

La carence martiale : une évidence à revisiter dans la prise en charge de l'anémie en oncologie

Dr Elisabeth LUPORSI

Centre d'Investigation Clinique de Cancérologie (CICC)
CHU-Centre Alexis Vautrin



Plan

- Quelle définition ?
- Quel constat ?
- Quels signes biologiques ?
- Quelles données de la littérature ?
- Quels traitements ?

Quelle définition?



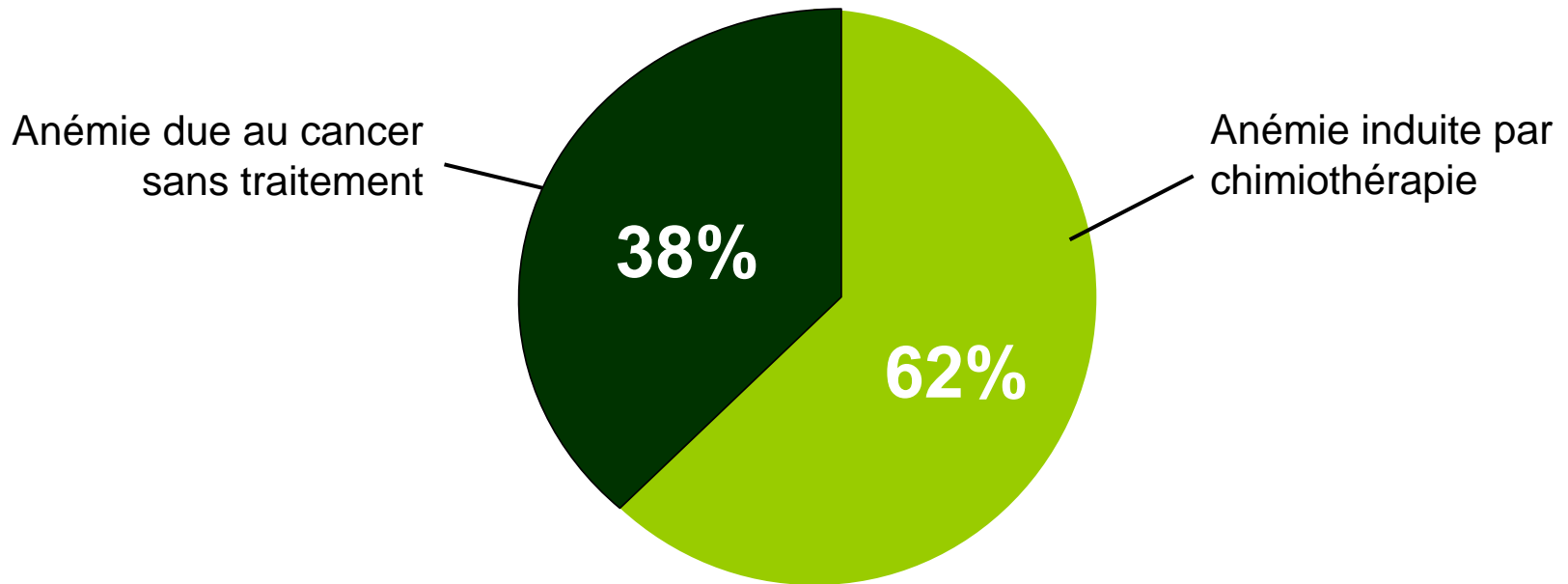
Définition

- Les anémies par carence martiale ou ferriprives sont les plus fréquentes des anémies
- Étiologie : cancer mais d'autres facteurs se surajoutent

Prévalence de l'anémie en oncologie

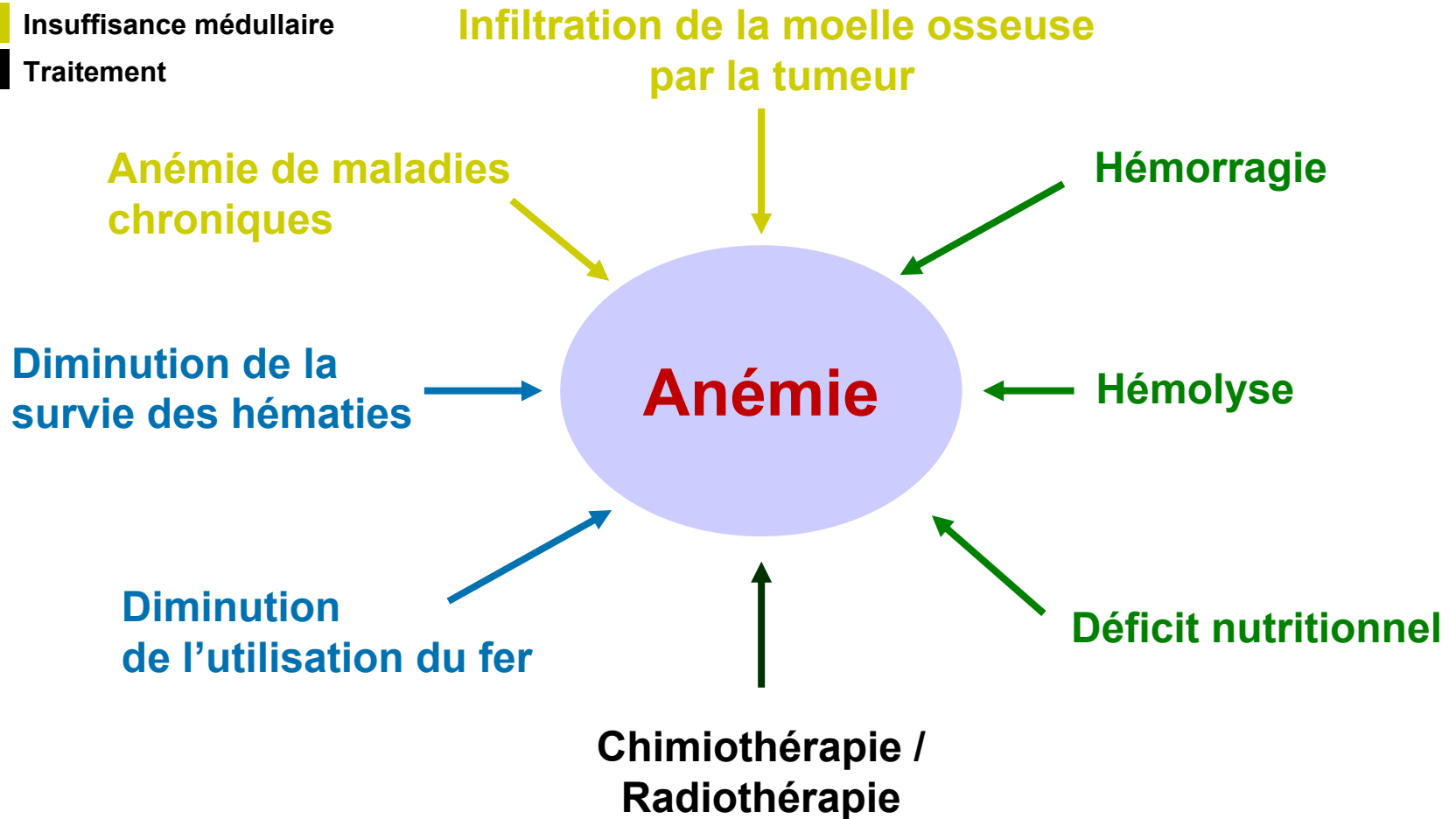
Anémie en oncologie

(population n=870 000)



Causes d'anémie en cancérologie

- Périphérique
- Inflammation
- Insuffisance médullaire
- Traitement



Carence martiale

■ Définition

- Fer non disponible pour l'érythropoïèse
- Stocks de fer normaux voire augmentés

Comment différencier carence martiale fonctionnelle, carence martiale absolue et anémie inflammatoire ?

Sémiologie biologique

	Anémie par carence martiale « vraie »	Anémie inflammatoire pure	Anémie inflammatoire + carence martiale fonctionnelle
Fer sérique	N à ↘↘	N à ↘↘	N à ↘↘
Transferrine	↗↗	↘↘	N à ↘
CsTRF	↘↘	N à ↘	N à ↘
Ferritine	↘↘	↗↗	↗↗

Quel constat ?



Constat : des progrès ces dernières années

- Prolongation de la survie par l'amélioration des traitements curatifs
- Intérêt de s'occuper de la qualité de vie des patients :
 - Evolution des plaintes des patients
 - Retentissement sur l'entourage
 - Fatigue → symptôme le plus invalidant (Cella 2002, Carelle 2002, Curt 2000)
- Origine de la fatigue non univoque :
 - due au cancer
 - secondaire aux traitements (anémie)
- Réalité clinique de la prise en charge

Importance croissante de la qualité de vie

Questionnaire sur la fatigue réalisé chez 379 patients (dont 79% de femmes)

177 patients étaient en activité professionnelle

- 75% avaient changé de poste
- 65% faisaient preuve d'absentéisme

RESULTATS

Pour 88% : leur qualité de vie est altérée avec difficultés dans les activités sociales et fonctions cognitives. Dans 60% des cas, elle est durable au-delà de 2 ans.

Pour 76% : la fatigue est le symptôme le plus invalidant

Leur prise en charge est limitée à la prescription de repos

Quels signes cliniques évocateurs?

Fatigue normale ou AIGUE	Fatigue CHRONIQUE (ressentie au cours du cancer et/ou de son traitement)
<ul style="list-style-type: none">➤ Intense➤ De courte durée➤ Soulagée par une bonne nuit de sommeil	<ul style="list-style-type: none">➤ Inhabituelle, excessive et constante➤ Persiste dans le temps➤ Ne disparaît pas avec le repos➤ A un impact sur les activités quotidiennes

Symptômes de l'anémie

◆ Système nerveux central (SNC)

- Fonction cognitive
- Humeur

◆ Système cardiovasculaire

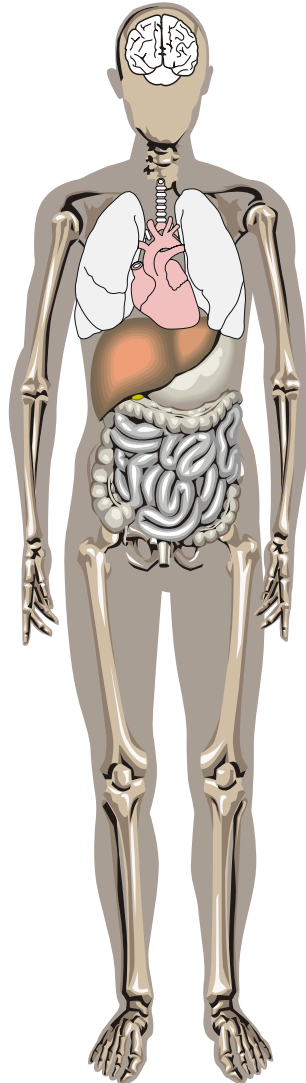
- Tachycardie
- Faiblesse

◆ Système cardiorespiratoire

- Dyspnée d'effort
- Dyspnée
- Décompensation cardiaque

◆ Peau

- Perfusion réduite
- Pâleur
- Froideur



◆ Fonction rénale

- Perfusion réduite
- Rétention hydrique

◆ Système digestif

- Transit irrégulier

◆ Système génital

- Troubles menstruels
- Baisse de la libido
- Impuissance

◆ Système immunitaire

- Immuno-déficiences

Les symptômes de la fatigue

Le patient :

- est épuisé, « vidé ».
- est sans énergie.
- a besoin de se reposer souvent.
- somnole.
- ne peut plus se concentrer.
- n'est plus capable de rien faire.
- sa mémoire le « laisse en plan ».
- manque d'intérêt pour la vie.
- n'ose plus sortir.
- a des difficultés pour commencer ou faire des activités.
- n'a plus d'appétit.

Vogelzang NJ *et al.* Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue : results of a tripart assessment survey. *Semin Hematol* 1997 ; 34 (3 suppl 2) : 4-12.

Curt GA *et al.* Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients : new findings from the fatigue coalition. *The Oncologist* 2000 ; 5 : 353-360.

Conséquence de la fatigue sur la qualité de vie

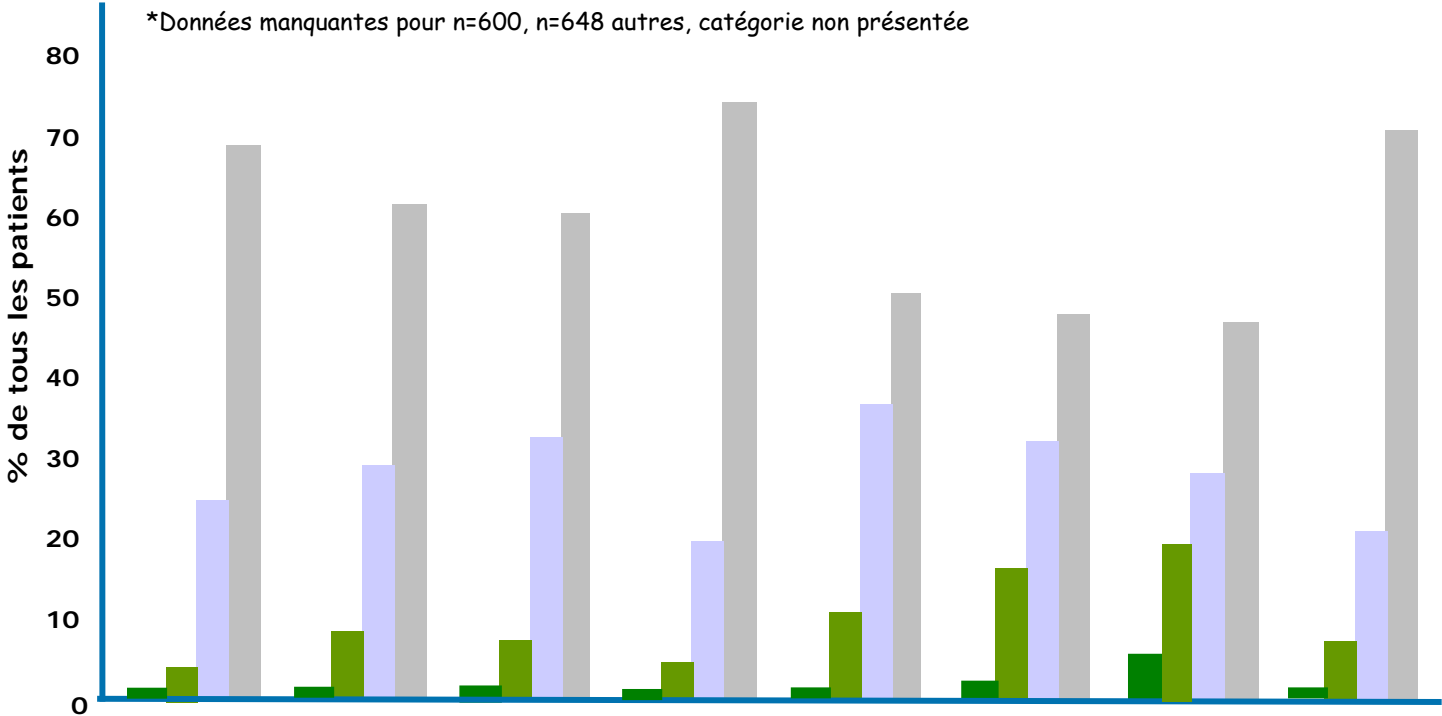
La fatigue affecte :

- La capacité à travailler.
- Le bien-être physique.
- Le bien-être émotionnel.
- La capacité à profiter de la vie.
- La réalisation des tâches quotidiennes.
- L'intimité avec son partenaire.
- La capacité à prendre soin de sa famille.
- La capacité à entretenir des relations familiales et amicales.

→ souffrance ressentie

Quelles données de la littérature ?

Incidence de l'anémie en oncologie



Type de cancer	Sein	Poumon	Colo-rectal	Tete & cou	Gyneco	Lymph. Myelome	Leucémie	Genito-uro
Taux d'Hb <math>< 12 g/dl</math>	30,4%	37,6%	38,9%	24,9%	49,1%	52,5%	53%	29,2%
n* =	3123	2002	2402	684	1675	2260	624	894

D'après H. Ludwig et coll, EJC (2004)

Dans le cancer du sein...

Aujourd'hui le traitement est personnalisée

Les chimiothérapies induisent une anémie souvent dose dépendante

- 25% sous FEC 50
- 43% sous FEC 100 :
- 60% sous protocole séquentiel CMF/FAC

- **Sous Taxanes :**
 - ✓ Dans 70% des cas, le taux d'Hb < 12g/dl
 - ✓ Dans 50% des cas, le taux d'Hb < 10g/dl

Evolution du taux d'hémoglobine :

- S'il est > 12g/dl au départ, il reste stable
- S'il est < 12g/dl au départ, il va chuter de 1 à 2 g/dl après le 1^{er} cycle

Conséquences de l'anémie sur la survie

Dans une méta-analyse de 60 essais cliniques corrélant la survie et l'anémie, il a été observé que le risque relatif de décès était de 65% plus élevé chez les patients anémiques que chez les patients non anémiques.

Type de tumeur	Risque Relatif de décès chez les patients anémiques, % (95% IC)
Carcinomes pulmonaires	19 (10–29)
Carcinomes tête et cou	75 (37–123)
Cancer de la prostate	47 (21–78)
Lymphome	67 (30–113)
Risque Relatif global de décès	65 (54–77)

ETUDE SUPFER

” Prise en charge d'un patient nécessitant une supplémentation par fer injectable lorsqu'un traitement par fer oral s'est révélé insuffisant et/ou mal toléré”

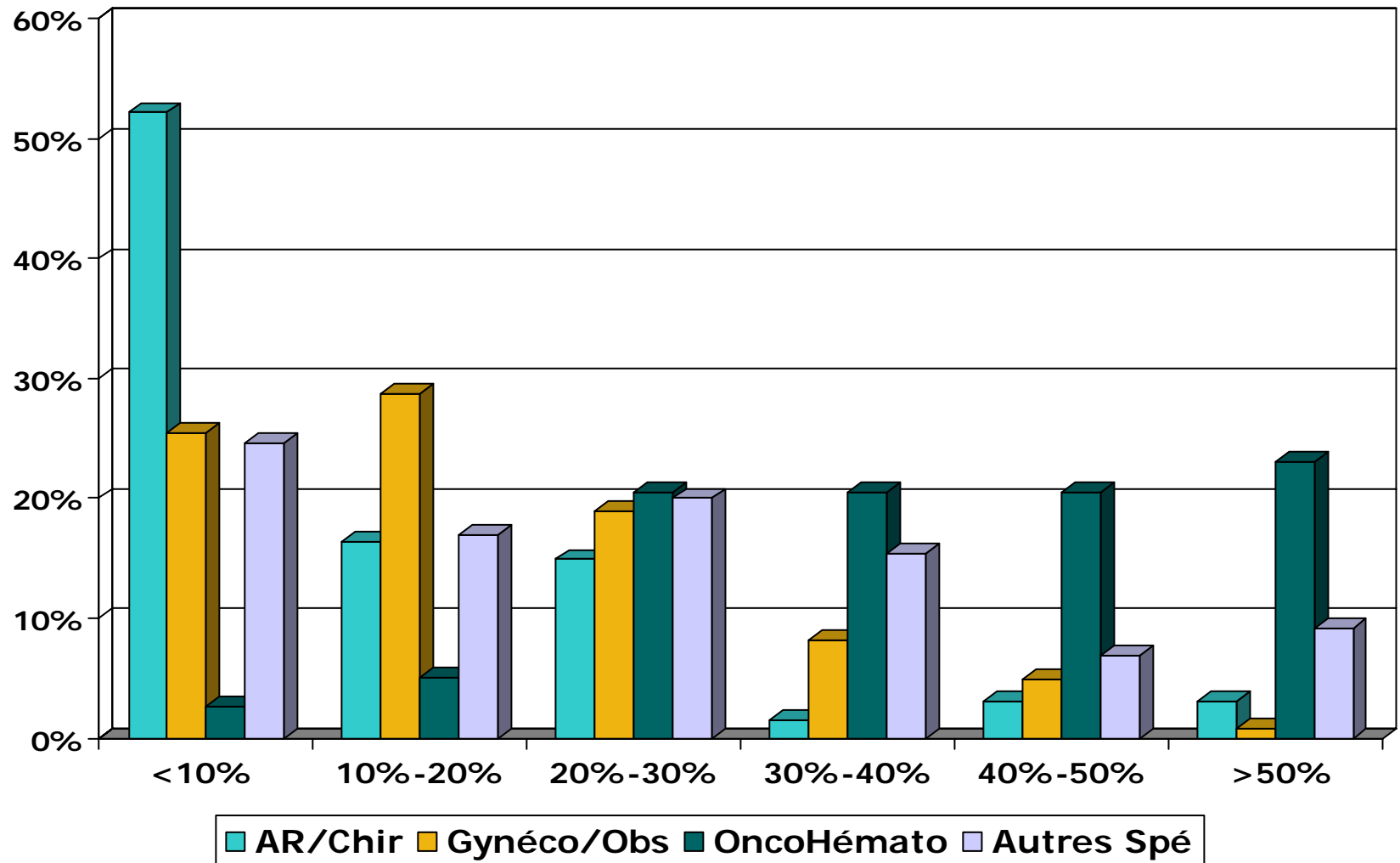
Résultat étude de faisabilité
20 novembre 2009

En cours de publication

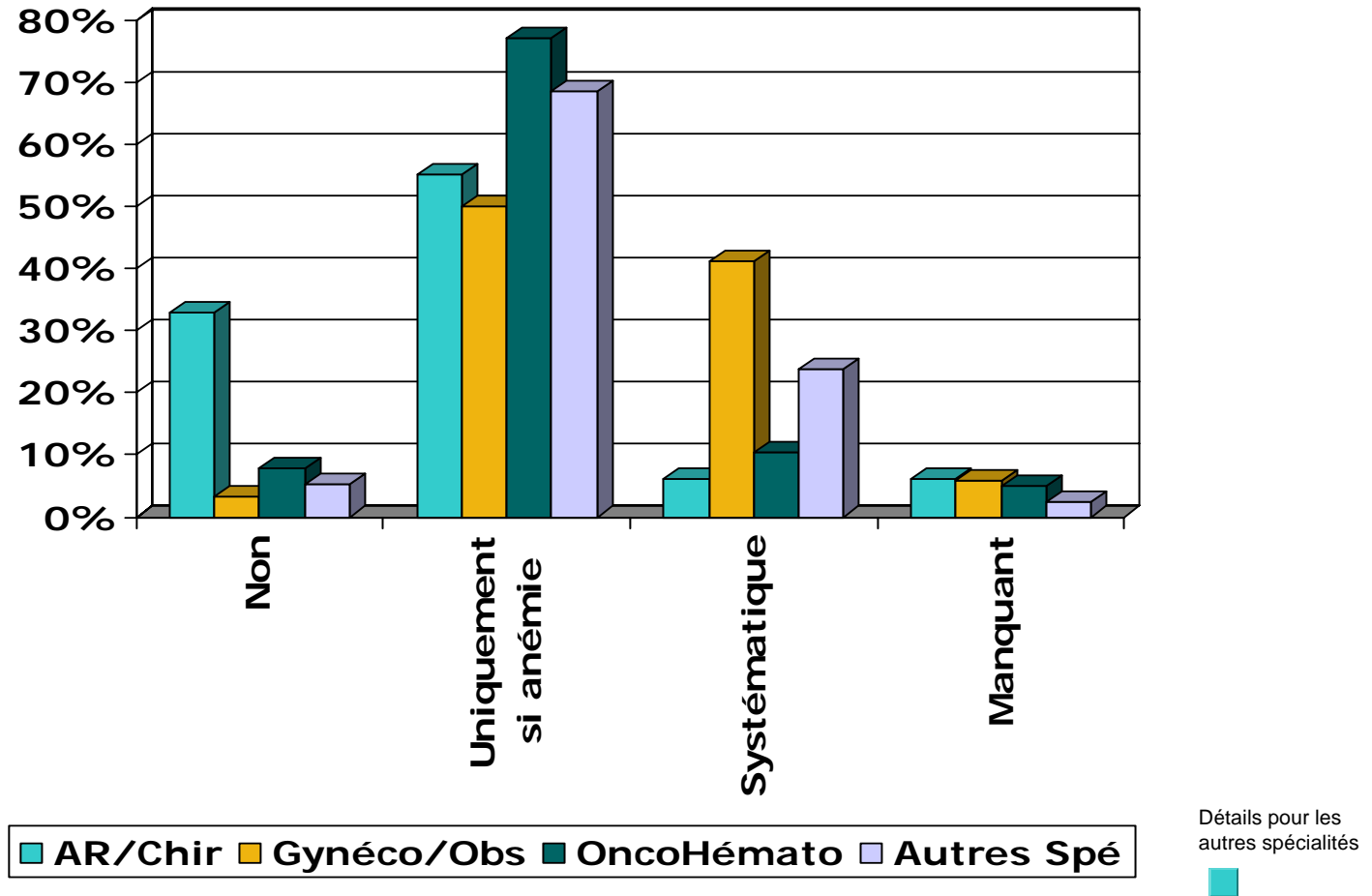
Méthodologie

- Envoi de 1006 questionnaires le 20 août 2009
- 380 (13 %) questionnaires retournés après 3 semaines
- **Action :**
 - Appels téléphoniques
 - Renvoi des questionnaires par email
 - Renvoi des questionnaires par fax
 - Renvoi des questionnaires par courrier
- **Résultat :**
 - Intention retour questionnaire 21 et jamais reçu
 - Récupération de 49 questionnaires

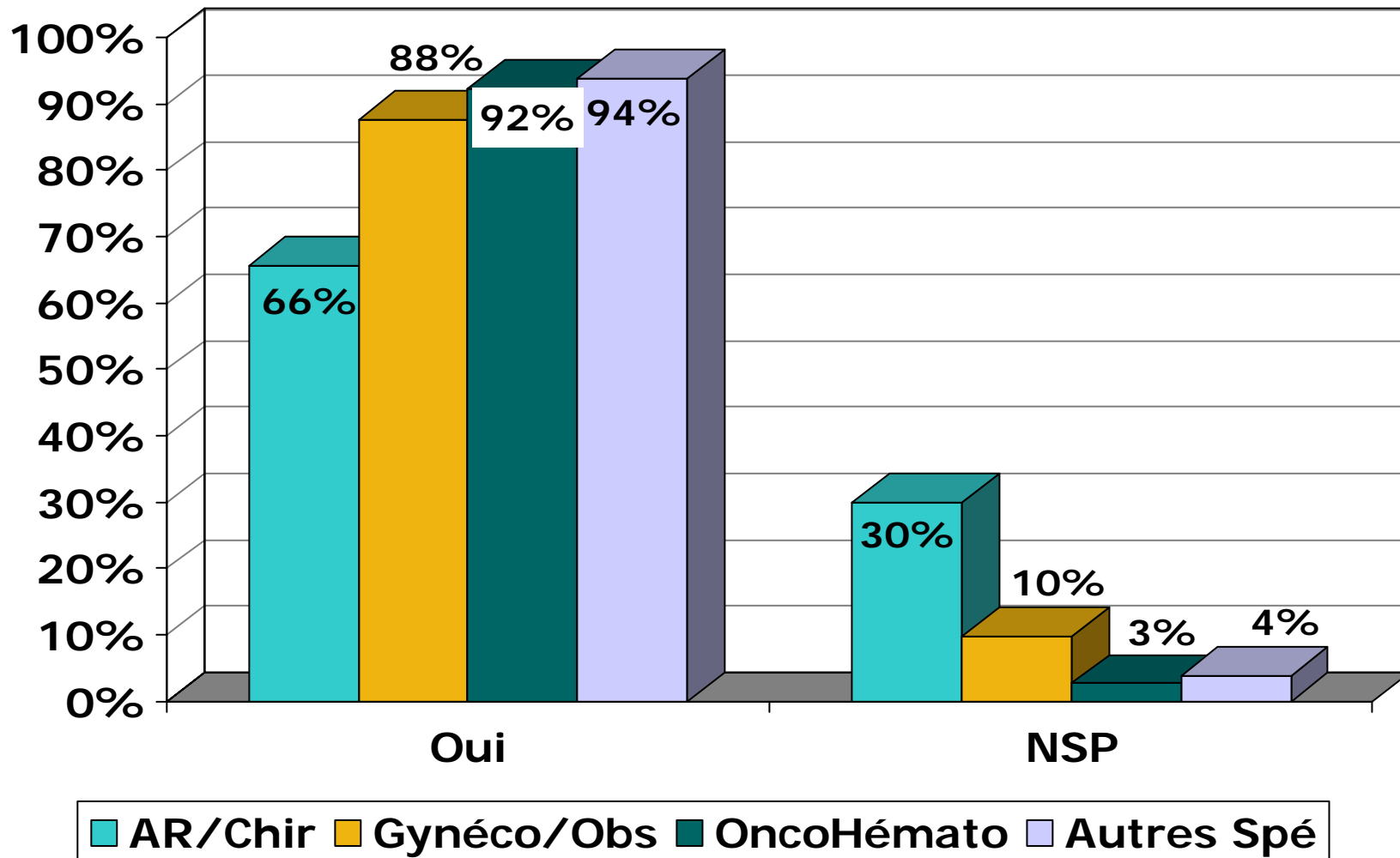
Anémie : évènement majeur en Oncologie



Recherche de la carence martiale ? : absence de recherche systématique → on pourrait anticiper



Patients avec carence martiale : 92%



Prescription de Fer Injectable : le fer est positionné au même niveau que la transfusion ...

Facteur influençant	AR/Chir	Gyn/Obs	Hémato/Onco	Autres
Niveau Hb n (% Fer Injectable)	46 (92%)	74 (90%)	6 (21%)	22 (42%)
Hb (g/100 ml) Pb unités	8,7 ± 1,3	7,8 ± 1,2	8,0 ± 1,9	8,4 ± 1,8
CST n (% Fer I)	4 (8%)	2 (2%)	3 (11%)	2 (4%)

En résumé, les anémies liées cancers sont :

- ❑ Fréquentes
- ❑ Multifactorielles
- ❑ Lourdes de conséquences
 - Complications viscérales
 - Participent à la fatigue des patients
 - Génèrent une hypoxie tumorale
 - Pourraient altérer la réponse aux traitements spécifiques
 - Quid de l'évolution à long terme ?
- ❑ Sous-évaluées

Quels signes biologiques?

Les signes biologiques

- Anémie microcytaire, hypochrome, peu régénérative si elle dure longtemps, souvent associée à une discrète thrombocytose
- Hyposidérémie importante avec augmentation de la transferrine ou ferritine effondrée
- Le myélogramme est inutile

Anémies - Définition

Hématies : durée de vie 120 jours

Définition de l'anémie : diminution de la masse d'hémoglobine (Hb) circulante.

Anémies régénératives : réticulocytes > 150 G/L



**Eliminer les fausses anémies par hémodilution et
Ne pas sous estimer en cas d'hémoconcentration**

Hyperprotidémie
Perfusions trop abondantes
Deshydratation, diurétiques...

Anémies : Signes biologiques

Diagnostic positif

Taux d'Hb < 11,5 g/dl chez la femme adulte

Taux d'Hb < 13 g/dl chez l'homme adulte

Compte d'hématies et taux d'hématocrite exclus

Diagnostic étiologique

Volume Globulaire Moyen :

- < 80 fl = microcytaire
- 80 à 100 fl = normocytaire
- > 100 fl = macrocytaire

CCMH :

- 31 à 36 = normochrome
- <31 = hypochrome

Réticulocytes :

- <100 x 10⁹/l = non régénérative
- > 100 x 10⁹/l = régénérative

Anémies :

Anémie isolée

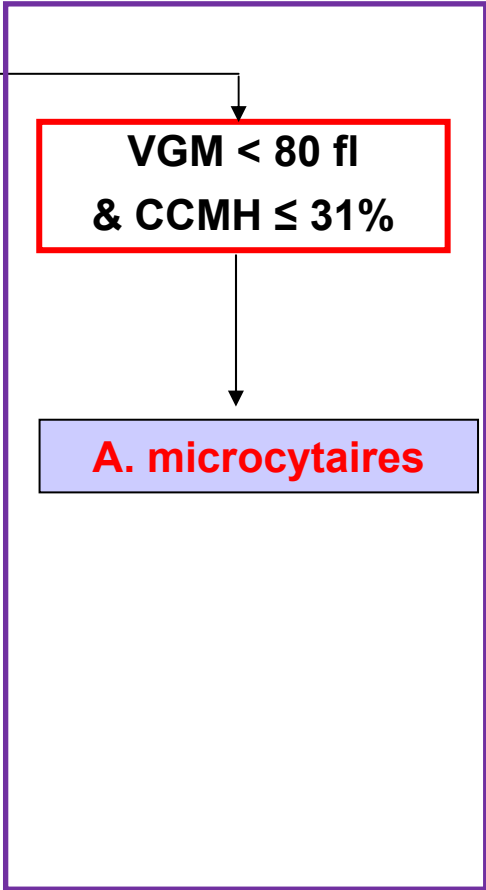
VGM > 80 fl
& CCMH > 31%

réticulocytes

Réticulocytes > 120
A. normo / macrocytaire
régénératives

Réticulocytes < 120 et VGM > 100
A. macrocytaire arégénératives

Réticulocytes < 120 et VGM < 100
A. normocytaires arégénératives



Quels traitements ?
Traitement de la cause
Corriger la carence martiale

La supplémentation en fer : à ne pas oublier!!

- Les causes de l'anémie autres que le cancer ou son traitement doivent être évaluées. Carence martiale, déficits nutritionnels, saignements, hémolyses, doivent être corrigés avant initiation d'un traitement par agent stimulant l'érythropoïèse.
- Le fer oral est non efficace si inflammation
- Les carences fonctionnelles en fer doivent être corrigées par supplémentation en fer I.V. (cf. recommandations 7 et 17).

ECAS : European Cancer Anemia Survey, cancer du sein

- 15 000 patientes, 1000 investigateurs, 750 centres, 24 pays
- Traitement de l'anémie:
 - 7% de transfusions sanguines (taux moyen 9g/l à l'initiation)
 - 7% supplémentation en fer (taux moyen 11,7g/l à l'initiation)
 - 12% EPO (taux moyen 10,4 g/l à l'initiation)
 - 74% avec HB<12g aucun traitement

Confirmation en 2006 MEWACAS (Asie) et ACAS (Australie)

Effet délétère EPO sur la survie dans ces indications ?

Etude / Type de cancer (n)	Cible d'hémoglobine	Critère primaire	Resultats
CHIMIOTHERAPIE			
1. Leyland-Jones (BEST) Cancer du sein métastatique (n=939)	12-14 g/dL	Survie globale à 12 mois	Survie globale diminuée : 70% versus 76%, p=0.01
2. Hedenus (Amgen 161) Tumeur lymphoïde (n=344)	13-15 g/dL (M) 13-14 g/dL (F)	Proportion de patients ayant une réponse thérapeutique	Survie globale diminuée Risque Relatif = 1,37, p=0.04
3. PREPARE Cancer du sein précoce (n=733)	12.5–13 g/dL	Taux sans rechute et Survie globale	Survie globale diminuée Accélération de la progression tumorale Décès : 10% versus 14%
4. Thomas (GOG-191) Cancer cervical (n=114)	12–14 g/dL	Survie sans progression, survie globale, contrôle locorégionale	Survie globale diminuée : 75% versus 61% Survie sans progression diminuée : 65% versus 58%
RADIOTHERAPIE			
5. Henke (ENHANCE) Cancer Tête et Cou (n=351)	≥15 g/dL (H) ≥14 g/dL (F)	Survie globale, Contrôle locorégionale	Survie globale diminuée : Risque Relatif : 1,38, p=0,02 Contrôle locorégionale diminué Risque relatif = 1,69, p=0,007
6. DAHANCA-10 Cancer Tête et Cou (n=522)	14-15.5 g/dL	Contrôle locorégionale	Contrôle locorégionale diminué Risque relatif = 1,44, p=0,03
SANS RADIOTHERAPIE NI CHIMIOTHERAPIE			
7. Wright Cancer du poumon non à petites cellules (n=70)	12-14 g/dL	Qualité de vie	Survie globale diminuée Risque Relatif = 1,84, p=0.04
8. Smith (Amgen 103) Tumeur non myéloïde	12-13 g/dL	Incidence de la transfusion	Survie globale diminuée Risque Relatif = 1,3, p=0,08

Données issues des Méta-analyses

	Nombre d'études analysées	Nombre de patients	Risque relatif de décès	95% IC
Bohlius <i>et al</i> 2006¹	42	8 167	1.08	0.99, 1.18
Bennett <i>et al</i> 2008²	51	>13 122	1.10	1.01, 1.20
Bohlius <i>et al</i> 2009³	53	13 933	1.17	1.06, 1.30

1. Bohlius J et al. J Natl Cancer Inst. 2006;98(10):708-14.
2. Bennett CL et al. JAMA. 2008;299(8):914-24.
3. Bohlius J et al. Lancet 2009;():.

Méta-analyse Bohlius *et al.* 2009

- Les traitements EPOs +transfusion ont été comparées à transfusion seule
- Analyse en intention de traiter faite par des statisticiens indépendants prenant en compte les effets fixes et aléatoires de la méta-analyse

Population	Mortalité			Survie globale		
	RR	95% CI	p	RR	95% CI	p
Patients tout cancer (n = 13 933)	1.17	1.06–1.30	0.002	1.06	1.00–1.12	0.05
Etudes avec chimiothérapie (n = 10 441)	1.10	0.98–1.24	0.12	1.04	0.97–1.11	0.26

Méta-analyse Bohlius *et al.* 2009

- D'une façon général, les EPOs semblent avoir :
 - augmenté la mortalité des patients durant la phase active des études
 - » Risque Relatif = 1.17
 - » IC 95% : 1.06–1.30
 - aggravé la survie globale des patients
 - » Risque Relatif = 1.06
 - » IC 95% : 1.00–1.12

- Cependant il existe une hétérogénéité dans les études analysées :
 - Les patients présentant un taux basal bas d'hématocrite avait un risque de mortalité plus élevé.
 - Les patients présentant des antécédents de complications thromboemboliques avait un risque de mortalité plus faible.

- Ceci n'est pas le cas si l'on considère uniquement les données issues des études où les patients sont sous chimiothérapie.

Impact des décisions NCD sur le traitement par EPO : augmentation des transfusions

Sur le taux d'hémoglobine (Hb)

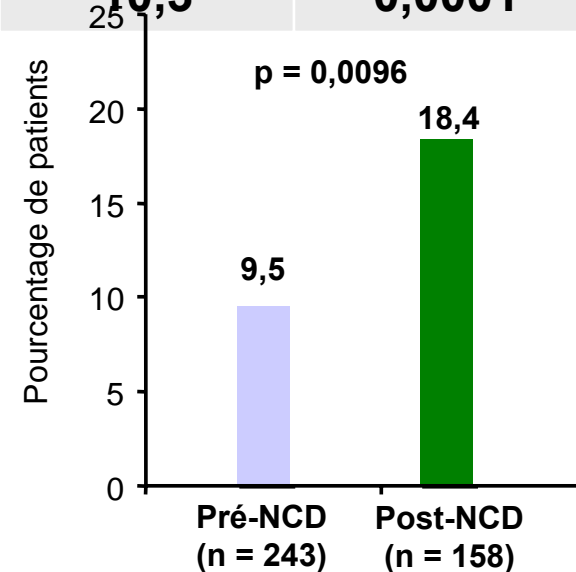
	Pré-NCD		Post-NCD		p
	n	Hb moyenne	n	Hb moyenne	
À l'inclusion	225	10,7	144	9,7	0,0001
4 semaines	206	11,0	138	10,2	0,0001
8 semaines	188	11,2	102	10,3	0,0001

Sur la transfusion

NCD : National Coverage Determination

31 juillet 2007

- Initiation EPO si Hb < 10 g/dl
- Arrêt EPO si augmentation > 1g/dl en 2 sem.
- Augmentation de dose de 25 % si non-réponse



Supplémentation en fer

- Études : taux HB et qualité de vie
- EORTC : recommandation de corriger le déficit en fer avant de commencer l'EPO (*Aapro 2008*)
- 15% des cas amélioration des taux d'HB en association avec EPO (*Auerbach 2008*)
- Augmentation significative des répondeurs en association avec EPO 68% si fer IV, 36% fer oral et 25% sans supplémentation en fer ($p < 0.02$) (*Auerbach 2004*)
- Fer oral versus placebo non significatif répondeurs 45% versus 41% (*Henry 2007*)
- Efficacité limitée du Fer oral dans les syndromes inflammatoires dont le cancer car l'hépcidine bloque l'absorption du fer (*Weiss 2005*)
- Moins cher que l'EPO ou transfusion (*Hedenus 2007*)

Recommandations

ASCO¹

Le taux d'hémoglobine peut être augmenté jusqu'à 12 g/dL
Les doses EPOs doivent être réduites afin de maintenir les taux cibles.

EORTC²

Les taux cibles d'Hb sont fixés à 12 g/dL

NCCN³

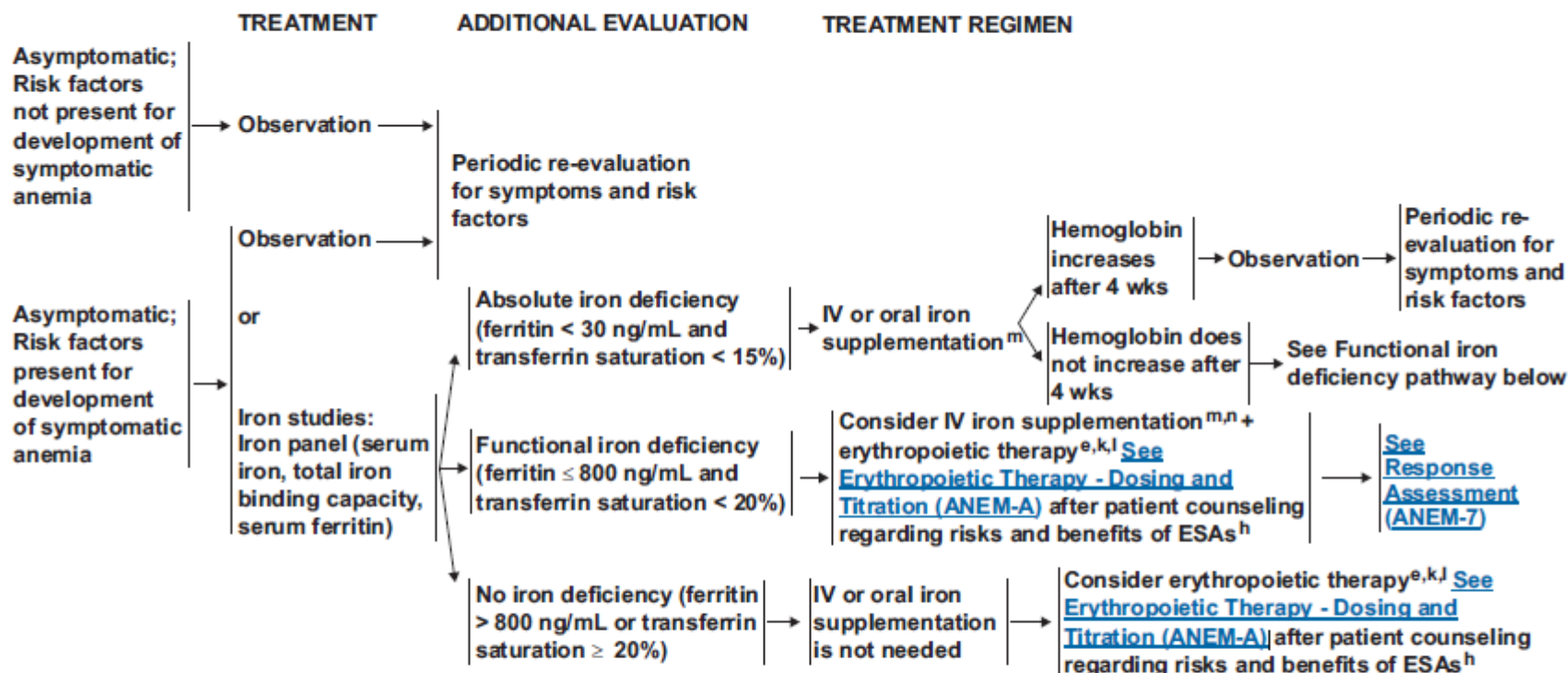
Les doses d'EPO doivent être évaluées afin d'éviter une transfusion (taux cibles d'Hb : 10–12 g/dL)

¹Rizzo, et al. J Clin Oncol. 2008;26:132–149.

²Aapro M & Gascon P. <http://services.choruscall.eu/links/eso070921.html#>

³NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer and treatment-related anemia. V.1.2008.

CANCER PATIENTS RECEIVING MYELOSUPPRESSIVE CHEMOTHERAPY WITHOUT CURATIVE INTENT



^ePatients with terminal cancer who are not receiving chemotherapy should not be treated with ESAs. (See manuscript for detailed discussion and references.)

^h[See Comparison of Risks and Benefits of ESA Use Versus Red Blood Cell Transfusion \(ANEM-B\).](#)

^kPatients with previous risk factors for thrombosis may be at higher risk for thrombosis with the use of ESAs. If considering use of ESAs, evaluate the risk factors for thrombosis: history of thromboembolism, heritable mutation, hypercoagulability, elevated pre-chemotherapy platelet counts, hypertension, steroids, prolonged immobilization, recent surgery, certain therapies for multiple myeloma, hormonal agents, etc. ([See NCCN Venous Thromboembolic Disease Guidelines](#))

^l[See Adverse Effects of Erythropoietic Therapy \(ANEM-A 3 of 5\).](#)

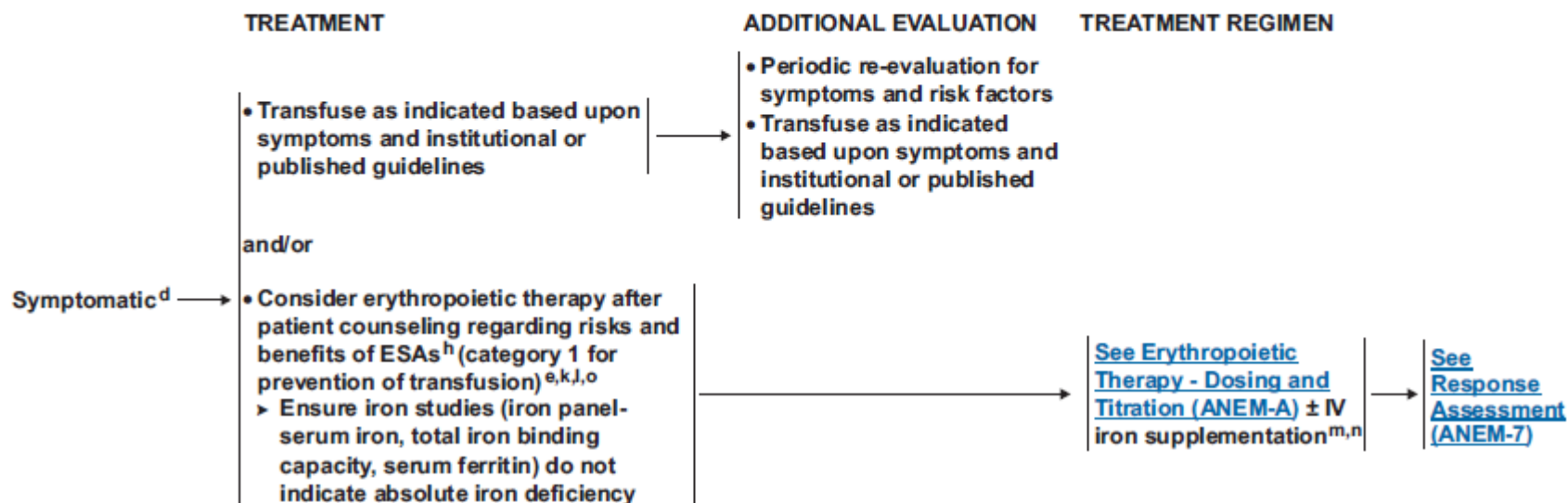
^mIV iron appears to have superior efficacy and should be considered for supplementation. Oral iron has been more commonly used but is less effective. (See manuscript for detailed discussion and references.) [See Parenteral Iron Preparations \(ANEM-C\).](#)

ⁿFive randomized trials which evaluated IV iron with the use of ESA included patients with serum ferritin values ranging from ≥ 100 ng/mL to ≤ 900 ng/mL. (See manuscript for references.)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CANCER PATIENTS RECEIVING MYELOSUPPRESSIVE CHEMOTHERAPY WITHOUT CURATIVE INTENT



^dObjective physical symptoms may include peripheral edema, sustained tachycardia, and tachypnea and other subjective physical symptoms may include chest pain, dyspnea on exertion, orthostatic lightheadedness/near syncope or syncope, and fatigue.

^ePatients with terminal cancer who are not receiving chemotherapy should not be treated with ESAs. (See manuscript for detailed discussion and references.)

^h[See Comparison of Risks and Benefits of ESA Use Versus Red Blood Cell Transfusion \(ANEM-B\)](#).

^kPatients with previous risk factors for thrombosis may be at higher risk for thrombosis with the use of ESAs. If considering use of ESAs, evaluate the risk factors for thrombosis: history of thromboembolism, heritable mutation, hypercoagulability, elevated pre-chemotherapy platelet counts, hypertension, steroids, prolonged immobilization, recent surgery, certain therapies for multiple myeloma, hormonal agents, etc. ([See NCCN Venous Thromboembolic Disease Guidelines](#))

^l[See Adverse Effects of Erythropoietic Therapy \(ANEM-A 3 of 5\)](#).

^mIV iron appears to have superior efficacy and should be considered for supplementation. Oral iron has been more commonly used but is less effective. (See manuscript for detailed discussion and references.) [See Parenteral Iron Preparations \(ANEM-C\)](#).

ⁿFive randomized trials which evaluated IV iron with the use of ESA included patients with serum ferritin values ranging from ≥ 100 ng/mL to ≤ 900 ng/mL. (See manuscript for references.)

^oSeidenfeld J, Piper M, Bohlius J, et al. Comparative effectiveness of epoetin and darbepoetin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment. Comparative effectiveness review No. 3. (Prepared by Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0026.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2006. Available at: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/reoFiles/EPO%20Final.pdf>.

Rizzo JD, Somerfield MR, Haggerty KL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J of Clin Oncol*. 2008;26:132-149.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PARENTERAL IRON PREPARATIONS¹⁻⁶(1 of 3)

- Parenteral Iron Preparations
 - Iron dextran
 - Ferric gluconate
 - Iron sucrose
- These products are helpful in treating iron deficiency in patients intolerant or unresponsive to oral iron therapy, and in treating functional iron deficiency as seen in chronic renal failure patients, and cancer patients who are receiving ESAs.
- Test doses are required for iron dextran, and strongly recommended for patients receiving ferric gluconate or iron sucrose who are sensitive to iron dextran or who have other drug allergies.
- Most adverse events associated with iron dextran occur with high molecular weight iron dextran (Dexferrum®).⁷
- The recommended iron dextran product is low molecular weight iron dextran (INFed®).⁸
- Clinicians should exclude the possibility of infection before giving IV iron therapy.

[See Recommendations for Administering Parenteral Iron Products \(ANEM-C 2 of 3\)](#)

[See References \(ANEM-C 3 of 3\)](#)

→ de nouveaux complexes de Fer sont commercialisés en Europe (dans 20 pays) et prochainement en France en particulier pour le complexe carboxymaltose ferrique (AMM européenne)

RECOMMENDATIONS FOR ADMINISTERING PARENTERAL IRON PRODUCTS¹⁻⁶ (2 of 3)

	Iron Dextran †	Ferric gluconate †	Iron sucrose †
Test dose	Required	MD discretion	MD discretion
	25 mg slow IV push and wait 1 hr before giving main dose	25 mg slow IV push or infusion	25 mg slow IV push
Dosage ⁹	100 mg over 5 min	125 mg over 60 min	200 mg over 60 min
	Total dose infusion given over several hours*	Repeated dosing given once weekly for 8 doses Maximum dose = 250 mg per infusion	Repeated dosing given every 2-3 weeks Maximum dose = 300-400 mg per infusion
Routes	IM (INFed [®]) (not recommended) IV infusion	IV injection/infusion	IV injection/infusion

†Examples of adverse events associated with FDA approved doses of parenteral iron preparations include: hypotension, hypertension, nausea, vomiting, diarrhea, pain, fever, dyspnea, pruritis, headaches, and dizziness.

*Dose = 0.0442 (Desired Hgb - Observed Hgb) X LBW + (0.26 X LBW) LBW = Lean Body Weight
If dose exceeds 1000 mg, remaining dose may be given after 4 wks if inadequate hemoglobin response.

[See References
\(ANEM- C.3 of 3\)](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Conclusion (1)

- Les données scientifiques sont suffisantes pour utiliser fer IV
- La reconnaissance dans les guides de bonne pratique nationaux et internationaux existe
- Il est utile d'avoir des données de tolérance à long terme
- Les résultats d'essais en cours permettront de recommander la formulation optimale, les doses et posologie

Conclusion (2)

- La carence martiale est une approche nouvelle de la prise en charge de la fatigue
 - L'objectif est de maintenir un taux d'hémoglobine égal à 12g/l
 - Le fer injectable est plus efficace que le fer oral
 - Ce traitement est faisable en situation curative (à la différence de l'EPO) et en situation palliative
 - Il a été démontré une synergie et une optimisation d'efficacité entre FER et EPO
 - La tolérance est bonne si administration selon les bonnes pratiques d'usage
 - Un observatoire des pratiques en oncologie est en cours pour évaluer la place du fer dans la prise en charge des anémies : Etude AnemOnHe
- **La carence martiale est donc à revisiter avec de nouvelles données pour un meilleur bénéfice apporté à nos patients**