des réticulocytes en plus de la mesure de la ferritinémie et de la saturation de la transferrine pourrait permettre une individualisation de la correction de la carence martiale et adapter l'apport ferrique aux besoins personnels du patient et réduire ainsi le risque potentiel des complications à long terme de la supplémentation martiale.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALLEGRA V, MENGOZZI G, VASILE A.
Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients. Assessment of diagnostic criteria and of three different iron treatments.
Nephron 1991,57,175-182.

- 2 - FISHBANE S, MAESAKA JK.
Current issues in iron management in end-stage renal disease.
Semin Dial 1997,10, 5-8.

- 3 - FALLER B, SLINGENEYER A, WALLER M, MICHEL C, GRÜTZMACHER P et al.
Daily subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin (rh EPO) in peritoneal dialysis patients : A european dose-response study.
Clin Nephrol 1993, 40, 168-175.

- 4 - EUROPEAN BEST PRACTICE GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ANAEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC renal failure.
Nephrol Dial Transplant 1999,14, (suppl 5) 1-50.

- 5 - MACDOUGALL IC.
Strategies for iron supplementation : oral versus intravenous.
Kidney Int 1999,55 (suppl 69) s61-66.

- 6 - AHSAN N.
Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients : A single center comparative study.
J Am Soc Nephrol 1998, 9, 664-668.

- 7 - MACDOUGALL IC, DAVIES ME, HUTTON RD, CAVILL I, LEWIS NP et al.
The treatment of renal anaemia in CAPD patients with recombinant human erythropoietin.
Nephrol Dial Transplant 1999, 5, 950-955.

- 8 - BARANY P, CLYNE N, HYLANDER B, JOHANSSON AC, SIMONSEN O et al.
Subcutaneous epoetin beta in renal anemia : an open multicenter dose titration study of patients on continuous peritoneal dialysis.
Perit Dial Int 1995,15,54-60.

- 9 - SILVERBERG DS, BLUM M, PEER G, KAPLAN E, IANA A.
Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients.
Nephron 1996, 72, 413-417.

- 10 - DOMRONGKITCHAIPOORN S, JIRAKRAMONT B, ATAMASRIKUL K, UNGKAMONT A, BUNYARATVEJ A.
Indices of iron status in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients.
Am J Kidney Dis 1999, 34, 29-35.

- 11 - FISHBANE S, FREI GL, MAESAKA J.
Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation.
Am J Kidney Dis 1995, 26, 41-46.

- 12 - NYVAD O, DANIELSEN H, MADSEN S.
Intravenous iron-sucrose complex to reduce epoietin demand in dialysis patients.
Lancet 1994, 344, 1305-1306.

- 13 - SUNDER- PLASSMANN G, HORL WH.
Optimising low dose r-Hu EPO combined with low dose IV iron therapy in haemodialysis patients.
J Am Soc Nephrol 1994, 5, 478-482.
- 14 - TAYLOR JE, PEAT N, PORTER C, MORGAN AG.
Regular low-dose intravenous iron therapy improves response to erythropoietin in haemodialysis patients.
Nephrol Dial Transplant 1996, 11, 1079-1083.
- 15 - SEPANDJ F, JINDAL K, WEST M, HIRSCH D.
Economic appraisal of maintenance parenteral iron administration in treatment of anaemia in chronic haemodialysis patients.
Nephrol Dial Transplant 1996,11, 319-322.
- 16 - SILVA J, ANDRADE S, VENTURA H, SANTOS JPL, COLAÇO S et al.
Iron Supplementation in Haemodialysis - practical clinical guidelines.
Nephrol Dial Transplant 1998, 13, 2572-2577.
- 17 - BESARAB A, KAISER JW, FRINAK S.
A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients.
Am J Kidney Dis 1999, 34, 21-28.
- 18 - FISHBANE S, MITTAL SK, MAESAKA K.
Beneficial effects of iron therapy in renal failure patients on hemodialysis.
Kidney Int 1999, 55, s67-70.
- 19 - BESARAB A, AMIN N, AHSAN M, VOGEL SE, ZAZUWA G et al.
Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients.
J Am Soc Nephrol 2000, 11, 530-538.
- 20 - RICHARDSON D, BARTLETT C, WILL EJ.
Optimizing erythropoietin therapy in hemodialysis patients.
Am J Kidney Dis 2001, 38, 109-117.
- 21 - MACDOUGALL IC, CHANDLER G, ELSTON O, HARCHOWAL J.
Beneficial effects of adopting an aggressive intravenous iron policy in a hemodialysis unit.
Am J Kidney Dis 1999, 34, s40-46.
- 22 - AKCICEK F, OZKAHYA M, CIRIT M, OK E, UNSAL A.
The efficiency of fractionated parenteral iron treatment in CAPD patients.
Adv Perit Dial 1997, 13, 109-112.
- 23 - VYCHYTIL A, HAAG-WEBER M.
Iron status and iron supplementation in peritoneal dialysis patients.
Kidney Int 1999, 55, s71-78.
- 24 - JOHNSON DW, HERZIG KA, GISSANE R, CAMPBELL SB, HAWLEY CM et al.
A prospective crossover trial comparing intravenous and continuous oral iron supplements in peritoneal dialysis patients.
Nephrol Dial Transplant, 2001, 16, 1879-1884.
- 25 - RICHARDSON D, BARTLETT C, WILL EJ.
Intravenous iron for CAPD populations : Proactive or reactive strategies ?
Nephrol Dial Transplant, 2001, 16, 115-119.

- 26 - PRAKASH S, WALELE A, DIMKOVIC N , BARGMAN J, VAS S et al.
Experience with a large dose (500 mg) of intravenous iron dextran and iron saccharate in peritoneal dialysis patients.
Perit Dial Int 2001, 21, 290-295.

- 27 - DITTRICH E, SCHILLINGER M, SUNDER-PLASSMAN G, HORL WH, VYCHYTIL A.
Efficacy of a low-dose intravenous iron sucrose regimen in peritoneal dialysis patients.
Perit Dial Int 2002, 22, 60-66.

- 28 - LIM P-S, WEI Y-H, LENG YU Y, KHO B.
Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy.
Nephrol Dial Transplant 1999, 14, 2680-2687.

- 29 - CRISTOL JP, BOSC JY, BADIOU S.
Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis : beneficial effects of vitamine E supplementation.
Nephrol Dial Transplant 1998, 13, 2711-2712.

- 30 - ROOB JM, KHOSCHSORUR G, TIRAN A.
Vitamine E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis.
J Am Soc Nephrol 2000, 11, 539-549.

- 31 - TOVBIN D, MAZOR D, VOROBIOV M, CHAIMOVITZ C, MEYERSTEIN N.
Induction of protein oxydation by intravenous iron in hemodialysis patients : role of inflammation.
Am J Kidney Dis 2002, 40, 1005-1012.

- 32 - DRUËKE T, WITKO-SARSAT V, MASSY Z , DESCAMPS-LATCHA B, GUERIN A et al.
Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease.
Circulation 2002, 106, 2212-2217.

- 33 - FELDMAN HI, SANTANNA J, GUO W.
Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients.
J Am Soc Nephrol 2002, 13, 734-744.

- 34 - VAN WYCK DB, CAVALLO G, SPINOWITZ BS.
Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran : North American Clinical Trial.
Am J Kidney Dis 2000, 36, 88-97.

- 35 - KLETZMAYR J, SUNDER-PLASSMANN G, HÖRL WH.
High dose intravenous iron : A note of caution.
Nephrol Dial Transplant 2002, 17, 962-965.

- 36 - HOEN B, PAUL- DAUPHIN A, KESSLER M.
Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients.
Clin Nephrol 2002, 57, 457-461.

- 37 - HOEN B, KESSLER M.
Fer, stress oxydant et infections en hémodialyse.
Néphrologie 2003, 24, 7-8.

- 38 - HOEN B, PAUL-DAUPHIN A, HESTIN D, KESSLER M.
EPIBACDIAL : A multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients.
J Am Soc Nephrol 1998, 9, 869-876.
- 39 - KALANTAR-ZADEH, RODRIGUEZ R, HUMPHREYS MH.
Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients.
Am J Kidney Dis 2001, 37, 564- 572.
- 40 - DANESH J, APPLEBY P.
Coronary Heart disease and iron status. Meta analyses of prospective studies.
Circulation 1999, 99, 852-854.
- 41 - SULLIVAN JL.
Iron therapy and cardiovascular disease.
Kidney Int 1999, 55, s135-137.
- 42 - DE VALK B, MARX JJ.
Iron, atherosclerosis and ischemic heart disease.
Arch Int Med 1999, 159, 1542-1548.