

Université de Montréal

Évaluation des bénéfices et risques à court terme
de l'administration du fer intraveineux en médecine :
Une Revue Systématique et Méta-Analyse

par
Éric Notebaert

Département des Sciences biomédicales
Faculté des Études Supérieures

Mémoire présenté à la Faculté des Sciences Biomédicales
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences (M.Sc.)
en Sciences Biomédicales

Avril 2007

© Éric Notebaert 2007

Université de Montréal



W
4
U58
2017
V-138



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Ce mémoire intitulé :

Évaluation des bénéfices et risques à court terme
de l'administration du fer intra-veineux en médecine :
Une Revue Systématique et Méta-Analyse.

présenté par :

Éric Notebaert

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr François Madore
Président-rapporteur

Dr Jean-François Hardy
Directeur de recherche

Dr Jacques Lacroix
Membre du jury

RÉSUMÉ

Il est possible que l'utilisation de fer intraveineux en médecine stimule l'érythropoïèse mieux que l'utilisation de fer oral, mais ce traitement peut aussi causer plus de réactions allergiques et hémodynamiques et augmenter le risque de complications infectieuses. Le but de cette revue systématique et méta-analyse a été de clarifier ces controverses. Nous avons identifié les études qui comparaient le fer intraveineux avec soit le fer oral soit l'absence de traitement martial, et dont le point d'aboutissement était inférieur ou égal à deux mois. Treize études ont été incluses. Alors que cette méta-analyse a démontré une augmentation significative des réticulocytes (SMD 0.70; IC95% : 0.10-1.29. $p=0.02$) et de la ferritine (SMD 1.18; IC95% : 0.69-1.68. $p\leq 0.00001$), elle a aussi démontré que dans un laps de temps aussi court, l'utilisation de fer intraveineux ne corrige pas l'hémoglobine / hématoците mieux que l'utilisation du fer oral ou que l'absence de traitement martial. Cependant dans une analyse de sensibilité, l'augmentation de l'hémoglobine / hématoците a été statistiquement significative dans le groupe non-dextran (SMD 0.27; IC95% : 0.04-0.51. $p=0.02$). Aucune augmentation de la saturation en transferrine n'a été observée. Il a été impossible de réaliser une méta-analyse des réactions allergiques, hémodynamiques, et infectieuses car la plupart des études n'ont pas clairement décrit ces issues. À l'intérieur des limites de cette méta-analyse nos résultats suggèrent qu'un traitement utilisant du fer intraveineux de forme non-dextran peut bénéficier à une grande variété de malades. Des études randomisées-contrôlées sont nécessaires afin de mieux évaluer l'utilité et la sécurité du fer intraveineux.

MOTS-CLÉS : Érythropoïèse; fer intraveineux; fer-dextran; fer-sucrose; fer-gluconate; fer-saccharate; érythropoïétine; revue systématique; méta-analyse.

ABSTRACT

Intravenous iron may stimulate erythropoiesis more than oral iron, but it may also causes more allergic and hemodynamic reactions and increase the risk of infectious complications. The objective of this systematic review and meta-analysis was to clarify these controversial issues. Studies comparing the use of intravenous and oral or no iron with outcomes within two months of treatment initiation were identified. Thirteen studies were selected for inclusion. While the meta-analysis revealed a statistically significant increase in the reticulocyte count (SMD 0.70; 95%CI: 0.10-1.29. $p=0.02$) and in ferritin levels (SMD 1.18; 95%CI: 0.69-1.68. $p\leq 0.00001$), it also showed that in such a short period of time, intravenous iron does not correct hemoglobin-hematocrit better than oral or no iron. However, in a sensitivity analysis the increase in hemoglobin-hematocrit became statistically significant in the non-dextran group (SMD 0.27; 95%CI: 0.04-0.51. $p=0.02$). No increase in transferrin saturation was observed. Meta-analysis of the allergic and hemodynamic reactions was not possible as most studies did not clearly describe these outcomes. Within the limits of this meta-analysis, our results suggest that treatment using non-dextran intravenous iron may benefit a wide variety of patients. Randomized controlled studies are needed to further evaluate the usefulness and safety of intravenous iron.

KEY-WORDS: Erythropoiesis; intravenous iron; iron dextran; iron sucrose; iron gluconate; iron saccharate; erythropoietin; systematic review; meta-analysis.

TABLE DES MATIÈRES

Page titre :	i
Identification du jury :	ii
Résumé français et mots-clés.....	iii
Abstract and key-words :	iv
Table des matières :	v
Liste des tableaux :	vi
Liste des figures :	vii
Liste des annexes :	viii
Liste des abréviations :	ix
Remerciements :	x
Accord des coauteurs :	xi
1. MÉMOIRE	1
1. Introduction	2
2. Méthodologie.....	4
3. Résultats	11
4. Discussion.....	23
5. Conclusions	26
2. ARTICLE :	29
3. RÉFÉRENCES :	81
4. ANNEXES :	89

LISTE DES TABLEAUX

Table 1 : Characteristics of excluded studies:	66
Table 2 : Characteristics of included studies:	68
Tableau résumé des 446 articles identifiés lors de la revue systématique.....	95
Tableau résumé des 13 études conservées.....	111

LISTE DES FIGURES

FIGURES PRÉSENTES DANS L'ARTICLE:

FIGURE 1. Funnel plot: Intravenous iron for Correction of Anemia	71
FIGURE 2. Funnel plot: Intravenous iron for Reticulocytes increase:.....	72
FIGURE 3. Funnel plot: Intravenous iron for Ferritin increase:	73
FIGURE 4. Intravenous Iron for Correction of Anemia:	74
FIGURE 5. Anemia Sensitivity Analysis: Dextran vs Non Dextran:	75
FIGURE 6. Anemia Sensitivity Analysis: Oral iron vs No Iron:	76
FIGURE 7. Anemia Sensitivity Analysis: With vs Without rHuEPO:	77
FIGURE 8. Intravenous Iron for reticulocytes increase:	78
FIGURE 9. Intravenous Iron for Correction of Transferrin Saturation:	79
FIGURE 10. Intravenous Iron for Ferritin Increase:	80

FIGURES PRÉSENTES À L'ANNEXE 6:

FIGURE 11. Reticulocytes Sensitivity Analysis: Oral iron vs No Iron:	113
FIGURE 12. Reticulocytes Sensitivity Analysis: With vs Without rHuEPO:	113
FIGURE 13. Transferrin Saturation Sensitivity Analysis: Dextran vs Non Dextran: ...	114
FIGURE 14. Transferrin Saturation Sensitivity Analysis: Oral iron vs No Iron:	114
FIGURE 15. Transferrin Saturation Sensitivity Analysis: With vs Without rHuEPO: .	115

LISTE DES ANNEXES:

Annexe 1: PHASE I: 'Check-list initial' :.....	90
Annexe 2 : PHASE II: 'Evaluation Tool ' :	91
Annexe 3 : Tableau résumé des 446 articles identifiés lors de la revue systématique :..	95
Annexe 4 : Liste des auteurs et compagnies pharmaceutiques auxquels nous avons écrit afin d'obtenir des précisions à propos des études publiées ou en cours de réalisation :	107
Annexe 5 : Tableau résumé des 13 études conservées :.....	111
Annexe 6 : Autres figures :	113

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ARF : Acute Renal Failure
BID: Deux fois par jour
CABG: Coronary Artery Bypass Graft
CI: Confidence Interval
CRF: Chronic Renal Failure
d: day
ERC: Essai randomize contrôlé
FeSO4: Sulfate ferreux
Hb: hémoglobine
Ht: Hématocrite
IC: Intervalle de Confiance
ICU : Intensive Care Unit
IM : Intramusculaire
IV : Intraveineux
mg : milligramme
PO : Oral
Pts : patients
RCT : Randomized Controlled Trial
rHuEPO : Recombinant Human Erythropoietin
SD: Standard Deviation
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu
SEM : Standard Error of the Mean
SMD: Standardized Mean Deviation
TID: Trois fois par jour
TPN: Total Parenteral Nutrition
TRALI: Transfusion related acute lung injury
Vs: Versus

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier en premier lieu mon directeur de maîtrise, le Docteur Jean-François Hardy qui m'a, tout au long de ce processus, conseillé de façon très judicieuse dans la réalisation de cette recherche.

J'aimerais remercier aussi mes collaborateurs, les Docteurs Martin Albert, Jean-Marc Chauny, Simon Fortier, Madame Nancy Leblanc et Monsieur David Williamson. Les Docteurs Albert, Fortier et Monsieur Williamson pour le travail assidu et parfois fastidieux de recherche de littérature de la façon la plus exhaustive possible. Le Dr Chauny a été d'une aide très précieuse pour sa familiarité avec le logiciel de Cochrane RevMan 4.2, et pour ses connaissances statistiques. Madame Nancy Leblanc qui a révisé tout l'aspect statistique de ce travail afin de valider nos résultats. Enfin à nouveau Monsieur Williamson et Madame Alice Peterson qui ont révisé l'article pour la version anglaise. Tous et toutes ont été d'une grande disponibilité, ce qui fut extrêmement apprécié.

En dernier lieu, je voudrais remercier Monsieur Martin Darveau, Pharmacien à l'Hôtel-Dieu de Lévis avec lequel j'ai eu le grand plaisir de débiter nos travaux de recherche portant sur les transfusions aux soins intensifs, l'érythropoïétine et le fer. Ces travaux initiaux et les nombreuses conversations que nous avons eues ont été une source d'inspiration et ont été à l'origine de l'ouvrage actuel.

ACCORD DES COAUTEURS

Éric Notebaert
 [REDACTED]

Maîtrise en Recherches Biomédicales

Option : Recherche clinique biomédicale

TITRE DE L'ARTICLE :

Short Term Benefits Versus Risks of Intravenous Iron: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Soumis à la revue BLOOD, en novembre 2006. En révision au moment du dépôt du mémoire.

COAUTEURS : Martin Albert, Jean-Marc Chauny, Simon Fortier, Nancy Leblanc, David Williamson.

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Éric Notebaert inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre : Évaluation des bénéfices et risques à court terme de l'administration du fer intraveineux en médecine : Une Revue Systématique et Méta-Analyse.

Martin Albert [REDACTED] Date : 2006/12/06

Jean-Marc Chauny [REDACTED] Date : 2006.11.29

Simon Fortier [REDACTED] Date : 2006-11-30

Nancy Leblanc [REDACTED] Date : 2006-12-04

David Williamson [REDACTED] Date : 2006-12-01

1. MÉMOIRE

1. INTRODUCTION : IMPORTANCE DE LA PROBLÉMATIQUE

Cette recherche se situe dans le cadre de mon travail aux soins intensifs et de nos projets de recherche en médecine transfusionnelle. L'objectif essentiel dans le contexte des grands malades est de maintenir un niveau d'hémoglobine acceptable afin d'assurer le transport et la consommation d'oxygène requis aux tissus en stimulant adéquatement l'érythropoïèse, mais en évitant autant que possible les transfusions de culots globulaires, car il est probable qu'une stratégie restrictive en transfusion sanguine est préférable à une stratégie libérale¹.

D'une part, les risques infectieux associés aux transfusions de culots globulaires sont maintenant bien connus². D'autre part, les transfusions sanguines peuvent aussi induire plusieurs complications dont l'incidence et l'importance en clinique sont encore imprécises.

Parmi ces complications, il faut surtout citer le ' Transfusion Related Acute Lung Injury ' (TRALI) et l'immunomodulation, qui peut favoriser une augmentation du risque d'infections diverses, de défaillance multi-systémique, de syndrome de détresse respiratoire aigu et de décès³⁻⁵.

De façon générale, afin de stimuler l'érythropoïèse, plusieurs approches sont possibles; l'utilisation de l'érythropoïétine, du fer intraveineux, de l'acide folique, et de la vitamine C ont déjà été étudiés. Les publications ont à ce jour porté essentiellement sur les deux premières stratégies. Aux soins intensifs, Corwin^{6,7} a réalisé deux études importantes portant sur l'érythropoïétine à haute dose et nous avons récemment publié une étude pilote comparant deux doses d'érythropoïétine⁸, dont les résultats préliminaires montrent qu'au-delà d'une certaine dose (40 000 unités sous cutané par semaine), il ne semble pas y avoir de réponse médullaire accrue. Cependant, ceci a été réalisé avec du fer donné de façon orale,

et il est possible qu'avec l'utilisation de fer intraveineux, la réponse aurait été meilleure. Le fer intraveineux est utilisé abondamment en médecine, surtout chez les malades en insuffisance rénale, porteurs de néoplasie, ou en alimentation parentérale totale, avec une réponse à long terme meilleure que le fer oral. Le fer intraveineux a par contre été très peu étudié aux soins intensifs, la raison majeure étant probablement les réticences de plusieurs à administrer un produit qui pourrait avoir des complications diverses et potentiellement graves. En effet plusieurs travaux fait chez des animaux ont démontré une augmentation des risques d'infection virale, bactérienne, mycosique, et parasitaire avec le fer intraveineux utilisé à haute ou très haute dose. La littérature humaine sur le sujet est cependant très pauvre. Par ailleurs, des réactions allergiques parfois sévères peuvent se produire avec le fer dextran, mais il semble que les formulations plus récentes (fer sucrose, fer gluconate, fer saccharate, fer polymaltose) comportent un potentiel bien moindre d'allergie et d'hypotension. La littérature humaine est un peu plus riche dans ce domaine, mais il s'agit essentiellement d'études observationnelles, rétrospectives, avec contrôles historiques. On trouvera les références à propos des complications du fer intraveineux dans l'article inclus dans ce mémoire, à la section 'Introduction'.

Nous sommes donc en présence d'une controverse intéressante: si nous voulons stimuler l'érythropoïèse à court terme aux soins intensifs, le fer intraveineux est-il préférable au fer oral ? Est-il plus efficace ? Présente-t'il des dangers qui proscrivent son utilisation ? Afin de répondre à ces questions, nous avons décidé d'entreprendre une méta-analyse, car le sujet est à la fois controversé, cliniquement très important, et fort intéressant pour les cliniciens.

Nous savions que plusieurs petites études prospectives de bonne qualité avaient été réalisées

sur le sujet, mais qu'aucune méta-analyse n'avait été publiée, sauf en hémodialyse pédiatrique⁹. Les conclusions de ce travail en pédiatrie ne s'appliquent cependant pas à notre situation, car notre population est une population adulte, et nous désirons avoir la plus grande variété de malades possible afin d'avoir une bonne validité externe à notre méta-analyse. Nous avons aussi comme objectif d'évaluer la qualité de la méthodologie des travaux dans le domaine, d'évaluer le degré d'homogénéité des études, de connaître l'impact global du fer intraveineux par rapport au fer oral, indépendamment des diverses formulations et doses utilisées, de stabiliser le résultat de l'intervention et de faire des analyses de sensibilité en fonction du type de fer intraveineux (dextran vs non-dextran), du contrôle choisi (fer oral vs absence de traitement), et de l'utilisation ou non de l'érythropoïétine.

Enfin, cette étude est pour nous une étape fondamentale avant de concevoir un essai randomisé contrôlé (ERC) aux soins intensifs qui pourrait inclure du fer intraveineux. Nous désirions réaliser un travail exhaustif, avec des résultats reproductibles, et le plus objectif possible, préambule essentiel à la conception d'un ERC, au calcul du nombre de malades nécessaires, et à la demande de fonds.

2. MÉTHODOLOGIE.

2.1 POPULATION

Nous avons choisi une population adulte la plus large possible, mais en excluant les femmes enceintes, car l'anémie de la grossesse est un cas très particulier, avec une physiologie spécifique à cet état. Nous avons aussi exclu les études avec don autologue, car dans ces

travaux qui comparent parfois le fer oral au fer intraveineux, il y a interférence entre les transfusions et les variables dépendantes que nous avons choisies.

2.2 PROTOCOLE DE RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

Nous avons décidé de procéder en deux phases distinctes. Une phase initiale, exploratoire, de recherche exhaustive de résumés d'articles pertinents (des 'abstracts') (la PHASE 1) et une phase d'évaluation détaillée et d'extraction des données provenant des articles conservés lors de la première phase, afin de combiner ces données dans notre méta-analyse (la PHASE 2).

PHASE I

Pour la Phase 1, nous avons créé un outil appelé 'Check-list initial' (voir annexe 1) au moyen duquel quatre personnes (Martin Albert, Simon Fortier, Éric Notebaert, et David Williamson) devaient réaliser indépendamment leurs recherches avec plusieurs moteurs de recherche différents. Ont été utilisés : Toutes les banques de la librairie Cochrane; Medline (1966-2006); Embase (1974-2006); Cinahl (1982-2006); Lilacs (1982-2006); Web of Science (1979-2006); Biological Abstracts (1985-2006). Les abstracts des conférences et congrès majeurs d'hématologie et de néphrologie des cinq dernières années ont aussi été revus. Il n'y a eu aucune restriction de langues. Les articles en langue autre qu'anglaise ou française devaient être lus et traduits par un groupe de traducteurs indépendants.

Nous avons prévu aussi écrire aux auteurs principaux des articles repérés à la Phase 1 et aux diverses compagnies pharmaceutiques afin d'une part de préciser le cas échéant les données brutes des recherches conservées, et d'autre part de trouver dans la mesure du

possible des études non publiées ou en cours de réalisation afin de diminuer le biais de publication. Cette première sélection avait aussi pour objectif de préciser les variables dépendantes les plus pertinentes, les plus souvent rapportées, et donc pouvant être méta-analysées.

PHASE II

Pour la Phase 2, nous avons créé une grille formelle appelée 'Evaluation Tool' (voir annexe 2). Cette grille devant permettre l'évaluation précise de la qualité des articles conservés à la Phase I, la sélection finale de ceux-ci, et l'extraction des données. Nous n'avons pas masqué les noms des auteurs et la provenance des articles retenus à la Phase 1 pour les analyser lors de la Phase 2, car les quatre évaluateurs connaissaient déjà très bien l'origine de ces articles. De plus il n'est pas certain que le fait de masquer ces données soit d'une grande utilité; si certains auteurs estiment que les lecteurs attribuent une moins bonne cote aux articles évalués de la sorte¹⁰, d'autres arrivent à une conclusion inverse¹¹. Somme toute, il n'a jamais été démontré que le fait de masquer les noms des auteurs et la provenance des articles permettait de diminuer les biais¹². Le même principe a été conservé pour la Phase 2, soit l'évaluation indépendante des articles par les mêmes quatre auteurs de cette méta-analyse.

L'outil utilisé pour cette Phase 2, ('Evaluation Tool') est fait sur la base d'une liste de critères présents ou absents ('component approach') plutôt que sur la base d'une échelle clinimétrique avec un score ('scale approach'). L'avantage de la grille par liste de critères est qu'elle a permis la création de notre propre outil fait sur mesure en combinant les éléments que nous jugeons importants, à partir des échelles de Jadad¹⁰, Chalmers¹³, et des

recommandations de Moher¹⁴ et Moher¹⁵. Cette approche a l'avantage d'une souplesse que ne permettait pas l'utilisation d'un score rigide comme celui de Chalmers. En outre, plusieurs auteurs jugent que les deux approches, par liste de critères ou clinimétrie, sont assez équivalentes¹¹. Spécifiquement, pour évaluer la qualité du rapport de l'essai clinique, nous avons d'abord pris la grille en trois points de Jadad, la seule créée de façon systématique et validée correctement. Puis nous avons ajouté plusieurs autres items inspirés encore de Jadad¹⁰ et de Chalmers¹³, ceci afin d'évaluer la qualité de la méthodologie de l'essai clinique. Nous avons aussi intégré les recommandations de Moher¹⁴ et Moher¹⁵.

La liste des 23 critères utilisés pour la Phase 2 (voir annexe 2) comprend 10 items absolument nécessaires, leur absence entraînant un rejet de l'article. Ce sont les critères de sélection des articles. Elle comprend aussi 13 critères nous permettant de préciser la qualité de la recherche, les cointerventions, et le type de population étudiée. Ces critères nous ont permis de faire l'évaluation finale des articles. La grille a été d'abord développée par Éric Notebaert, puis soumise aux trois évaluateurs des articles. Elle a été discutée, évaluée et testée sur plusieurs articles. Nous obtenions toujours un consensus très rapidement à propos des 10 critères de sélection, et facilement, dans la très grande majorité des cas, un consensus à propos des 13 autres critères d'évaluation. Après cet exercice, la grille nous a donc semblé valide. Nous n'avons pas prévu évaluer chacun des critères des articles au moyen d'un score kappa proprement dit. Nous avons décidé d'accepter ou de rejeter les articles par consensus des quatre auteurs impliqués dans cette Phase.

Liste des 10 critères obligatoires, ou de sélection des articles :

1. Essai randomisé-contrôlé.
2. Description des cas retirés et perdus au suivi.
3. Objectifs de l'ERC définis précisément.
4. Points d'aboutissements (outcome measures) définis clairement.
5. Description claire des critères d'inclusion et exclusion.
6. Groupes intervention et contrôle comparables.
7. Données brutes disponibles.
8. Méthodes statistiques utilisées décrites.
9. Données publiées.
10. Population adulte, excluant les femmes enceintes.

Liste des 13 critères d'évaluation des articles :

1. Méthode de randomisation décrite et appropriée.
2. ERC à double-insu.
3. Méthode de double-insu décrite et appropriée.
4. Justification du 'N' (ou calcul de puissance)
5. Description claire des cointerventions.
6. Présence / absence d'érythropoïétine.
7. Autres aspects du traitement décrits et identiques.
8. Méthode utilisée pour évaluer les effets adverses décrite.
9. Source du support financier mentionnée.
10. Description des investigateurs et des conflits d'intérêt possibles.

11. Population de soins intensifs.
12. Population malade, mais non de soins intensifs.
13. Population saine (péri-opératoire)

En dernier lieu, précisons que nous n'avons pas prévu faire d'études de sensibilité de la qualité des études incluses, afin de conserver ou de rejeter certains travaux, car nous savions qu'il y avait assez peu d'articles dans le domaine. Nous n'avons pas prévu non plus faire une pondération des études en fonction de leur méthodologie, car cette approche est encore controversée.

Les résultats conservés ont été analysés avec le logiciel 'Review Manager' de la Collaboration Cochrane : RevMan; version 4.2 pour Windows.

2.3 VARIABLES CHOISIES INITIALEMENT

2.3.1 VARIABLES INDÉPENDANTES OU D'INTERVENTION

Les variables d'intervention sont d'une part le fer intraveineux et d'autre part celles du groupe contrôle. Dans le groupe contrôle, on retrouve soit le fer oral, soit l'absence de traitement martial.

FER INTRAVEINEUX

En ce qui concerne le fer intraveineux, cinq produits peuvent être utilisés : le dextran, le sucrose, le gluconate, le saccharate et le polymaltose. Une analyse de sensibilité a été prévue afin d'évaluer séparément le dextran des autres formes, car les études physiologiques, l'expérience clinique et la littérature suggèrent que le dextran peut avoir un impact très

différent sur certains des points d'aboutissements conservés. Les doses de fer intraveineux utilisées sont très variables (dextran : 50-200 mg/semaine; non-dextran : 75-2100 mg/semaine), les fréquences d'administration aussi (elles varient d'une administration quotidienne jusqu'à une injection aux deux semaines), de même que les rapidités d'administration des produits. Cette variabilité est d'un intérêt certain, car cela reflète bien la pratique générale et nous permet donc d'évaluer l'impact général de l'intervention.

GROUPE CONTRÔLE

Le traitement donné dans le groupe contrôle est le fer oral sous forme de sulfate ferreux à des doses variant de 100 à 975 mg/jour. Certaines études n'ont aucun traitement dans ce groupe. Une analyse de sensibilité a été aussi prévue afin d'évaluer séparément les études avec fer oral de celles sans traitement dans le groupe contrôle.

2.3.2 VARIABLES DÉPENDANTES

Certaines variables dépendantes sont continues et d'autres dichotomiques. Les variables continues choisies initialement sont les suivantes : hémoglobine, hématocrite, réticulocytes, pourcentage de saturation en transferrine, fer sérique, ferritine, % de malades transfusés et nombre de culots administrés, dose d'érythropoïétine. Les variables dichotomiques que nous estimions importantes à l'origine sont les suivantes : mortalité, réactions allergiques, réactions hémodynamiques (ou hypotensives), infections, et présence ou absence du syndrome de détresse respiratoire aigu. Nous avons établi par principe de ne conserver que les variables dépendantes primaires des études incluses dans la méta-analyse, et de ne pas intégrer les variables dépendantes secondaires, ou celles rapportées dans l'article mais qui ne

sont pas directement l'objet de la recherche. Nous avons prévu exclure les études avec résultats franchement aberrants. Nous avons aussi prévu utiliser le concept de 'l'ampleur de l'effet' ('effect-size') afin de combiner ensemble l'hémoglobine et l'hématocrite en une seule variable (appelée 'correction of anemia') et de combiner les deux modes de mesure différents des réticulocytes (en % et en valeur absolue). Il est en effet possible de combiner une hémoglobine finale, une variation de l'hémoglobine, un hématocrite finale ou une variation de l'hématocrite de différentes études ensemble si la déviation standard est fournie dans l'étude. Le logiciel ' Revman ' 4.2 permet de réaliser facilement ce calcul. De la même façon, ce logiciel nous permet de combiner ensemble les résultats des réticulocytes exprimés différemment, dans la mesure encore où les déviations standards sont fournies.

3 RÉSULTATS

3.1 PHASE 1 : RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE : 'CHECK-LIST' INITIAL

La recherche de littérature a été faite de façon très exhaustive pendant l'hiver 2005. La stratégie utilisée a été conservée au moyen d'un système 'd'auto-alert' avec OVID medline. Toute la stratégie a été répétée un an plus tard, soit à l'été 2006 afin de s'assurer qu'aucune nouvelle publication ne nous échappait. Cette recherche nous a permis d'identifier quatre cent quarante six publications. Elles sont recensées à l'annexe 3. Des 446 articles identifiés au total avec l'ensemble des moteurs de recherche utilisés, 35 ont été conservés à cette première phase. Quatre cent onze publications ont été rejetées pour les raisons suivantes : 43 recherches portaient sur des populations d'enfants ou de femmes enceintes; 90 étaient des revues du sujet; 64 n'étaient pas des essais randomisés contrôlés; et 214 étaient à propos de

sujets très divers et non pertinents : comparaisons entre 2 types de fer intraveineux différents; études portant sur l'érythropoïétine ou la vitamine C; études portant sur la défaillance cardiaque, la maladie des 'jambes sans repos', l'imagerie par résonance magnétique, etc... Les 35 publications restantes, potentiellement intéressantes ont été discutées, puis acceptées ou refusées par consensus. La concordance entre les quatre réviseurs a été de 100%. Lorsqu'il nous était impossible d'évaluer un article car des données étaient manquantes, nous avons écrit aux auteurs. Nous avons aussi écrit aux fabricants de fer sucrose, gluconate, saccharate et polymaltose afin de vérifier si selon ces compagnies, certains travaux de recherche étaient en cours avec ces produits ou étaient achevés, mais non publiés. Ces compagnies ne nous ont pas répondues, ou nous ont répondues par la négative. La liste des auteurs et compagnies auxquels nous avons écrit se trouve à l'annexe 4.

3.2 PHASE 2 : UTILISATION DE LA GRILLE 'EVALUATION TOOL'.

3.2.1 PHASE 2 : UTILISATION DE LA GRILLE 'EVALUATION TOOL' : ARTICLES REJETÉS

On trouvera le détail précis des articles conservés et rejetés dans l'article à la section 'Results – Study identification and selection'. La liste des 22 articles rejetés, avec la raison du rejet, se trouve dans le Tableau 1. Nous avons écrit à cinq des premiers auteurs de ces articles potentiellement intéressants¹⁶⁻²⁰, afin d'obtenir plus d'informations sur leurs données brutes incomplètes. N'ayant pas obtenu de réponse après 2 envois postaux, ces études ont été éliminées.

3.2.2 PHASE 2 : UTILISATION DE LA GRILLE 'EVALUATION TOOL' : ARTICLES CONSERVÉS / ÉVALUATION GÉNÉRALE DES ARTICLES

Nous avons conservé 13 articles, et avons écrit aux principaux auteurs de ces articles afin de préciser toutes leurs données. Deux auteurs nous ont fait parvenir à nouveau leurs résultats bruts^{21,22}. La liste de ces 13 articles conservés se trouve au Tableau 2. La description précise des populations étudiées, des types de fer utilisés, et des doses s'y trouve. Une étude a été réalisée aux soins intensifs, 8 chez des diverses populations de malades, et 4 chez des individus sains (en pré-opératoire ou post-opératoire). L'évaluation de ces articles se trouve à l'annexe 5.

Les 10 critères de sélection des articles ont évidemment été remplis par les 13 essais cliniques conservés. En ce qui concerne les 13 critères d'évaluation ils étaient remplis de façon très inégale (voir l'annexe 5). Onze des 13 articles décrivaient la présence ou l'absence de co-interventions. Sept essais ont été réalisés avec de l'érythropoïétine, et 1 avec l'ajout d'acide folique (Van Iperen²³). Dans 6 essais, on a décrit la façon d'évaluer les effets adverses. Le calcul de puissance n'a été effectué que dans 4 études. Trois études seulement étaient à double insu. Finalement, 5 études ont rapporté la source du support financier, et 2 études les conflits d'intérêt potentiels.

3.3 BIAIS DE PUBLICATION

Nous avons tenté d'éliminer au maximum les biais de publications de différentes façons : Quatre auteurs (MA; SF; ÉN; DW) ont réalisé indépendamment leurs recherches sur Medline. De plus, chacun d'eux avait à fouiller dans différents moteurs de recherche (Voir

l'article : Methods – Study identification). Les références pertinentes des articles ainsi retenus ont été conservées. Les abstracts des conférences majeures d'hématologie, de néphrologie et de soins intensifs des cinq dernières années ont été soigneusement revus. Le résultat de ces recherches initiales a été rapporté en réunion de groupe. Tous les abstracts présentant un certain intérêt ont été initialement gardés, puis éliminés par consensus.

Dans un deuxième temps, nous avons cherché la meilleure approche formelle afin de vérifier la possibilité de biais de publications. L'approche intéressante des 'Selection Models', basée sur la probabilité qu'un article soit publié ou non en fonction de la valeur P des résultats (plus le P est petit, plus les résultats risquent d'être publiés) nécessite un nombre plus important d'études²⁴⁻²⁶. Nous avons donc utilisé l'approche de Rosenthal²⁷ du 'Fail-Safe N', qui nous donne le nombre d'études qui serait nécessaire afin d'augmenter la valeur P au dessus de 0.05. Cette valeur est égale à 2.5 dans le cas des réticulocytes, à 36 dans le cas de la ferritine, et à -5.79 dans le cas de l'hémoglobine/hématocrite, sans le fer dextran. Donc les conclusions à propos des réticulocytes pourraient être invalidées par seulement 2 à 3 études négatives, mais il faudrait 36 études négatives pour invalider les conclusions à propos de la ferritine. En ce qui concerne la variable hémoglobine/hématocrite, les résultats ne supporteraient pas une seule autre bonne étude avec des résultats non significatifs. Nous avons aussi réalisé trois 'graphiques de l'entonnoir' ('funnel plot'), même si le nombre d'études ici est relativement petit, pour les variables suivantes : Correction de l'anémie; Réticulocytes; Ferritine. Ces graphiques se retrouvent dans l'article (Figures 1, 2, et 3). Ces graphiques ne sont pas symétriques autour de la valeur centrale, ce qui peut signifier 2

choses : soit la présence d'un biais de publication, soit l'inclusion de petites études au devis moins bon.

3.4 VARIABLES DÉPENDANTES ÉLIMINÉES ET CONSERVÉES

Dans toutes les études, les points d'aboutissements rapportés se situaient entre une et huit semaines du début du traitement. Pour chaque étude, nous avons décidé de conserver les variables dépendantes rapportées les plus proches de quatre semaines, car nous voulions évaluer l'effet à court terme de l'intervention, et parce que 4 des 13 études donnaient des résultats précisément à 4 semaines et que 7 des études restantes, qui donnaient des résultats s'échelonnant de 1 à 6 semaines, fournissaient des valeurs entre 3 et 5 semaines.

Nous avons éliminé les variables dépendantes suivantes :

- Mortalité : Aucune étude n'a rapporté cette variable.
- Fer sérique : Cette variable n'était rapportée que dans trois études; de plus, sa pertinence est discutable. Il aurait été plus intéressant de mesurer le fer libre dans le plasma, car il y a peut-être un lien important entre le fer libre et le risque d'infections. Cependant cet item n'est pas rapporté dans les treize études conservées. Ceci reflète probablement la difficulté de mesurer le fer libre dans le plasma de façon fiable.
- Le pourcentage de malades transfusés : Variable non rapportée.
- Dose d'érythropoïétine : Une seule étude avec cet item.
- Syndrome de détresse respiratoire aigu : Variable non rapportée.

Nous avons donc conservé les variables suivantes :

- Hémoglobine / Hématocrite (Appelée 'Correction of anemia')
- Réticulocytes
- Pourcentage de saturation de la transferrine
- Ferritine
- Réactions allergiques
- Réactions hémodynamiques
- Infections

Les quatre premières variables sont traitées en méta-analyse (voir les sections 3.5, 3.6, 3.7).

Ce sont les points d'aboutissements bénéfiques attendus du traitement. Les trois dernières variables, qui constituent les effets adverses ne sont traités qu'en revue systématique (section 3.8).

3.5 CALCUL DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ. MODÈLE ALÉATOIRE

Il y a une variabilité clinique évidente dans cette méta-analyse; les cas sont très différents : individus sains, post-opératoires de pontages aorto-coronariens, malades souffrant d'insuffisance rénale chronique, de maladies inflammatoires intestinales, de néoplasies, sous alimentation parentérale totale, ou cas de soins intensifs. Les produits sont différents, les doses variables, et donnés à des fréquences variables. Il était donc important de vérifier l'hétérogénéité statistique. Rappelons que celle-ci peut être non seulement causée par tous les facteurs cliniques mentionnés, mais aussi par des problèmes de méthodologie²⁸, des biais de publications²⁹, ou simplement par le hasard. La méthode de calcul de l'hétérogénéité utilisée est celle du Chi Carré, qui intègre la variance des études³⁰. Les résultats des calculs

d'hétérogénéité se trouvent au bas des figures 4 à 10 de l'article. Le test P pour l'hétérogénéité est bien inférieur à 0.05 pour les variables dépendantes conservées, soit Correction de l'anémie; Réticulocytes; Saturation de la transferrine; Ferritine (Figures 4, 8, 9, 10). Les études sont donc statistiquement hétérogènes.

Vu l'importante hétérogénéité entre les études, nous avons décidé d'utiliser le modèle mathématique aléatoire³¹ ('random effect model'), qui intègre à la fois la variance propre à chaque étude, et la variance entre les études qui devrait se distribuer selon une courbe normale de Gauss centrée sur la moyenne des variances. Cette approche comporte trois avantages majeurs. D'une part une partie de l'hétérogénéité observée d'une étude à l'autre est attribuée à une simple variation statistique; d'autre part, c'est un modèle qui permet de tenir compte de covariables susceptibles d'expliquer l'hétérogénéité des études (type de fer intraveineux utilisé; type de contrôle; présence ou non d'érythropoïétine). Enfin c'est une méthode qui permet de travailler autant sur des variables dépendantes continues qu'ordinales^{32,33}. Le grand intérêt du modèle à effet aléatoire est en outre que les inférences que l'on peut tirer d'une méta-analyse réalisée avec ce modèle ne s'appliquent pas seulement aux malades des études incluses, mais aussi à toute population similaire à celle de ces études³⁴. C'est le modèle que privilégie le 'National Research Council' américain³⁰.

3.6 ANALYSES DE SENSIBILITÉ

Nous avons prévu au départ de faire une stratification des études en fonction de trois critères que nous estimions importants : 1) type de fer intraveineux : dextran vs non-dextran; 2) type de contrôle : fer oral vs absence de traitement; 3) présence ou absence

d'érythropoïétine. Nous avons donc réalisé plusieurs études de sensibilité. Elles se retrouvent à la fois dans l'article et dans l'annexe 6. Les principales analyses de sensibilité sont celles rapportées dans l'article et qui portent sur la 'Correction de l'anémie'. Les autres analyses de sensibilité portent sur les réticulocytes et la saturation en transferrine (annexe 6).

ANALYSES DE SENSIBILITÉ RAPPORTÉES DANS L'ARTICLE

Certains tests d'hétérogénéité se sont avérés négatifs. Ce qui ne signifie nullement qu'il y a évidence directe en faveur de l'hypothèse nulle d'homogénéité. En effet, ces tests ont en général une puissance assez faible, et ne peuvent détecter un degré faible à modéré d'hétérogénéité³⁵⁻³⁷. Parmi ces tests négatifs, pour la variable 'Correction of Anemia', on trouve d'abord le groupe du fer non-dextran, soit le sucrose et le saccharate (Figure 5. $P=0.29$), alors que les études avec le fer dextran sont hétérogènes ($P=0.0001$), ce qui est fort intéressant, car l'ampleur de l'effet ('effect-size') du fer non-dextran est statistiquement significatif (voir section 3.7). En ce qui concerne l'analyse de sensibilité en fonction du groupe contrôle, fer oral ou absence de traitement martial, le test d'hétérogénéité s'est avéré positif pour le fer oral (Figure 6. $P=0.002$), alors que pour le groupe sans traitement il est négatif ($P=0.18$). L'ampleur des effets est statistiquement non significatif dans les deux cas. L'analyse de sensibilité est aussi rapportée en fonction de la présence ou de l'absence d'érythropoïétine. Ici, le groupe traité est hétérogène (Figure 7. $P=0.0005$), alors que cela n'a pu être démontré dans le groupe sans érythropoïétine ($P=0.33$). L'ampleur des effets est non significatif dans les deux cas. Ce qui est assez intéressant et contre-intuitif, car on s'attend en général à ce que la présence d'érythropoïétine avec le fer

intraveineux augmente l'hémoglobine de façon nettement plus marquée que lorsque le fer intraveineux est utilisé sans érythropoïétine.

AUTRES ANALYSES DE SENSIBILITÉ

Des analyses de sensibilité ont aussi été effectuées pour les réticulocytes et pour la saturation en transferrine (Annexe 6. Figures 11 à 15). Cela n'a pas été fait pour la ferritine, car l'ampleur de l'effet est d'emblée très important, et il est donc inutile de stratifier pour les trois variables considérées.

Seulement deux autres tests se sont avérés négatifs : Pour la variable réticulocytes, la présence d'érythropoïétine donne un test d'hétérogénéité négatif (Figure 12. $P=0.13$), ce qui ne change pas cependant l'ampleur de l'effet par rapport au groupe sans érythropoïétine. Pour les réticulocytes, il est d'ailleurs intéressant de constater dans les deux analyses de sensibilité effectuées que les différents amplitudes d'effet sont toutes statistiquement non-significatives (Figures 11 et 12), mais que l'addition des six études devient statistiquement significative.

Pour la variable saturation en transferrine et l'analyse de sensibilité selon la présence ou l'absence de fer oral dans le groupe contrôle, il n'y a que le groupe absence de traitement martial pour lequel le test d'hétérogénéité est négatif (Figure 14. $P=0.32$). Cependant il faut prendre les résultats qui concernent ce point d'aboutissement avec beaucoup de réserves; Très peu d'études se sont intéressées à cette variable (Voir la section 'Discussion' dans l'article).

3.7 AMPLEUR DE L'EFFET ('EFFECT SIZE')

L'approche de 'l'ampleur de l'effet' (effect size) permet de combiner plusieurs recherches qui étudient un même phénomène, mais dont les variables dépendantes sont opérationnalisées différemment. Cette approche permet une standardisation statistique des résultats des études de telle sorte que pour une variable dépendante donnée, les valeurs numériques obtenues peuvent être interprétées de la même façon, indépendamment du mode de mesure effectué . Elle permet en outre de combiner des études avec des nombres de malades très variables, les études ayant moins de malades contribuant moins dans l'effet global, car leurs poids est divisé par leur variances plus grandes³⁸. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées afin de calculer l'ampleur de l'effet : le rapport de cotes, l'évaluation combinée de la différence de la moyenne pondérée des études ('weighted mean difference' : WMD) et l'évaluation combinée de la différence standardisée de la moyenne pondérée des études ('standardized mean difference' : SMD). Cette dernière approche est la méthode que nous avons privilégiée, car c'est la plus appropriée lorsque la variable dépendante n'est pas opérationnalisée de la même façon. Ceci a été illustré par plusieurs auteurs, et il est intéressant de constater que plusieurs méta-analyses ont été publiées depuis quelques années dans des domaines très variés, utilisant le concept de SMD en combinant des variables dépendantes opérationnalisées fort différemment^{25,30,38-44}. Cette méthode a permis de combiner les études avec comme points d'aboutissements l'hémoglobine et l'hématocrite. Elle a aussi permis de combiner une même variable opérationnalisée de deux façons différentes : les réticulocytes qui sont parfois rapportés en pourcentage et parfois en valeur absolue.

Les résultats de l'ampleur de l'effet (EF pour 'effect-size') peuvent être interprétés ainsi⁴⁵ :

Petit effet : $ES \leq 0.20$

Effet moyen : $ES = 0.50$

Effet marqué : $ES \geq 0.80$

Ces résultats sont commentés en détail dans la section 'Results – Efficacy of intravenous iron' de l'article. Nous les résumerons donc très brièvement ici. En deçà de deux mois de traitement avec l'utilisation du fer intraveineux par rapport au groupe contrôle, l'ampleur de l'effet le plus marqué se situe sans conteste sur la ferritine, bon marqueur de l'accumulation des réserves en fer. Cet effet du fer intraveineux sur la ferritine est important, et se retrouve dans presque toutes les études. La seule exception notable est l'étude de Burns⁴⁶ faite chez des malades en alimentation parentérale totale et dans laquelle la dose de fer dextran utilisée est la plus petite de l'ensemble des études (10 mg/jour). Il est à noter qu'une seule étude fut réalisée aux soins intensifs, ce qui est important car la ferritine est généralement élevée chez les grands malades, non pas à cause de réserves élevées en fer, mais simplement par réaction inflammatoire. L'ampleur de l'effet est aussi statistiquement significatif et relativement important dans le cas des réticulocytes, un bon marqueur précoce de l'érythropoïèse.

Il n'y a pas d'effet global sur la correction de l'anémie, mais en analyse de sensibilité, l'utilisation du fer non-dextran, soit le sucrose ou le saccharate, corrige l'anémie de façon significative, mais avec un effet faible à modéré.

Avec seulement trois études combinées et un nombre total de 82 malades, aucun effet n'a pu être démontré sur la saturation en transferrine.

3.8 EFFETS ADVERSEES : REVUE SYSTÉMATIQUE

Nous avons choisi de nous intéresser à trois effets adverses potentiels du fer intraveineux, car ils sont cliniquement très importants, particulièrement chez les malades aux soins intensifs. Ce sont les allergies, les réactions hémodynamiques ou hypotensives et l'augmentation possible des infections. Une démonstration très claire d'une augmentation de ces effets avec le fer intraveineux par rapport au groupe contrôle suffirait alors à nous dissuader d'entreprendre un essai randomisé contrôlé avec ces produits aux soins intensifs. Or ces phénomènes sont rapportés de façon très inégale dans les études.

En ce qui concerne les réactions allergiques et hémodynamiques, nous avons affaire à une grosse étude en chassé-croisé de Michael¹⁸ (total de 2534 cas) et aux deux autres études beaucoup plus petites de Olijhoek⁴⁷ et Stoves²² (total pour ces études de 154 malades). Bien qu'il existe une méthode mathématique dans la littérature qui permet de combiner une étude en chassé-croisé avec d'autres études ('Inverse Variance Method'^{48,49}), cette approche présuppose que les points d'aboutissements sont clairement définis et homogènes. Nous avons eu de multiples rencontres de groupe, avons écrit au Dr Michael, et même après avoir reçu une réponse de cet auteur, nous n'avons jamais réussi à avoir un consensus sur ce qui devait être conservé comme réaction allergique significative (voir l'article : Results – Safety of intravenous iron). Nous avons donc décidé de ne pas faire de méta-analyse des effets adverses et de ne les rapporter que sous forme de revue systématique.

En ce qui concerne les infections, deux études ont rapporté ce point d'aboutissement, Burns⁴⁶ et Olijhoek⁴⁷. Puisqu'il n'y avait aucune infection dans la dernière étude, aucune méta-analyse n'a pu être effectuée.

4. DISCUSSION

Plusieurs éléments de ce travail méritent d'être discutés. Nous traiterons ici de la sélection et de l'évaluation des articles, du mode de combinaison mathématique, des forces et faiblesses de ce travail, et de ses résultats dans le contexte de notre projet initial.

SÉLECTION ET ÉVALUATION DES ARTICLES

La grille utilisée ('Evaluation Tool') a été élaborée et discutée en groupe, puis testée sur plusieurs recherches. Le consensus était parfait et immédiat en ce qui concerne la sélection des articles (10 critères fondamentaux). En ce qui concerne l'évaluation des articles, il y avait d'emblée un consensus parfait en ce qui a trait aux résultats des recherches (valeurs numériques précises). Les quatre lecteurs sont aussi tombés très rapidement d'accord sur l'analyse des 13 autres critères d'évaluation des articles conservés. Il n'y a pas eu de kappa formel effectué et rapporté. Mais le consensus de 100% tient lieu de kappa, selon nous.

Nous n'avons pas fait de validation formelle de cette grille, car elle est basée sur la seule grille validée dans la littérature, celle de Jadad¹⁰, à laquelle nous avons ajouté des éléments des trois grilles les plus solides publiées à ce jour¹³⁻¹⁵. De plus, nous l'estimons très adéquate, complète, et opérationnelle pour l'ensemble des études lues, et surtout fournissant des résultats tout à fait reproductibles d'un évaluateur à l'autre. Ceci étant dit, il pourrait être intéressant de la valider avant de reprendre une méta-analyse sur le sujet.

En ce qui concerne la grille 'Evaluation Tool', précisons aussi qu'aucune pondération mathématique n'a été effectuée sur les 13 critères d'évaluation. La raison est simple; nous voulions être le plus inclusif possible et conserver toutes les études répondant aux 10 critères

de sélection, sachant que peu de travaux avaient été effectués dans le domaine. Nous ne voulions pas éliminer des articles sur la base de ces 13 critères. Il est certain que ces 13 critères d'évaluation sont remplis de façon très inégale, et nous laissons au lecteur le soin de juger de la qualité des recherches conservées (section 3.2.2 et Tableau 2).

MODE DE COMBINAISON MATHÉMATIQUE

Il semble à priori difficile de combiner mathématiquement des variables opérationnalisées de façon différente (hémoglobine / hématocrite et réticulocytes), mais une revue de la littérature démontre bien qu'en utilisant le concept de l'ampleur de l'effet ('effect size'), et en prenant l'évaluation combinée de la différence standardisée de la moyenne pondérée des études ('standardized mean difference', SMD), il est tout à fait possible de combiner ensemble des variables opérationnalisées de façon très différente dans un grand nombre de domaines. Ceci est scientifiquement correct et mathématiquement réalisé par le logiciel Revman de Cochrane.

FORCES ET FAIBLESSES DE CETTE REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE

Une des forces de ce travail est certainement la méthodologie exhaustive de recherche d'articles. Il est peu probable que d'autres ERC d'importance aient été manqués, sauf s'ils ne sont pas répertoriés dans les banques analysées. Nous croyons donc que cette revue reflète bien l'état des travaux effectués dans le domaine à ce jour. Une autre force est la variété de cas étudiés; des gens sains aux grands malades de soins intensifs, en passant par

ceux souffrant de diverses maladies chroniques. Nos résultats devraient donc aussi s'appliquer à une grande variété de cas. Les types de fer utilisés et les doses sont aussi très variés, ce qui nous permet de dire que nous évaluons bien ici l'impact global du fer intraveineux par rapport au fer oral ou à l'absence de traitement.

Il faut reconnaître cependant qu'il y a plusieurs faiblesses à cet exercice. Même si la méthodologie de recherche est bonne, un biais de publication n'est pas exclu, lorsque l'on regarde les trois 'graphiques de l'entonnoir', et que l'on calcule le 'fail-safe N' pour les réticulocytes et la variable Hb/Ht avec le fer non-dextran. Nous sommes par ailleurs en présence de petites études dont la méthodologie n'est pas toujours très explicitée (les 13 critères d'évaluation, présents de façon inconstante en font foi). Nous aurions aimé initialement évaluer les variables dépendantes de mortalité et de syndrome de détresse respiratoire aigu, mais aucune des 13 études conservées ne s'est penchée sur ces sujets. De plus, une variable dépendante nous semblait fort intéressante; le pourcentage de malades transfusés. Mais ceci n'est rapporté que dans trois études^{23,50,51}, et sans critères ou seuils précis de transfusions, ce qui rend l'analyse de cette variable inutile. Il aurait été intéressant de faire une méta-analyse portant sur le dosage de fer libre dans le plasma, vu le lien entre le fer libre et le risque d'infection, mais ce dosage est très rarement effectué. Par ailleurs, un des buts de cette revue systématique était d'évaluer les risques associés à l'utilisation du fer intraveineux. Or, ces risques sont rapportés de façon très inégale, et ceci de l'avis même de l'auteur de la plus grosse série (Michael¹⁸). Il a été donc impossible de combiner les études et d'évaluer les risques autrement qu'en revue systématique. Une méta-régression afin d'étudier l'impact de la dose de fer intraveineux utilisé aurait pu être intéressante.

Cependant nous n'avions affaire qu'à 13 ERC avec des doses de fer très variables. Ces doses s'échelonnent sur un continuum allant de 50 mg à un maximum possible de 1400 mg par semaine. Séparer les études en 2 ou 3 groupes en fonction de la dose administrée nous semblait très arbitraire, et sans grand fondement physiologique; où séparer les groupes : à 200; 500; 1000 mg/semaine ? De plus, nous aurions abouti avec des groupes de 1, 2, ou 3 études, avec assez peu de malades dans ces groupes, ce qui aurait probablement rendu difficile l'obtention de résultats significatifs.

5. CONCLUSIONS

En conclusion, nous avons entrepris ce travail car toute la question de l'administration du fer intraveineux demeure très controversée aux soins intensifs. Il nous semblait donc fondamental d'avoir une idée précise et objective du sujet au moyen d'une revue systématique et si possible d'une méta-analyse de la littérature actuelle. Cet exercice est en effet un préambule important à tout essai randomisé contrôlé que nous voudrions réaliser dans le futur.

Le résultat du travail effectué est finalement assez loin de notre population cible, car sur 13 études conservées, une seule a été effectuée chez des malades de soins intensifs. Il s'agit donc d'une revue systématique et méta-analyse portant sur les bénéfices et risques du traitement avec le fer intraveineux en général. Par ailleurs, malheureusement, une méta-analyse portant sur les risques associés au fer intraveineux n'a pu être réalisée, car les effets secondaires délétères et les complications diverses sont rapportés de façon extrêmement variable dans la littérature.

Pour cette méta-analyse, portant sur 13 études hétérogènes et effectuée avec un modèle aléatoire, nous avons utilisé le concept de l'ampleur de l'effet ('effect size') et la méthode de l'évaluation combinée de la différence standardisée de la moyenne pondérée des études ('standardized mean difference' : SMD). Nous avons démontré qu'en deçà de 2 mois de traitement avec l'utilisation du fer intraveineux, l'ampleur de l'effet est très marqué sur la ferritine (SMD = 1.18, 95%IC : 0.69 – 1.68. $p \leq 0.00001$), qu'il est important sur les réticulocytes (SMD = 0.70, 95% : 0.10 – 1.29. $p=0.02$). Il a cependant été impossible de démontrer un effet global sur l'augmentation de l'hémoglobine / hématocrite (SMD = 0.26. 95% : -0.06 – 0.58). Cependant en analyse de sensibilité, en utilisant le fer non-dextran, l'effet a été statistiquement significatif, mais faible sur la variable hémoglobine / hématocrite (SMD = 0.27, 95% : 0.04 – 0.51. $p=0.02$). Trente-six études avec des résultats négatifs seraient nécessaires afin d'invalider nos conclusions à propos de la ferritine, alors que seulement 2 à 3 études le seraient pour les réticulocytes. Pour l'hémoglobine / hématocrite et le fer non-dextran, une seule étude avec un résultat négatif suffirait à invalider nos conclusions.

En ce qui concerne les effets délétères du traitement avec le fer intraveineux, la revue systématique confirme qu'il y a plus d'intolérance au produit qu'avec le fer oral, mais il n'est pas certain que le fer intraveineux cause plus d'effets adverses graves. Il a été impossible de tirer des conclusions à propos du risque infectieux associé au fer intraveineux.

Nous concluons donc qu'il serait justifié, important et fort intéressant de réaliser un essai randomisé contrôlé portant sur le fer intraveineux. Dans un tel travail il serait important de

suivre de très près à la fois les effets bénéfiques et les réactions adverses possibles du produit. La dose de fer intraveineux devrait être soigneusement choisie afin de stimuler l'érythropoïèse, mais d'éviter la présence de fer libre dans le plasma. Une telle étude pourrait être combinée à une étude portant sur le pouvoir bactéricide du plasma afin de s'assurer que les doses utilisées de fer intraveineux n'altèrent pas cette fonction. Dans un cours laps de temps de quatre semaines, les variables dépendantes à conserver devraient être la ferritine, les réticulocytes, et l'hémoglobine, et la description des effets adverses devrait être précisément définie dès le départ.

2. ARTICLE

Title: Short Term Benefits And Risks of Intravenous Iron: A Systematic Review and Meta-Analysis

Authors: Éric Notebaert^{1,2,5}, Jean-Marc Chauny^{2,5}, Martin Albert^{3,5}, Simon Fortier¹, Nancy Leblanc⁷ and David R Williamson^{4,6}

From the department of Intensive Care, Cité de la Santé de Laval¹

Departments of Emergency Medicine², Intensive Care³ and Pharmacy⁴, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal⁵

Faculties of Medicine⁵ and Pharmacy⁶, University of Montreal

Research Center, Institut Philippe-Pinel de Montréal⁷

Author's contribution:

Éric Notebaert: Designed research, performed research, analyzed studies, analyzed data, and wrote the paper.

David R Williamson: Performed research, analyzed studies, and wrote the paper.

Martin Albert and Simon Fortier: Performed research, analyzed studies, and revised the paper.

Jean-Marc Chauny and Nancy Leblanc: Performed research and statistical analysis, and revised the paper.

Institutions: Cité de la Santé de Laval; Hôpital du Sacré Cœur de Montréal;
Université de Montréal.

Corresponding author and reprints:

Dr Éric Notebaert MD CSPQ FCFPC

Specialist in Emergency medicine / Critical care

Associate Professor of Medicine, University of Montreal

Cité de la Santé de Laval

1755 Boulevard René Laennec. Laval

Québec, Canada, H7M 3L9

Tél : 450 668 1010

Fax : 450 975 5078

Source of support: This study was funded by the Fonds de Recherche en Soins Intensifs et Médecine Transfusionnelle of the Cité de la Santé de Laval.

Word count: total word count is 4530 and abstract word count is 245

Running head: Efficacy and Safety of Intravenous Iron

Ces résultats ont été présentés sous forme de Poster au congrès du **Network for Advancement of Transfusion Alternatives**, Budapest Avril 2007.

L'article est accepté pour publication dans la revue **TRANSFUSION**, au cours de l'année 2007.

Abstract

Objective

Intravenous iron may correct anemia more efficiently than oral iron, but it has been associated with allergic, and hemodynamic reactions and it may increase the risks of infectious complications. The objective of this systematic review and meta-analysis was to clarify these controversial issues.

Study design and Methods

Studies evaluating the use of intravenous iron compared to enteral or no iron with outcomes within two months of treatment initiation were identified. Only randomized controlled trials were included. When a meta-analysis was possible, studies were combined using the Review Manager of the Cochrane collaboration group 2003. Statistics were calculated as standardized mean differences (SMD), using a random effect model.

Results

Thirteen studies meet inclusion criteria. Meta-analysis revealed a statistically significant increase in the reticulocyte count (SMD 0.70; 95%CI: 0.10-1.29. $p=0.02$) and in ferritin levels (SMD 1.18; 95%CI: 0.69-1.68. $p\leq 0.00001$), but it also showed that in such a short period of time, intravenous iron does not correct hemoglobin-hematocrit better than enteral or no iron. However, in a sensitivity analysis the increase in hemoglobin-hematocrit became statistically significant in the non-

dextran group (SMD 0.27; 95%CI: 0.04-0.51. $p=0.02$). No increase in transferrin saturation was observed. Meta-analysis of the allergic and hemodynamic reactions was not possible as most studies did not clearly describe these outcomes.

Conclusion

Our results suggest that treatment using non-dextran intravenous iron may benefit a wide variety of patients. Randomized controlled studies are definitively needed to further evaluate the usefulness and safety of intravenous iron.

Key Words

Systematic review; meta-analysis; erythropoiesis; intravenous iron; iron dextran; iron sucrose; iron gluconate; iron saccharate; erythropoietin.

Introduction

Anemia is a frequent complication of both chronic and acute disease states. Patients suffering from chronic renal failure, malignancy or critical illness often develop anemia secondary to multiple factors including blunting of endogenous erythropoietin production.¹⁻⁷ In these patient populations, functional iron deficiency may also develop in which case iron is used to restore iron stores and enable optimal erythropoiesis. When used in combination with erythropoietic agents in end-stage renal disease or chronic dialysis, iron allows for less erythropoietic agent use and better management of anemia.¹ In critically ill patients, two recent randomized trials showing benefits of erythropoietin also used oral and intravenous iron^{2,8}.

Although iron supplementation seems beneficial, the optimal route of administration remains a controversial issue. Many factors negatively influence oral iron absorption and iron needs may exceed gastrointestinal iron absorption capacity.^{9,10} Hence, in a functional iron deficiency status, intravenous iron (IV) may facilitate erythropoiesis more efficiently than oral iron. Many prospective and retrospective studies suggest this effect, but unfortunately their sample sizes are usually small, limiting the possibility of reaching firm conclusions.^{9,11-15} Other studies have not confirmed this effect and conclude that IV iron does not seem more efficacious.^{16,17} IV iron may also be harmful since it may cause allergic and hemodynamic reactions.¹⁸ Furthermore, of the available IV iron formulations, iron dextran seems to produce

more allergic reactions than other preparations.¹⁹⁻²² Finally, IV may promote infections by stimulating bacterial, fungal or viral growth, and by modifying anti-oxidant and inflammatory processes.²³⁻³⁰ However, the risk of infection is likely to be multifactorial and seems linked to patient characteristics, iron dosage, transferrin levels and transferrin iron saturation.^{25,31-34} Delay of action is also an issue since in many of these patient populations transfusion therapy is the alternative to iron and erythropoietic agents. Transfusion therapy has been associated with serious complications such as infections, transfusion related acute lung injury, immunomodulation, and a possible worse outcome.^{35,36}

Any differences in efficacy of either route of administration of iron should be observed in a relatively short period of time to be clinically relevant. At present, clinical equipoise exists concerning the risks versus the benefits of intravenous iron compared to oral iron. The objectives of this systematic review and meta-analysis were 1) to determine whether IV iron can stimulate erythropoiesis more effectively than oral iron defined as within 60 days of starting treatment and, 2) to evaluate the safety of IV iron.

Material and Methods

Study identification

We systematically reviewed published and unpublished studies using the following databases: Cochrane Library (2006); MEDLINE (1966 to 2006); EMBASE (1974 to 2006); CINAHL (1982 to 2006); LILACS (1982 to 2006); Web of Science (1979 to 2006); Biological Abstracts (1985 to 2006), abstracts from recent hematology and nephrology conference proceedings. The literature search was conducted until July 2006. There were no language restrictions. Relevant journals were hand-searched, and authors of identified studies and pharmaceutical companies producing the different intravenous iron products were contacted. The references of identified studies were also checked for relevant publications not identified by the computer search.

The following key-words were used: *iron, iron compounds, ferric compounds, iron dextran, iron sucrose, iron gluconate, iron saccharate or iron polymaltose, combined with injections, intravenous, or infusions*. In addition, the term "iron products" was combined with infection, sepsis, allergic reactions, acute respiratory distress syndrome, and adverse effects. The following key words were also used: iron metabolism disorders, iron-binding proteins, iron overload and combined with adverse effects.

Study selection

All randomized controlled trials that compared any type of intravenous iron with enteral or no iron treatment in adult men and non-pregnant women were selected for inclusion. Studies could include patients of preoperative status and healthy people, chronic illnesses and critical illness. Studies that combined the treatments with autologous blood donations were excluded because of inability to accurately determine the impact of iron on the measured endpoints. In addition, all studies that compared any type of intravenous iron with oral iron or no treatment were selected. Studies comparing different doses of intravenous iron were excluded. However, studies were selected irrespective of recombinant erythropoietin use. In order to evaluate the acute effects of iron, only studies with endpoints within 60 days were selected. The following efficacy endpoints were evaluated: changes in hemoglobin, hematocrit, reticulocyte counts, transferrin saturation, ferritin, percentage of patients transfused, and erythropoietin dose. The following safety endpoints were evaluated: frequency of allergic reactions, hemodynamic reactions, and infections.

Study validity assessment and data extraction

Four authors (MA, SF, ÉN and DW) independently screened all the abstracts to select only randomized controlled trials in humans, with an end-point within 60 days. Following this first assessment, studies were selected for analysis. An evaluation tool based on recommendations by Chalmers, Jadad and Moher (available from the

principal author) was created to enable a detailed analysis of the studies.³⁷⁻⁴⁰ The same tool was also used for data extraction. The four reviewers made detailed evaluations of the studies using this instrument. The studies were then included or rejected by consensus. There was a 100% agreement between the four reviewers. When the raw data were unclear or missing, authors were contacted for clarifications. Studies lacking clear data were rejected. In all the studies retained, we used the end-point that was the closest to 4 weeks.

Statistical analysis

The results from all studies meeting inclusion criteria and reporting any of the outcomes of interest were included in the meta-analysis. All trials were combined using the Review Manager (RevMan; version 4.2. for Windows; Oxford, England; The Cochrane collaboration group 2003). For continuous variables, individual and pooled statistics were calculated as standardized mean differences (SMD) and 95% CI using random effects model due to the high heterogeneity. A difference on one SMD is equivalent to one standard deviation. A SMD effect size ≤ 0.20 means a small effect, a SMD ≥ 0.20 and ≤ 0.80 a moderate effect, whereas a SMD ≥ 0.80 a large effect. When the CI of the SMD crosses zero, it is impossible to conclude that it significantly differs from zero. Standard deviation (SD) was calculated from the standard error of the mean (SEM) multiplied by the square root of the number of subjects in each group. Type of control group intervention (oral iron vs. no iron) was not included in the initial analysis, but only in the sensitivity analysis. For two trials,

individual patient data were obtained from the authors.^{16,41} Two sided t-tests were performed on continuous variables using the SPSS Statistical software version 11.5. (SPSS Inc, Chicago, Illinois). When raw data were unavailable and only p values were presented with significance < 0.05 , we assumed a p value equal to 0.05 and used the inverse student law.^{12,42} A paired t-test was then used to calculate the SD and the effect size. In order to pool different studies with hemoglobin or hematocrit as an end-point, the “effect-size” concept was used. This enabled comparison between the two different variables (hemoglobin and hematocrit) measured on different scales based on the concept of standardization. The same method was used when comparing studies with post-treatment hemoglobin levels as an end-point with studies having an increase in hemoglobin as an end-point.

Heterogeneity was tested using Chi square statistics with its degrees of freedom (df) and P-value. The I^2 statistic measuring the extent of heterogeneity among results was also reported ($p < 0.1$ was considered statistically significant). Since significant heterogeneity was present, a random effects model was used to provide a more conservative estimate of the effect. A sensitivity analysis comparing a fixed effects model with a random effects model was performed. Other sensitivity analyses were performed according to variables of clinical interest. Inter-rater reliability was resolved by simple agreement.

Results

Study identification and selection

We identified 446 studies using our search strategy of which 411 were excluded. The majority of these citations were excluded at the level of title or abstract. Specifically, 43 publications concerned pregnant women or children, 90 were overviews or reviews, and 64 were not randomized controlled trials. Two hundred and fourteen were about a variety of different subjects; comparisons between two different types of intravenous iron, studies focusing on erythropoietin or Vitamin C, articles about unrelated matters such as cardiac failure, restless leg syndrome, magnetic resonance imaging. Thirty-five trials were selected after this initial evaluation. We then proceeded to the second phase, using an evaluation tool specifically developed for this project. Our evaluation tool (available from the principal author) had 23 items, of which 10 were an absolute requirement. These requirements are adult population, excluding pregnant women, randomized controlled trial, clear description of withdrawals and drop-outs, objectives of the study precisely defined, outcomes clearly defined, clear description of inclusion and exclusion criteria, treatment and control group comparable at entry, raw data available, statistical method described, and study published. Of these 35 studies, 22 others were rejected for the following reasons (Table 1): four combined retrospective and prospective data^{14,43-45}, six studies compared different doses of the same intravenous iron product⁴⁶⁻⁵¹, five studies only studied pharmacokinetics

or physiological end-points^{33,52-55}, one study used intramuscular iron⁵⁶, one studied autologous blood donation⁵⁷, one study evaluated the adverse reactions to intravenous sucrose in dextran-sensitive patients and was excluded because it was considered difficult to generalize the results²², one study was a descriptive study without a control group⁵⁸, one study focused essentially on baseline ferritin⁵⁹ and the results of one study⁵³ were already included in one of the selected studies.²¹ Finally one last prospective study comparing iron-dextran with no treatment was rejected, because it was apparent that the patients were not well balanced within all the 4 groups (Table 1 showed that there were many more cancer patients in the group with 175 mg/week dextran group versus the group without IV iron.)⁶⁰

Thirteen studies were finally selected for inclusion (Table 2).^{9,11-13,15-17,21,41,42,61-63} Of the selected studies, four used iron dextran, six used iron sucrose, two used iron saccharate, and one used iron gluconate. Eleven of the trials used recombinant erythropoietin. Some studies had groups with and without recombinant erythropoietin^{41,61,15,17,62}. As the objective was to compare intravenous with oral or no iron, combination therapy was excluded. Two studies were designed with three groups: no iron, intravenous iron and intravenous iron in combination with recombinant erythropoietin.^{17,62} As the objective was to compare intravenous with oral or no iron, combination therapy was excluded. Finally, the study by Olijhoek et al. had four groups: oral iron; iron saccharate; oral iron plus recombinant erythropoietin; iron saccharate plus recombinant erythropoietin. Thus, this study was divided into two separate studies for the analysis: the Olijhoek A study which

included the two groups with recombinant erythropoietin and the Olijhoek B study which included the two other groups.¹⁵ Comparisons were made between each of the two sub-groups.

In any meta-analysis, publication bias is a very important issue as the unpublished trials are more likely to be negative studies, and more likely to be studies of higher methodological quality showing smaller effects. We tried to eliminate as much as possible publication bias by having four of the authors independently performing the systematic research, by using many different search engines, by including articles in all languages, and by writing to the main authors and to the companies manufacturing intravenous iron to find ongoing and unpublished studies on the subject. It is still possible that important trials have not been published, and thus will not be included in this meta-analysis. To detect this bias, we used the Fail-Safe N of Rosenthal that gives us the number of negative studies that would be needed to increase the P value for the meta-analysis to above 0.05.⁶⁴ In the case of the reticulocytes, this number is 3, and in the case of ferritin, this number is 36. Thus our conclusions on the reticulocytes could be invalidated by only 3 negative studies, and we would need as much as 36 studies to change our conclusions on ferritin. We also used funnel plots to visualize three end-points: correction of anemia, reticulocytes increase, and ferritin level increase. The three funnel plots are not symmetrical around the point estimate. This may reflect publication bias, or a poorer design of the smaller studies.

Study quality

All of the thirteen selected studies were written in English. The number of patients per study varied from 12 to 157 with the exception of one study evaluating adverse effects, which included 2514 patients.²¹ The randomization methods were well described in only six trials. Ten studies were open-labeled. All studies showed poor description of the co-interventions and other care programs. Seven studies used erythropoietin, but use of other medications like folic acid, or vitamin C were rarely described. Assessment methods for adverse events were mentioned in only six studies. The sample size was justified in four studies. Finally, the source of financial support was mentioned in only five studies, and possible conflicts of interest were mentioned in two.

None of the included studies had mortality, incidence of acute respiratory distress syndrome or changes in dose of recombinant erythropoietin as end-points. Two studies, one in cancer patients and one in postoperative coronary bypass graft patients, evaluated the percentage of transfused patients as an end-point.^{42,62} Since transfusion practices are subjective and variable without transfusion protocol, this end-point could not be evaluated.

Efficacy of intravenous iron

Nine studies reported data concerning hemoglobin or hematocrit.^{9,11,12,15-17,41,61,62} Six used oral iron as control and three used no iron. The pooled analysis of this end-point reveals no clear benefit in using intravenous iron over oral or no iron in terms of reduction of anemia (Figure 4). The SMD between the two treatments was 0.26 (95%CI: -0.06 – 0.58). Sensitivity analysis showed that the type of intravenous iron (dextran versus non-dextran preparations) influenced the results (Figure 5). Thus, in the three heterogeneous dextran studies, the SMD between intravenous iron and control was 0.22 (95%CI: -0.97–1.40). The control was oral iron in two studies and no iron in one. The six non-dextran studies appeared homogeneous. They used as treatment: iron sucrose and iron saccharate, and as control: oral iron four times and no iron twice. They reported a pooled SMD of 0.27 (95%CI: 0.04–0.51, $p=0.02$) associated with intravenous iron use. In addition, in the six studies comparing intravenous iron to oral iron, the SMD was 0.31 (95%CI: -0.10 – 0.71) while in the three studies with no iron as a control group the SMD was 0.14 (95%CI: -0.39 – 0.67) (Figure 6). The sensitivity analysis comparing the studies that used recombinant erythropoietin with those that did not failed to show any significant difference with a SMD of 0.34 (95%CI: -0.21 – 0.89) for the five recombinant erythropoietin studies and a SMD of 0.20 (95%CI: -0.11 – 0.51) in the four other studies (Figure 7).

Six studies reported data on reticulocyte counts (Figure 8).^{11,13,41,61-63} The controls were oral iron in three studies and no treatment in the three others. The results shown are in percentages, except for the Major and Schröder studies which are in absolute values. A statistically significant difference in reticulocyte counts using intravenous iron was demonstrated with a SMD of 0.70 (95%IC: 0.10 – 1.29. $p=0.02$).

Only three studies, in very different populations, reported transferrin saturation as an end-point and were pooled (Figure 9).^{17,41,61} The controls were oral iron once and no iron twice. Results show no statistically significant beneficial effect from intravenous iron with a SMD of -0.12 (95%IC: -1.19 – 0.96).

Eight studies reported data on ferritin levels and were pooled (Figure 10).^{13,15-17,41,61-63} The controls were equally divided into oral iron and no treatment. They were quite heterogeneous but nonetheless, intravenous iron definitely increased ferritin more than oral iron. The SMD in favor of IV iron was 1.18 (95%IC: 0.69-1.68. $p\leq 0.00001$).

Safety of intravenous iron

We initially planned to compare allergic and hemodynamic reactions between intravenous iron and oral or no iron, because these are very important safety concerns. Four studies evaluated these endpoints.^{15,16,21,42} We judged the

outcomes were reported in ways that were too dissimilar in the articles to be combined, although there are techniques enabling cross-over and prospective studies to be combined. Hence, we limited the pooling of the studies to a systematic review. The prospective part of the cross-over study by Michael et al. reported three types of reactions: drug intolerance, serious adverse events, and hypotension. The frequency of drug intolerance was higher in the gluconate group (11/2493) than in the placebo group (2/2497), but the symptoms of intolerance were not only allergic in nature. The reported adverse events include pruritus, chills, back pain, nausea, dyspnea and chest pain, facial flushing, cutaneous symptoms of porphyria, hypotension and anaphylactoid reactions.²¹ However, the frequency of serious adverse events were similar in both groups: gluconate group (14/2514) and placebo (12/2509). The nature of these effects was not clearly described. Frequency of hypotension was also similar in the gluconate (97/2514) and placebo (84/2509) groups. The other three studies were much smaller. Auerbach reported two cases of acute hypersensitivity and shortness of breath using dextran (2/78) versus no reactions with oral or no iron (0/79).⁴² Olijhoek used iron saccharate and reported adverse events rates of 17% and 16% with intravenous iron in the rHuEPO and control groups, respectively.¹⁵ Whereas the oral iron groups had 28% and 7% adverse events rates in the rHuEPO and control groups, respectively. The nature of the adverse effects was not specified. Of note, one case in the saccharate group was reported with fever, abdominal pain, chills, bradycardia, and general circulatory collapse. Stoves et al., using iron sucrose, reported three cases (3/22) of adverse effects: rash, abdominal pain, arthralgia, nausea, headache, paresthesia, and loss

of consciousness, whereas the oral iron group reported no adverse effects (0/22).¹⁶ From this limited data, we can conclude that intravenous iron causes more drug intolerance, but it is still not clear if it causes more serious adverse effects.

Finally, only two studies reported infection as an endpoint. The Burns study reported an almost equal number of infections in the IV iron and no iron groups, and the Olijhoek study, did not document any infections.^{15,61}

Discussion

In this, the first systematic review and meta-analysis published on the topic of short term benefits and safety of IV iron, we have reviewed 13 studies that either compared the effects of IV iron compared to oral or to no iron in the presence or absence of recombinant erythropoietin. Combining all the different formulations of IV iron, the results show that, in general, IV therapy seems to be no more efficacious than oral or no iron in increasing hemoglobin or hematocrit within two months from the start of the treatment. However, when non-dextran iron is considered, the IV iron is more efficacious than oral or no iron in increasing short-term hemoglobin or hematocrit levels. The reason for this difference remains unclear. One possible reason for this discrepancy could be the variations in dose used in the studies. For example, in the iron dextran group, one used only 10 mg per day, one used 100 mg every two weeks and one used 100 mg twice a week. By

comparison, the non-dextran studies used doses ranging from 300 mg a month to as much as 300 mg a day. In addition, the studies involving dextran were very heterogeneous and underpowered. The total number of patients included who used iron dextran was 115 compared to 359 patients in the non-dextran iron studies. Larger studies involving iron dextran could have enabled a stronger conclusion. However, the non-iron dextran studies were, as a group, more homogenous and better powered and do suggest an advantage of IV iron over oral iron.

Interestingly, these results can be compared to the results of a large body of retrospective and prospective studies showing that over the long term, intravenous iron (dextran, gluconate or sucrose) can definitely increase hemoglobin, transferrin saturation, ferritin, and that it can enable a significant reduction in the erythropoietin dose, compared to oral iron.⁶⁵⁻⁷⁰ All these studies showed positive results at six to twelve months. In one of the studies, which reported data as early as one and two months, the positive effect of intravenous iron only reached significance at two months.⁶⁷ This data suggest that IV iron, in the form of sucrose or gluconate can increase erythropoiesis more than oral or no iron, but that this effect only starts to be measurable at two months.

The combination of studies using iron dextran and iron sucrose evaluating reticulocytes as an end-point revealed a statistically significant increase in the reticulocyte count. This finding is somewhat expected as the reticulocyte count is the first variable to increase when erythropoiesis is stimulated. The meta-analysis

also shows a significant increase in ferritin levels associated with IV iron. The greater increase in ferritin with IV iron is not surprising as it is a well known marker of iron storage and directly reflects iron stores in healthy individuals. Although inflammation may have played a role in some of the studies, many of the included studies evaluating ferritin were in relatively healthy patients.^{13,15,63}

Interestingly, the meta-analysis did not demonstrate any significant increase in transferrin saturation. An explanation may be that the analysis of this marker was strongly limited by the fact that only three studies evaluated it accounting for a total of 82 patients evaluated.^{17,41,61} Moreover, transferrin saturation is a highly variable marker and it is generally limited to uncomplicated iron deficiency.⁷ It is well known that transferrin saturation has a circadian and day-to-day variability that can be important, and that it can also fluctuate during acute phase reactions.⁷¹⁻⁷³ Thus, it is an indicator, but not a very reliable marker of circulating and available iron.

Our systematic review found only four prospective studies with a control group that evaluated the adverse effects of intravenous iron. Although it is clear that intravenous iron causes more drug intolerance than oral iron, we still do not know if this therapy causes more severe adverse effects of an allergic or hemodynamic nature. Nor could we demonstrate that dextran caused more allergic reactions than iron sucrose or gluconate. This result contradicts many retrospective and uncontrolled prospective studies that conclude that dextran caused two to three times more allergic reactions than sucrose or gluconate, and also more severe

reactions than the other types of sugars.^{20,22,69,74} With a greater number of prospective studies, and with more cases in the different studies, we could possibly have reached the same conclusions as those studies. Finally, the infectious complications were evaluated by only two studies so no analysis was possible.^{15,61} However, none of the two studies showed an increase in infectious complications. This meta-analysis did not evaluate studies looking at free iron and the risk of infection as these studies were mostly physiology papers and did not evaluate clinical endpoints.⁷⁵ It is possible that high dose intravenous iron, combined with a relatively low transferrin concentration may oversaturate transferrin, enabling for freely available iron or labile plasma iron. This, in turn, could increase the risk of infection by bacteria, fungi, and protozoa, and augment the oxidative stress on cells, with deleterious consequences.^{33,34,76} Further research is needed to clearly evaluate this key aspect of patient safety.

Heterogeneity was a factor in many of the analyses and it was often difficult to explain. Some of the results from the studies were intriguing. For example, the Burns et al. study that evaluated total parenteral nutrition patients and the Major et al. study that evaluated healthy people were both very short studies with an endpoint at only 1 week. However, the results were quite different.^{13,61} In addition, in the Rohling study, evaluating healthy volunteers, there was a positive result at three weeks, whereas in the post-operative coronary artery bypass graft (CABG) Madi-Jebara study, intravenous iron seemed to have no effect at four weeks.^{62,63} This

difference could be explained by the use of recombinant erythropoietin in the Rohling study.

The different doses used in the studies are difficult to compare. The oral iron doses used reflect general practice with doses ranging from 160 mg daily to 325 mg thrice daily of ferrous sulphate. Absorption may have played a role in these studies as many factors influence bioavailability. The average dose of intravenous iron used can be qualified as moderate and could have been higher. However, the doses studied probably better reflect current practices.

The decision to evaluate outcomes reported within 60 days was essentially based on clinical concerns. In many situations, the alternative to iron and erythropoietic agents remains transfusion therapy. Hence, the pertinence of iron therapy would be to correct anemia within a reasonable delay and enable a reduction in the use of transfusions, which may carry significant health care risks and costs. Therefore, the 60-day cut-off was chosen because it seemed a reasonable delay in order to enable iron to have an effect while remaining clinically relevant.

There are several limitations to this meta-analysis: high heterogeneity; different patient populations; the exclusion of studies that lacked unavailable raw data or limited sample sizes, all of which limit the conclusions that can be drawn from this analysis. However, the results do point to certain implications for practice and areas of future research. Firstly, in order to stimulate erythropoiesis and possibly to

diminish the use of blood transfusions, non-dextran intravenous iron may be a better strategy than control (oral iron or no iron) in a wide variety of patients. Obviously the dose needs to be carefully titrated to the need of the patient as, theoretically, too high a dose may over-saturate transferrin, and cause deleterious effects. The effect remains to be evaluated in further studies. At the dose used in the studies evaluated in the current systematic review (70-200 mg/week), there was certainly an increase in drug intolerance with intravenous iron, but no increase in severe adverse effects or infectious complications has been demonstrated. Many issues are still not clear with intravenous iron. In particular, specific populations such as critically ill and other very sick patients need to be evaluated in regards to the optimal dose that can be used to stimulate erythropoiesis, the optimal dosing schedule, the role of combined use with erythropoietin and the effect on blood transfusions when using intravenous iron. A well conducted, and adequately powered randomized controlled trial is definitely needed to answer these questions.

Conclusion

From this systematic review and meta-analysis, we were not able to demonstrate that IV iron therapy stimulates erythropoiesis more than oral or no iron, in terms of increase of hemoglobin/hematocrit, within 60 days from the start of the treatment. However, a sensitivity analysis using non-dextran iron forms showed a statistically significant increase in hemoglobin/hematocrit compared to the control group (oral or

no iron). Using any type of intravenous iron, the increase in the reticulocyte count and the increase in ferritin was also statistically significant. In addition, it appeared that intravenous iron causes more drug intolerance than oral iron, but due to the limited number of available studies for analysis, it was not possible to demonstrate any increase in severe adverse effects with intravenous iron. A large randomized controlled trial is called for to clarify the efficacy and security of IV iron, given the actual impossibility of drawing firm conclusions about the safety of this therapy.

Acknowledgments

We wish to thank Dr Jean-François Hardy who gave us very thoughtful advice in conducting this study, Mr Martin Darveau, who helped us conceive and design this meta-analysis at its very beginning, Lisa Burry, Pharm.D. for her advice in writing the paper. And finally Dr François Bertrand who coordinated the translation and reading of papers in Italian and German.

Author's contribution:

Éric Notebaert: Designed research, performed research, analysed studies, analysed data, and wrote the paper.

David Williamson: Performed research, analysed studies, and wrote the paper.

Martin Albert and Simon Fortier: Performed research, analysed studies, and revised the paper.

Jean-Marc Chauny and Nancy Leblanc: Performed research and statistical analysis, and revised the paper.

Potential conflicts of interest: This study was funded by the ' Fonds de Recherche en Soins Intensifs et Médecine Transfusionnelle ' of the Cité de la Santé de Laval. Dr Notebaert has been a past recipient of an unrestricted grant by Ortho-Biotec. Presented, in part, at the "*Network for Advancement of Transfusion Alternatives*" Annual Symposium. Budapest, April 2007.

References

1. KDOQI. National Kidney Foundation II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:S16-85.
2. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Jama.* 2002;288:2827-2835.
3. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts--blood transfusion. *N Engl J Med.* 1999;340:438-447.

4. Lichtin A. The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18:433-438.
5. Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, et al. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med.* 1989;321:1163-1168.
6. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. Second of two parts--blood conservation. *N Engl J Med.* 1999;340:525-533.
7. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood.* 2000;96:823-833.
8. Georgopoulos D, Matamis D, Routsis C, et al. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study [ISRCTN48523317]. *Crit Care.* 2005;9:R508-515.
9. 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.
10. Lapointe M. Iron supplementation in the intensive care unit: when, how much, and by what route? *Crit Care.* 2004;8 Suppl 2:S37-41.
11. Aggarwal HK, Nand N, Singh S, Singh M, Hemant, Kaushik G. Comparison of oral versus intravenous iron therapy in predialysis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin. *J Assoc Physicians India.* 2003;51:170-174.
12. Charytan C, Qunibi W, Bailie GR. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract.* 2005;100:c55-62.

13. Major A, Mathez-Loic F, Rohling R, Gautschi K, Brugnara C. The effect of intravenous iron on the reticulocyte response to recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol.* 1997;98:292-294.
14. Nissenson AR, Lindsay RM, Swan S, Seligman P, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose is safe and effective in hemodialysis patients: North American Clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:471-482.
15. Olijhoek G, Megens JG, Musto P, et al. Role of oral versus IV iron supplementation in the erythropoietic response to rHuEPO: a randomized, placebo-controlled trial. *Transfusion.* 2001;41:957-963.
16. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:967-974.
17. van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2000;28:2773-2778.
18. Sengolge G, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Intravenous iron therapy: well-tolerated, yet not harmless. *Eur J Clin Invest.* 2005;35 Suppl 3:46-51.
19. Agarwal R, Warnock D. Issues related to iron replacement in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2002;22:479-487.
20. Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:464-470.

21. Michael B, Coyne DW, Fishbane S, et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int.* 2002;61:1830-1839.
22. Van Wyck DB, Cavallo G, Spinowitz BS, et al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:88-97.
23. Bullen JJ, Leigh LC, Rogers HJ. The effect of iron compounds on the virulence of *Escherichia coli* for guinea-pigs. *Immunology.* 1968;15:581-588.
24. Elin RJ, Wolff SM. The role of iron in nonspecific resistance to infection induced by endotoxin. *J Immunol.* 1974;112:737-745.
25. Gutteridge JM, Quinlan GJ, Evans TW. Transient iron overload with bleomycin detectable iron in the plasma of patients with adult respiratory distress syndrome. *Thorax.* 1994;49:707-710.
26. Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G, Horl WH. Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:655-663.
27. Rudd MJ, Good MF, Chapman DE, Powell LW, Halliday JW. Clonal analysis of the effect of iron on human cytotoxic and proliferating T lymphocytes. *Immunol Cell Biol.* 1990;68 (Pt 5):317-324.
28. Tovbin D, Mazor D, Vorobiov M, Chaimovitz C, Meyerstein N. Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: role of inflammation. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:1005-1012.

29. van der Kraaij AM, Mostert LJ, van Eijk HG, Koster JF. Iron-load increases the susceptibility of rat hearts to oxygen reperfusion damage. Protection by the antioxidant (+)-cyanidanol-3 and deferoxamine. *Circulation*. 1988;78:442-449.
30. Weiss G, Meusburger E, Radacher G, Garimorth K, Neyer U, Mayer G. Effect of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*. 2003;64:572-578.
31. Caroline L, Rosner F, Kozinn PJ. Elevated serum iron, low unbound transferrin and candidiasis in acute leukemia. *Blood*. 1969;34:441-451.
32. 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.
33. Parkkinen J, von Bonsdorff L, Peltonen S, Gronhagen-Riska C, Rosenlof K. Catalytically active iron and bacterial growth in serum of haemodialysis patients after i.v. iron-saccharate administration. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1827-1834.
34. Weinberg ED. Iron withholding: a defense against infection and neoplasia. *Physiol Rev*. 1984;64:65-102.
35. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409-417.
36. Twomley KM, Rao SV, Becker RC. Proinflammatory, immunomodulating, and prothrombotic properties of anemia and red blood cell transfusions. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21:167-174.

37. Chalmers TC, Smith H, Jr., Blackburn B, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials*. 1981;2:31-49.
38. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
39. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999;354:1896-1900.
40. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials*. 1995;16:62-73.
41. Schroder O, Mickisch O, Seidler U, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease--a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2503-2509.
42. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:1301-1307.
43. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez AA, Solano VM, Molina J, Munoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2005;125:342-347.

44. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Munoz M, Izuel M, Martinez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion*. 2004;44:1447-1452.
45. Martin Espejo JL, Barbosa Martin F, Galeano Macias R, Soler Junco L. Corregir la anemia en predialisis con dos tipos de hierro intravenoso. Estudio comparativo entre el hierro gluconato (Ferrlecit) vs hierro sacarosa (Venofer). *Rev Soc Esp Enferm Nefrol*. 2004;7:16-21.
46. Al-Momen A-KM, Huraib SO, Mitwalli AH, et al. Intravenous iron saccharate in hemodialysis patients receiving r-HuEPO. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*. 1994;5:168-172.
47. Besarab A, Amin N, Ahsan M, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:530-538.
48. Bolanos L, Castro P, Falcon TG, Mouzo R, Varela JM. Continuous intravenous sodium ferric gluconate improves efficacy in the maintenance phase of EPOrHu administration in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2002;22:67-72.
49. Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:988-991.
50. Kao HH, Chen KS, Tsai CJ, Lee CC, Chang HY. Clinical characteristic of parenteral iron supplementation in hemodialysis patients receiving erythropoietin therapy. *Chang Gung Med J*. 2000;23:608-613.
51. Roe DJ, Harford AM, Zager PG, et al. Iron utilization after iron dextran administration for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: a prospective analysis and comparison of two agents. *Am J Kidney Dis*. 1996;28:855-860.

52. Kooistra MP, Kersting S, Gosriwatana I, et al. Nontransferrin-bound iron in the plasma of haemodialysis patients after intravenous iron saccharate infusion. *Eur J Clin Invest.* 2002;32 Suppl 1:36-41.
53. Michael B, Coyne DW, Folkert VW, Dahl NV, Warnock DG. Sodium ferric gluconate complex in haemodialysis patients: a prospective evaluation of long-term safety. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1576-1580.
54. Seligman PA, Dahl NV, Strobos J, et al. Single-dose pharmacokinetics of sodium ferric gluconate complex in iron-deficient subjects. *Pharmacotherapy.* 2004;24:574-583.
55. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Safety of intravenous injection of iron saccharate in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:1797-1802.
56. Swedberg B. A clinical investigation of an iron-poly (sorbitol-gluconic acid) complex, Ferastral, for the treatment of iron deficiency anaemia. *Scand J Haematol.* 1977;Suppl. 32:260-268.
57. Weisbach V, Skoda P, Rippel R, et al. Oral or intravenous iron as an adjuvant to autologous blood donation in elective surgery: a randomized, controlled study. *Transfusion.* 1999;39:465-472.
58. Charytan C, Schwenk MH, Al-Saloum MM, Spinowitz BS. Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products. *Nephron Clin Pract.* 2004;96:c63-66.
59. Silva J, Andrade S, Ventura H, et al. Iron supplementation in haemodialysis-- practical clinical guidelines. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:2572-2577.

60. Norton JA, Peters ML, Wesley R, Maher MM, Brennan MF. Iron supplementation of total parenteral nutrition: a prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1983;7:457-461.
61. Burns DL, Mascioli EA, Bistran BR. Effect of iron-supplemented total parenteral nutrition in patients with iron deficiency anemia. *Nutrition.* 1996;12:411-415.
62. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, et al. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:59-63.
63. Rohling RG, Zimmermann AP, Breyman C. Intravenous versus oral iron supplementation for preoperative stimulation of hemoglobin synthesis using recombinant human erythropoietin. *J Hematother Stem Cell Res.* 2000;9:497-500.
64. Rosenthal R. The 'File-drawer' problem and tolerance for null results. *Psychol Bull.* 1979;86:638-641.
65. Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, Bennett M, Gotloib L. Correction of uremic iron deficiency anemia in hemodialyzed patients: a prospective study. *Nephron.* 1998;79:299-305.
66. 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.
67. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CR, Baker LR, Raine AE. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int.* 1996;50:1694-1699.

68. Park L, Uhthoff T, Tierney M, Nadler S. Effect of an intravenous iron dextran regimen on iron stores, hemoglobin, and erythropoietin requirements in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:835-840.
69. Silverberg DS, Blum M, Peer G, Kaplan E, Iaina A. Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients. *Nephron.* 1996;72:413-417.
70. 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.
71. Schaefer RM, Schaefer L. Management of iron substitution during r-HuEPO therapy in chronic renal failure patients. *Erythropoiesis: New dimensions in the treatment of anaemia.* 1992;3:71-75.
72. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:2070-2076.
73. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Safety aspects of parenteral iron in patients with end-stage renal disease. *Drug Saf.* 1997;17:241-250.
74. Hoigne R, Breyman C, Kunzi UP, Brunner F. [Parenteral iron therapy: problems and possible solutions]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1998;128:528-535.
75. Bullen JJ, Spalding PB, Ward CG, Rogers HJ. The role of Eh, pH and iron in the bactericidal power of human plasma. *FEMS Microbiol Lett.* 1992;73:47-52.
76. Esposito BP, Breuer W, Slotki I, Cabantchik ZI. Labile iron in parenteral iron formulations and its potential for generating plasma nontransferrin-bound iron in dialysis patients. *Eur J Clin Invest.* 2002;32 Suppl 1:42-49.

77. Coyne DW, Adkinson NF, Nissenson AR, et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients. II. Adverse reactions in iron dextran-sensitive and dextran-tolerant patients. *Kidney Int.* 2003;63:217-224.

Figures

FIGURE LEGENDS

Figure 1

Funnel plot: Intravenous iron for Correction of anemia

Figure 2

Funnel plot: Intravenous iron for Reticulocytes increase

Figure 3

Funnel plot: Intravenous iron for Ferritin increase

Figure 4

Intravenous Iron for Correction of anemia

Units used:

Aggarwal; Burns; Madi-Jebara; Schroder; Stoves; Van Iperen: in **g/dL**

Charytan; Olijhoek: in **Increase or Decrease in g/dL**

Fishbane: in Ht

Figure 5

Anemia Sensitivity Analysis: Dextran vs Non Dextran

Units used:

Aggarwal; Burns; Madi-Jebara; Schroder; Stoves; Van Iperen: in **g/dL**

Charytan; Olijhoek: in **Increase or Decrease in g/dL**

Fishbane: in Ht

Figure 6

Anemia sensitivity Analysis: Oral iron vs No iron

Units used:

Aggarwal; Burns; Madi-Jebara; Schroder; Stoves; Van Iperen: in **g/dL**

Charytan; Olijhoek: in **Increase or Decrease in g/dL**

Fishbane: in Ht

Figure 7

Anemia sensitivity Analysis: With vs without rHuEPO

Units used:

Aggarwal; Burns; Madi-Jebara; Schroder; Stoves; Van Iperen: in **g/dL**

Charytan; Olijhoek: in **Increase or Decrease in g/dL**

Fishbane: in Ht

Figure 8

Intravenous iron for Reticulocytes increase.

Units used:

Aggarwal; Burns; Madi-Jebara; Rohling: in %

Madi-Jebara: in **Absolute reticulocytes (x 10⁹/L)**

Schroder: in **g/L**

Figure 9

Intravenous Iron for Correction of Transferrin Saturation

Units used: in %

Figure 10

Intravenous Iron for Ferritin increase

Units used:

Burns; Madi-Jebara; Major; Rohling; Schroder; Stoves; Van Iperen: in $\mu\text{gm/L}$

Olijhoek: in $\mu\text{mol/L}$.

Tables**Table 1: Characteristics of excluded studies**

Study	Reason for exclusion
Al-Momen 1994 ⁴⁶	Study on differing doses of IV iron.
Besarab 2000 ⁴⁷	Study on differing doses of IV iron.
Bolanos 2001 ⁴⁸	Study on differing doses of IV iron.
Chandler 2001 ⁴⁹	Study on differing doses of IV iron.
Charytan 2004 ⁵⁸	Descriptive study on safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other IV iron products
Coyne 2003 ⁷⁷	Sub-study of a study already included (Michael 2002) comparing adverse reactions in a small group of iron dextran-sensitive (144 cases) and dextran-tolerant patients (2194 cases).
Cuenca 2004 ⁴⁴	Control group is retrospective.

Cuenca 2005 ⁴³	Control group is retrospective.
Martin Espejo 2004 ⁴⁵	Comparison of 2 differing IV iron products. One group retrospective.
Kao 2000 ⁵⁰	Study on differing doses of IV iron.
Kooistra 2002 ⁵²	Study on the rate of administration of a same dose of IV iron.
Michael 2004 ⁵³	Descriptive study on adverse events after 3 differing doses and differing rate of administration of IV iron.
Nissenson 1999 ¹⁴	Control group (PO iron) is retrospective.
Norton 1983 ⁶⁰	Baseline data: Groups not well balanced in Table 1 (Group on max dose of IV iron: 80% with tumors – Group placebo: 33% with tumors).
Parkkinen 2000 ³³	Study on bacterial growth in serum after IV iron administration.
Roe 1996 ⁵¹	Study on differing doses of IV iron.
Seligman 2004 ⁵⁴	Study on pharmacokinetics of IV iron.
Silva 1998 ⁵⁹	Descriptive study of the effect of a same dose of IV iron on cases with differing baseline ferritin.
Sunder-Plassman 1996 ⁵⁵	Study on iron "over saturation" after differing doses of IV iron.
Swedberg 1977 ⁵⁶	Study on differing doses of IM iron.
Van Wyck 2000 ²²	Study on adverse reactions to IV sucrose in IV dextran sensitive patients.
Weisbach 1999 ⁵⁷	Study done in the context of autologous blood donation.

Table 2: Characteristics of included studies

STUDY	ME-THODS	PARTICIPANTS	INTERVENTIONS	OUTCOMES	NOTES
Aggarwal 2003 ¹¹	RCT Not double- blinded	40 predialysis CRF patients	20 : IV Iron dextran 100 mg / 2 weeks Vs 20 : PO iron FeSO4: 200mg TID	Hemoglobin Reticulocytes	End-point : 4 weeks + rHuEPO (all cases)
Auerbach 2004 ⁴²	RCT Not double- blinded	157 cancer patients with chemotherapy related anemia.	78: IV iron dextran Total dose infusion or 100 mg bolus; mean: 200 mg/week . Vs 79 PO iron ; FeSO4: 325 mg BID or no iron .	% of Cases transfused, Allergies	End-point: 6 weeks max. + rHuEPO (all cases)
Burns 1996 ⁶¹	RCT Not double- blinded	23 patients on TPN for different diseases (9 cancers)	11: IV iron dextran ; 10 mg / day . Vs 12 No iron.	Hemoglobin, Reticulocytes, Transferrin saturation Ferritin Infections	End-point: 1 week No rHuEPO
Charytan 2005 ¹²	RCT Not double- blinded	85 predialysis CRF patients	41: IV iron sucrose; 200 mg / week Vs 44 PO iron; FeSO4: 325 mg TID	Hemoglobin	End-point: 5 weeks + rHuEPO (all cases)

					We excluded the group with low ferritin (<100 ng/mL)
Fishbane 1995 ⁹	RCT Not double-blinded	52 CRF patients on hemodialysis	20: IV iron dextran; 100 mg twice weekly Vs 32: PO iron; FeSO4: 325 mg TID	Hematocrit	End-point: 4 weeks + rHuEPO (all cases)
Madi-Jebara 2004 ⁶²	RCT Double-blinded	61 patients post-Op CABG.	30: IV iron sucrose; 200 mg/d to reach the total iron deficit Vs 31 No iron.	Hemoglobin, Reticulocytes, Ferritin, % of Cases transfused	End-point: 4 weeks We excluded the group with rHuEPO
Major 1997 ¹³	RCT Not Double-blinded	14 healthy persons.	7: IV iron sucrose; 200 mg x 1 Vs 7: No iron	Reticulocytes, Ferritin.	End-point: 1 week. + rHuEPO (all cases)
Michael 2002 ²¹	RCT. Cross-over. Double-blinded	Total: 2534 cases	2514 iv iron gluconate; 125 mg x 1 Vs 2509 placebo	Hemodynamic reactions, Allergic reactions	Immediate.
Olijhoek 2001a ¹⁵	RCT Double-blinded	58 pre-operative patients for elective orthopedic surgery	29: IV iron saccharate; 200 mg/week x 2 Vs 29: PO iron; FeSO4: 200 mg/d	Hemoglobin, Ferritin, Hemodynamic reactions, Infections	End-point: 2 weeks. Group WITH rHuEPO
Olijhoek	RCT	52 pre-operative	25: IV iron saccharate;	Hemoglobin,	End-point:

2001b ¹⁵	Double-blinded	patients for elective orthopedic surgery	200mg/week x 2 Vs 27: PO iron; FeSO4: 200 mg/d	Ferritin, Hemodynamic reactions, Infections	2 weeks Group WITHOUT rHuEPO
Rohling 2000 ⁶³	RCT Not Double-blinded	12 pre-operative patients for elective surgery	6: IV iron sucrose; 200 mg twice weekly Vs 6: PO iron; FeSO4: 160 mg/d	Reticulocytes, Ferritin.	End-point: 3 weeks. + rHuEPO (all cases)
Schroder 2005 ⁴¹	RCT Not Double-blinded	46 patients with inflammatory bowel disease	22: IV iron sucrose; 7 mg/kg, than 200 mg/week x 5 Vs 24: PO iron; FeSO4: 100-200mg/d	Hemoglobin, Reticulocytes, Transferrin saturation, Ferritin	End-point: 6 weeks. No rHuEPO
Stoves 2001 ¹⁶	RCT Not double-blinded	44 pre-dialysis CRF patients	22: IV iron sucrose; 300 mg / month Vs 22: PO iron; FeSO4: 200 mg TID	Hemoglobin, Ferritin, Allergic reactions	End-point: 4 weeks. + rHuEPO (all cases) Raw data obtained from author.
Van Iperen 2000 ¹⁷	RCT Not double-blinded	24 ICU patients	12: IV iron saccharate; 20 mg/d x 14 days Vs No iron.	Hemoglobin, Transferrin saturation, Ferritin.	End-point: 3 weeks. We excluded the group with rHuEPO.

RCT: randomized controlled trial; CRF: chronic renal failure; IV: intravenous; rHuEPO: recombinant erythropoietin; PO: oral;

FIGURE 1: Funnel plot: Intravenous iron for Correction of anemia

Review: INTRAVENOUS IRON: SHORT TERM BENEFITS VS RISKS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-AN/
Comparison 01 Intravenous Iron for Correction of Anemia
Outcome 01 Reduction of anemia

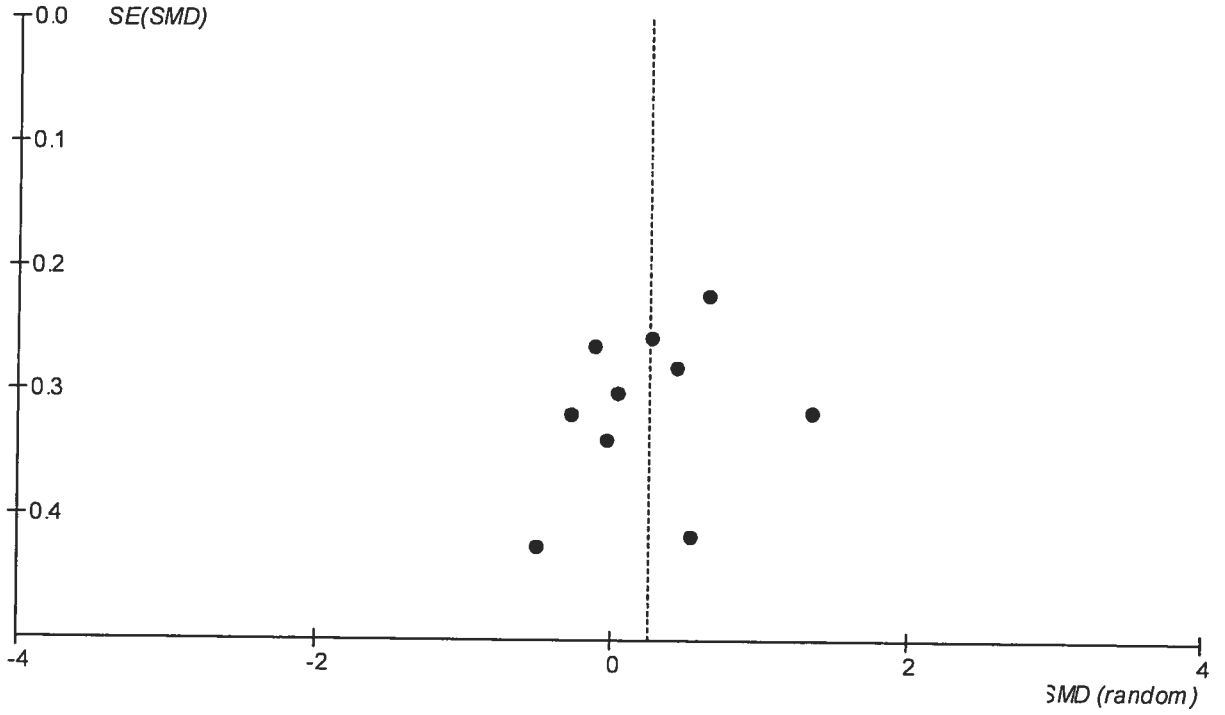


FIGURE 2: Funnel plot: Intravenous iron for Reticulocytes increase

Review: INTRAVENOUS IRON: SHORT TERM BENEFITS VS RISKS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS
Comparison: 02 Intravenous Iron for Reticulocytes Increase
Outcome: 01 Increase in Reticulocytes count

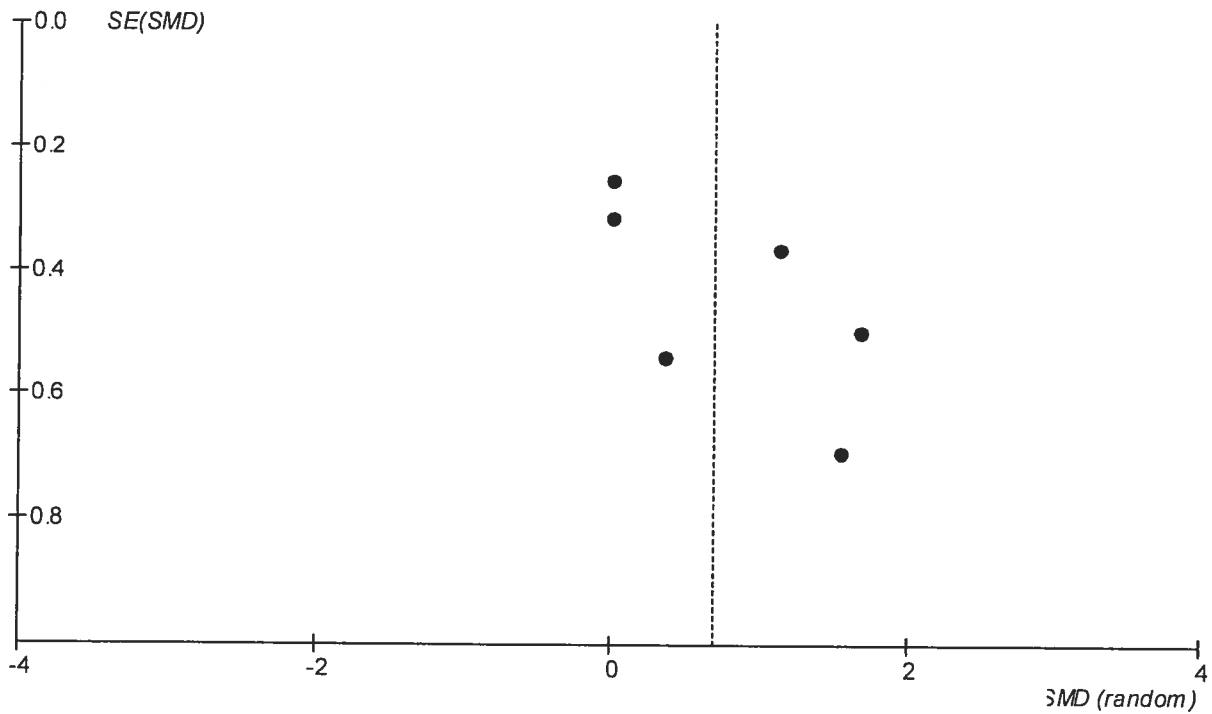


FIGURE 3: Funnel plot: Intravenous iron for Ferritin increase.

Review: INTRAVENOUS IRON: SHORT TERM BENEFITS VS RISKS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-AN/

Comparison: 04 Intravenous Iron for Ferritin Increase

Outcome: 01 Intravenous Iron for Ferritin Increase

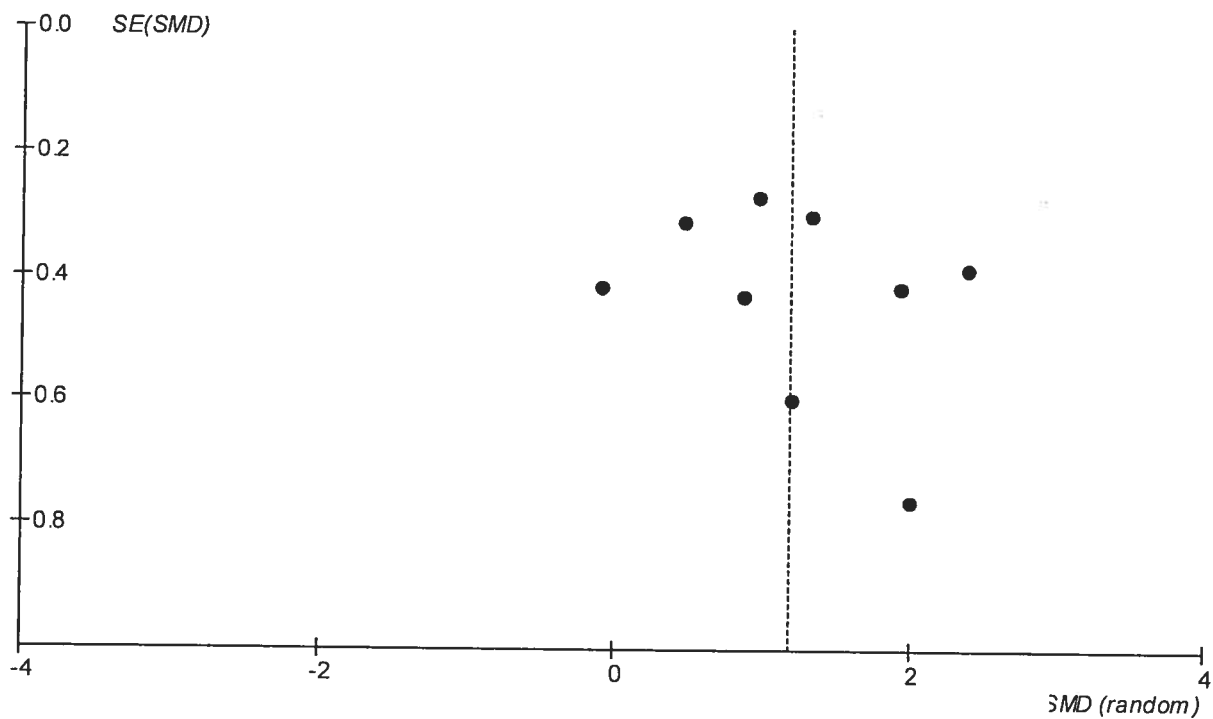


FIGURE 4: Intravenous Iron for Correction of anemia

Review INTRAVENOUS IRON: SHORT TERM BENEFITS VS RISKS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
 Comparisor 01 Intravenous Iron for Correction of Anemia
 Outcome 01 Reduction of anemia

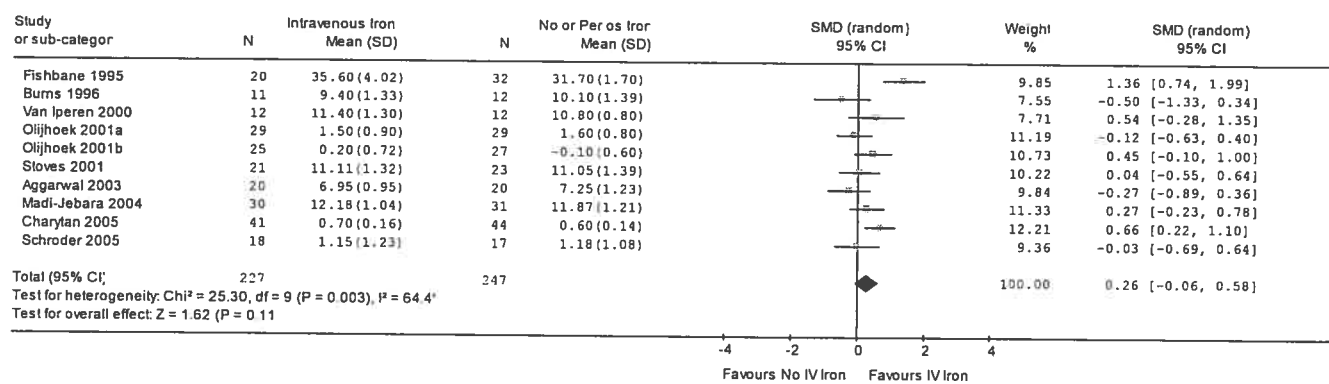


FIGURE 5: Anemia Sensitivity Analysis: Dextran vs Non Dextran.

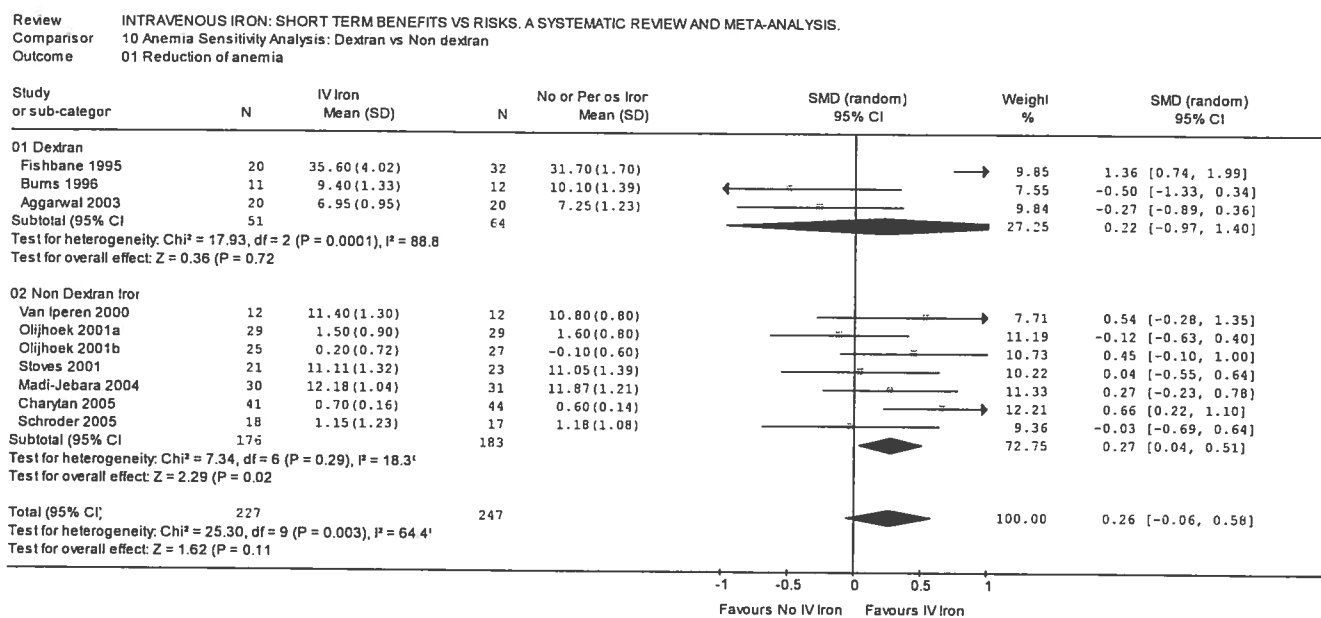


FIGURE 6: Anemia sensitivity Analysis: Oral iron vs No iron.

Review INTRAVENOUS IRON: SHORT TERM BENEFITS VS RISKS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
 Comparisor 11 Anemia Sensitivity Analysis: Per Os vs No Iron
 Outcome 01 Reduction of Anemia

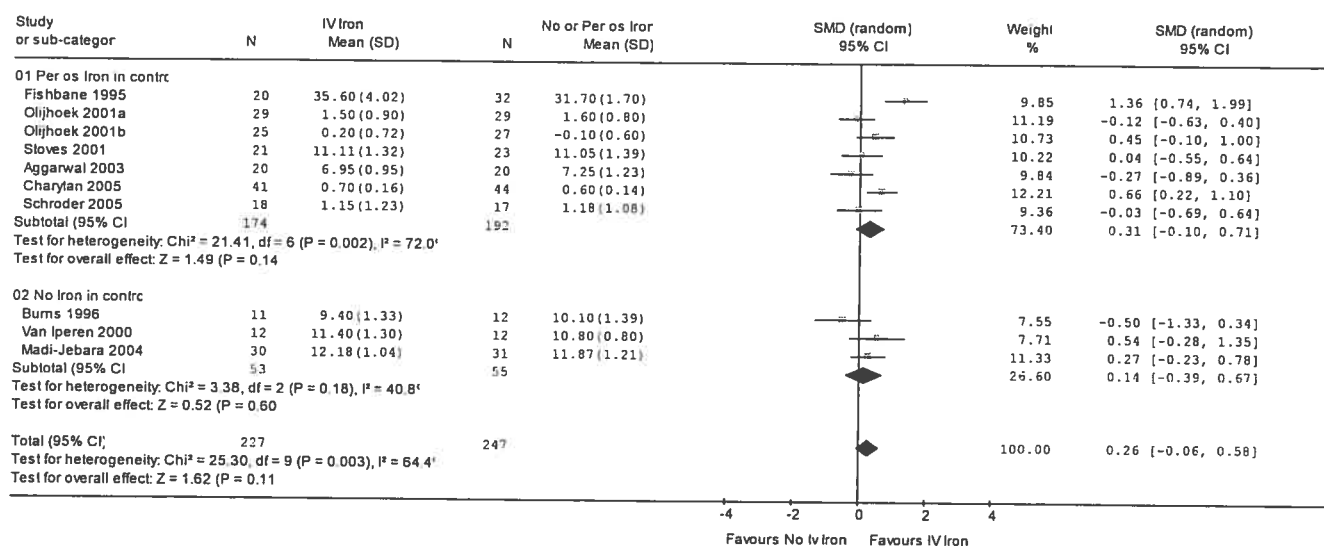


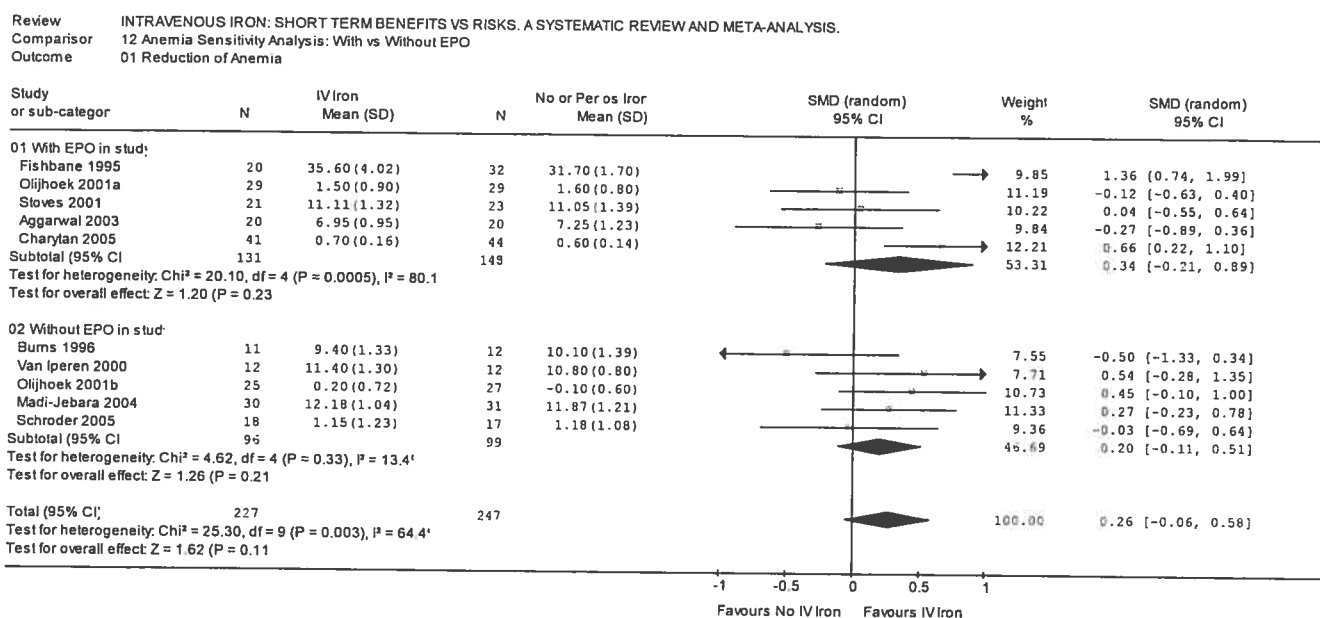
FIGURE 7: Anemia sensitivity Analysis: With vs without rHuEPO.


FIGURE 8: Intravenous iron for Reticulocytes increase.

Review INTRAVENOUS IRON: SHORT TERM BENEFITS VS RISKS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
 Comparison 02 Intravenous Iron for Reticulocytes Increase
 Outcome 01 Increase in Reticulocytes count

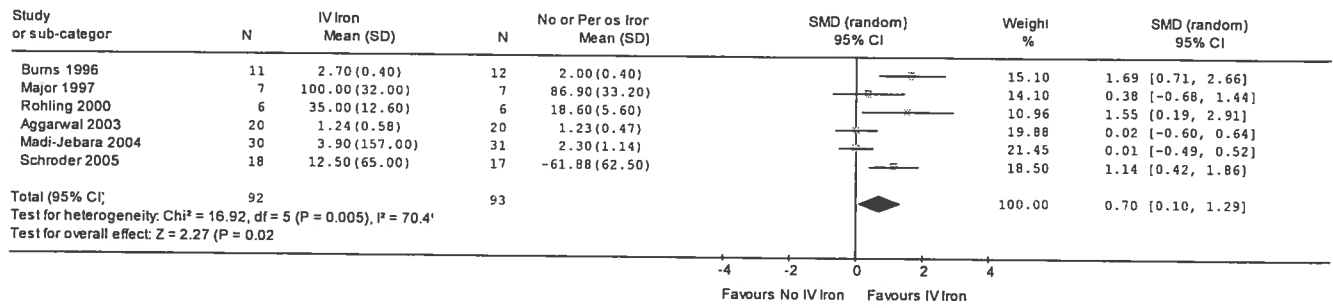


FIGURE 9: Intravenous Iron for Correction of Transferrin Saturation.

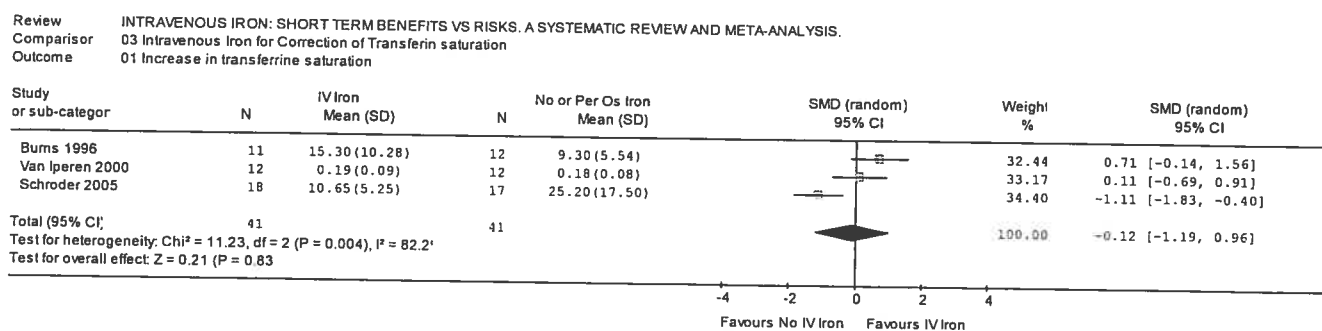
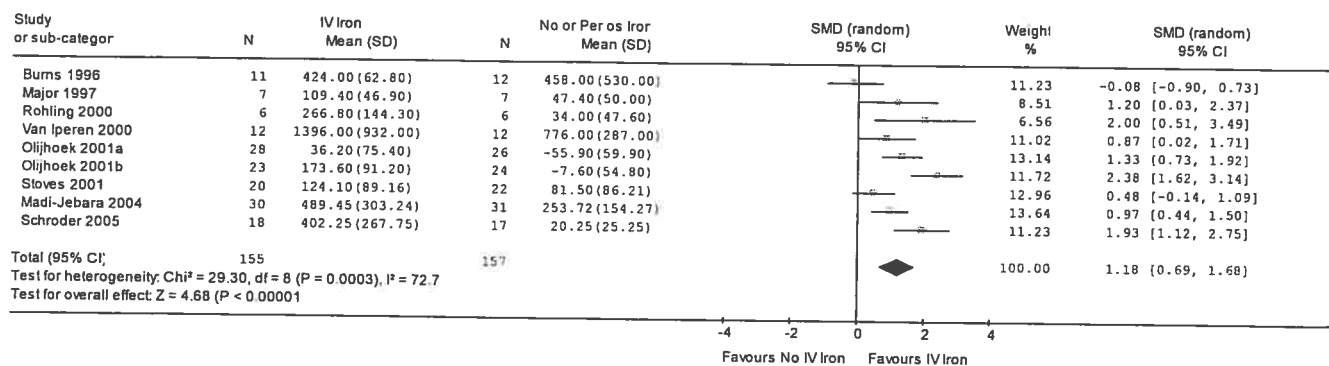


FIGURE 10: Intravenous Iron for Ferritin increase.

Review INTRAVENOUS IRON: SHORT TERM BENEFITS VS RISKS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
 Comparisor 04 Intravenous Iron for Ferritin Increase
 Outcome 01 Intravenous Iron for Ferritin Increase



3. RÉFÉRENCES

1. Hébert PC WG, Blajchman MA et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *New England Journal of Medicine*. 1999;340:409-417.
2. Gélinas S GM. Risques de transmission des infections virales par la transfusion attribuables à la période muette. Estimés applicables à la réserve de sang du Québec. *Hémo-Québec*. 2002;Octobre 2002.
3. Blumberg N. Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. *American Journal of Medicine*. 1996;9:299-308.
4. Goodnough LT. Transfusion Medicine. *New England Journal of Medicine*. 1999;340:438-447.
5. Vamvakas E. Evidence-Based Practice of Transfusion Medicine. Bethesda; 2001.
6. Corwin HL GA, Pearl RG,. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2827-2835.
7. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 1999;27:2346-2350.
8. Darveau MN, É. Denault, AY. Williamson, DR. Albert, M. Bélisle, S. Lachaine, J. Erythropoietic response to two wpoetin alfa regimens in critically ill patients: A pilot study. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1587-1594.
9. Gillespie RS WF. Intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:662-666.
10. Jadad AR MR, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996;17:1-12.
11. Moher D PB, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwel P, Klassen TP. Does quality of reports of randomized trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *The Lancet*. 1998;352:609-613.
12. Irwig L TN, Gatsonis C et al. Guidelines for meta-analysis evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med*. 1994;120:667-676.
13. Chalmers TC SH, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. A Method for assessing the quality of a randomized control trial. *Controlled Clinical Trials*. 1981;2:31-49.
14. Moher D JA, Nichol G, Penman M, Tugwel P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: An annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled Clinical Trials*. 1995;16:62-73.
15. Moher D CD, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet*. 1999;354:1896-1900.
16. Besarab A AN, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, Zazra JJ, Anandian JV, Gupta A. Optimization od epoietin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:530-538.
17. Bolanos L CP, Falcon TG, Mouzo R, Varela JM. Continuous intravenous sodium ferric gluconate improves efficacy in the maintenance phase of EPOrHu administration in hemodialysys patients. *American Journal of Nephrology*. 2002;22:67-72.

18. Michael B CD, Folkert VW, Dahl NV, Warnock DG. Sodium ferric gluconate complex in haemodialysis patients: a prospective evaluation of long-term safety. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1576-1580.
19. Nissenson AR LR, Swan S, Seligman P, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose is safe and effective in hemodialysis patients: north american clinical trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999;33:471-482.
20. Norton JA, Peters ML, Wesley R, Maher MM, Brennan MF. Iron supplementation of total parenteral nutrition: a prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1983;7:457-461.
21. Schroder O MO, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, Reinshagen M, Schreiber S, Junge U, Schrott M, Stein J. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease - A randomized, controlled, open-label multicenter study. *American journal of Gastroenterology*. 2005;100:2503-2509.
22. Stoves J IH, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16:967-974.
23. Van Iperen CE GC, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJM, Van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*. 2000;28:2773-2778.
24. Dear KBG BC. An approach to assessing publication bias prior to performing a meta-analysis. *Stat Sci*. 1992;7:237-245.
25. Egger M DSG, Altman DG. *Systematic Reviews in health care*. London: BMJ Publishing Group; 2006.
26. Iyengar S GJ. Selection problems and the file drawer problem. *Stat Sci*. 1988:109-135.
27. Rosenthal R. The 'File-drawer' problem and tolerance for null results. *Psychol Bull*. 1979;86:638-641.
28. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *Jama*. 1995;273:408-412.
29. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet*. 1991;337:867-872.
30. Lacroix J, Litalien C. *Revue Systématique de la littérature et méta-analyse (Systematic review, Overview, Meta-analysis)*. 2004;Cours MSO 6026. *Épidémiologie Clinique*. Université de Montréal. .
31. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-188.
32. Van Houwelingen HC, Zwinderman KH, Stijnen T. A bivariate approach to meta-analysis. *Stat Med*. 1993;12:2273-2284.
33. Berkey CS, Hoaglin DC, Mosteller F, Colditz GA. A random-effects regression model for meta-analysis. *Stat Med*. 1995;14:395-411.
34. Berlin JA, Laird NM, Sacks HS, Chalmers TC. A comparison of statistical methods for combining event rates from clinical trials. *Stat Med*. 1989;8:141-151.
35. Altman D. *Practical Statistics for medical research*; 1991.

36. Mac Dougal IC TB, Thompson J, Tomson CRV, Baker LRI, Raine AEG. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney International*. 1996;50:1694-1699.
37. Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Stat Med*. 1991;10:1665-1677.
38. Lipsey M, Wilson D. *Practical Meta-analysis*. Chap.3. Selecting, computing, and coding the effect size statistic. Vol. 49: SAGE Publications; 2001.
39. White IR, Thomas J. Standardized mean differences in individually-randomized and cluster-randomized trials, with applications to meta-analysis. *Clin Trials*. 2005;2:141-151.
40. Jongerden IP, Rovers MM, Grypdonck MH, Bonten MJ. Open and closed endotracheal suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2007;35:260-270.
41. Sidhu S, Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, Grover A. A meta-analysis of trials comparing Cypher and Taxus stents in patients with obstructive coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61:720-726.
42. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition*. 2004;20:843-848.
43. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med*. 2007;146:116-127.
44. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med*. 2001;344:1594-1602.
45. Lipsey M, Wilson D. *Practical Meta-analysis*. Chap 8. Interpreting and using meta-analysis results. Vol. 49: SAGE Publications; 2001.
46. Burns DL, Mascioli EA, Bistrrian BR. Effect of iron-supplemented total parenteral nutrition in patients with iron deficiency anemia. *Nutrition*. 1996;12:411-415.
47. Olijhoek G MJ, Musto P, Nogarin L, Gassmann-Mayer C, Vercammen E, Hayes-Licitra SA. Role of oral versus IV iron supplementation in the erythropoietic response to rHuEPO: a randomized, placebo-controlled trial. *Transfusion*. 2001;41:957-963.
48. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol*. 2002;31:140-149.
49. Curtin F, Elbourne D, Altman DG. Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. II: Binary outcomes. *Stat Med*. 2002;21:2145-2159.
50. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:1301-1307.
51. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, et al. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18:59-63.
52. II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:S16-85.
53. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288:2827-2835.

54. Lichtin A. The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18:433-438.
55. Georgopoulos D, Matamis D, Routsis C, et al. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study [ISRCTN48523317]. *Crit Care*. 2005;9:R508-515.
56. Fishbane S FG, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *American Journal of Kidney Diseases*. 1995;26:41-46.
57. Lapointe M. Iron supplementation in the intensive care unit: when, how much, and by what route? *Crit Care*. 2004;8 Suppl 2:S37-41.
58. Aggarwal HK NN, Singh S, Singh M, Hernant, Kaushik G. Comparison of oral versus intravenous iron therapy in predialysis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin. *JAPI*. 2003;51:170-174.
59. Charytan C QW, Bailie GR. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Practice*. 2005;100:c55-c62.
60. Major A M-LF, Rohling R, Gautschi K, Brugnara C. The effect of intravenous iron on the reticulocyte response to recombinant human erythropoietin. *British Journal of Hematology*. 1997;98:292-294.
61. Nissenson AR, Lindsay RM, Swan S, Seligman P, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose is safe and effective in hemodialysis patients: North American Clinical Trial. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:471-482.
62. Olijhoek G MJ, Musto P, Nogarin L, Gassmann-Mayer C, Vercammen E, Hayes-Licitra SA. Role of oral versus IV iron supplementation in the erythropoietic response to rHuEPO: a randomized, placebo-controlled trial. *Transfusion* 2001;41:957-963.
63. Sengolge G, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Intravenous iron therapy: well-tolerated, yet not harmless. *Eur J Clin Invest*. 2005;35 Suppl 3:46-51.
64. Agarwal R, Warnock D. Issues related to iron replacement in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2002;22:479-487.
65. Faich G SJ. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: Safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999;33:464-470.
66. Van Wyck DB CG, Spinowitz BS, Adhikarta R, Gagnon S, Charytan C, Levin N. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000;36:88-97.
67. Bullen JJ, Leigh LC, Rogers HJ. The effect of iron compounds on the virulence of *Escherichia coli* for guinea-pigs. *Immunology*. 1968;15:581-588.
68. Gutteridge JM, Quinlan GJ, Evans TW. Transient iron overload with bleomycin detectable iron in the plasma of patients with adult respiratory distress syndrome. *Thorax*. 1994;49:707-710.
69. Patruta SI ER, Sunder-Plassmann G, Horl WH. Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998;9:655-663.
70. Rudd MJ GM, Chapman DE, Powell LW, Halliday JW. Clonal analysis of the effect of iron on human cytotoxic and proliferating T lymphocytes. *Immunol Cell Biol*. 1990;68:317-324.

71. Tovbin D MD, Vorobiov M, Chaimoviyz C, Meyerstein N. Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: role of inflammation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;40:1005-1012.
72. van der Kraaij AMM ML, van Eijk HG, Koster JF. Iron-load increases the susceptibility of rat hearts to oxygen reperfusion damage. *Circulation*. 1988;78:442-448.
73. Weiss G ME, Radacher G, Garimorth K, Neyer U, Mayer G. Effect of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin. *Kidney International*. 2003;64:572-578.
74. Caroline L RF, Kozin PJ. Elevated serum iron, low unbound transferrin and candidiasis in acute leukemia. *Blood*. 1969;34:441-451.
75. 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.
76. Parkkinen J vBL, Peltonen S, Gronhagen-Riska C, Rosenlof K Catalytically active iron and bacterial growth in serum of haemodialysis patients after i.v. iron-saccharate administration. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15:1827-1834.
77. Weinberg E. Iron withholding: A Defense against infection and neoplasia. *Physiological Reviews*. 1984;64:65-102.
78. Twomley KM, Rao SV, Becker RC. Proinflammatory, immunomodulating, and prothrombotic properties of anemia and red blood cell transfusions. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21:167-174.
79. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez AA, Solano VM, Molina J, Munoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2005;125:342-347.
80. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Munoz M, Izuel M, Martinez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion*. 2004;44:1447-1452.
81. Martin Espejo JL, Barbosa Martin F, Galeano Macias R, Soler Junco L. Corregir la anemia en predialisis con dos tipos de hierro intravenoso. Estudio comparativo entre el hierro gluconato (Ferrlecit) vs hierro sacarosa (Venofer). *Rev Soc Esp Enferm Nefrol*. 2004;7:16-21.
82. Al-Momen AK HS, Mitwalli AH, Al-Wakeel J, Al-Yamani MJMS, Abu-Aisha H, Said R. Intravenous iron saccharate in hemodialysis patients receiving r-HuEPO. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 1994;5:168-172.
83. Chandler G HJ, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: Establishing a safe dose. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001;38:988-991.
84. Kao H-H CK, Tsai CJ, Lee C-C Chang H-Y. Clinical characteristic of parenteral iron supplementation in hemodialysis patients receiving erythropoietin therapy. *Chang Gung Med J*. 2000;23:608-613.
85. Kooistra MP, Kersting S, Gosriwatana I, et al. Nontransferrin-bound iron in the plasma of haemodialysis patients after intravenous iron saccharate infusion. *Eur J Clin Invest*. 2002;32 Suppl 1:36-41.
86. Seligman PA DN, Strobos J, Kimko HC, Schleicher RB, Jones M, Ducharme MP. Single-dose pharmacokinetics of sodium ferric gluconate complex in iron-deficient subjects. *Pharmacotherapy*. 2004;24:574-583.

87. Sunder-Plassmann G HW. Safety of intravenous injection of iron saccharate in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11:1797-1802.
88. Swedberg B. A clinical investigation of an iron-poly (sorbitol-gluconic acid) complex, Ferastral, for the treatment of iron deficiency anaemia. *Scand J Haematol*. 1977;Suppl. 32:260-268.
89. Weisbach V, Skoda P, Rippel R, et al. Oral or intravenous iron as an adjuvant to autologous blood donation in elective surgery: a randomized, controlled study. *Transfusion*. 1999;39:465-472.
90. Charytan C, Schwenk MH, Al-Saloum MM, Spinowitz BS. Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products. *Nephron Clin Pract*. 2004;96:c63-66.
91. Silva J AS, Ventura H, Santos JPL, Colaço S, Oliveira C, Ponce P. Iron supplementation in haemodialysis - practical clinical guidelines. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1998;13:2572-2577.
92. Rohling RG ZA, Breymann C. Intravenous versus oral iron supplementation for preoperative stimulation of hemoglobin synthesis using recombinant human erythropoietin. *Journal of Hematother Stem Cell Res*. 2000;9:497-500.
93. Burns DL-J, S. N., Mascioli EA, G. S., Bistran BR, P. E., et al. Effect of Postoperative intravenous iron-supplemented total parenteral nutrition used alone or in patients combination with iron deficiency low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *NutritionJ Cardiothorac Vasc Anesth*. 19962004;1218:411-559-463.
94. Schroder O, Mickisch O, Seidler U, et al. Intravenous iron sucrose Role of oral versus oral IV iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease--the erythropoietic response to rHuEPO: a randomized, placebo-controlled, open-label, multicenter study trial. *Am J GastroenterolTransfusion*. 20052001;10041:2503-9957-2563.
95. Fudin R JJ, Shostak A. Correction of uremic iron deficiency in hemodialysed patients: A prospective study. *Nephron*. 1998;79:299-305.
96. 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.
97. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CR, Baker LR, Raine AE. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int*. 1996;50:1694-1699.
98. Park L UT, Tierney M, Nadler S. Effect of an intravenous iron dextran regimen on iron stores, hemoglobin, and erythropoietin requirements in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;31:835-840.
99. Silverberg DS BM, Agbaria Z, Schwartz D, Zubkov A, Yachnin T, Iaina A. Intravenous iron for the treatment of predialysis anemia. *Kidney International*. 1999;55:S79-S85.
100. Taylor JE PN, Porter C, Morgan AG. Regular low-dose intravenous iron therapy improves response to erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11:1079-1083.

101. Schaefer RM SL. Management of iron substitution during r-HuEPO therapy in chronic renal failure patients. *Erythropoiesis: New dimensions in the treatment of anemia.* 1992;3:71-75.
102. Sunder-Plassmann G HW. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1995;10:2070-2076.
103. Sunder-Plassmann G HW. Safety aspects of parenteral iron in patients with end-stage renal disease. *Drug Safety.* 1997;17:241-250.
104. Hoigné R BC, Kunzi UP, Brunner F. Parenterale Eisentherapie: Probleme und mögliche Lösungen. *Schweiz Med Wochenschr.* 1998;128:528-535.
105. Bullen JJ, Spalding PB, Ward CG, Rogers HJ. The role of Eh, pH and iron in the bactericidal power of human plasma. *FEMS Microbiol Lett.* 1992;73:47-52.
106. Esposito BP BW, Slotki I, Cabantchik ZI. Labile iron in parenteral iron formulations and its potential for generating plasma nontransferrin-bound iron in dialysis patients. *European Journal of Clinical Investigation.* 2002;32:42-49.

4. ANNEXES

ANNEXE 1 : PHASE I : ' CHECK-LIST INITIAL'

FER INTRA VEINEUX : REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE
Dr É Notebaert et coll.

Phase 1 – CHECK-LIST INITIAL

AUTEUR PRINCIPAL :

TITRE :

REVUE :

ANNÉE :

RÉVISEUR :

DATE DE RÉVISION :

QUESTION DE BASE :

Le fer i.v. par rapport au fer po ou à l'absence de traitement est-il bénéfique ou présente t'il des risques accrus ?

- Études humaines seules
- Points d'aboutissements maximum de 60 jours
- Étude prospective avec groupe contrôle
- Préciser si ERC

OBJET :

- Évaluation du fer iv vs fer oral
- Évaluation du fer iv vs absence de traitement martial
- Comparaison de différents types de fer iv : dextran / sucrose / gluconate / saccharate / polymaltose (Entourer les produits)
- Comparaison de différentes doses de fer iv

POINTS D'ABOUTISSEMENTS :

- ↑ Hémoglobine / Hématocrite
- ↑ Réticulocytes
- ↑ % Saturation transferrine
- ↓ Transfusions
- ↓ Dose de rHuEPO
- ↑ Réactions allergiques
- ↑ Réactions hémodynamiques
- ↑ Infections
- Autres : (préciser)

COMMENTAIRES :

ANNEXE 2 : PHASE II : ' EVALUATION TOOL '

INTRAVENOUS IRON SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Dr E Notebaert ; Dr Martin Albert; Dr Jean-Marc Chauny; Dr Simon Fortier; M David Williamson
Cite de la Sante de Laval / Hopital du Sacre-Coeur de Montreal

Phase 2 – EVALUATION TOOL

AUTHOR: _____
TITLE: _____
JOURNAL: _____
YEAR: _____
REVIEWER : _____
NUMBER OF STUDY: _____

Indicate Y (yes) or N (no).

PART I: METHODOLOGY.

1. Is the study described as a randomized controlled trial ? Y - N
2. If yes, is the method of randomization described and appropriate ? Y - N
3. If not randomized, is the study prospective with a control group ? Y - N
4. Is the study described as double blind ? Y - N
5. If yes, is the method of double-blinding described and appropriate ? Y - N
6. Is there a description of withdrawals and drop-outs ? Y - N
7. Are the objectives of the study precisely defined ? Y - N
8. Are the outcome measures clearly defined ? Y - N
9. Is there a clear description of the inclusion and exclusion criteria ? Y - N
10. Are the treatment and control group comparable at entry ? Y - N
11. Is the sample size justified ? (e.g. power calculation) Y - N
12. Is there a clear description of the co-interventions ? (e.g. other medications given) Y - N
13. Are all care programs, other than the trial options, identical ? Y - N
14. Is the method used to assess adverse effects described ? Y - N
15. Are the raw data available ? Y - N
16. Are the methods of statistical analysis described ? Y - N
17. Have the data been published (not just in an abstract form) ? Y - N
18. Is the source of financial support described ? Y - N
19. Is there a description of investigators and assessors, with possible conflicts of interests ? Y - N

PART II: POPULATIONS AND PRODUCTS STUDIED.

20. Adult population, excluding studies with pregnant women? Y - N
21. Intensive care population ? Y - N
22. Any other sick population (e.g.: CRF-ARF-dialysis; hematology patients; Pts on TPN; etc...) ? Y - N
23. Healthy population (e.g. pre/post op elective surgery patients: orthopaedic problems, etc...) ? Y - N

Group 3									
Group 4									

38. Allergic reactions

	n	%	C.I.	note
Group 1				
Group 2				
Group 3				
Group 4				

39. Hemodynamic reactions

	n	%	C.I.	note
Group 1				
Group 2				
Group 3				
Group 4				

40. Infections

	n	%	C.I.	note
Group 1				
Group 2				
Group 3				
Group 4				

41. Acute respiratory distress Syndrome.

	n	%	C.I.	note
Group 1				
Group 2				
Group 3				
Group 4				

ANNEXE 3: TABLEAU RÉSUMÉ DES 446 ARTICLES IDENTIFIÉS LORS DE LA REVUE SYSTÉMATIQUE

Numéro de l'article	Auteur et Date	G A R D É	Revue gén. ou systématique	Pédiatrie Grossesse	Pas ERC	Points about. Supér. à 2 mois	RMN Ou SCAN	Autres raisons
TOTAL 446 articles								
11.12	Aarup 2006							EPO
4.18	Agarwal 2002		x					
11.21	Agarwal 2006							Physiol.
EN	Aggarwal 2003	x						
11.59	Aggarwal 2005							EPO / Tx androgénique
11.5	Ahmad 2006		x					
2.1	Ahsan 1996				x			
2.2	Akcicek 1997							Dose
11.64	Al 2005			x				
1.76	Albitar 1995					x		
3.29	Alfrey 1992							Physiol.
2.3	Allen 2000				x			
11.2	Allen 2006			x				
EN	Al Momen 1994							
2.4	AlMomen 1996			x				
11.47	Anbu 2005			x				
6.4	Alvo 2002				x			
3.40	Anonymous Med letter 1965		x					
1.95	Anonymous Nut. Review 1969		x					
1.96	Anonymous Nut. Review 1972		x					
3.37	Anonymous Med letter 1977		x					
3.33	Anonymous Nut Reviews 1982		x					
3.13	Anonymous Treatment Update 2001		x					
11.143	Arndt 2005							EPO

2.5	Aronoff 2004							dose
11.104	Asanuma 2005							EPO
11.24	Attallah 2006							Vit C
5.1	Aurbach 2004	x						
13.8	Bailie 2000		x					
2.6	Bailie 2005 NDT 20(7)					x		
11.112	Bailie 2005 NDT 20							x
11.119	Bailie 2005 PDI							x
11.118	Balzola 2005							x
11.68	Bamgbola 2005			x				
11.11	Baradaran 2006							x
1.108	Baron 1996							Don autologue
1.31	Barrett 1994							Physiol
2.7	Barton 2000					x		
1.37	Bashiri 2003		x					
1.109	Baudoux 1996							Don autologue
1.17	Bayoumeu 2002			x				
1.38	Beck 1991			x				
11.106	Berns 2005							EPO
11.16	Berns 2006							EPO
1.55	Besarab 1992							Pharmac et \$
1.56	Besarab 1999			x				
1.57	Besarab 2000							Doses
11.30	Besarab 2005		x					
2.9	Bhandari 1997					x		
1.87	Bhandari 1998Dec							CHr
2.10	Bhandari 1998							\$
4.2	Bistran 1999		x					
11.103	Blade 2005							x
1.104	Bjerner 2001						RMN	
2.11	Bolanos 2002							Dose
3.4	Bonkovsky 2003							x
1.71	Bonnar 1969			x				
4.11	Bordo 1969		x					
2.12	Boucas 1950			x				
2.13	Bozhinova 2004			x				
3.34	Bregman 1980							Physiol.
11.90	Bren 2005							EPO
4.17	Brewster 2004							x
11.116	Brewster 2005					x		
2.14	Breyman 1996			x				
2.15	Breyman 2000			x				
2.16	Breyman 2001			x				
1.24	Brodanova 1971							ROH - FER

11.15	Bruchfeld 2006								x
ÉN	Burns 1996	x							
7.7	Burns 1999		x						
11.9	Byrd 2006								x
3.31	Campbell 1991		x						
13.3	Cancado 2005					x			
2.17	Canziani 2001								Doses
1.42	Carretti 1999			x					
1.107	Cavdar 2003								Physiologie
4.15	Cavill 2003		x						
2.18	Chan 1971			x					
11.57	Chan 2005 N								VitC
11.135	Chan 2005 CN					x			
5.6	Chandler 2001								doses
2.19	Chang 2002						x		EPO
1.11	Charytan 2001					x			
ÉN	Charytan 2004					x			
11.109	Charytan 2005	x							
1.13	Chen 2003								Vit C
1.30	Chenoweth 1968		x						
2.21	Chertow 2004					x			
11.45	Chertow 2006		x						
1.44	Clement 1999								Scan
11.134	Cook 2005								x
3.10	Coyne 2002		x						
ÉN	Coyne 2003					x			
2.61	Coyne 2004					x			
1.33	Crepaldi 2002		x						
6.1	Cuenca-Espierrez 2004					x			
11.107	Cuenca 2005					x			
2.22	Cuero 1998					x			
9.2	Cuervo 2001			x					
4.12	Cusaro 1987		x						
2.23	Dahdah 2000								Doses
1.102	Daldrup 1995								RMN
13.1	Damiani 2001								2 types de fe iv
11.48	Danese 2005								x
11.39	Daniel 2006								x
2.24	Darveau 2004		x						
1.18	Danielson 1996								PCinétique
2.25	Dede 2005			x					
1.63	Deicher 2002		x						
1.84	DeSchoemaker e 1998								EPO
13.5	DeSilva 2005								Fer po
11.3	DeSilva 2006								x
3.15	Deugnier 2001								x
2.26	DeVita 2003					x			
2.27	Dittrich 2002					x			

11.120	Donato 2005			x				
2.28	Duclos 1991				x			
2.29	Early 2004							Restless leg syndrome
11.111	Early 2005 SM 6(4)							RLSynd
11.85	Early 2005 SM 6(5)			x				
8.5	Eckardt 2001		x					
5.4	Edwards 2003		x					
11.35	ElNahas 2005		x					
4.5	Elin 1976							x
11.79	Erichsen 2005							MIIntest
11.138	Eschbach 2005		x					
13.7	Esposito 2002							Psysiologie
1.106	Evers 1977							IM
EN	Faich 1999		x					
7.10	Farthing 1989		x					
2.30	Feldman 2004					x		
4.14	Fernandez-Gallego 2000					x		
4.13	Fernandez-Gallego 2002					x		
3.1	Fernandez-Gallego 2004					x		
2.31	Fesiuk 2003					x		
EN	Fishbane 1995	x						
2.32	Fishbane 1996					x		
1.67	Fishbane 1999Mar		x					
3.21	Fishbane 1999 Oct		x					
1.78	Fishbane 1999Nov		x					
1.12	Fishbane 2001mai					x		
4.16	Fishbane 2001 Mai-juin		x					
1.64	Fishbane 2001 Dec							CHR 6mois
4.1	Fishbane 2003		x					
11.42	Fishbane 2005		x					
11.8	Fishbane 2006		x					
3.30	Flemming 1992							Physiol.
11.55	Foley 2005							x
2.33	Folkert 2003 NNJ		x					
2.34	Folkert 2003 AJKD					x		
3.12	Forceville 2002		x					
12.4	Ford abstract 3761 (2003)					x		abstract

11.92	Foroughi 2005						x
3.16	Foster 2001						Physiol.
11.58	Franchini 2005						x
1.91	Fudin 1998				x		
11.88	Fulda 2005						Rest L Syndr
4.4	Galley 1996						Vit C
2.35	Garcia-Erce 2005				x		
13.6	Gashé 1994						x
2.36	Gashe 1997						Fer iv +/-EPO
2.37	Gashe 1999						Fer iv +/-EPO
2.38	Gashe 2001				x		
11.123	Gehi 2005						Ins card
3.9	Gera 2002				x		
2.39	Gillespie 2004			x			
11.132	Glaspay 2005						EPO
11.70	Gombotz 2005	x					
1.54	Goodnough 1994						Don autologue
2.40	Gravier 1999			x			
11.77	Greenbaum 2005			x			
3.20	Gupta 2000 KI	x					x
5.7	Gupta 2000 JLCMed						
11.145	Haiden 2005			x			
8.2	Hallberg 2002	x					
1.48	Hamm 1994						RMN
2.41	Hamstra 1980				x		
11.7	Hannula 2006						EPO
11.46	Harding 2006						x
2.42	Harmankaya 2002				x		
2.43	Hebert 1998				x		
12.3	Henry abstract 3696 (2004)						abstract
12.5	Henry 2001				x		abstract
11.137	Henry 2005	x					
3.17	Herrera 2001						x
11.115	Herskko 2005						x
11.50	Heuser 2006						EPO
1.20	Higgs 1973						Candidiase
11.113	Himmelfarb 2005						x
11.134	Hodkova 2005						x
2.44	Hoehn 2002				x		
11.96	Hoggl 2005						Rest L Synd
2.45	Hoigne 1998				x		Fer iv et im
11.18	Hollands 2006	x					
2.46	Hood 2000				x		
1.61	Howland 1996						Desferoxamine
2.7	Huang 2003						Physiol.
1.32	Hudson 2001	x					
11.74	Hulin 2005			x			

3.45	Human 1980		x				
11.117	Iaina 2005						Ins card
1.90	Ifudu 1998		x				
11.61	Imam 2005			x			
11.14	Iyengar 2005						EPO
11.65	Izuel-Rami 2005		x				
11.75	Jansen 2005			x			
2.47	Javier 2002						dose
1.89	Johnson 2001 NDT					x	
2.48	Johnson 2001 PDInt					x	
249	Jones 1998						%GR hypochromes
11.62	Jones-Burton 2005						EPO
11.108	Kahraman 2005						EPO
1.25	Kao 2000						Dose
2.50	Kaltwasser 2001						QAL
11.84	Karhausen 2005						Ins card
11.40	Karkouti 2006						EPO
1.111	Kasper 1998						Don autologue
11.27	Katodritou 2006						x
1.49	Kehagias 2001						RMN
11.43	Keven 2005						VitC
2.52	Kirschbaum 2002				x		
1.69	Kletzmayr 1999						Carnitine
1.77	Kletzmayr 2002 NDT		x				
7.3	Kletzmayr 2002 NDT Supp		x				
1.101	Kolacinski 2003						ROH
1.62	Konigsson 2002						Animal
EN	Kooistra 2002						Vitesse admin
2.53	Kosh 2001						Dose
1.114	Kosh 2003		x				
1.27	Kotaki 1997		x				
11.28	Koutroubakis 2006						EPO
11.110	Krafft 2005						EPO
2.54	Kumar 2005			x			
7.9	Kumpf 1996		x				
1.92	Kurihara 2000		x				
6.5	Kurihara 2002						EPO

7.5	Kurtzman 1999		x					
11.63	Kuzminskis 2005							x
11.52	Labonia 2005							x
11.99	Lalle 2005							EPO
1.1	Laniado 1997 Jul						RMN	
1.105	Laniado 1997 Dec						RMN	
2.55	Lapointe 2004		x					
1.8	Larson 2003						x	
1.97	Lauterbach 1995			x				
11.100	Lavey 2005							x
8.4	Lieu 2001		x					
2.57	Lin 2001				x			
3.23	Linn 1998							x
11.51	Littlewood 2005							EPO
11.1	Lochs 2006							x
2.58	Low 1997							Physiologie
11.6	Ludwig 2006		x					
EN	MacDougal 1996							Pas de données brutes à 8 sem.
1.82	MacDougal 1988		x					
1.66	MacDougal 1999		x					
1.79	MacDougal 2000		x					
11.95	MacDougal 2005				x			
EN	Madi-Jebara 2004	x						
1.21	Major 1997	x						
11.89	Malovrh 2005							EPO
11.66	Manolis 2005							EPO et ins card
1.39	Marelli 1999							Écho
1.9	Marelli 2000							Sonazoid
5.2	Martin-Espejo 2004							2 Diff fer iv
1.72	Martini 1994			x				
3.19	Masini 2000							x
2.59	Maslovsky 2005				x			
2.60	McCarthy 2000				x			
11.130	McCullough 2005		x					
11.98	McDevit 2005							EPO
11.4	McMahon 2006							x
11.101	Mealy 2005							x

1.7	Mergo 1996						x	
11.44	Messa 2006							EPO
1.29	Messer 1974			x				
1.51	Meyer 1996			x				
3.24	Meyers 1996							x
ÉN	Michael 2002	x						
ÉN	Michael 2004				x			
2.62	Michelis 2005							Physiol.
2.63	Mimic-Oka 2005							Physiol.
11.49	Mircescu 2006				x			
11.31	Mishra 2005							x
11.124	Mix 2005							EPO
11.34	Moist 2006							EPO
1.93	Montz 1972							X
11.126	Moreno 2005							x
2.64	Morgan 1972	x						
2.65	Mukhametdino va 1973	x						
12.2	Mulay 2003				x			abstract
1.60	Mundow 1971			x				
13.4	Munoz 2006							Don autologue
11.114	Nagai 2005							x
11.53	Napolitano 2005	x						
11.23	Nasri 2006 JAR							x
11.26	Nasri 2006 JMS							x
1.35	Neuvonen 1974							Pharmaco
11.32	Neves 2006							x
1.15	Nissenson 1997	x						
ÉN	Nissenson 1999				x			
4.7	Norton 1983							Refusé Lors de Phase 2
1.10	OBrien 1999			x				
2.66	Ogi 2004							Vit C
1.112	Olijhoek 2001	x						
1.4	Olson 1972							Phlebo.
1.5	Olson 1972							Phlebo.
11.71	Ondo 2005 NC							Rest leg synd
11.93	Ondo 2005 CN&NR							Restless leg synd
3.18	Oppenheimer 2001							x
11.56	Ozedmir 2005							x
1.46	Panting 1999						RMN	
2.67	Park 1998				x			
1.81	Parkinen 2000							Physiologie
1.43	Pasquet 1999							Écho

3.22	Patruta 1999		x					
2.68	Pedrazolli 1988							x
5.5	Perewusnyk 2002			x				
11.83	Pericole 2005							x
1.88	Petrarulo 2000							VitC
1.99	Polak 2001			x				
2.69	Prakash 2005							Physiol.
11.97	Provenzano 2005							EPO
11.136	Rabindranath 2005		x					
3.28	Rabinoff 1994							x
11.33	Raymond 2006							EPO
3.2	Reddy 2004							Physiol.
3.39	Refshauge 1969		x					
11.20	Regidor 2006							EPO
2.71	Reis 2005				x			Physiol.
3.32	Reizenstein 1990		x					
2.72	Reynoso-Gomez 2002				x			
6.3	Riedel 2004					x		
11.105	Rigolin 2005							EPO
11.131	Rizzo 2005		x					
11.81	Roberts 2005		x					
1.16	Roe 1996							Doses
11.54	Roe 2005							Physiol.
1.45	Rohling 2000	x						
1.58	Roob 2000							Vit E
1.100	Rosman 1979							Candidiase
1.47	Runge 2000						x	
1.34	Russell 2002							EPO
1.6	Rydland 2003						RMN	
2.73	Saltissi 1998							EPO
11.87	Saudan 2005							x
11.37	Schaller 2005							x
11.127	Schalte 2005							EPO
8.1	Scharte 2003		x					
ÉN	Sheashaa 2005					x		
2.74	Schindler 1994							Don autologue
11.82	Schmidt 2005							CHr
2.75	Schroder 2004				x			
ÉN	Schroder 2005	x						
3.26	Schumann 1996		x					
11.13	Schwartzenberg 2006							EPO
ÉN	Seligman 2004							Phatmacocinét.
13.2	Sengolge 2005		x					
3.25	Sempos 1996							x

2.76	Sepandj 1996				x		
11.121	Sexton 2005						x
1.103	Shamsi 1998					RMN	
2.77	Sheashaa 2005						2 fers iv
1.80	Schaefer 1998	x					
1.74	Schwab 1973	x					
11.133	Shi 2005						VitC
11.67	Siddiqui 2005						Restless leg syndrome
EN	Silva 1998						Etude ferritine
1.93	Silverberg 1996 Neph					x	
2.78	Silverberg 1996 AJKD				x		
1.70	Silveberg 1999	x					
2.80	Silverberg 2000				x		
1.53	Silverberg 2001						Endpoint : fct card et rénale
1.75	Silverberg 2003 NDT						Endpoint : ins card.
2.81	Silverberg 2003 IMAJ				x		
11.60	Silverberg 2005						Ins card et EPO
1.19	Simon 1985						Hémoxidérose
1.36	Singh 1998		x				
1.59	Singh 2002	x					
1.113	Sinitsyn 1995					RMN	
2.83	Sloand 2004						Syindr jambes s repos
1.3	Slomkowski 1983	x					
11.141	Smith 2005						x
1.22	Sood 1979		x				
3.38	Soots 1970	x					
3.27	Stal 1995						x
12.1	Stark abst 3507 (2002)						dose
11.22	Stevens 2005	x					
2.85	Stewart 1976				x		
2.86	Stoves 2001	x					
1.14	St Peter 1996						Push vs drip
11.76	StPeter 2005	x					
11.69	Streeter 2005						Ins card
1.28	Strickland 1977					x	
3.14	Summers 2001						x
1.41	Sunderman 1971						Animal
1.86	Sunder Plassman 1996						Physiologie
2.88	Sunder-Plassmann					x	

	1995						
7.8	Sunder-Plassman 1997		x				
7.4	Sunder-Plassman 1999		x				
EN	Swedberg 1977						IM
11.73	Takeda 2005						x
2.90	Tarng 1997				x		
1.85	Tarng 1998						Vit C
1.65	Tarng 1999 KI						Vit C
4.10	Tarng 1999 KI suppl		x				
1.83	Tarng 2001		x				
2.5	Taskapan 2003						x
2.92	Taylor 1996						doses
1.50	Taylor 1999					RMN	
4.3	Teehan 2004				x		
1.98	Tenbroch 1999			x			
2.93	Tessitore 2001				x		
11.10	Thomas 2006		x				
2.94	Tiranathanagul 2004						Physiol.
1.2	Tombach 2002					RMN	
EN	Tovbin 2002						Physiologie
11.102	Trenkwalder 2005						RestLSynd
11.140	Trzonkowsky 2005						EPO
2.95	Uchida 1996						x
2.96	VanIperen 2000	x					
11.78	Vanstraelen 2005						Stem cell transpl.
1.110	VanWyck 2000		x				
2.97	VanWyck 2004		x				
11.36	VanWyck 2005						Pas de données brutes.
11.94	Vaupel 2005						EPO
11.19	Vijverman 2006						x
1.40	Vogl 2003					x	
2.98	VonHartzsch 1976						x
1.68	Vychytil 1999				x		
1.73	Vydyborets 2002		x				
2.99	Wali 2002						Fer im
11.25	Warady 2002			x			
11.86	Warady 2005			x			
EN	Weisbach 1999						Autologue

1.23	Weishaupt 1999						x	
11.29	Wells 2006							x
11.72	Wexler 2005							Ins card
11.41	Windhofer 2006							x
3.36	Wise 1977							x
11.91	Wood 2005			x				
3.3	Zacharski 2003							x
1.52	Zimmerman 1995			x				
4.8	Zager 2004							Animal
11.38	Zheng 2006							Physiol.
2.100	Zyl-Smit 1999					x		

**ANNEXE 4 : LISTE DES AUTEURS ET COMPAGNIES
PHARMACEUTIQUES AUXQUELS NOUS AVONS ÉCRIT AFIN
D'OBTENIR DES PRÉCISIONS À PROPOS DES ÉTUDES PUBLIÉES
OU EN COURS DE RÉALISATION :**

1. AUTEURS :

Aggarwal H.K.

Department of Medicine and Nephrology. Rohtak.

Al-Momen Abdul-Kareem

King Khalid University Hospital. Kingdom of Saudi Arabia

Anuradha Singh

Old Rajinder Nagar. India

Aurbach Michael

Franklin Square Hospital Center. Baltimore

Bailie George R.

Albany College of Pharmacy. Albany

Bayoumeu Françoise

Départements d'anesthésiologie et de soins intensifs. Nancy

Beckie Michael

Thomas Jefferson University. Philadelphie

Besarab Anatole

Division of Nephrology. University of West Virginia. Morgantown

Bhandari Sunil

Department of Physiology, University of Leeds

Bolanõs Luis

Hospital General Juan Cardona. Hospital Arquitecto Marcide. Espagne

Bullen John

Department of Surgery. University of Miami School of Medicine. Miami

Burns David L.

Nutrition Support Services. Deaconess Hospital. Harvard School. Boston

Chandler Georgina

Renal Unit. King's College Hospital. London

Chang C.H.

Division of Nephrology. Shin-Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital. Taipei

Charytan Chaim

Division of Nephrology. New York Hospital Medical Center of Queens. Flushing N.Y.

Coyne Daniel W.
Washington University School of Medicine. St-Louis

Cuenca J
Department of Orthopedic and Trauma Surgery. Zaragoza. Spain

Dahdah Khalil.
Departments of Medicine and Health Evaluation Sciences. University of Virginia Health System.
Charlottesville

Damiani D.
Nephrology Unit. Molinette Hospital, Turin

Deicher Robert
Universitätsklinik für Nephrologie und Dialyse. Vienne

Drüeke Tilman
Service de Néphrologie. Hôpital Necker. Paris

Eichbaum Quentin
Blood Transfusion Services. Massachusetts General Hospital. Boston

Eshbach J.W.
Northwest Kidney Centers. Saettle

Espejo Martin
Hospitales Universitarios Virgen. Sevilla.

Fishbane Steven
Director of Dialysis Services. Winthrop University Hospital. New York

Ford P.
Pensylvania Hospital

Henry D. H.
UCLA School of Medecine. Los Angeles

Hoer Bruno
Centre Médical de l'Université de Besançon

Johnson David W.
Department of Renal Medicine. Brisbane. Australia

Kao Hao-Hsi
Division of Nephrology. Chang Gung Memorial Hospital. Taiwan

Kato Akihiko
Department of Virology. Nagoya. Japan

Kooistra M.P.
Stichting Dianet. The Netherlands

Kosh Markus
Department of Internal Medicine. Munster. Germany

MacDougal Iain
King's College Hospital. London

Madi-Jebara Sania N.
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Beirut. Lebanon.

Michael B.
Thomas Jerrefson University. Philadelphia.

Mulay A.
Kidney Research Center. Ottawa Health Research Institute.

Nissenson Allen R.
UCLA Medical Center. Los Angeles

Norton Jeffrey
Columbia University. New York

Nyvad Ole
Nephrology Department. Viborg County Hospital. Denmark

Olijhoek Ger
Ziekenhuis Velp. The Netherlands

Parkkinen Jaakko
Finnish Red Cross Blood Transfusion Services. Helsinki

Rohling Roman G.
Institute of Anesthesiology, University Hospital, Zurich

Saltisi D.
Departments of Renal Medicine. Herston. Australia

Schaefer R.M.
Fachärzte für Urologie, Vitalmedizin, Endrokrinologie und Andrologie. Godesberg

Schroder Olivier
ZAFES, Johan Wolfgang Goethe University

Silva Jorge
Hospital Garcia Orta. Pragal. Portugal

Silvergerg Donald S.
Department of Nephrology. Tel Aviv

Stark P.
Tufts-New England Medical Center, Boston.

Stoves John
Bradford Teaching Hospitals NHS Trust. Leeds

Sunder-Plassmann Gere
Klinische Abteilung für Nephrologie une Dialyse. Vienne

Taylor J.E.
Dorset County Hospital. Dorchester. UK

Tovbin David
Department of Nephrology. Beer Sheva. Israel

Van Iperen Charlotte. E.
Departments of Internal Medicine and Intensive Care. University Hosp. Utrech. The Netherlands

Van Wyck David B.
Arizona Health Sciences Center. Tucson

Weinberg Eugene D.
Biology Department, Indiana University. Bloomington

Zager Richard A.
Fred Hutchinson Cancer Research Center. Seattle

2. COMPAGNIES :

AMERICAN REAGENT
Mangione Antoinette
États-Unis d'Amérique
Fer sucrose

APOTEX RESEARCH
Weston, Ontario
Fer gluconate

GEMPHARM INC.
Brossard
Fer saccharate

JAYWIN REMEDIES PVT. LTD
Gujarat. India
Fer polymaltose

LABORATOIRES JAMIESON
Toronto
Fer gluconate

MULTICHEM INC.
Boucherville
Fer dextrose

VIFOR INTERNATIONAL
Blaettler Cyril.
Suisse
Fer polymaltose

WATSON LABORATORIES
Fernandez Julio J.
Etats-Unis d'Amérique
Fer gluconate

18		Y						Y			Y	Y	Y
19		Y									Y		
20	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
21													Y
22	Y	Y	Y	Y	Y			Y			Y	Y	
23						Y	Y		Y	Y			

Le numéro du critère correspond à celui de la grille ' EVALUATION TOOL '.
Y signifie Yes (critère présent).

ANNEXE 6: AUTRES FIGURES

FIGURE 11.

Review: INTRAVENOUS IRON: SHORT TERM BENEFITS VS RISKS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
 Comparison: 21 Reticulocytes Increase Sensitivity analysis: Per Os vs No Iron
 Outcome: 01 Increase in Reticulocytes

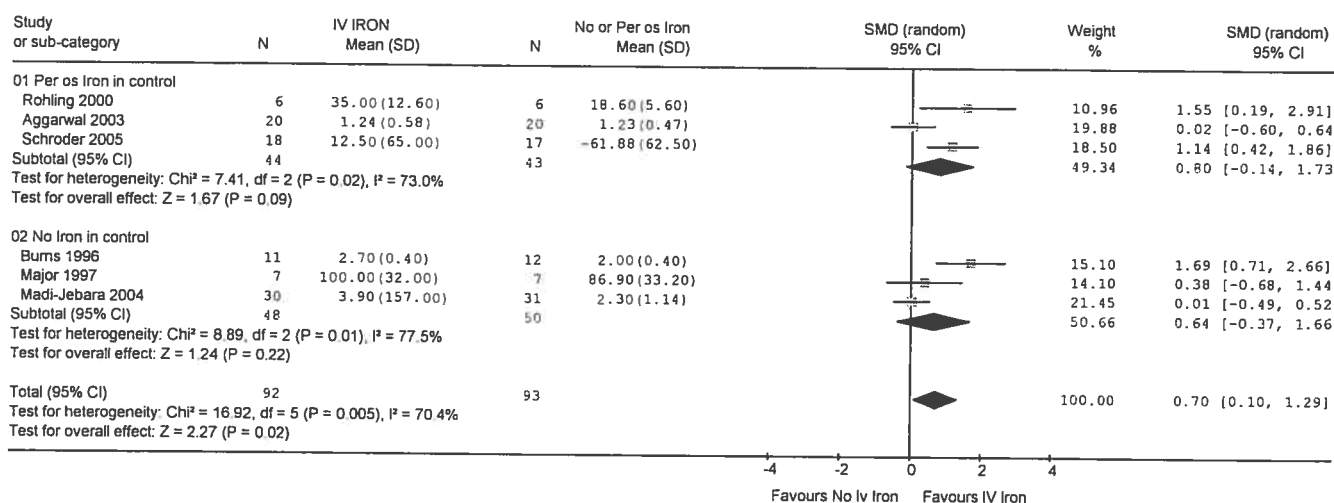


FIGURE 12.

Review: INTRAVENOUS IRON: SHORT TERM BENEFITS VS RISKS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
 Comparison: 22 Reticulocytes Increase Sensitivity analysis: With vs Without EPO
 Outcome: 01 Increase in Reticulocytes

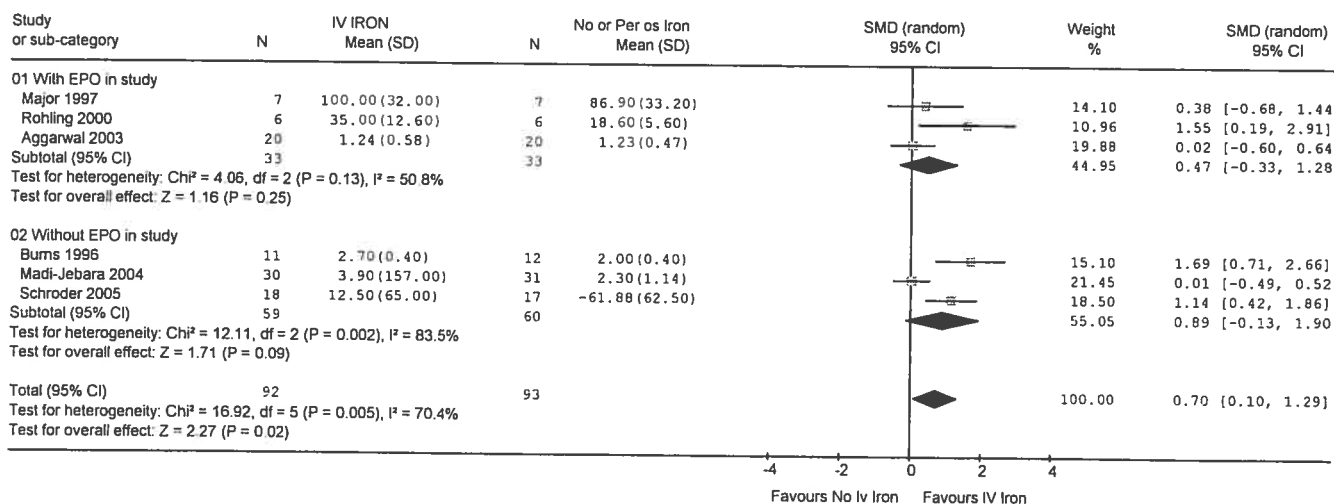


FIGURE 13.

Review: INTRAVENOUS IRON: SHORT TERM BENEFITS VS RISKS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
 Comparison: 30 Transferrin Saturation Sensitivity Analysis: Dextran vs Non Dextran
 Outcome: 01 Increase in Transferrin Saturation

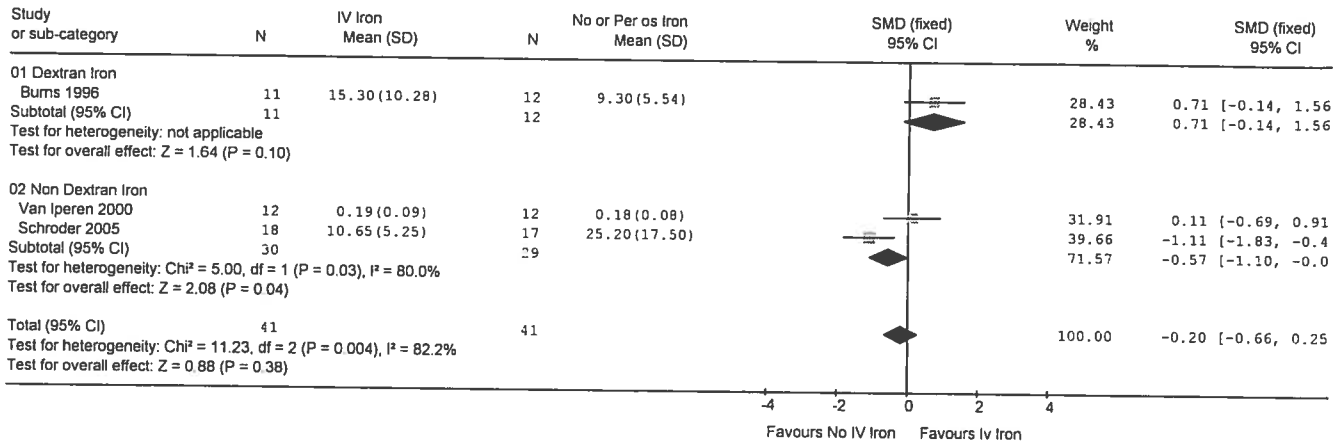


FIGURE 14.

Review: INTRAVENOUS IRON: SHORT TERM BENEFITS VS RISKS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
 Comparison: 31 Transferrin Saturation Sensitivity Analysis: Per Os vs No Iron
 Outcome: 01 Increase in Transferrin Saturation

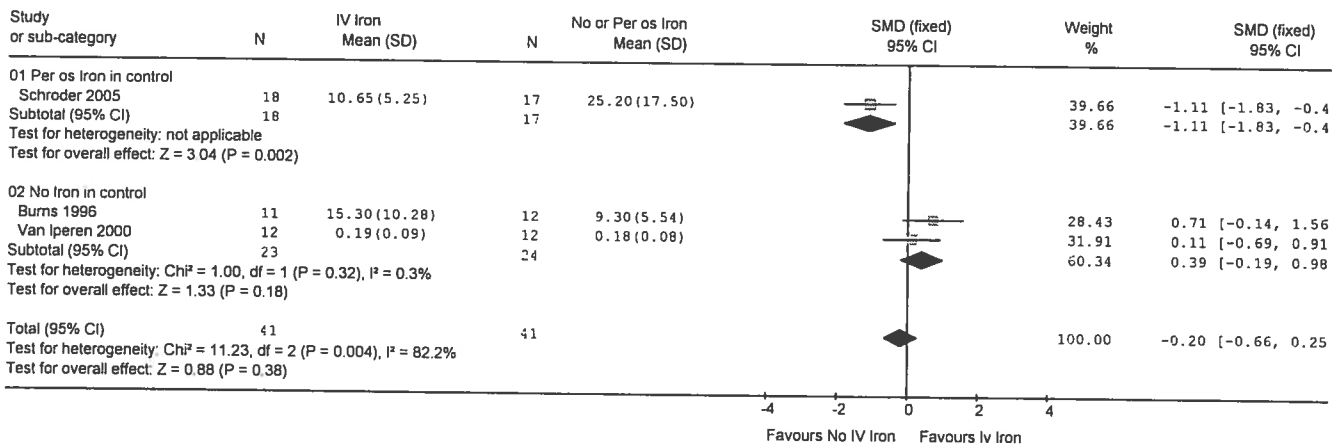


FIGURE 15.

Review: INTRAVENOUS IRON: SHORT TERM BENEFITS VS RISKS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
 Comparison: 32 Transferrin Saturation Sensitivity Analysis: With vs Without EPO
 Outcome: 01 Increase in Transferrin Saturation

