



**HAL**  
open science

# Facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des thérapies anti-cancéreuses : Effets indésirables et précautions lors de leur dispensation à l'officine

Amélie Boillot

► **To cite this version:**

Amélie Boillot. Facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des thérapies anti-cancéreuses : Effets indésirables et précautions lors de leur dispensation à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01733255

**HAL Id: hal-01733255**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733255>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



**UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1**

**2010**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 septembre 2010

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Amélie BOILLOT  
née le 02 novembre 1982 à Héricourt (70)

<p><b>FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOÏÉTIQUES AU COURS DES THERAPIES ANTI-CANCEREUSES : EFFETS INDESIRABLES ET PRECAUTIONS LORS DE LEUR DISPENSATION A L'OFFICINE.</b></p>
--

**Membres du Jury**

Président : Mme Béatrice FAIVRE, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Jean-Louis Merlin, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

M. Jean-Marie Cordier, Pharmacien d'Officine à Nancy

M. Julien Perrin, AHU, Faculté de Pharmacie de Nancy

**UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2009-2010**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Mobilité ERASMUS et Communication**

Francine KEDZIEREWICZ

**Hygiène Sécurité**

Laurent DIEZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :  
Pharmaceutique Hospitalier**

Jean-Michel SIMON

**DOYEN HONORAIRE**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES  
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANT HONORAIRE**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

## ENSEIGNANTS

### PROFESSEURS

Gilles AULAGNER .....	Pharmacie clinique
Alain BAGREL .....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK .....	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON .....	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE .....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL.....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER .....	Microbiologie environnementale
Max HENRY .....	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU .....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE .....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD .....	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR .....	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER .....	Biochimie
Pierre LEROY .....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT .....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA .....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU .....	Physiologie
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS .....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN .....	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON .....	Economie de la santé, législation pharmaceutique

### MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS .....	Parasitologie
Mariette BEAUD .....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT .....	Communication et santé
Isabelle BERTRAND .....	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN .....	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX .....	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER .....	Chimie Physique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN .....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT .....	Chimie analytique
Joël COULON .....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN .....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU .....	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL .....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE .....	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ.....	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI .....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD .....	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT .....	Chimie organique
Frédéric JORAND .....	Santé et environnement

**FACULTÉ DE PHARMACIE****PRÉSENTATION**

Olivier JOUBERT .....	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ .....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT .....	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI .....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN .....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU .....	Pharmacognosie
Maxime MOURER .....	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS .....	Informatique
Christine PERDICAKIS .....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO .....	Pharmacologie
Virginie PICHON .....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER .....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY .....	Santé publique
Gabriel TROCKLE .....	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU .....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI .....	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER .....

Sémiologie

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD .....

Anglais

**Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois  
(Pharmacie - Odontologie)**

Anne-Pascale PARRET .....

Directeur

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**Ɖ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**Ɖ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## REMERCIEMENTS

**A notre Président du jury et directeur de thèse,**

**Madame Béatrice Faivre,**

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Laboratoire d'Hématologie - Génie Biologique.

*Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la direction de notre thèse ainsi que la Présidence de notre jury. Nous vous remercions pour vos conseils avisés et votre écoute.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profond respect.*

**A notre juge,**

**Monsieur Jean-Louis Merlin**

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy,  
Laboratoire de Biologie Cellulaire Oncologique.

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profonde estime.*

**A notre juge,**

**Monsieur Jean-Marie Cordier**

Pharmacien d'officine, Nancy

*Nous vous adressons nos plus sincères remerciements pour avoir bien voulu juger ce travail.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profond respect.*

**A notre juge,**

**Monsieur Julien Perrin**

AHU à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Laboratoire d'Hématologie

*Pour avoir accepté de juger cette thèse, nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre  
profonde reconnaissance.*

## **A la mémoire de mon oncle Jean-Michel**

**A ma famille,**

A mes parents,

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour moi depuis toujours. Merci pour votre écoute, votre patience et votre soutien. Je vous suis extrêmement reconnaissante de m'avoir permis d'accomplir tous mes projets jusqu'à présent.

A Camille,

A notre cohabitation à laquelle je repense avec nostalgie. Petite sœur par l'âge et la taille mais tellement grande par ton esprit, ta gentillesse et ta générosité. Tu seras toujours ma sœur préférée !

A ma grand-mère,

Merci pour ton soutien et ta présence à mes côtés depuis toutes ces années.

A la famille Grandmougin,

A la famille Boillot, à mon parrain, mes oncles et mes tantes,

A mes cousins et cousines,

A Yvette et Titi,

Merci pour tout ce que vous faites pour moi depuis toutes ces années.

A la famille Poivey,

Merci pour votre gentillesse et vos encouragements.

A la famille Fiorletta,

A David, à ta personnalité hors du commun.

A Claire, merci pour ton soutien et ta présence à mes côtés.

A Christophe.

A Claude et Alix pour m'avoir toujours si bien accueilli.

## **A mes confrères, consœurs et amis**

A Anne-Gaëlle,

Merci Anne-Gaëlle pour ton grand sens de l'amitié, ta franchise et tes conseils toujours judicieux. Aux goûts de petites vieilles que l'on partage : les mots croisés, le thé, Jacques Brel, les torchons dans les Vosges, etc...mais aussi tous les concerts, les soirées, les voyages passés et à venir !

A Charles,

Pense à rentrer en France !!

A tous ces bons moments partagés, tes bons conseils, ta patience à mon égard !

A Ségolène,

A notre passion commune pour le chant ! A ton sens de l'organisation et de la fête, à ton grand cœur et ton dynamisme.

A Sophie,

A nos séances de révision dans la « BU » de la rue Saint-Jean, à nos après-midi salon de thé, à nos grandes discussions, notre année au CAV et nos soirées au CAVes, tu es toujours si pétillante, juste et compréhensive.

A Jean-Baptiste,

Au meilleur organisateur de soirées ! Merci pour ta franchise, ton épicurisme, et ta bonne humeur communicative.

A Audrey

A nos week end en AG, notre année à l'assoc' ensemble, nos heures de cours au premier rang, à notre escapade à Barcelone. Je ne désespère pas que tu me fasses découvrir et aimer la Nièvre !

A Bruno,

Merci mon Bru de m'avoir permis un jour de plumer un canard dans un salon, de m'avoir permis d'apprécier les Vosges et d'être un exemple de courage et de détermination.

A Manue,

Merci pour ton franc-parler, ton rire communicatif et ton hospitalité.

A Pauline,

Ca n'a pas toujours été simple, mais je crois qu'on peut dire que c'est derrière nous tout ça. Je suis vraiment heureuse que tu t'épanouisses à Lyon et que tu nous reviennes aussi joyeuse.

A Melou,

A ton dynamisme et ta franchise. Les Vosges semblent te réussir. Tu sembles avoir bien choisi ta voie.

A Corine et Jef, Boubou, Flo, Fred, Marc, Nanou, Cathelyne, Zed, Sarah, Simon et Caro

## **A mes amis,**

A Anne-Laure,

Ta joie de vivre, ton sens aigu de la fête, ton écoute et ta gentillesse font de toi une personne extraordinaire. Tu me manques Doudou Love !

A Marie,

Je suis vraiment heureuse de t'avoir rencontré. A nos soirées nancéennes de danses endiablées où l'on se donne mutuellement de « si bons conseils ». A notre Aix-pédition. Merci pour ta gentillesse et ta délicatesse.

A Sophie et Clarisse,

To be three or not to be!! A nos années collègue et lycée!

Clarisse à nos moments partagés à la Réunion.

Sophie à nos années passées ensemble à Nancy.

A Anne,

A ton art de recevoir, à tes coups de gueule, ta sincérité et ton regard espiègle. Et au grand Charles !

A Lulu, Oliv, Pierrot et Julianne ,

Merci pour tous ces bons moments passés à la Réunion et ceux que l'on a réussi à partager au retour en métropole. Ma Lulu, ton dynamisme, ta gentillesse et ta gaieté me manquent.

A Jean-Phil,

C'est toujours très agréable de discuter avec toi. Merci pour ta gentillesse, pour tes week end de folie ! Merci à Clara.

A Benoit,

A toutes ces soirées qui nous ont permis de mieux nous connaître au fil du temps.

A Jacques,

Parce que je te verrais mieux à MasterChef qu'à Koh Lanta...

Merci pour ton soutien et à notre amitié toute neuve.

A Jérémie merci pour ton humour et ta gentillesse.

A Loulou, merci pour les bons moments passés et à venir.

Greg merci pour ta bienveillance à mon égard, ton humour et ta patience avec moi...

A Théo, aux mardis soirs et à nos goûts partagés.

A Eloïse,

A mon coach sportif et à notre colocation. Merci pour les bons moments passés ensemble.

A toute l'équipe de la pharmacie d'Haussonville sans oublier Dadette

Merci pour votre gentillesse et pour tout ce que vous m'avez appris. C'est toujours un plaisir de vous retrouver.

A Mademoiselle Guthapfel pour avoir été mon premier maître de stage et la première personne à m'avoir donné envie d'être pharmacien. A Monsieur Gerber et toute l'équipe de la pharmacie de la Chapelle. Merci pour vos enseignements et votre sympathie.

A tous ceux que j'aurai pu oublier.

# TABLE DES MATIERES

Table des abréviations.....	1
Introduction .....	3
<b>1.L'hématopoïèse et les différents facteurs de croissance.....</b>	<b>4</b>
1.1. L'hématopoïèse.....	4
1.1.1. La moelle osseuse.....	4
1.1.1.1. Développement embryonnaire et fœtal.....	4
1.1.1.2. <i>Topographie</i> .....	6
1.1.1.3. Structure .....	6
1.1.1.3.1. <i>Le système vasculaire</i> .....	6
1.1.1.3.2. <i>Le tissu conjonctif de soutien ou stroma</i> .....	7
1.1.2. Les différents compartiments cellulaires hématopoïétiques .....	7
1.1.2.1. Le compartiment des cellules souches hématopoïétiques .....	7
1.1.2.2. Le compartiment des progéniteurs .....	8
1.1.2.3. Le compartiment de maturation .....	8
1.1.3. La régulation du système hématopoïétique.....	8
1.2. L'érythropoïèse .....	10
1.2.1. Physiologie de l'érythropoïèse.....	10
1.2.2. La régulation de l'érythropoïèse.....	10
1.2.2.1. L'érythropoïétine.....	11
1.2.2.1.1. <i>Structure biochimique</i> .....	11
1.2.2.1.2. <i>Métabolisme de l'EPO</i> .....	11
1.2.2.1.3. <i>Action de l'EPO</i> .....	11
1.2.2.1.4. <i>Régulation de la synthèse d'EPO</i> .....	13
1.2.2.2. Les autres facteurs de la régulation positive.....	14
1.2.2.2.1. <i>Le Stem Cell Factor (SCF)</i> .....	14

1.2.2.2.2.	<i>Le Granulocyte/Monocyte – Colony Stimulating Factor (GM-CSF)</i> .....	15
1.2.2.2.3.	<i>Les interleukines</i> .....	15
1.2.2.2.4.	<i>Autres facteurs impliqués</i> .....	15
1.2.2.3.	La régulation négative.....	16
<b>1.3.</b>	<b>La granulopoïèse .....</b>	<b>17</b>
1.3.1.	La physiologie de la granulopoïèse .....	17
1.3.2.	Régulation de la granulopoïèse .....	18
1.3.2.1.	Le G-CSF .....	18
1.3.2.2.	Autres cytokines impliquées dans la régulation de la granulopoïèse .....	20
<b>1.4.</b>	<b>La thrombopoïèse .....</b>	<b>21</b>
1.4.1.	Physiologie de la thrombopoïèse.....	21
1.4.2.	La régulation positive de la thrombopoïèse.....	22
1.4.2.1.	La thrombopoïétine.....	22
1.4.2.2.	Les autres facteurs de régulation de la thrombopoïèse.....	24
1.4.3.	La régulation négative de la thrombopoïèse.....	25
<b>2.</b>	<b>L'hématopoïèse en situation cancéreuse.....</b>	<b>26</b>
<b>2.1.</b>	<b>Anémie et cancer .....</b>	<b>26</b>
2.1.1.	Définitions.....	26
2.1.2.	Etiologies.....	26
2.1.3.	Anémie et développement tumoral.....	29
2.1.4.	Anémie et résistance aux traitements.....	31
<b>2.2.</b>	<b>Neutropénie et cancer.....</b>	<b>32</b>
2.2.1.	Définitions.....	32
2.2.2.	Manifestations infectieuses.....	34
2.2.3.	Etiologies.....	34

2.3. Thrombopénie et cancer.....	<b>35</b>
2.4. Cancer et Risque thrombotique .....	<b>36</b>
2.4.1. Epidémiologie.....	36
2.4.2. Physiopathologie .....	37
2.4.2.1. La triade de Virchow .....	37
2.4.2.2. Autres évènements prothrombotiques en cas de cancer .....	41
3.4.2.2.1. <i>Inflammation</i> .....	41
3.4.2.2.2. <i>Plaquettes activées et développement tumoral</i> .....	41
3.4.2.2.3. <i>Microparticules et cancer</i> .....	43
3.4.2.2.4. <i>Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL)</i> .....	46
3.4.2.2.5. <i>Les thérapeutiques anti-cancéreuses</i> .....	47
2.4.3. La prise en charge des évènements thromboemboliques .....	48
3. Indications des facteurs de croissance hématopoïétique dans le cadre d'une thérapie anticancéreuse .....	<b>49</b>
3.1. Les agents stimulant l'érythropoïèse.....	<b>49</b>
3.1.1. Les produits commercialisés.....	50
3.1.2. Principales indications des ASE chez le patient atteint d'un cancer	51
3.1.3. Recommandations d'utilisation des ASE en cancérologie .....	52
3.1.4. Voies d'administration .....	53
3.1.5. Posologies .....	53
3.1.6. Durée du traitement.....	55
3.1.7. Contre-indications aux ASE.....	56
3.1.8. Précautions d'emploi.....	56
3.1.9. Interactions médicamenteuses .....	57
3.1.10. Effets indésirables .....	58
3.1.11. ASE et Accidents thrombotiques .....	59
3.1.12. ASE et développement tumoral.....	60
3.1.13. Impact des ASE sur la qualité de vie et la survie du patient cancéreux .....	61

3.1.14. Cas particulier de la radiothérapie.....	62
3.1.15. Résistance aux ASE .....	64
<b>3.2. Les facteurs de croissance leucocytaire .....</b>	<b>66</b>
3.2.1. Les produits commercialisés.....	66
3.2.2. Les principales indications en cancérologie .....	67
3.2.3. Recommandations d'utilisation en oncologie.....	68
3.2.3.1. Recommandations d'utilisation pour une prophylaxie primaire.....	68
3.2.3.2. Recommandations d'utilisation pour une prophylaxie secondaire.....	70
3.2.3.3. Recommandations d'utilisation à visée thérapeutique.....	71
3.2.4. Voies d'administration .....	71
3.2.5. Posologies .....	71
3.2.6. Contre-indications .....	72
3.2.7. Précautions d'emploi.....	73
3.2.8. Interactions médicamenteuses .....	73
3.2.9. Effets indésirables .....	73
3.2.9.1. Effets indésirables « classiques ».....	73
3.2.9.2. Toxicité pulmonaire .....	74
3.2.9.3. Splénomégalie.....	75
3.2.9.4. Le risque thrombotique .....	75
3.2.9.5. G-CSF et développement tumoral .....	76
<b>3.3. Les facteurs de croissance plaquettaire.....</b>	<b>77</b>
3.3.1. La première génération de facteurs de croissance plaquettaire .....	77
3.3.2. Les produits de deuxième génération .....	78
3.3.2.1. Les peptides mimant la thrombopoïétine .....	78
3.3.2.2. Les molécules non peptidiques mimant la thrombopoïétine.....	79
3.3.3. Les principales indications .....	80
3.3.4. Les principaux effets indésirables.....	81

4. Délivrance à l'officine et rôle du pharmacien .....	<b>83</b>
4.1 Approvisionnement et conservation .....	<b>83</b>
4.2. La dispensation du produit à l'officine.....	<b>84</b>
4.2.1. Législation .....	85
4.2.2. Informations et conseils relatifs à la prescription .....	90
4.2.2.1. Informations générales.....	90
4.2.2.2. Informations spécifiques concernant les effets indésirables .....	91
4.2.2.3. Conseils associés à fournir au patient cancéreux .....	94
Conclusion.....	<b>97</b>
Bibliographie.....	<b>98</b>

# TABLES DES ABREVIATIONS

ADP : Adénosine DiPhosphate

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ASE : Agent Stimulant l'Erythropoïèse

ATU: Autorisation Temporaire d'Utilisation

BFU: Burst Forming Unit

CFU: Colony Forming Unit

CFU-GEMM : Colony Forming Unit –Granulocytaire, Erythroblastique, Mégacaryocytaire et Monocytaire)

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CRP : Protéine C Réactive

DCI : Dénomination Commune Internationale

EPO: Erythropoïétine

EPO-R : Récepteur à l'Erythropoïétine

FT : Facteur Tissulaire

G-CSF: Granocyte-Colony Stimulating Factor

GM-CSF: Granocyte Monocyte- Colony Stimulating Factor

Hb : Hémoglobine

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HIF : Facteurs induits par l'hypoxie

IL : Interleukine

INF : Interféron

MVTE: Maladie Veineuse Thromboembolique

MP : Microparticule

PIH : Prescription Initiale Hospitalière

PTI : Purpura Thrombopénique Idiopathique

PUI : Pharmacie à Usage Interne

pVHL: protéine de Von Hippel-Lindau

SCF: Stem Cell Factor

SDM: Syndrome Myélodysplasique

TGF  $\beta$ : Transforming Growth Factor  $\beta$

TNF  $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

TPO: Thrombopoïétine

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

## **Introduction**

Les thérapies anticancéreuses comportent de nombreux effets indésirables au niveau des cellules sanguines et du système hématopoïétique. Il est possible depuis quelques années de prévenir ou traiter certains de ces effets, potentiellement mortels et fortement handicapants, grâce à des produits issus des biotechnologies : les facteurs de croissance hématopoïétiques recombinants. Ceci a constitué une révolution de la prise en charge des patients cancéreux. Néanmoins, l'étude des effets indésirables en particulier thrombotiques montre que la prudence est nécessaire.

Notre travail consiste à rappeler dans quel cadre ces facteurs sont utilisés et d'en étudier les effets indésirables majeurs.

Nous allons rappeler dans une première partie le rôle des facteurs de croissance dans le déroulement normal de l'hématopoïèse.

Dans une seconde partie, nous nous intéresserons aux perturbations hématologiques attendues chez les patients cancéreux. Nous décrirons les troubles conséquents au développement tumoral mais aussi occasionnés par les thérapeutiques utilisées, et qui justifient l'utilisation de facteurs de croissance recombinants.

Ensuite, nous ferons l'inventaire des produits disponibles actuellement. Nous en exposerons alors les effets indésirables majeurs.

Pour terminer, nous nous intéresserons à la délivrance à l'officine de ces médicaments sortis de la réserve hospitalière.

# 1. L'hématopoïèse et les différents facteurs de croissance

## 1.1. L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est définie comme l'ensemble des mécanismes aboutissant à la production continue et régulée des cellules sanguines des différentes lignées cellulaires à partir de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes. L'ensemble des tissus participant à cette fonction est appelé système hématopoïétique. C'est au niveau de la moelle osseuse que se situent la majorité des cellules souches pluripotentes mais un petit pourcentage circule dans le sang.

### 1.1.1. La moelle osseuse

#### *1.1.1.1. Développement embryonnaire et fœtal*

On distingue trois périodes :

- La période mésoblastique :

Les premiers îlots Wolf et Pander sont visibles dès le 19<sup>ème</sup> jour de gestation par différenciation de cellules mésoblastiques en Hémangioblastes. Ceux-ci seront à l'origine à la fois du système hématopoïétique et du système vasculaires. Cette activité hématopoïétique sera de courte durée, elle s'arrêtera environ à la 9<sup>ème</sup> semaine.

- La période hépatique et splénique :

Elle prend le relais à la 5<sup>ème</sup> semaine, lorsque le tissu hématopoïétique primitif colonise l'ébauche hépatique. Le foie est l'organe hématopoïétique quasi exclusif jusqu'au 5<sup>ème</sup> mois. Lors de cette période, la rate participe également à l'hématopoïèse. Son activité se limite à quelques semaines entre le 4<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois de vie intra-utérine. En pathologie, la rate peut reprendre son activité hématopoïétique, générant des cellules myéloïdes.

- La période médullaire :

Elle devient active environ à la 20<sup>ème</sup> semaine. Elle assure progressivement toutes les fonctions, pour être, à partir du 6<sup>ème</sup> mois, l'organe majoritaire. L'hématopoïèse hépatique va voir son activité diminuer progressivement, pour disparaître avant la naissance.

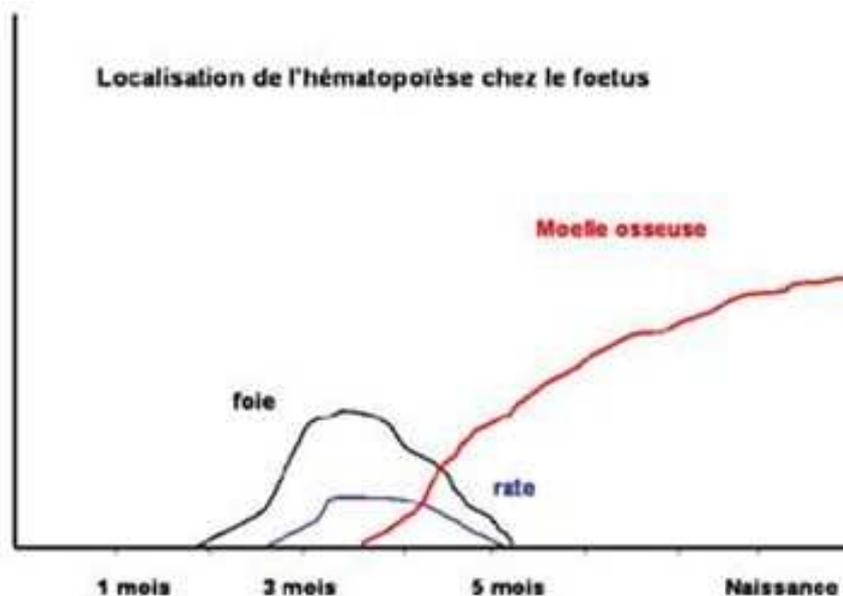


Figure 1: Localisations de l'hématopoïèse au cours de la vie foetale puis à la naissance

### *1.1.1.2. Topographie*

La moelle osseuse est complexe et disséminée dans les cavités de l'os spongieux. Elle représente l'organe le plus volumineux de l'organisme, environ 4,5% du poids total. On distingue la moelle rouge hématopoïétique, de la moelle jaune constituant une réserve adipeuse. La moelle active est rouge du fait de la présence d'érythroblastes, d'érythrocytes et de nombreux vaisseaux sanguins. La distribution entre moelle rouge et jaune évolue avec l'âge et selon les besoins. A la naissance, les cavités osseuses de tous les os sont essentiellement constituées de moelle rouge, l'involution adipeuse apparaissant vers l'âge de 4 ans. Chez l'adulte, la moelle rouge est limitée aux épiphyses des fémurs et l'humérus, aux os plats comme les os du crâne, le sternum, la scapula, et aux os particuliers comme les vertèbres, le sacrum et l'os iliaque.

### *1.1.1.3. Structure*

La moelle osseuse contient des cellules hématopoïétiques à différents stades de différenciation et de maturation, et des vaisseaux sanguins reposant sur une trame réticulée constituée d'un tissu conjonctif de soutien constituant ainsi des logettes destinées à l'hématopoïèse.

#### *1.1.1.3.1. Le système vasculaire*

Le système vasculaire joue un rôle très important. Il permet le passage des facteurs de croissance, des substances basales nécessaires à l'hématopoïèse et la libération des cellules matures vers la circulation générale. La moelle osseuse est irriguée par des artérioles provenant des artères nourricières des os. Ces artérioles se divisent en capillaires se jetant dans des sinus veineux médullaires eux même collectés dans des veinules. Les sinus veineux jouent un rôle fondamental dans les échanges médullo-sanguin. Leur lumière est dilatée, ils sont bordés par des cellules endothéliales étirées non jointives séparées par des espaces plus ou moins larges permettant alors le passage des cellules matures dans le sang circulant.

#### 1.1.1.3.2. Le tissu conjonctif de soutien ou stroma

On y distingue différents types cellulaires en un réseau tridimensionnel : des fibroblastes jouant un rôle dans la synthèse des facteurs de croissance et des constituants de la matrice extracellulaire ; des cellules endothéliales jouant également un rôle très important de synthèse ; des adipocytes en nombre inversement proportionnel à la richesse en cellules hématopoïétiques et enfin des ostéoblastes.

Ces cellules sont plongées dans une matrice extracellulaire formée d'un réseau de molécules synthétisées par ces différentes cellules stromales : collagène, laminine, fibronectine, protéoglycanes, etc. Cette matrice extracellulaire constitue un réservoir de facteurs de croissance très variés.

### 1.1.2. Les différents compartiments cellulaires hématopoïétiques

L'hématopoïèse s'appuie sur trois compartiments fonctionnels différents.

#### *1.1.2.1. Le compartiment des cellules souches hématopoïétiques*

La cellule souche se caractérise par sa capacité d'auto renouvellement, sa pluripotence et sa capacité d'engagement en différenciation.

L'autorenouvellement définit la capacité d'une cellule à donner par division des cellules filles lui étant identiques permettant ainsi le maintien de ce pool cellulaire.

La pluripotence désigne la capacité de ces cellules de donner naissance aux différentes lignées hématopoïétiques.

La capacité d'engagement traduit la capacité pour ces cellules d'entrer dans des voies de différenciation aboutissant par des étapes de détermination et de maturation à des cellules sanguines matures et fonctionnelles.

On les dénomme CFU-S (Colony Forming Unit in Spleen), 95% d'entre elles sont présentes dans la moelle où elles ne représentent qu'environ 1‰ des cellules hématopoïétiques.

Les cellules souches hématopoïétiques sont caractérisées par leurs antigènes de surface. Le plus utilisé est la glycoprotéine CD34 présente à la surface des cellules les plus immatures.

#### *1.1.2.2. Le compartiment des progéniteurs*

Ces cellules sont caractérisées par leur capacité de prolifération importante et par leur capacité de différenciation plus limitée. Elles sont multipotentes. Ces progéniteurs sont quantitativement plus importants que les cellules souches pluripotentes. On distingue des progéniteurs dits « primitifs » très proches de ces dernières et à grande capacité proliférative, et des progéniteurs dits « tardifs » proche du compartiment de maturation à capacité proliférative plus réduite.

#### *1.1.2.3. Le compartiment de maturation*

Les cellules ont perdu leur capacité d'auto renouvellement mais ont acquis une spécificité. Elles sont morphologiquement identifiables sur le myélogramme à la différence des autres et constituent le compartiment le plus volumineux de la moelle osseuse. On parle de précurseurs hématopoïétiques.

### 1.1.3. La régulation du système hématopoïétique

La régulation du système hématopoïétique repose principalement sur les facteurs de croissance hématopoïétiques. Ces facteurs sont des cytokines de nature protéique ou glycoprotéique et agissent sur les progéniteurs hématopoïétiques en régulant leur survie, leur prolifération et leur différenciation.

Lors de l'hématopoïèse, de nombreux facteurs interviennent agissant de manière séquentielle, synergique, additive ou encore alternative, faisant toute la complexité de la régulation de ce système. On compte parmi ces facteurs, les CSF (Colony Stimulating Factor) : l'EPO (l'érythropoïétine), le GM-CSF (Granocyte Monocyte-CSF), le G-CSF (Granocyte-CSF), la thrombopoïétine (TPO), ainsi que de nombreuses interleukines.

Ainsi, la prolifération des CFU-S peut être stimulée par l'interleukine-3 et par d'autres facteurs agissant en combinaison, tel que l'interleukine-1, l'interleukine-6 et le SCF (Stem Cell Factor).

Tous ces facteurs ont des structures primaires différentes, mais on rencontre une certaine analogie au niveau de leurs structures secondaires et tertiaires entre différents facteurs ce qui explique certaines analogies d'activité et certaines interactions.

Le microenvironnement médullaire joue également un grand rôle dans la régulation de l'hématopoïèse. En effet, la matrice extracellulaire, par sa composition, agit dans toutes les étapes de l'hématopoïèse. Les molécules d'adhésion présentes, jouent un rôle dans la mise en contact des cellules hématopoïétiques avec les facteurs de croissance. ou dans le maintien à distance.

Une régulation négative est assurée par différents facteurs tels que le TNF  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor), le TGF (Transforming Growth Factor), les interférons (INF), la prostaglandine E ou encore par des inhibiteurs de nature protéique tels que le térapeptide AcSDKP( Acethyl-N-Ser- Asp- Lys-Pro) et le pentapeptide PEEDCK (Pyroline- Glu-Glu-Asp-Cys -Lys). Leur mécanisme d'action est également complexe et mal connu. Ces facteurs agissent pour la plupart sur les cellules CD34+ en inhibant leur prolifération par inhibition du passage de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire ; bloquant ainsi la synthèse d'ADN et la prolifération des cellules CFU-S. [68]

Différentes cellules interviennent également telles que les lymphocytes T, les cellules NK, les monocytes et les macrophages en produisant des cytokines ou par une action cytotoxique. [19]

## 1.2. L'érythropoïèse

### 1.2.1. Physiologie de l'érythropoïèse

L'érythropoïèse consiste en la production d'érythrocytes à partir d'une cellule souche pluripotente.

Le progéniteur multipotent qui en découle est commun aux différentes lignées myéloïdes et est appelé CFU-GEMM (CFU- Granocytaire, Erythrocytaire, Monocytaire, Mégacaryoblastique) Il s'agit d'un progéniteur primitif donnant naissance à des progéniteurs érythroblastiques (tardif) irréversiblement engagés vers l'érythropoïèse. On distingue deux types de progéniteurs : les plus précoces les BFU-E (Burst Forming Unit) et les CFU-E.

Les précurseurs érythroblastiques morphologiquement identifiables issus de ces précurseurs sont : le proérythroblaste, les érythroblastes basophiles, l'érythroblaste polychromatophile, l'érythroblaste acidophile.

Lors de cette différenciation progressive, on observe une réduction de la taille cellulaire et de la taille du noyau, une perte progressive de la basophilie cytoplasmique au profit de l'acidophilie. Cette modification s'explique par la diminution progressive de la quantité d'ARN présente et par l'augmentation progressive de la synthèse d'hémoglobine.

Au stade de réticulocyte, le noyau de l'érythroblaste acidophile a été expulsé. Le réticulocyte quitte alors la moelle osseuse pour passer dans la circulation sanguine, il va subir encore quelques modifications de taille et de volume en trois jours ainsi que la perte de ses ribosomes et mitochondries pour donner naissance à une hématie mature.

Un proérythroblaste subit quatre mitoses pour donner en moyenne 16 érythrocytes.

Les globules rouges ayant perdu leur noyau et ainsi toute capacité de synthèse ont une durée de vie limitée, environ 120 jours. On estime en moyenne à 200 milliards le nombre d'hématies produites par jour.

### 1.2.2. La régulation de l'érythropoïèse

Cette régulation fait intervenir un facteur de croissance spécifique, l'érythropoïétine (EPO) ainsi que d'autres facteurs moins spécifiques.

### 1.2.2.1. L'érythropoïétine

#### 1.2.2.1.1. Structure biochimique

Il s'agit d'une glycoprotéine de structure globulaire. Le gène de l'érythropoïétine présent sur le chromosome 7 code pour une protéine de 193 acides aminés, qui par clivage du peptide signal de 27 acides aminés, conduit à la formation d'une protéine de 166 acides aminés. Il existe trois sites de N-glycosylation sur les asparagines en 24, 38 et 83, un site d'O-Glycosylation sur la sérine en 126. Cette glycosylation est à la fois nécessaire à l'activité biologique de l'EPO et à sa stabilité. On note également la présence de 2 ponts disulfures dont l'intégrité est essentielle à l'activité. Sa demi-vie est de 4 à 7 heures et sa concentration plasmatique de 10 à 20 mU/mL.

#### 1.2.2.1.2. Métabolisme de l'EPO

Chez l'adulte, elle est produite essentiellement au niveau du rein, par les cellules de l'interstitium intertubulaire ou les cellules endothéliales des capillaires péri-tubulaires, groupées en foyers adjacents aux tubes contournés proximaux. Une faible production est assurée par les cellules du foie, voie de synthèse majoritaire pendant la vie fœtale. Ce sont particulièrement les hépatocytes situés autour des veines centrolobulaires.

#### 1.2.2.1.3. Action de l'EPO

L'action de l'EPO se manifeste après une liaison de l'EPO avec son récepteur spécifique EPO-R.

Les récepteurs sont présents à partir du stade BFU-E, le nombre de récepteurs augmente alors pour atteindre un maximum au stade CFU-E et ensuite diminuer.

Après fixation de l'EPO, on observe une homodimérisation des EPO-R générant, après phosphorylation, l'activation des voies permettant la prolifération et la survie cellulaires.

Les BFU-E ont des EPO-R mais à ce stade d'autres récepteurs sont présents comme des récepteurs au SCF, à l'IL-3 et au GM-CSF. Aux stades plus avancés de CFU-E, seuls les EPO-R

sont encore présents, l'érythropoïèse est alors EPO-dépendante. Cette dépendance se poursuit jusqu'au stade d'érythroblaste basophile.

L'homodimérisation des récepteurs de l'érythropoïétine va aboutir au recrutement de protéines à activité tyrosine kinase telles que JAK2 qui va activer par phosphorylation toute une cascade de signalisation intracellulaire. Il semble bien établi que les voies activées par le récepteur de l'érythropoïétine permettent la prolifération et la survie des cellules par l'intermédiaire de l'activation de la voie PI3k/AKT, et sans doute des MAP kinases. Le récepteur à l'EPO activé recrute également les protéines STAT et en particulier STAT 5A et STAT 5B, qui vont être phosphorylées par la protéine JAK2. Ces protéines STAT5 une fois phosphorylées vont s'hétérodimériser, puis migrer dans le noyau pour augmenter l'expression de certains gènes. On note une synergie d'action avec GATA-1 pour augmenter l'expression de la protéine antiapoptotique Bcl-xL. A ce niveau, l'EPO agit en synergie avec le SCF pour augmenter l'activation de la voie PI3K/AKT conduisant elle-même à la phosphorylation de protéines telle que BAD ce qui permet alors la libération de protéine antiapoptotique Bcl-xL.

La régulation de l'érythropoïèse se fait donc essentiellement par une inhibition de l'apoptose des progéniteurs et précurseurs érythroïdes par l'intermédiaire de la protéine Bcl-XL.

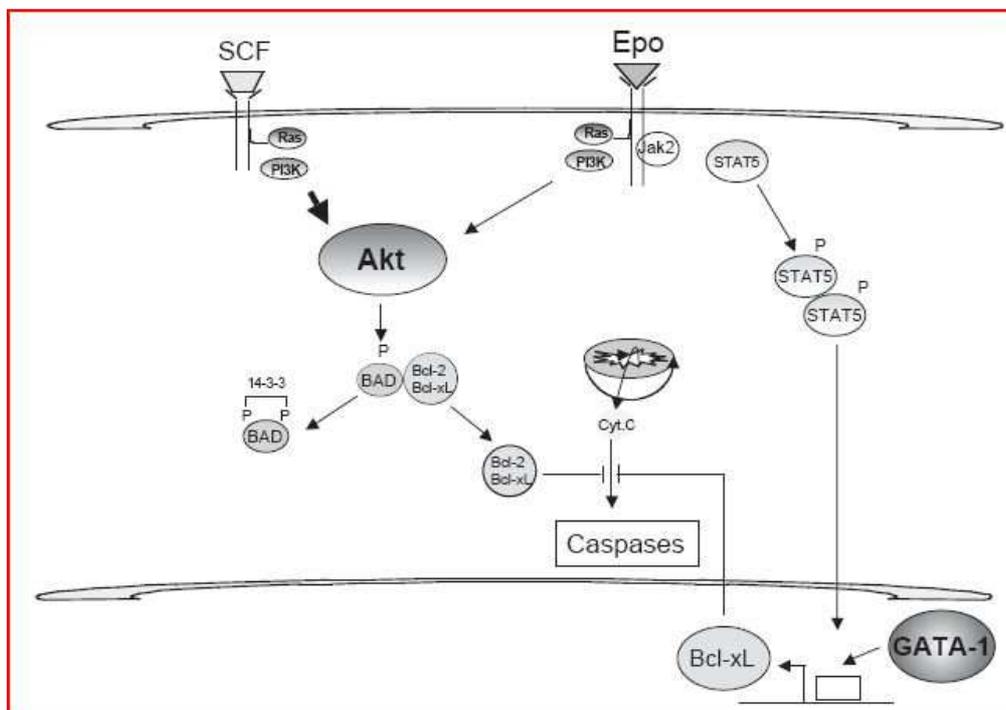


Figure 2: Mécanisme d'action de l'EPO et synergie d'action avec le SCF

#### 1.2.2.1.4. Régulation de la synthèse d'EPO

L'EPO agit comme une hormone endocrine stimulant la production de globules rouges au niveau de la moelle osseuse. Cette production érythrocytaire va apporter un supplément d'oxygène aux cellules rénales qui vont alors diminuer leur production d'EPO et par conséquent on observera une diminution de la production de globules rouges. Les cellules productrices de l'EPO déclenchent leur synthèse et la libération d'EPO grâce à des récepteurs sensibles à l'hypoxie, à la diminution de la pression partielle en O<sub>2</sub>. L'hypoxie est capable de multiplier par 100 le taux d'EPO plasmatique, alors qu'un retour à la normoxie ramène le taux plasmatique d'EPO à sa normale.

L'EPO n'étant pas stocké dans les cellules productrices, l'EPO est produite grâce à une activation de la transcription dépendant du facteur de transcription HIF (Hypoxia Induced Factor) et à la durée de vie allongée de l'ARNm qui la code.

En réponse à l'hypoxie, le facteur HIF-1 active la transcription du gène de l'EPO. Ce facteur HIF est un hétérodimère formé d'une sous-unité  $\alpha$  et d'une sous-unité  $\beta$ .

En présence d'O<sub>2</sub>, la sous-unité HIF-1 $\alpha$  est très instable (sa demi-vie est inférieure à 5 minutes) car très rapidement dégradée par des prolyl-hydroxylases (PHD) ainsi que par les asparaginyl hydroxylases. La réaction d'hydroxylation nécessite de l'oxygène ainsi que des cofacteurs tels que le fer. En condition de normoxie, les PHD utilisent donc l'oxygène comme substrat et hydroxylent un résidu proline de la protéine HIF-1 $\alpha$ , ceci favorisant l'interaction de la sous-unité  $\alpha$  avec un composant du protéasome, la protéine de Von Hippel-Lindau (pVHL). Il s'en suit une réaction d'ubiquitinylation conduisant alors à la dégradation de la protéine HIF-1  $\alpha$ .

En situation d'hypoxie, les hydroxylases ne peuvent exercer leur activité, les HIF-1 $\alpha$  se stabilisent et s'accumulent. Elles peuvent alors migrer vers le noyau où elles s'associent à la sous-unité  $\beta$ . Le complexe ainsi formé en association à d'autres facteurs de transcription tels que le co-activateur CBP/p300 va exercer son activité transcriptionnelle sur les gènes de réponse à l'hypoxie comme celui de l'EPO.

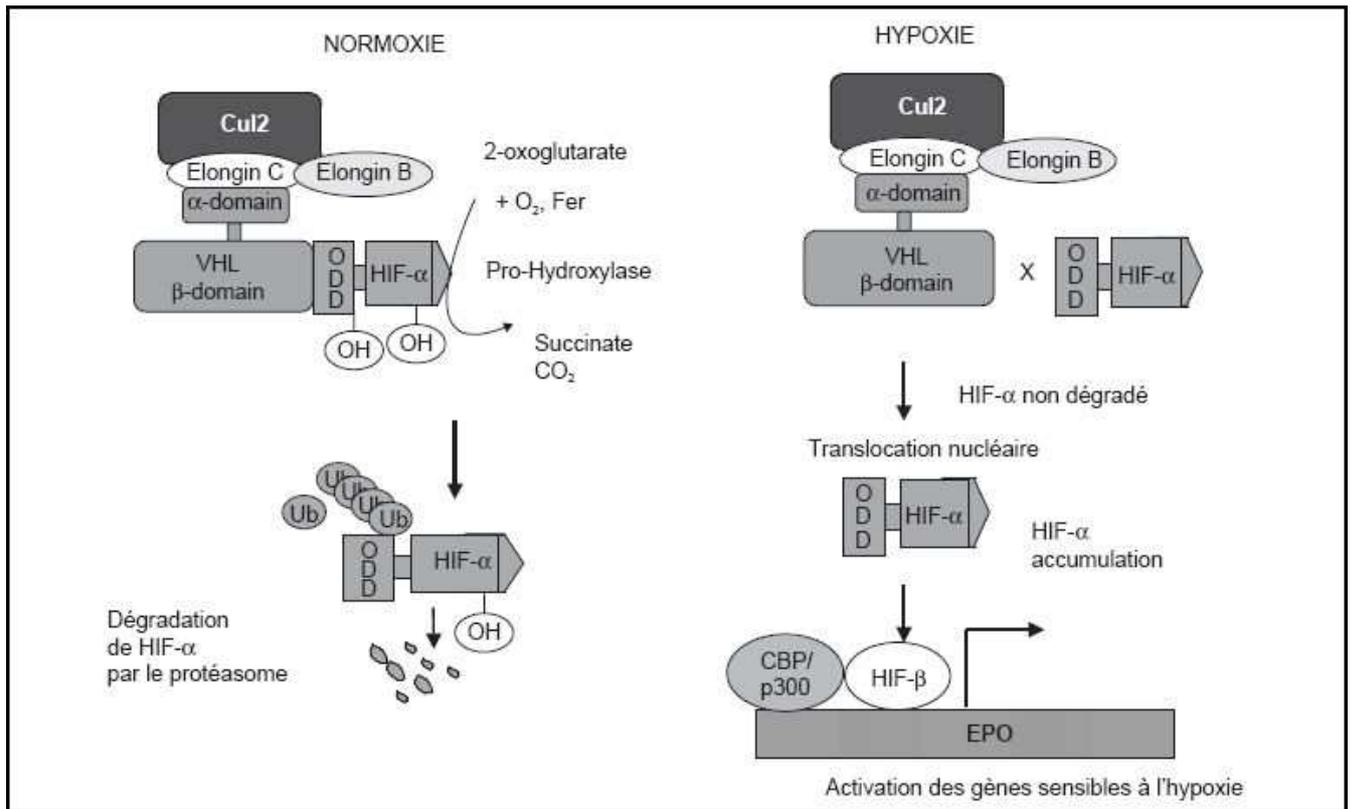


Figure 3: Régulation de HIF-1 en fonction de l'oxygénation et rôle dans la régulation de la synthèse d'EPO (Référence)

### 1.2.2.2. Les autres facteurs de la régulation positive

#### 1.2.2.2.1. Le Stem Cell Factor (SCF)

Le SCF est synthétisé par les différentes cellules stromales de la moelle osseuse. Il en existe deux formes l'une soluble et l'autre transmembranaire. La forme transmembranaire semble être prédominante physiologiquement et agit sur la survie et la prolifération des progéniteurs érythroïdes par l'intermédiaire d'un récepteur c-kit à activité tyrosine kinase. Il agit en synergie avec l'EPO mais aussi avec IL-3 à des stades plus précoces. Sa production constitutive n'est pas connue pour être régulée par l'hypoxie.

#### 1.2.2.2.2. Le Granulocyte/Monocyte – Colony Stimulating Factor (GM-CSF)

Le GM-CSF initialement identifié comme un facteur stimulant la formation de colonies de neutrophiles et de monocytes est à présent reconnu comme étant impliqué dans la stimulation des BFU-E.

#### 1.2.2.2.3. Les interleukines

L'interleukine IL-3 joue un rôle important dans la régulation. Principalement produite par les lymphocytes T activés, elle agit sur toutes les cellules souches hématopoïétiques, dont les BFU-E. Elle permet la prolifération des progéniteurs pluripotents et les rend répondeurs à des facteurs de croissance plus spécialisés, tels que l'EPO pour la lignée érythroïde. Au niveau des stades plus tardifs, elle agit uniquement en synergie avec l'EPO.

L'interleukine-1 $\alpha$  est produite par les monocytes, elle agit à un stade précoce de l'érythropoïèse en induisant la sécrétion de GM-CSF ou d'IL-6.

L'interleukine-6 est produite par les fibroblastes, les monocytes et les lymphocytes T et agit en synergie dans l'érythropoïèse avec l'IL-3, IL-4 ou l'EPO.

L'interleukine-4 agit en synergie avec l'EPO pour stimuler la croissance des colonies dérivées des CFU-E.

L'interleukine-9 connu pour induire une prolifération dans la lignée mégacaryocytaire, est également capable d'agir sur l'érythropoïèse à des stades précoces.

#### 1.2.2.2.4. Autres facteurs impliqués

Des hormones sont capables d'influer sur la formation des colonies érythrocytaires, leur action est essentiellement une action potentialisatrice de l'EPO.

On peut citer l'insuline et les «insuline like growth factor», l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes.

Il est également important de rappeler que d'autres éléments sont nécessaires à l'érythropoïèse au niveau de la synthèse d'ADN et de l'hémoglobine. La vitamine B12 et la

vitamine B9 (acide folique) interviennent dans la synthèse des acides nucléiques. Des carences conduisent à des anémies mégaloblastiques. Le fer quant à lui est indispensable à la synthèse de l'hème.

#### *1.2.2.3. La régulation négative*

Pour éviter un excès de production de globules rouges, l'érythropoïèse doit être régulée de manière négative. Evidemment cette régulation se fait essentiellement par une diminution du taux d'EPO comme on vient de le décrire, mais d'autres mécanismes interviennent.

Les inhibiteurs protéiques, AcSDKP et PEEDCK, décrits précédemment (1.1.3. Régulation de l'hématopoïèse) interviennent à ce niveau sans être spécifiques de la lignée érythrocytaire.

D'autres molécules comme le TGF- $\beta$ , le TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  participent également.

## 1.3. La granulopoïèse

### 1.3.1. La physiologie de la granulopoïèse

La granulopoïèse est l'ensemble des mécanismes conduisant à la production de granulocytes ou polynucléaires. Nous allons exposer ici uniquement la production des granulocytes neutrophiles ; en effet ce sont eux qui assurent la défense essentiellement bactérienne de l'organisme par phagocytose et seront dénombrés pour évaluer les défenses immunitaires de l'organisme.

Elle consiste donc en la production de granulocytes à partir d'une cellule souche pluripotente. Le progéniteur multipotent commun CFU- GEMM donne naissance aux progéniteurs mixtes précoces CFU-GM de la lignée granulo-monocytaire et aux progéniteurs tardifs CFU-G et CFU-M plus spécifiques. Les précurseurs de la lignée granulocytaire sont le myéloblaste, le promyélocyte, le myélocyte et le métamyélocyte.

Les granulocytes matures restent de zéro à cinq jours dans la moelle où il constitue la réserve médullaire. A l'état physiologique, très peu de polynucléaires migrent dans le compartiment tissulaire. Les réserves médullaires représentent environ 95% de ces cellules. Les polynucléaires produits par la moelle transitent par le sang périphérique et se répartissent ensuite entre le sang périphérique et l'endothélium des parois des veinules postcapillaires où ils constituent le pool marginal. En cas de besoin, c'est-à-dire en cas de stress, d'infection, d'inflammation ou encore en cas de traitement par la cortisone, le compartiment marginal et le compartiment de réserve médullaire pourront être mobilisés.

La production est d'environ  $10^{11}$  granulocytes neutrophiles par jour chez un adulte en situation normale. Cette production est augmentée en cas d'infection, les polynucléaires vont alors quitter la moelle et passer dans la circulation sanguine pour rejoindre ensuite par diapédèse le foyer infectieux. [38]

La durée de vie des polynucléaires est d'environ 6 à 8 heures dans la circulation, au niveau des tissus elle est atteinte 2 ou 3 jours environ.

## 1.3.2. Régulation de la granulopoïèse

### 1.3.2.1. Le G-CSF

Le Granulocyte-Colony Stimulating Factor est une cytokine jouant un rôle primordial dans la régulation de la production des polynucléaires. Cette glycoprotéine dont le gène est situé sur le chromosome 17, est produite par de nombreuses cellules de l'organisme, en particulier les fibroblastes, les macrophages, les cellules endothéliales suite à diverses stimulations. Ce facteur de croissance exerce son action à la fois au niveau des Progéniteurs les plus précoces du processus (dès les cellules souches pluripotentes) et aux stades les plus tardifs de maturation.

Son activité s'exerce après sa fixation au récepteur RG-CSF dont le gène est situé sur le chromosome 1. L'expression de ce récepteur est plus marquée aux stades les plus matures de la lignée granulocytaire mais on note sa présence dès les stades les plus immatures.. Ce récepteur appartient à la même famille que le récepteur de l'EPO et présente une analogie de fonctionnement. La partie extracellulaire comporte le domaine de fixation au ligand tandis qu'on distingue au niveau intracellulaire trois domaines distincts, dénommés box 1, 2 et 3. Les domaines 1 et 2 sont impliqués dans la transduction des signaux de multiplication tandis que le domaine 3 à la transduction de signaux de maturation et de suppression du signal de prolifération.

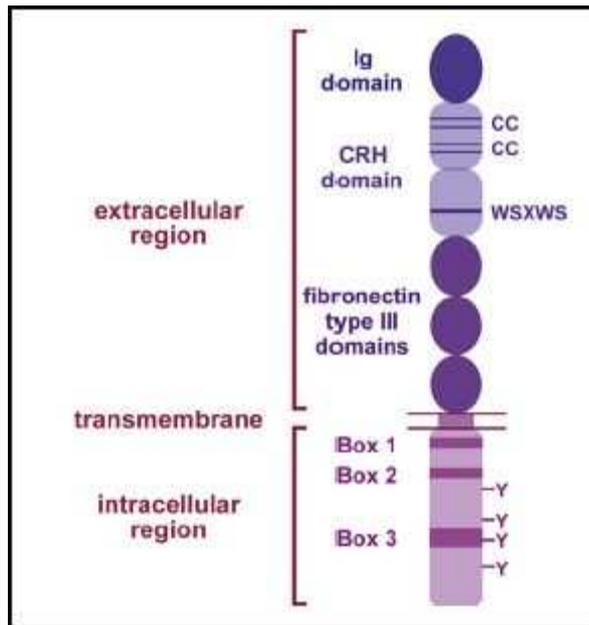


Figure 4: Structure du récepteur du G-CSF [54] constitué d'un domaine extracellulaire de fixation de G-CSF, un domaine transmembranaire, et d'un domaine intracellulaire effecteur. ( Ig :Immunoglobuline, CRH cytokine Receptor Homology, C : Cystéine, W : Tryptophane, S : Sérine, Y : Tyrosine, X : autre Acide Aminé ) (référence)

Après interaction entre le G-CSF et son récepteur, les tyrosines kinases JAK1 et JAK2 sont phosphorylées et la voie de transduction du signal Ras/MAP kinase est activée. Le complexe G-CSF /RG-CSF est ensuite internalisé puis dégradé. [73]

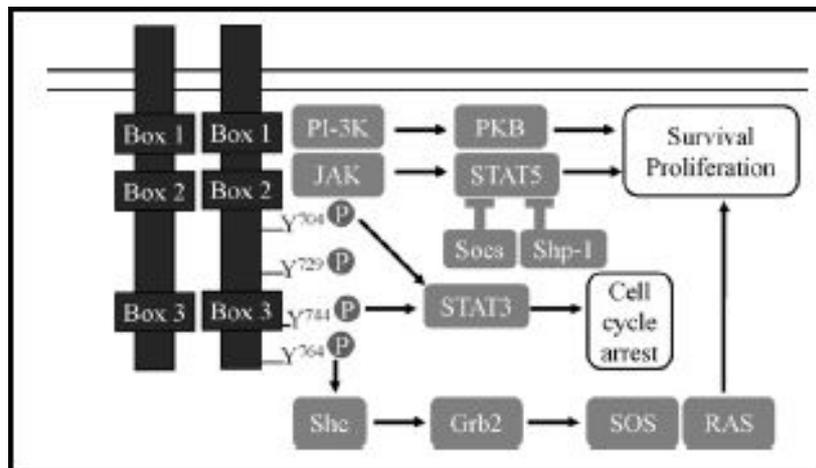


Figure 5: Signaux de transduction activés par la fixation de G-CSF sur son récepteur. L'intervention des différentes voies de signalisation Jak-2 , STAT et Ras va aboutir à des signaux de survie, de prolifération ou d'arrêt du cycle pour les progéniteurs.

Le G-CSF joue ainsi un rôle sur la survie, la prolifération et la différenciation des granulocytes. Il intervient en synergie avec différents facteurs.

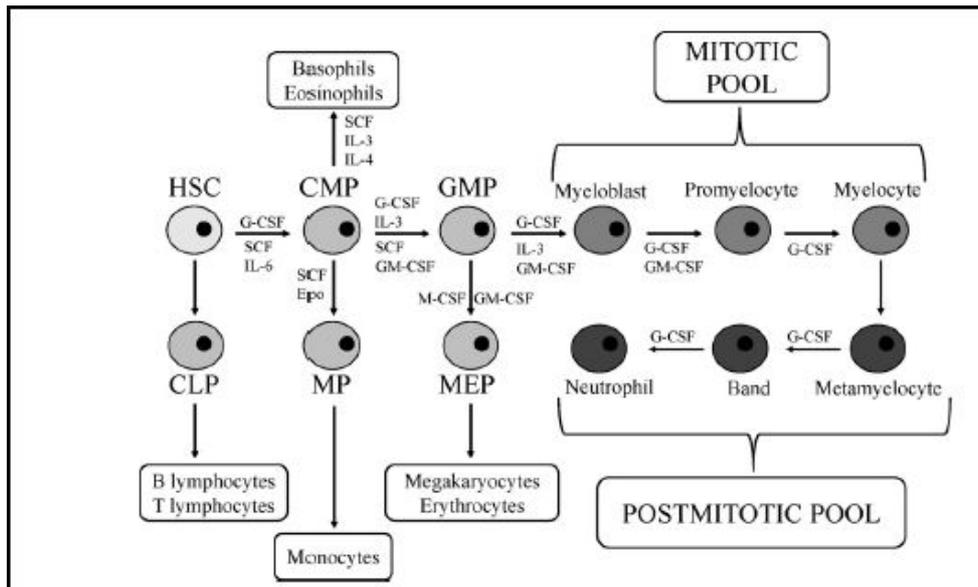


Figure 6: Régulation de la granulopoïèse avec l'intervention successive et complémentaire des différentes cytokines à tous les stades de développement.

### 1.3.2.2. Autres cytokines impliquées dans la régulation de la granulopoïèse

Si le G-CSF joue un rôle central dans la régulation de la granulopoïèse, il doit agir en synergie avec de nombreux autres facteurs en particulier aux stades les plus précoces.

Ainsi on note le rôle important également du GM-CSF et d'IL-3. [83]

Le GM-CSF est une glycoprotéine de 166 acides aminés dont le gène est porté par le chromosome 7. Son action est plus large et moins spécifique que le G-CSF. Il supporte la croissance des colonies granulocytaires, monocytaires et granulo-monocytaires. Il favorise aussi la croissance des colonies mixtes, éosinophiles, mégakaryocytaires et érythroblastiques.

## 1.4. La thrombopoïèse

### 1.4.1. Physiologie de la thrombopoïèse

Les plaquettes sanguines ou thrombocytes sont des fragments cellulaires anucléés jouant un rôle essentiel dans l'hémostase.

On retrouve également ici le progéniteur pluripotent le CFU-GEMM, qui se différencie en un progéniteur commun érythrocytaire et mégacaryocytaire BFU-E/MK sous l'influence de la thrombopoïétine (TPO) et SCF.

Celui-ci donne naissance ensuite à des progéniteurs mégacaryocytaires spécifiques, le progéniteur précoce le BFU-MK puis le progéniteur tardif CFU-MK.

Ces étapes correspondent à la phase proliférative. Débute ensuite la phase endomitotique.

L'endomitose correspond à une réplication de l'ADN sans division cytoplasmique. Le noyau de la cellule passe en phase S puis entre en phase M de Mitose où l'anaphase et la cytokinèse n'ont pas lieu et entre directement dans un nouveau cycle mitotique. La ploïdie augmente alors progressivement au sein de la cellule passant de 2N à 64N, en général 16N.

Alors que les endomitoses se poursuivent, une phase de synthèse débute, permettant le passage à une phase de maturation caractérisée par différents stades de différenciation successifs : le promégacaryoblaste, le mégacaryoblaste, le mégacaryocyte basophile, le mégacaryocyte granuleux puis le mégacaryocyte mature [77].

Le noyau grossit progressivement et se segmente pendant cette phase de différenciation et les molécules spécialisées s'accumulent dans le cytoplasme qui se développe parallèlement, on aboutit à des cellules de plus en plus volumineuses et le contenu devient de plus en plus acide.

C'est à ce stade qu'a lieu la libération des plaquettes. Deux mécanismes sont proposés :

- Les Mégacaryocytes émettent de longs prolongements cytoplasmiques qui traversent la paroi des sinusoides médullaires pour se fragmenter dans la circulation générale.

- Des territoires apparaissent au sein des mégacaryocytes dans lesquels des membranes internes démarquent les futures plaquettes qui seront libérés ultérieurement par rupture du cytoplasme. [29]

La durée totale de la maturation est de 8 jours environ. La durée de vie des plaquettes est de 7 à 10 jours.

## 1.4.2. La régulation positive de la thrombopoïèse

### 1.4.2.1. La thrombopoïétine

La thrombopoïétine (TPO ou c-Mpl ligand) est la cytokine la plus importante et spécifique de la lignée mégacaryocytaire impliquée dans la prolifération, la différenciation et la maturation.

Il s'agit d'une glycoprotéine de 80 à 90 kDa dont le gène est situé sur le chromosome 3q26-3q27. La TPO est une protéine issue du clivage de 21 acides aminés sur la protéine précurseur possédant 353 acides aminés.

La protéine possède en son extrémité amino-terminale l'activité stimulante des plaquettes et présente une forte homologie avec l'érythropoïétine (25%). [88]

L'extrémité carboxy-terminale possédant beaucoup de résidus glucidiques, est surtout liée à la biodisponibilité de la molécule et ne possède pas d'homologie de structure avec d'autres cytokines connues. [84]

La production est quasiment exclusivement assurée par le foie. Une petite quantité est assurée par le rein, le stroma médullaire et les poumons. Cette production est constitutive et ne dépend pas du taux de plaquettes.

Physiologiquement la TPO agit en stimulant la croissance des progéniteurs primitifs multipotents, en orientant la croissance et la différenciation des mégacaryocytes, en augmentant la production de plaquettes. Elle agit également comme facteur de survie des progéniteurs pluripotents et des progéniteurs érythroïdes.

Elle exerce son activité après fixation sur son récepteur TPO-R ou Mpl. Celui-ci est présent à la surface des progéniteurs mégacaryocytaires, des précurseurs mégacaryocytaires et des

plaquettes. On compte environ 30 à 200 récepteurs par plaquette. Il s'agit également de récepteur à la tyrosine-kinase dont le mécanisme est proche de ceux décrits précédemment. Après fixation de la TPO sur son récepteur, celui-ci se dimérise pour phosphoryler les molécules JAK et ainsi les activer, puis activer les STATS par dimérisation. Ensuite les voies de signalisation PI3K et ETS sont également mises en jeu. La transduction du signal va aboutir à la maturation des mégacaryocytes.

Les plaquettes fixent une partie de la TPO, or seule la TPO non liée circulante a la possibilité d'agir sur les MK. Ainsi si la masse plaquettaire circulante est forte (thrombocytose) la majorité de la TPO est fixée sur les récepteurs plaquettaires puis internalisée et dégradée laissant ainsi très peu de TPO libre pour agir sur les mégacaryocytes. Dans le cas contraire de thrombopénie, peu de TPO est fixée par les plaquettes et une grande quantité de TPO est disponible pour agir sur les mégacaryocytes.

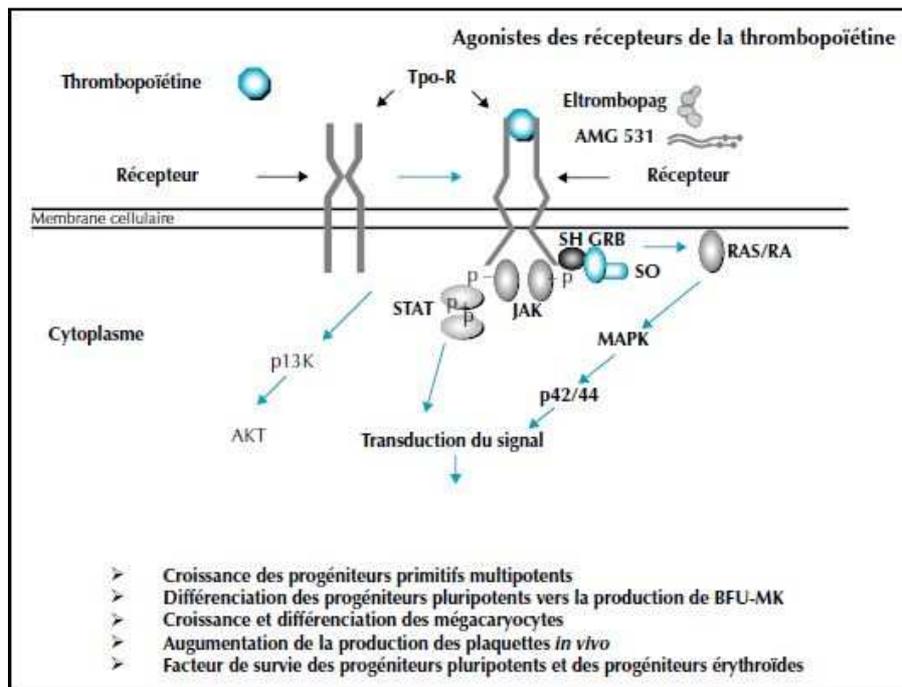


Figure 7: La voie de la Thrombopoïétine [84]

#### 1.4.2.2. Les autres facteurs de régulation de la thrombopoïèse

L'interleukine IL-11 joue également un rôle important en parallèle de la thrombopoïétine à différents niveaux de la production.

Au niveau des progéniteurs mégacaryocytaires précoces, l'interleukine IL-3, le GM-CSF et le G-CSF, le SCF et le LIF (Leukemia Inhibitor Factor) agissent positivement.

L'interleukine IL-6 agit essentiellement sur les précurseurs mégacaryocytaires, elle augmente les taux de TPO.

On peut également noter l'implication de l'EPO dans la thrombopoïèse. L'EPO joue un rôle dans l'orientation des progéniteurs vers la mégacaryopoïèse et agit sur la maturation des précurseurs mégacaryocytaires. Le traitement seul par l'EPO n'entraîne pas de thrombocytose.

L'oestradiol synthétisé par les mégacaryocytes exerce également une régulation autocrine (figure 7)

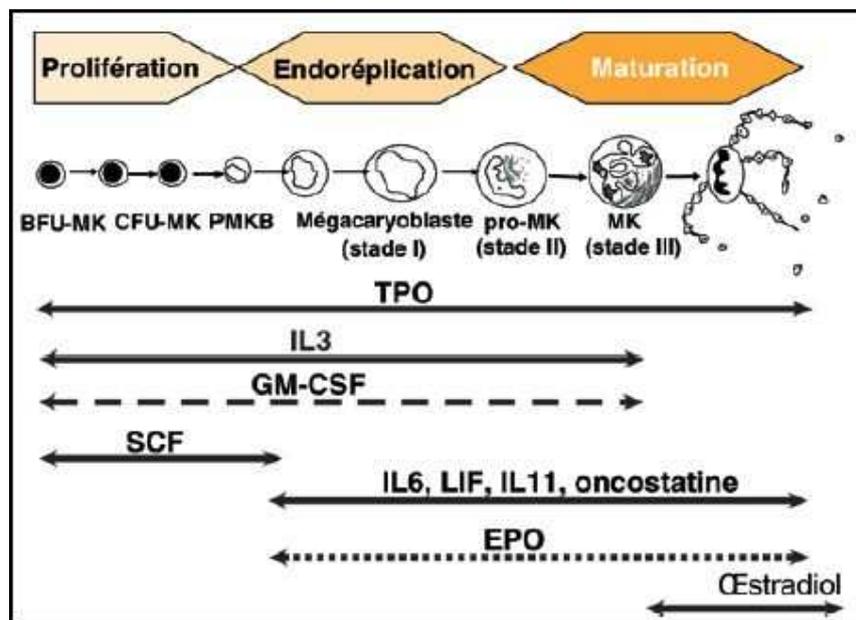


Figure 8: Régulation hormonale positive de la thrombopoïèse [23] Action synergique et séquentielle des différents facteurs.

### 1.4.3. La régulation négative de la thrombopoïèse

La régulation négative est en partie effectuée par des produits libérés par les plaquettes elles-même : PDGF, TGF  $\beta$  (Transforming Growth Factor),  $\beta$ -TG (la thromboglobuline), le PF 4, le CTAP III (Connective Tissue Activating Peptide III). Ces différentes molécules inhibent la prolifération et la maturation des progéniteurs, ainsi que la maturation des précurseurs.

Le TGF  $\beta$ , libéré par les mégacaryocytes matures et les plaquettes, inhibe à la fois la croissance des progéniteurs mégacaryocytaires (CFU-MK) ainsi que la polyploïdisation et la maturation cytoplasmique des précurseurs mégacaryocytaires. Par contre il stimule les cellules stromales de la moelle osseuse pour qu'elles produisent de la TPO.

D'autres inhibiteurs non spécifiques agissent à ce niveau et l'inhibent, l'interféron  $\alpha$  et  $\gamma$ , le TNF.

L'interféron  $\alpha$  inhibe directement les effets de la TPO sur la croissance des précurseurs mégacaryocytaires [77].

## **2. L'hématopoïèse en situation cancéreuse**

Chez le patient cancéreux, l'érythropoïèse, la granulopoïèse et la mégacaryopoïèse peuvent être directement ou indirectement perturbées par le développement tumoral. Ainsi selon le contexte, elles devront être stimulées et feront partie de la stratégie thérapeutique.

### **2.1. Anémie et cancer**

#### **2.1.1. Définitions**

L'anémie est définie comme une diminution de la concentration en hémoglobine circulante en deçà des valeurs de référence : 11g/dL (échelle OMS) ou 12g/dL (échelle de European Organization for Research and Treatment of Cancer-EORTC). Cette déficience entraîne une réduction des capacités de transport de l'oxygène dans le sang touchant ainsi tous les organes et fonctions de l'organisme. Sur le plan clinique, cela se traduit principalement par une asthénie, une pâleur et une froideur au niveau de la peau mais aussi une tachycardie, une dyspnée d'effort, un état dépressif et d'autres symptômes divers qui vont contribuer à diminuer fortement la qualité de vie du malade.

L'anémie est présente chez environ 30% des patients cancéreux dès le diagnostic. Elle entre dans le syndrome cachectique du cancer associant asthénie, anorexie, perte de poids et anémie.

#### **2.1.2. Etiologies**

Afin de traiter au mieux l'anémie, il est important d'en connaître son étiologie. En effet, la thérapeutique repose si possible sur un traitement étiologique.

L'anémie est d'origine multifactorielle.

L'anémie inflammatoire est le plus souvent retrouvée, relevant de l'activation des systèmes immunitaires et inflammatoires avec une synthèse accrue des cytokines TNF (Tumoral

Necrosis Factor), IFN $\gamma$  (Interferon Gamma), IL1 (Interleukine 1), et IL6 (Interleukine 6). On voit apparaître des troubles du métabolisme du fer par rétention de celui-ci au niveau des macrophages le rendant ainsi indisponible à la synthèse d'hémoglobine. L'anémie est normocytaire en début d'évolution, arégénérative, associée à un fer sérique et à une saturation de la transferrine abaissés mais à des niveaux élevés (dus à la masse tumorale) ou normaux de ferritine (protéine de transport du fer).

L'hepcidine joue également un rôle dans l'anémie des maladies chroniques. Cette protéine est synthétisée principalement par le foie mais également selon des études récentes par les adipocytes, les macrophages ou les cellules rénales, en réponse à divers signaux biologiques en particulier l'inflammation. Sa synthèse semble augmentée en situation cancéreuse. Elle est produite sous forme d'un pré-pro-peptide de 84 acides aminés. La présence d'un peptide signal permet l'adressage dans le réticulum endoplasmique pour l'obtention du peptide mature de 25 acides aminés. Il s'agit d'une hormone hyposidérémiant qui réduit la quantité de fer dans la circulation en empêchant sa sortie des cellules, en particulier des entérocytes et des macrophages. Pour limiter la sortie cellulaire de fer, l'hepcidine se lie à la ferroportine, induisant de ce fait l'internalisation, l'ubiquitination et la dégradation dans les lysosomes de cet exportateur de fer. [8] Cette action s'exerce en particulier au niveau des entérocytes, d'où l'inhibition de l'absorption du fer. [51]

Les thérapeutiques majorent généralement cet état anémique. Ainsi les chimiothérapies en particulier si elle comporte des sels de platine augmentent fortement la fréquence des anémies, passant d'environ 51% des cas à environ 70%. Ceci peut s'expliquer par une myélotoxicité directe des cytotoxiques sur la lignée érythroblastique ainsi que par une néphrotoxicité diminuant la production d'EPO.

Les hémorragies retrouvées dans certains cancers, sont à l'origine également d'un état anémique. L'anémie est alors due à une carence martiale par hémorragie liée à des pertes sanguines chirurgicales importantes ou des saignements liés au développement tumoral.

La dénutrition retrouvée fréquemment chez le patient cancéreux est encore une étiologie possible de l'état anémique. Des troubles de l'absorption du fer du fait de cette dénutrition ou du fait de la tumeur elle-même (en particulier dans les cancers digestifs) peuvent aussi

être responsables de cette anémie. L'anémie peut apparaître également suite à des carences vitaminiques (vitamine B12 en particulier) ou encore une insuffisance médullaire par infiltration tumorale

Tableau 1: Eléments de diagnostic étiologique chez le patient cancéreux (Références)

Étiologie	Mécanisme principal	Origine	Bilan
Inflammation	- Cytokines sécrétées par le système immunitaire (IL6, TNF, INF $\gamma$ )	Centrale	- Hémoglobine 9-11 g/dl - VGM normal puis microcytaire - Réticulocytes bas (< 120 G/l) - Ferritinémie élevée - Fer sérique bas
Toxicité hématologique du traitement	- Chimiothérapies - Radiothérapies (impliquant des zones d'hématopoïèse : vertèbres, bassin...)	Centrale	- Réticulocytes variables selon la phase thérapeutique (nadir = bas ou à distance = haut) - Pas d'autres causes
Carence martiale	- Hémorragies occultes (digestives, gynécologiques)	Centrale	- Réticulocytes bas (< 120 G/l) - Anémie microcytaire (VGM < 80 fl) - Ferritinémie effondrée - Fer sérique bas
Envahissement médullaire	- Métastases (cancers du sein, de la prostate) - Hémopathies malignes	Centrale	- Réticulocytes bas (< 120 G/l), - Anomalies autres lignées - $\pm$ Myélémie ; $\pm$ érythroblastes circulants - Cellules malignes sur le myélogramme, - Pas de carence martiale ou vitaminique
Carences vitaminiques	- Dénutrition (folates) - Chirurgie (estomac et Vitamine B12) - Autoanticorps (Biermer et Vit B12)	Centrale	- Dosages sérique vitamines B9 et B12 - Macrocytose (VGM > 100 fl) - Réticulocytes bas - Mégalo blasts au myélogramme
Hémolyse	- Autoanticorps - Microangiopathies (induite par agents de chimiothérapie)	Périphérique	- Test de Coombs positif - Réticulocytes élevé (> 120 G/l) - Haptoglobine effondrée - Selon le site de l'hémolyse hémoglobinurie positive ou bilirubine libre élevée

### 2.1.3. Anémie et développement tumoral

Lors de sa croissance, la tumeur se retrouve régulièrement en situation d'hypoxie. Celle-ci peut être due à l'anémie mais aussi à des anomalies structurales et fonctionnelles des microvaisseaux tumoraux.

L'hypoxie survient en général à un seuil de PPO2 de 0,2 à 1 mmHg et peut avoir un effet double sur le développement cellulaire.

D'une part elle peut être néfaste pour la tumeur.

Les cellules vont s'adapter aux conditions hypoxiques en diminuant leur synthèse protéique, en allongeant leur phase G1 du cycle cellulaire et s'accumulant à ce stade. L'hypoxie peut induire l'apoptose cellulaire à la fois sur les cellules normales et tumorales par l'intermédiaire de l'accumulation de protéine p53 et des protéines Apaf-1 (Apoptotic Protease Activating Factor 1) et Caspase-9. Ceci peut expliquer les phénomènes de nécrose, de récurrences tardives, de micrométastases dormantes ou encore un retard de croissance au niveau de larges masses tumorales.

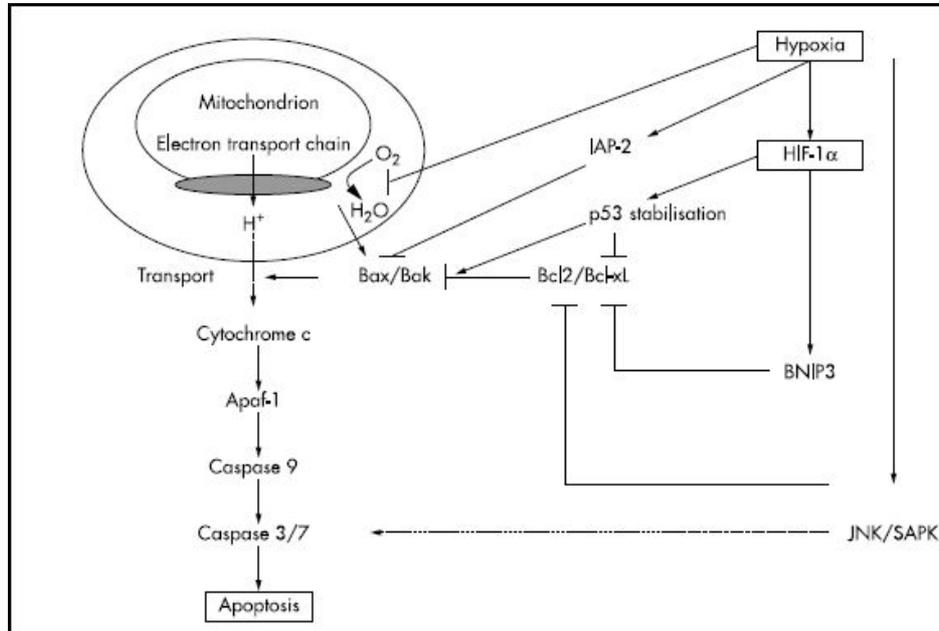


Figure 9: Voies de signalisation de l'apoptose en cas d'hypoxie [39]

D'autre part, l'hypoxie peut promouvoir le développement tumoral via des mécanismes permettant aux cellules de survivre dans cet environnement hostile et promouvoir une croissance cellulaire illimitée. En cas d'hypoxie importante, ceci peut aboutir à des phénotypes tumoraux plus agressifs avec un potentiel prolifératif et invasif augmenté et un pouvoir métastatique amplifié.

De nombreuses études récentes ont démontré que HIF-1 $\alpha$  joue un rôle clé dans ces mécanismes pro-tumoraux essentiellement en stimulant l'angiogénèse par l'intermédiaire de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). [82]

Cependant, les néovaisseaux sont anormaux désordonnés, fragiles, irréguliers et très anastomosés. L'endothélium est fenêtré, discontinu et perméable. Le débit sanguin y est par conséquent chaotique, laissant ainsi subsister des zones hypoxémiques et acides. La pression qui règne dans ces vaisseaux est anormalement élevée et mal régulée, faute de cellules musculaires lisses pariétales.

Cette néo vascularisation induit une alternance de phase hypoxique/réoxygénation particulièrement favorable aux phénomènes métastatiques. [81]

Avec ses phases hypoxie/réoxygénation, elle conduit ainsi à la production de NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor-kappa B). Cette protéine de réponse au stress cellulaire, en particulier au stress oxydatif, est activée par l'hypoxie mais aussi par les espèces réactives oxygénées (ROS) produites lors de la réoxygénation Ce facteur a un rôle important dans la régulation de l'apoptose en surexprimant le facteur anti-apoptotique Bcl-2. [82]

L'hypoxie augmente également la fréquence de survenue de mutations au sein du génome, en particulier au niveau des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs, et par cela l'instabilité du génome. Elle permet, de plus, la sélection de clones particulièrement résistants à l'apoptose. [82]

#### 2.1.4. Anémie et résistance aux traitements

- Le phénotype des tumeurs des patients anémiés est plus agressif, les traitements utilisés devront par conséquent être plus incisifs. (référence)

- Les cytotoxiques

La néo-vascularisation joue un rôle prépondérant dans la résistance à la chimiothérapie. En effet, l'association d'une mauvaise perfusion des tissus tumoraux à une pression interstitielle trop forte s'oppose à l'imprégnation de la tumeur à la concentration efficace des cytotoxiques administrés par voie systémique.

L'hypoxie induit une sélection également de clones tumoraux résistants aux drogues. [81]

- Radiothérapie

L'hypoxie est un facteur réduisant la radiosensibilité, l'anémie est donc un facteur péjoratif du contrôle des tumeurs traitées par radiothérapie.

En effet, l'activité anti-tumorale de la radiothérapie est médiée par la production de radicaux libres. Le nombre de radicaux libres produits au niveau de la tumeur est directement lié à la concentration en oxygène. [41] Ainsi l'anémie est un facteur pronostique très fréquemment utilisé chez les patients irradiés. Plus d'une quarantaine d'études dans les cancers ORL, cancers bronchiques et cancers vésicaux ont effectivement mis en évidence une étroite corrélation entre la présence d'une anémie initiale ou en cours de traitement et la survie des patients.

Tableau 2: Corrélation entre pression partielle médiane en oxygène et contrôle tumoral après radiothérapie

Auteur	Site tumoral	Nombre de patients	Efficacité		P
			Patients hypoxiques	Patients normoxiques	
Höckel , 1996 [11]	Col utérin	44	43%	71% a	0,048
Fyles, 1998 [12]	Col utérin	74	34%	69% b	0,02
Nordmark, 1996 [13]	Cancers ORL	35	33%	77% c	0,01
Brizel, 1997 [14]	Cancers ORL	28	22%	78% d	0,009

a : survie sans récurrence à 5ans b : survie sans récurrence à 2ans c : contrôle local à 2ans d : survie sans récurrence à 12mois

Ce phénomène est particulièrement observé pour les cancers bronchiques, les cancers vésicaux et les cancers de l'endomètre. [27]

## 2.2. Neutropénie et cancer

### 2.2.1. Définitions

La neutropénie et les complications infectieuses qui en résultent représentent l'effet-dose le plus important limitant l'administration de la chimiothérapie.

En effet, même si la toxicité des cytotoxiques porte sur les trois lignées, c'est l'atteinte de la lignée granulocytaire qui pose le plus de problème aux cliniciens. L'atteinte en est plus fréquente et plus grave du fait du temps de régénération plus long et d'une durée de vie plus courte des cellules que pour les autres lignées. De plus, les tableaux cliniques décrits sont plus graves et plus mortels ainsi que les possibilités thérapeutiques correctives plus limitées.

La neutropénie est définie par la diminution du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles dans le sang circulant, en dessous de 1,5 G/L. L'OMS distingue différents grades de neutropénie :

Grade 0 : en dessus de 2 G/L

Grade 1 : entre 1,5 et 1,9 G/L

Grade 2 : entre 1 et 1,4 G/L

Grade 3 : entre 0,5 et 0,9G/L

Grade 4 : en dessous de 0,5 G/L

On considère qu'au stade 3 il existe un risque infectieux encore faible, mais qu'au stade 4 celui-ci est très élevé, potentiellement mortel. On parle d'agranulocytose en dessous de 0,3 G/L ce qui constitue une urgence médicale.

On caractérise ainsi la profondeur de la neutropénie mais on la caractérise également par sa durée, courte pour une durée inférieure à 7 jours et longue dans le cas contraire.

Le nombre minimum de neutrophiles appelé Nadir est atteint dans un délai variable se situant le plus souvent entre le 7<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour suivant le traitement par cytotoxique.

On définit la neutropénie comme fébrile quand il y a présence de fièvre c'est-à-dire une température supérieure à 38,3°C ou l'association d'une température supérieure ou égale à 38°C à au moins deux reprises avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1,5 G/L. Cette situation est potentiellement mortelle et constitue une situation d'urgence nécessitant une hospitalisation.

On estime qu'environ 25 à 40% des protocoles usuels de chimiothérapie entraînent une neutropénie fébrile, en fonction de la dose-intensité du schéma thérapeutique, de la pathologie traitée et des facteurs individuels liés au patient. [83]

La neutropénie fébrile augmente ainsi fortement la mortalité des patients traités par chimiothérapie et s'accompagne d'un surcoût du fait de l'hospitalisation et des traitements mais aussi d'une atteinte de la qualité de vie du malade. [36]

### 2.2.2. Manifestations infectieuses

La neutropénie expose à un risque d'infection bactérienne et mycosique particulièrement sévère chez le patient atteint un cancer.

La localisation des infections est très variable, les sites les plus fréquents sont cutanéomuqueux, oto-rhinolaryngologiques, pulmonaires et digestifs. Les manifestations stomatologiques sont quasi constantes et constituées par une gingivite érosive, hémorragique et douloureuse associée à des papules de la langue et des faces muqueuses. Il existe des lésions diffuses du tube digestif plus rarement, entraînant des douleurs abdominales et des diarrhées. [36]

La symptomatologie de l'infection, en cas de neutropénie profonde, est modifiée avec une diminution des signes locaux d'inflammation, une absence de pus et une évolution nécrosante.

Un aspect particulier constitue l'ecthyma gangrenosum, ulcère à *Pseudomonas aeruginosa*, se développant le plus souvent dans la région péri anale.

Les microorganismes les plus souvent retrouvés sont les bactéries *Staphylococcus aureus* et *epidermidis*, Streptocoque, Entérocoque, Pneumocoque, *Pseudomonas aeruginosa*, des bacilles Gram négatif ainsi que les champignons *Candida* et *Aspergillus*. [28]

### 2.2.3. Etiologies

L'étiologie de la neutropénie se rapproche de l'étiologie de l'anémie.

L'utilisation de cytotoxiques est ici l'étiologie principale. Cette toxicité est dose-dépendante avec d'importantes variations individuelles et touche en général plusieurs lignées sanguines. Les produits touchent directement les cellules sanguines circulantes mais sont aussi myélotoxiques. Le traitement par radiothérapie est également toxique pour la lignée granulocytaire.

L'infiltration tumorale médullaire participe également à induire une neutropénie chez le patient cancéreux.

## 2.3. Thrombopénie et cancer

La question de la thrombopénie se pose aussi fréquemment en cas de cancer. Ceci peut être dû à une insuffisance de production ou à une destruction plaquettaire accrue.

Elle peut être d'origine centrale dans les cas de myélodysplasie, de syndrome myéloprolifératif, de leucémies, suite aux traitements chimio ou radiothérapeutiques et à des carences nutritionnelles.

Elle peut également être d'origine périphérique dans les cas de destruction splénique accrue ou d'hypersplénisme des splénomégalies de certains cancers ou en cas d'infections.

La thrombocytopénie induite par la chimiothérapie se produit typiquement 6 à 10 jours après l'administration et dure pendant quelques jours. Le type et la dose de chimiothérapie ont un impact sur la sévérité et la durée de la thrombopénie. [56]

Quand le nombre de plaquettes chute en dessous de 20 à 50 G/L, le risque hémorragique est augmenté à environ 5%. S'il tombe entre 10 et 20 G/L le risque passe à 10%. Les situations hémorragiques deviennent encore plus fréquentes (20 à 40%) si l'on trouve moins de 10 G/L.

Le risque hémorragique est plus important dans le cas des thrombopénies centrales et dans le cas des tumeurs solides.

Ainsi chez le patient atteint d'un cancer, il sera important d'évaluer ce risque hémorragique

Parallèlement, le système fibrinolytique n'est pas épargné dans le contexte tumoral. Les cellules tumorales en sécrètent les principaux acteurs (urokinase-type plasminogen activator (u-PA), tissue-type plasminogen activator (t-PA), les principaux inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PAI-1 et PAI-2). Elles expriment à leur surface les récepteurs d'u-PA. Cela facilite l'activation de la cascade fibrinolytique favorisant la symptomatologie hémorragique de certaines leucémies par exemple.

## 2.4. Cancer et Risque thrombotique

Ce risque hémorragique mais également la neutropénie et l'anémie sont complexes à traiter car il est connu depuis de nombreuses décennies que le cancer est fortement associé à un état pré ou prothrombotique. Ainsi l'administration de facteurs de croissance dont l'un des objectifs est d'augmenter la cellularité circulante, peut s'avérer un facteur de risque supplémentaire à cet état prothrombotique surtout si cela concerne les plaquettes.

Pour bien comprendre ces risques, il est nécessaire de connaître cet état prothrombotique chez les patients atteints d'un cancer.

### 2.4.1. Epidémiologie

Selon différentes études, on estime que le cancer est associé à un risque multiplié par quatre de survenue de maladies veineuses thromboembolique (MVTE) par rapport à la population générale et par six en cas de traitement chimiothérapique. [40] On estime à environ 15% le risque de survenue de MVTE chez les patients cancéreux. [75]

Des études comme l'étude prospective monocentrique de patients chez qui une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs a été diagnostiquée réalisée au CHU de Brest montre qu'environ un quart des thromboses diagnostiquées sont secondaires à un cancer. [25]

Mais tous les patients cancéreux ne partagent pas le même risque thromboembolique. On retrouve bien sûr les facteurs de risque traditionnels des MVTE tel que la chirurgie, l'immobilité prolongée, l'obésité, la grossesse etc., mais on retrouve aussi d'autres facteurs comme la localisation, l'histologie de la tumeur, le statut métastatique ou encore la thérapeutique utilisée.

L'incidence varie en effet en fonction de la localisation de la tumeur. Ainsi, les patients atteints d'un cancer du pancréas, du rectum, d'un cancer cérébral, pulmonaire ou encore d'un lymphome présentent un risque plus important de thromboses que pour les autres cancers, mais ce qui n'exclut pas ce risque dans ces autres cancers. . Côté histologie, une

étude hollandaise portant sur l'incidence de la thrombose estimée chez 537 patients inclus après un diagnostic de cancer pulmonaire non à petites cellules, souligne que le risque thrombotique était trois fois plus élevé quand l'histologie révélait un adénocarcinome que lorsque le diagnostic de cancer épidermoïde était porté. [12]

On note aussi que les patients atteints de cancers à un stade métastatique présentent un risque majoré d'événements thrombotiques.

## 2.4.2. Physiopathologie

Les thromboses peuvent révéler une augmentation des activités prothrombotiques ou une diminution des mécanismes anti-thrombotiques. Tous les éléments de la triade de Virchow peuvent être perturbés chez le patient cancéreux.

### 2.4.2.1. *La triade de Virchow*

Les modifications peuvent apparaître du fait de la pathologie cancéreuse elle-même mais aussi par les thérapeutiques entreprises.

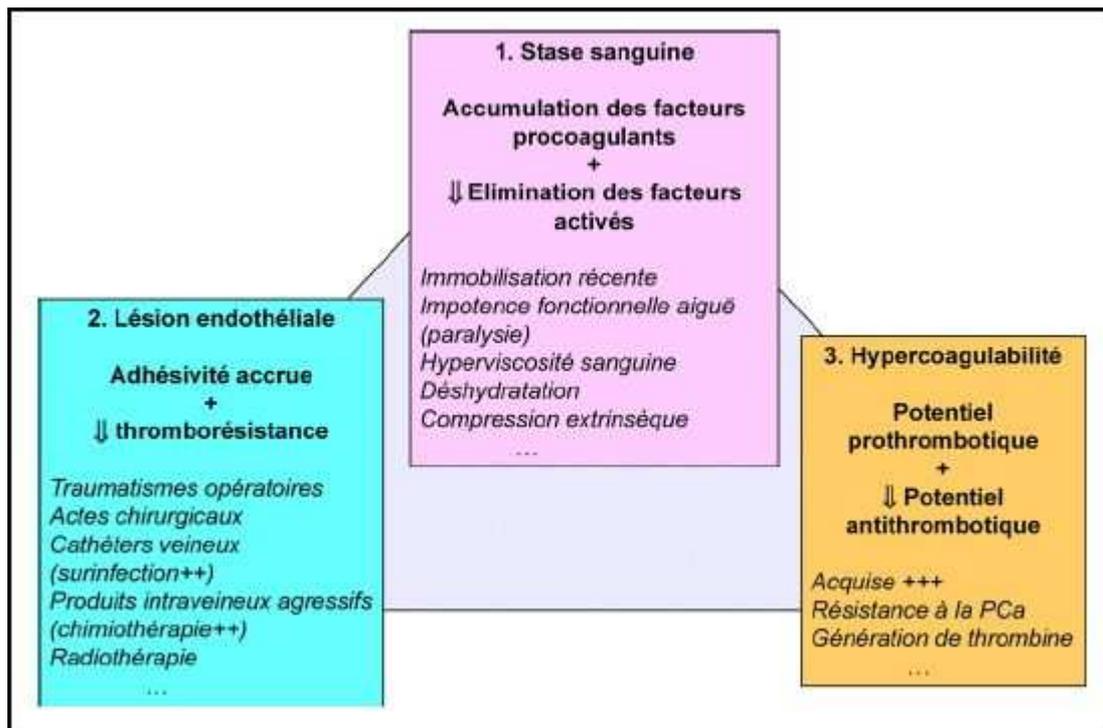


Figure 10: Triade de Virchow appliquée au cancer. [30] La stase sanguine, les lésions endothéliales et l'hypercoagulabilité, les trois composantes intervenant dans la survenue d'un thrombus sont retrouvés dans le contexte du cancer.

- L'hypercoagulabilité est d'origine plurifactorielle. On note la synthèse de facteurs prothrombotiques par la tumeur, des anomalies des protéines de la coagulation, des phénomènes d'activation plaquettaire par exemple.

L'un des principaux facteurs retrouvé est le **facteur tissulaire** (FT). Cette glycoprotéine transmembranaire de 47kDa est l'activateur physiologique et ubiquitaire de la voie exogène de la coagulation. Elle est exprimée à la surface de nombreuses cellules telles que les cellules endothéliales, les monocytes et les macrophages activés et également à la surface des cellules tumorales. Le FT va permettre la croissance tumorale, l'angiogénèse via le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), aider au processus métastatique et installer un état prothrombotique chez le patient cancéreux.

Les cellules cancéreuses peuvent sécréter également et intrinsèquement le **facteur procoagulant du cancer A** (PCA). Il s'agit d'une enzyme (protéase à cystéine calcium-dépendant) activant directement le facteur X en le clivant à un site différent des autres activateurs classiques qui sont des sérine-protéases. Il est exprimé par les cellules embryonnaires où son rôle n'est pas connu mais n'est pas exprimé

normalement chez l'individu adulte sain. Il est cependant surexprimé dans certains types de cancers comme le cancer du colon, du sein, les cancers pulmonaires, rénaux, les mélanomes ou encore dans le cas des leucémies aigues.

Les cellules tumorales libèrent également des **cytokines de l'inflammation** et des **chémokines** comme le TNF, IL-1 ou VEGF qui agissent sur les leucocytes et les cellules endothéliales générant une activité procoagulante par la synthèse de **thrombine** qui apparaît alors comme le phénomène central. En effet, elle engendre la production de fibrine mais augmente aussi l'expression du facteur tissulaire, la libération de facteur de Willebrand par l'endothélium et l'adhésion des plaquettes aux cellules tumorales. La présence néoplasique endovasculaire ou encore l'infiltration tumorale transpariétale directe sont également susceptibles de favoriser la thrombose.

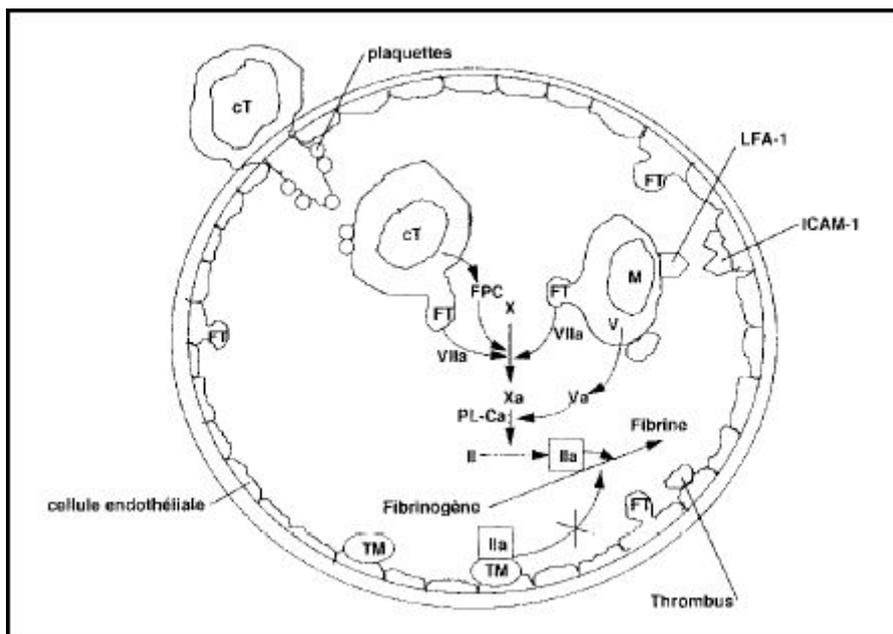


Figure 11: Activation de la coagulation chez le patient cancéreux cT : cellule tumorale M :Monocyte FT : Facteur Tissulaire FPC :Facteur procoagulant A du cancer PL :Phospholipides Ca : Calcium TM : Thrombomoduline [75]

- L'atteinte endothéliale peut être liée
  - **aux cellules tumorales** : adhésion des cellules tumorales à l'endothélium ou infiltration tumorale transpariétale qui constitue une effraction vasculaire par les cellules tumorales. Les cellules tumorales libèrent également des cytokines pouvant entraîner des lésions endothéliales favorisant l'état prothrombotique telles que TNF- $\alpha$ , IL-1... Cette atteinte endothéliale est favorisée par le fait que les cellules endothéliales au sein des tumeurs expriment à leur surface une intégrine anormale l'  $\alpha\beta 3$ .
  - à la chimiothérapie ou à la chirurgie ou encore à la pose d'un cathéter veineux central. Le mécanisme passe par une diminution de la thrombomoduline, protéoglycane présent à la surface des cellules endothéliales où elle exerce une activité anticoagulante puissante.

- Les perturbations hémodynamiques et la stase sanguine

La stase sanguine peut être due à divers phénomènes. Tout d'abord l'immobilisation liée à une hospitalisation ou à l'asthénie invalidante par exemple est un des facteurs fréquemment retrouvés. Elle peut être due à l'hyperviscosité sanguine par hypercellularité ou à une obstruction vasculaire par envahissement tumoral intravasculaire ou par compression extrinsèque par la présence d'adénopathies ou par la tumeur elle-même.

Cette stase sanguine entraîne une diminution de la clairance des facteurs activés de la coagulation et crée des lésions hypoxiques valvulaires.

L'hémodynamique est également perturbée par le fait que les vaisseaux intratumoraux ne sont pas hiérarchisés et imperméables. Ainsi le flux sanguin va tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre, et des fuites extravasculaires sont importantes.

#### 2.4.2.2. Autres évènements prothrombotiques en cas de cancer

A cette triade classique et déjà renforcée chez les patients cancéreux, d'autres facteurs ou circonstances prothrombotiques sont retrouvés.

##### 2.4.2.2.1. Inflammation

**L'inflammation** intimement liée au cancer implique toutes les cellules du compartiment vasculaire : les lymphocytes, les monocytes, les macrophages, l'endothélium, les plaquettes, les cellules tumorales. L'inflammation augmente les interactions entre les différentes cellules par l'intermédiaire de cytokines (TNF $\alpha$ , VEGF, IL-1...) et différentes molécules d'adhésion (des sélectines, facteur de Willebrand...).

Les cytokines pro-inflammatoires et les protéines de la phase aiguë de l'inflammation sont communément élevées au cours du cancer par activation monocyttaire, endothéliale ou par sécrétion tumorale. On note une augmentation des concentrations en TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, CRP favorable à l'état prothrombotique.

##### 2.4.2.2.2. Plaquettes activées et développement tumoral

**L'activation plaquettaire**, mécanisme central de la survenue d'une thrombose est également impliquée car très favorable au développement tumoral.

- Les plaquettes en réponse aux cytokines tumorales sont activées et adoptent un phénotype plus adhésif qui les rend capables d'interagir davantage avec les autres cellules du compartiment vasculaire et essentiellement avec les cellules tumorales. Les facteurs d'agrégation plaquettaire impliqués sont en premier lieu la **thrombine** et l'**ADP** mais aussi les molécules d'adhésion comme l'acide sialique des membranes plaquettaires. De même, le récepteur d'intégrines  $\alpha$ IIb $\beta$ 3, site actif de la glycoprotéine membranaire GpIIb/IIIa, naturellement exprimé à la surface des plaquettes est également retrouvé à la surface des cellules tumorales et semble ainsi être un facteur primordial d'interactions entre les plaquettes et les cellules tumorales. Elles agissent en fixant les cellules tumorales aux

vaisseaux et en les protégeant des forces de cisaillement de la circulation sanguine par la formation de gaine fibrino-plaquettaire. Il en résulte la formation de trombi intravasculaires ou emboles tumoraux. [30]

Ces emboles tumoraux ont un rôle dans l'essaimage de cellules néoplasiques. Protégés par les plaquettes, les cellules tumorales incluses dans cet embole ne sont pas reconnues et détruites par le système immunitaire, en particulier les cellules *natural killer* NK. Elles se disséminent ainsi plus facilement dans le flux circulatoire et favorisent le processus métastatique.. [30] Les plaquettes interviennent également par la production de l'acide 12(S)-hydroxyéicosatétraéniq (12(S)-HETE), un métabolite de l'acide arachidonique, réduisant ainsi la cytotoxicité et la cytolyse par la TNF- $\alpha$ . Le 12(S)-HETE provoque aussi la rétractation des cellules endothéliales et facilite ainsi l'extravasation des cellules tumorales et leur développement métastatique. [35]

- Par ailleurs, les plaquettes activent également l'**angiogenèse** par la sécrétion de PDGF (Platelet Derived Growth Factor), le bFCF (basic Fibroblastic Growth Factor), l'angiopoïétine-1, de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) VEGF-A et le VEGF-C contenus dans les granules  $\alpha$  plaquettaires, et d'autres facteurs de croissance. Le VEGF-A stimule la prolifération des cellules endothéliales, favorise la maturation mégacaryocytaire, la libération de facteur de Willebrand, l'adhésion plaquettaire et la formation d'agrégats plaquettes. VEGF-C contribue quant à lui à la lymphangiogénèse tumorale. [18] L'angiopoïétine -1 agit en synergie avec ces différents facteurs pour stabiliser les cellules tumorales en prolifération.

- Par leur capacité à relarguer des agents mitogènes (Acide lysophosphatidique, PDGF...), les plaquettes stimulent aussi la **prolifération tumorale**.

Ainsi l'implication des plaquettes dans la tumorigénèse est établie et les plaquettes constituent dorénavant des cibles potentielles pour le développement de nouveaux traitements antitumoraux.

- A cela se rajoute la **thrombocytose** qui est fréquemment présente (30 à 60% des cas ) lors des cancers évolutifs et constitue une circonstance prothrombotique supplémentaire dès qu'elle excède 350G/L . [60].

#### 2.4.2.2.3. Microparticules et cancer

Les microparticules (MP), générées physiologiquement à partir de tout type cellulaire, peuvent en cas de pathologie, en particulier en cas de cancer, subir des modifications de taux et/ou de nature qui seront à l'origine de diverses complications.

##### *2.4.2.2.3.1. Définitions*

L'apoptose et l'activation cellulaire, phénomènes très chahutés dans le cancer, s'accompagnent d'un profond remaniement de la membrane plasmique conduisant à la génération de microparticules. D'autres stimuli existent comme le stimulus proinflammatoire ou immunologique. Ces fragments membranaires d'une taille inférieure à 1µm de diamètre ont longtemps été perçus comme dépourvu d'activité biologique propre, comme de la « poussière cellulaire ». Elles sont considérées maintenant comme un réservoir circulant d'effecteurs cellulaires impliqués dans de nombreuses fonctions biologiques. Leurs propriétés sont déterminées par les composants membranaires, le matériel cytosolique voire nucléaire, exportés par la cellule émettrice. Ainsi il a été mis en évidence que ces microparticules jouent un rôle dans les phénomènes thrombotiques, physiologiques et pathologiques.

On retrouve chez le patient cancéreux des microparticules provenant majoritairement de plaquettes et de cellules tumorales. [64]

##### *2.4.2.2.3.2. Rôle des microparticules dans l'hémostase et la thrombose*

Les MP circulantes, principalement d'origine plaquettaire fournissent des surfaces phospholipidiques supplémentaires, particulièrement riches en phosphatidylsérine, jouant un rôle dans la mise en place des deux complexes enzymatiques de la coagulation « tenase »

et « prothrombinase » ainsi que dans la génération de thrombine et l'assemblage du complexe anticoagulant de la protéine C. La phosphatidylsérine intervient en augmentant considérablement l'activité procoagulante du facteur tissulaire (FT). La thrombine générée, le CD40 ligand soluble, la P-sélectine, les cytokines, le stress oxydatif participent à de nombreuses boucles d'amplification de la réponse thrombotique en favorisant de plus la génération de nouvelles MP procoagulantes. Les propriétés thrombotiques des MP s'exercent à la fois au niveau artériel et veineux. Les MP participent activement à la formation du thrombus en intervenant dans les interactions plaquettes-leucocytes-endothélium. Cette étape est le prélude à l'invasion de la paroi vasculaire par les cellules inflammatoires, induisant la synthèse de cytokines et de cytoadhésines.

Le rôle des MP dans les phénomènes de coagulation relève d'un équilibre très fragile. En effet, un défaut de MP est associé à des syndromes hémorragiques tels que le syndrome de Scott par exemple. A l'inverse, des taux élevés pourraient se manifester par un excès de fonction tel qu'on l'observe dans le déclenchement d'une CIVD (Coagulation Intravasculaire Disséminée). [64] [65]

#### *2.4.2.2.3.3. Rôle des microparticules dans la croissance tumorale et l'angiogenèse*

Les MP semblent agir à de nombreux niveaux du développement tumoral. Elles semblent jouer un rôle particulièrement important sur l'angiogenèse, indispensable à la croissance de la tumeur. La sphingomyéline paraît être l'un des acteurs principaux de ce phénomène en favorisant la migration des cellules endothéliales, l'invasion et la formation de tubes. Le facteur tissulaire porté par les MP joue également un rôle primordial dans la régulation de l'angiogenèse, la croissance tumorale et le potentiel métastatique. Ceci s'exerce en particulier par l'intermédiaire d'une augmentation de synthèse de VEGF [3] [64]

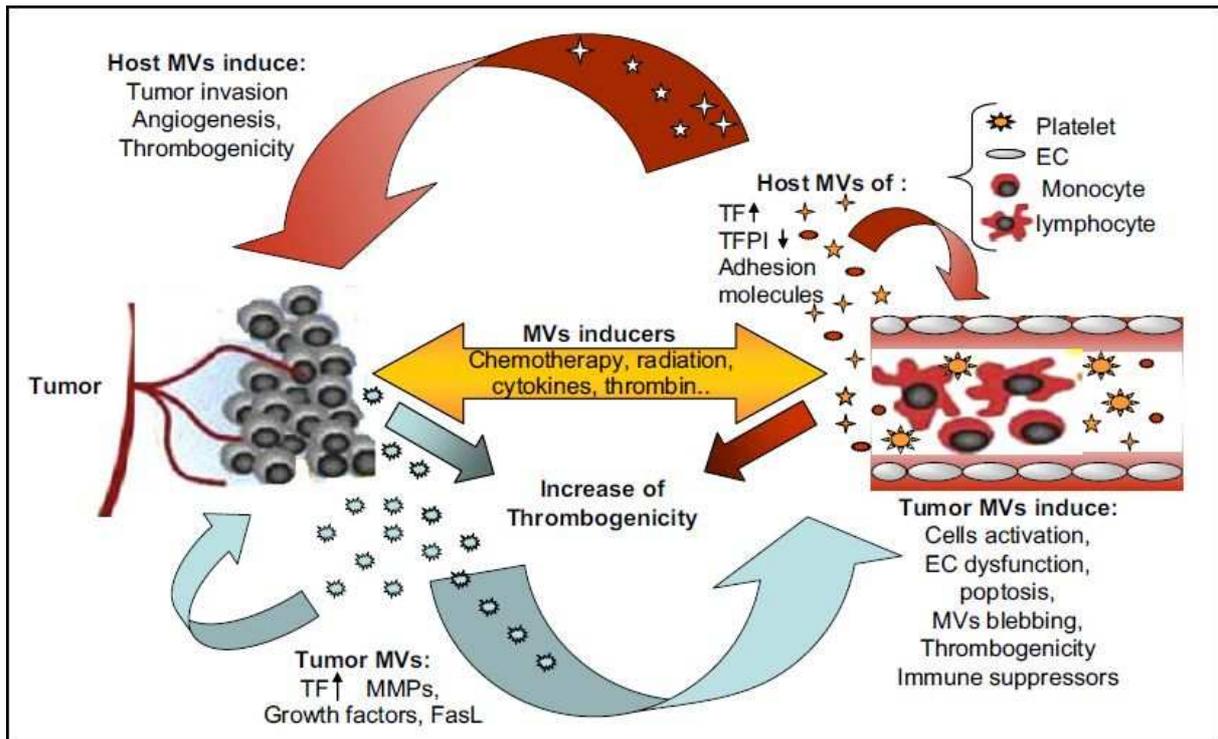


Figure 12: Rôle des microparticules dans le cancer [3] La cellule (tumorale ou cellule hôte) exposée à des inducteurs comme la chimiothérapie, la radiothérapie, des cytokines, la thrombine par exemple, libèrent des microparticules. Celles-ci expriment des taux importants de Facteur Tissulaire (TF), des facteurs de croissance, des métalloprotéines de matrice(MMPs) ou encore Fas Ligand(FasL). Ceci provoque des dysfonctionnements au niveau des cellules endothéliales, l'apoptose de cellules endothéliales et de lymphocytes conduisant à une augmentation de la thrombogénicité, à une immunosuppression et au relargage d'autres MP à partir des cellules de l'hôte comme les plaquettes, les cellules endothéliales, les monocytes et les lymphocytes. Ceci conduit à la coagulation et à l'adhésion de protéines telles que les facteurs de croissance, favorisant ainsi la croissance et l'invasion tumorale ainsi que l'angiogenèse.

#### 2.4.2.2.3.4. Rôle des microparticules dans la résistance aux traitements

On attribue également aux MP un rôle dans la résistance aux chimiothérapies. Par exemple, la doxorubicine est accumulée par les cellules tumorales dans des MP qu'elles émettent ensuite. Les MP générées, condensant les cytotoxiques, semblent ainsi conférer à la cellule tumorale un mécanisme supplémentaire de résistance par élimination du médicament. [64]

Des études sont en cours afin de développer des thérapeutiques pharmacologiques modulant à la baisse le taux de MP émis.

#### 2.4.2.2.4. Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL)

Le risque thrombotique chez les patients atteints d'un cancer peut également être à une pathologie touchant l'hémostase. Le syndrome des anticorps anti-phospholipides en fait partie et la survenue d'un accident thrombotique associé aux APL peut constituer les premières manifestations d'une malignité. Quelque fois ainsi un SAPL permet le diagnostic d'un cancer.

Les anticorps antiphospholipides appartiennent à une famille hétérogène d'auto-anticorps caractérisée par une large affinité et spécificité envers des cibles variées de phospholipides. Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est défini par la présence d'APL simultanée à la survenue d'accidents thrombotiques veineux et/ou artériels. Parmi les anticorps, les anticorps anti- $\beta_2$  sont les plus corrélés au risque thrombotique. Les anticorps reconnaissent entre autres par des mécanismes encore mal connus la  $\beta_2$  glycoprotéine I ( $\beta_2$ GPI). Le complexe formé a une grande affinité pour les phospholipides anioniques des surfaces membranaires, entraînant à ce niveau une interférence avec la fixation de facteurs de coagulation. Les APL interfèrent avec le système anticoagulant de la protéine C activée, régulateur de la génération de la thrombine. Tout dysfonctionnement du système entraîne des complications thrombotiques. La présence d'APL ne constitue pas la seule cause de thrombose mais leur présence semble augmenter le risque en rendant les cellules plus sensibles aux activateurs cellulaires. Cette présence chez les patients cancéreux intervient donc sur un état d'hypercoagulabilité induit par la pathologie maligne. Différentes circonstances peuvent faire évoluer les APL. On a observé des augmentations très importantes suite à une intervention chirurgicale sur la tumeur ou après une biopsie par exemple. Au contraire une diminution peut être observée après une chimiothérapie efficace.

Dans 1% des cas environ, le SAPL peut évoluer vers une forme grave et potentiellement létale. On parle de syndrome catastrophique des APL (SCAPL). Il se caractérise par une défaillance multi-organes dues à des thromboses multiples. C'est pourquoi le diagnostic précoce du syndrome s'impose. [76]

#### 2.4.2.2.5. Les thérapeutiques anti-cancéreuses

**Les thérapies anticancéreuses** (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) peuvent majorer le risque thrombotique. Les mécanismes sont multiples, principalement un déficit acquis en inhibiteurs physiologiques (antithrombine, protéines C et S), une toxicité sur les cellules endothéliales (thalidomide, anti-angiogénique) ou une lyse cellulaire tumorale (tout anticancéreux).

Parmi ces thérapies, la chimiothérapie est celle qui est le plus souvent associée à une prescription de facteurs de croissance hématopoïétiques car les molécules s'avèrent très souvent hématotoxiques, voire myélotoxiques.

Classe pharmacologique		Exemples	Toxicité Hématologique
Agents Alkylants	Moutarde à l'azote	Cyclophosphamide	Toxicité médullaire( Neutropénie) cystites hémorragiques à doses élevées
		Ifosfamide	Myelosuppression, cystites hémorragiques doses-limitantes
		Busulfan	Myelotoxicité cumulative
	Nitrosourée	Carmustine	Myelosuppression lente et cumulative
	Tétrazine	Dacarbazine	Toxicité médullaire
		Procarbazine	Myelosuppression systématique dose-limitante
	Sels de Platine	Cisplatine	Anémie dose-dépendante
		Carboplatine	Toxicité médullaire (thrombopénie)
Inhibiteurs de la topoisomérase II	Agents intercalants	Anthracyclines	Myelosuppression systématique dose-limitante
	Agents non-intercalants	Podophyllotoxine	Toxicité Hématologique
Antimétabolites	Antipyrimidine	5FluoroUracile	Myelosuppression diminuée par l'administration parentérale continue
	Antifolique	Méthotrexate	Toxicité médullaire
Inhibiteurs de la synthèse d'ADN		Hydroxy-urée	Myelosuppression habituelle dose limitante
	Agents scindants	Bléomycine	Toxicité hématologique modérée
	Agents interférents avec la tubuline	Vinblastine	Myelosuppression (neutropénie) dose limitante
		Vincristine	Myelosuppression moyenne
		Vinorelbine	Myelosuppression (neutropénie) dose limitante

### 2.4.3. La prise en charge des évènements thromboemboliques

On rappelle qu'il est difficile de prendre en charge les évènements thrombotiques chez le patient cancéreux en raison d'un risque thrombotique associé à un risque hémorragique augmenté. Il est important que le pharmacien soit sensibilisé à ce problème.

Les recommandations de l'ACCP (American College of Chest Physicians) en 2004 préconisent le recours en première intention aux HBPM seules lors du traitement initial d'une TVP (3 à 6 mois). L'efficacité des HBPM a été prouvée dans le traitement initial des TVP chez le patient cancéreux, en regard du rapport bénéfice/risque : nombre de récurrences d'accidents thromboemboliques/ nombre d'accidents hémorragiques induits ou aggravés [15].

Le relais précoce par AVK recommandé classiquement dans le traitement des TVP s'est montré peu efficace chez les patients cancéreux. En effet, les patients sont ainsi exposés à un risque de récurrences et de complications hémorragiques trois à six fois supérieurs aux patients non cancéreux. La difficulté à maintenir l'INR entre 2 et 3 chez le patient cancéreux peut être une explication. Les interactions médicamenteuses, la malnutrition, les vomissements, les troubles hépatiques peuvent rendre difficiles l'utilisation des AVK. Néanmoins les AVK restent beaucoup utilisés en pratique et recommandés en cas de contre-indication à l'utilisation des HBPM. [71][57] Les études actuelles recommandent ainsi l'utilisation des HBPM sur une période longue de 6 mois dans le traitement des TVP et des embolies pulmonaires.

Une option est encore en cours d'évaluation: le recours aux filtres caves. Ils semblent particulièrement intéressants dans le traitement des thromboses veineuses aiguës en cas de thrombopénies, de saignements actifs et de tumeurs au niveau du système nerveux central. La difficulté de mise en place, les risques hémorragiques et thrombotiques à la pose, le risque de thrombose cave en aval du filtre, le risque de migration du filtre ou encore le risque de perforation cave limitent actuellement leur utilisation. Il n'est pas recommandé aujourd'hui de les utiliser de manière systématique mais en cas de récurrence sous traitement anticoagulant ou en cas de contre-indication aux traitements anticoagulants. [33]

Les recommandations indiquent de ne pas réaliser de prophylaxie primaire anticoagulante chez tous les patients cancéreux. Mais celle-ci est préconisée chez les patients à haut risque comme en cas de chirurgie ou de geste invasif, en cas d'alitement prolongé ou en cas de chimiothérapie à risque.

### **3. Indications des facteurs de croissance hématopoïétique dans le cadre d'une thérapie anticancéreuse**

Nous avons pu observer que de nombreuses perturbations peuvent survenir sur le plan hématologique chez un patient cancéreux, l'exposant ainsi à des complications sérieuses anémiques, infectieuses ou encore hémorragiques. C'est ainsi que l'on peut étudier dans quel cadre seront prescrits les facteurs de croissances hématopoïétiques. On étudiera alors pour chaque type de facteurs, les risques auxquels le patient s'expose. On se demandera plus particulièrement si de tels facteurs peuvent augmenter les risques de thromboses décrits précédemment en cas de cancer et voir dans quelle mesure la croissance de la tumeur peut être modifiée.

#### 3.1. Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE)

Jusqu'à la fin des années 80, le moyen d'améliorer la qualité de vie des patients souffrant d'une anémie intense était le recours à des transfusions sanguines répétées. Elles ne corrigent l'anémie que de façon transitoire et malgré leur utilisation répétée on note des fluctuations importantes du taux d'hémoglobine avec des périodes d'anémies sévères. De plus elles présentent les nombreux inconvénients de la transfusion comme le risque infectieux, le risque immunoallergique et le risque de survenue de surcharge martiale à long terme. Il faut également prendre en compte les difficultés d'approvisionnement en sang. Depuis 1988 et la commercialisation de la première érythropoïétine recombinante, les ASE offrent une alternative intéressante aux transfusions pour le traitement des anémies en particulier chez le patient cancéreux et l'insuffisant rénal chronique. On réserve ainsi les transfusions aux cas d'anémies sévères (Hb < 8 g/dL).

### 3.1.1. Les produits commercialisés

La première érythropoïétine humaine recombinante a été mise sur le marché en 1988 par le laboratoire Janssen-Cilag sous la dénomination commune d'époétine alpha : Eprex®.

Quelques années plus tard, le laboratoire Roche à son tour a proposé une érythropoïétine humaine recombinante, l'époétine bêta : NéoRecormon®.

Puis les recherches se sont concentrées sur l'obtention de produits à demi-vie plus longue afin de diminuer la fréquence d'administration et augmenter le confort des patients. Ainsi la darbépoétine et la méthoxy-polyoxyéthylène glycol couplée à l'érythropoïétine bêta respectivement Aranesp® (Amgen) et Mircera® (Roche) sont apparues sur le marché comme ASE à action prolongée. Mais seule l'Aranesp a l'indication en cancérologie.

Tableau 3: ASE commercialisés et leurs indications principales

Spécialités / DCI	Lignée de production	Demi-vie plasmatique	Principales indications
Eprex® époétine alpha	CHO	Environ 24 h en sous-cutané (4 h en IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuffisance rénale chronique chez les patients dialysés</li> <li>– Insuffisance rénale chronique chez les patients non dialysés</li> <li>– Chimiothérapies</li> <li>– Programmes de transfusion autologue</li> <li>– Diminution des besoins transfusionnels en orthopédie (Eprex® et Binocrit®)</li> </ul>
Binocrit® époétine alpha			
Rétacrit® époétine zêta			
NéoRecormon® époétine bêta	CHO	13 à 28 h en sous-cutané (4 à 12 h en IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuffisance rénale chronique chez les patients dialysés</li> <li>– Insuffisance rénale chronique chez les patients non dialysés</li> <li>– Chimiothérapies</li> <li>– Programmes de transfusion autologue</li> <li>– Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré</li> </ul>
Aranesp® darbépoétine	CHO	73 h en en sous-cutané (21 h en IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuffisance rénale chronique</li> <li>– Chimiothérapies</li> </ul>
Dynépo® (suspendu) époétine delta	Lignée humaine	27 à 33 h en sous-cutané (4,7 à 13,2 h en IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuffisance rénale chronique</li> </ul>
Mircera® méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta	CHO	139 à 142 h en sous-cutané (134 h en IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuffisance rénale chronique</li> </ul>

CHO : Chinese Hamster Ovary ( cellules ovariennes de hamster chinois)

L'Aranesp® ou darbépoétine alpha (commercialisée depuis 2001) possède une structure proche des autres époétines mais sa formule a été hyperglycosylée. La substitution de 5 acides aminés et la présence de 2 chaînes glucidiques supplémentaires ont ainsi permis d'augmenter la demi-vie de la molécule.

#### Les biosimilaires :

A la différence des médicaments génériques classiques d'origine chimique, les biosimilaires sont des médicaments issus des biotechnologies jugés similaires et non identiques à une spécialité de référence déjà autorisée sur le marché dont le brevet a expiré. La reproduction exacte n'est pas techniquement réalisable, on notera des différences liées à la matière première ou celles liées aux procédés de fabrication. L'efficacité et la tolérance risquent d'être modifiées. Les exigences législatives des génériques n'étant pas suffisantes pour les produits biotechnologiques, on parle de biosimilaires. Ainsi on a vu apparaître sur le marché français en 2007 différents produits biosimilaires à l'Epex® : Binocrit® et Rétacrit®.

### 3.1.2. Principales indications des ASE chez le patient atteint d'un cancer

- Anémie associée à la chimiothérapie des pathologies cancéreuses

Les ASE ont tout d'abord reçu une AMM pour l'anémie des patients cancéreux traités par des sels de platine. Cette indication a ensuite été élargie aux différentes chimiothérapies. Epex® et ses biosimilaires, Néorecormon® et Aranesp® ont reçu l'AMM dans cette indication.

- Anémie de l'insuffisant rénal chronique

La dégradation des fonctions rénales se traduit par une diminution de la production d'EPO et peut se retrouver dans le cas de cancers rénaux hyposecrétant.

- Epargne sanguine en chirurgie

La chirurgie est la thérapeutique la plus utilisée en cas de tumeurs solides, il est important pour l'anesthésiste d'évaluer le risque hémorragique et anémique, en fonction de la technique chirurgicale utilisée, de la durée de l'intervention, de l'âge du patient et de l'association éventuelle de pathologies associées.

Il peut ainsi éventuellement être prévu des programmes de transfusion autologue. Les dons préopératoires autologues consistent à prélever du sang au patient avant l'intervention afin de pouvoir éventuellement réaliser une transfusion pendant l'intervention en cas de pertes importantes. Cette technique ne permet le prélèvement que de volumes réduits et nécessite souvent le recours à des transfusions homologues de complément. Les ASE dans ce cadre permettent d'obtenir plus facilement les volumes nécessaires.

### 3.1.3. Recommandations d'utilisation des ASE en cancérologie

Selon l' EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), les recommandations publiées en 2006 sont:

- Toute cause d'anémie, comme des saignements, un déficit martial, un déficit nutritionnel ou une hémolyse, doit être corrigée avant d'entreprendre un traitement par EPO.

Il est recommandé de suivre le statut martial avant et pendant le traitement par ASE.

- L'initiation d'un traitement par EPO peut être envisagée lorsque le taux d'hémoglobine est compris entre 9 et 11g/dL dans trois conditions :
  - Chez un patient atteint de cancer sous chimiothérapie et/ou radiothérapie (preuve de niveau A)
  - En cas d'anémie liée au cancer en dehors d'un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie (preuve de niveau B)
  - En cas d'anémie asymptomatique pour prévenir la baisse du taux d'hémoglobine en fonction de facteurs individuels (preuve de niveau C)

- Il n'est pas recommandé chez des patients candidats à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie, dont le taux d'hémoglobine est normal, de débiter un traitement par EPO en prévention d'une éventuelle anémie à venir.
- Le traitement par EPO doit être poursuivi aussi longtemps que le patient a un taux d'hémoglobine compris dans la zone cible, soit entre 12 et 13 g/dL, et qu'une amélioration symptomatique est constatée.  
En cas d'atteinte du taux d'hémoglobine ciblé, un effort doit être réalisé pour adapter la dose afin d'obtenir la dose d'entretien la plus basse possible.
- Il n'existe pas de facteur prédictif de la réponse au traitement par EPO qui puisse être utilisé en pratique quotidienne.  
Il est recommandé de suivre les démarches décrites par les AMM.
- Il n'y a pas de recommandation générale pour augmenter les doses d'EPO en cours de traitement. Cette décision doit être individuelle.

#### 3.1.4. Voies d'administration

Les ASE ont obtenu leur AMM pour les voies intraveineuses et sous-cutanées.

En pratique, la voie sous-cutanée est la plus largement utilisée en oncologie. Elle présente deux avantages sur la voie intraveineuse : elle est d'utilisation plus commode et les doses à utiliser sont moindres. Ce deuxième avantage n'est pas négligeable pour ce type de médicament très coûteux.

#### 3.1.5. Posologies

Les posologies de la phase d'initiale du traitement par ASE chez le patient cancéreux dans le cadre d'une anémie sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4: Posologies initiales des ASE dans le traitement de l'anémie chimioinduite [91]

	Schéma N°1		Schéma N°2	
EPREX®	150 UI/kg/Admin	3fois/semaine	450 UI/kg/Admin	1fois/semaine
BINOCRIT®	150 UI/kg/Admin	3fois/semaine	450 UI/kg/Admin	1fois/semaine
RETACRIT®	150 UI/kg/Admin	3fois/semaine	450 UI/kg/Admin	1fois/semaine
NEORECORMON®	450 UI/kg/Admin	1à7fois/semaine		
ARANESP®	2,25µg/kg/Admin	1fois/semaine	6,75µg/kg/Admin	1fois/3semaines

L'efficacité du traitement sera évaluée au bout de 4 semaines par un dosage en hémoglobine. Il conviendra alors de réévaluer le traitement selon un protocole présenté dans la figure 13. On poursuivra le traitement aux mêmes doses si l'on a obtenu une augmentation du taux d'hémoglobine comprise entre 1 et 2 g/dL. Si l'augmentation du taux est inférieure à 1g/dL, les doses doivent être doublées et inversement en cas d'augmentation supérieure à 2g/dL les doses doivent être diminuées.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, il est recommandé de diminuer la dose d'ASE de 25 à 50% afin d'assurer une dose minimale d'entretien adéquate et assurer le meilleur rapport Bénéfice/Risque.

Pour Eprex® par exemple il est recommandé d'administrer en phase initiale 150 UI/kg/Admin 3fois par semaine ou 450UI/kg/Admin 1 fois par semaine puis en phase d'entretien 150 à 300 UI/kg/ Admin 1fois par semaine.

Précautions : On notera surtout l'importance de suspendre le traitement temporairement lorsque le taux d'hémoglobine est supérieur à 13g/dL afin d'éviter la survenue de troubles cardiovasculaires. La reprise s'effectue avec une dose diminuée de 25 à 50% quand ce taux redescend à 12g/dL.

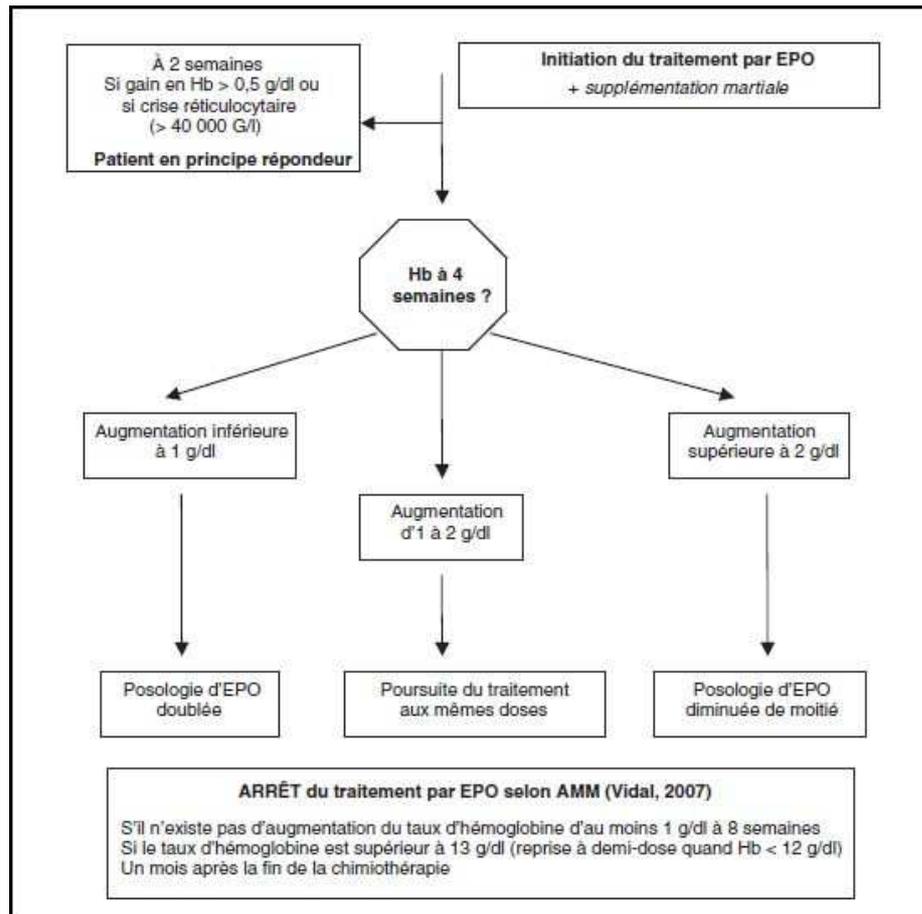


Figure 13: Adaptation du traitement par EPO [52] : réévaluation du traitement à 4 semaines en fonction de l'évolution du taux d'hémoglobine

### 3.1.6. Durée du traitement

- ✓ L'arrêt du traitement doit être envisagé si la réponse est inférieure à 1g/dL à 8 semaines.
- ✓ Un taux supérieur à 13g/dL nécessite l'arrêt du traitement.
- ✓ Il convient également d'arrêter le traitement un mois après la fin de la chimiothérapie.

### 3.1.7. Contre-indications aux ASE

Toutes personnes ayant un antécédent personnel d'érythroblastopénie induite ou suspectée induite par un traitement par érythropoïétine ne peuvent plus être traitées par ce produit ou les autres ASE.

L'hypertension artérielle non contrôlée est également une contre-indication à l'utilisation des ASE ainsi que l'hypersensibilité à la substance active et à l'un des excipients.

### 3.1.8. Précautions d'emploi

Les ASE doivent être utilisés avec précaution en cas d'épilepsie, de porphyrie et d'insuffisance hépatique chronique.

Il est recommandé d'exercer une surveillance étroite et de contrôler de façon appropriée la tension artérielle de tous les patients traités par ASE. En cas d'hypertension artérielle mal ou difficilement équilibrée, le rapport Bénéfice/Risque est à évaluer.

Chez tous les patients et en particulier chez le patient atteint d'un cancer, le taux d'hémoglobine doit être surveillé étroitement en raison du risque potentiel augmenté d'évènements thromboemboliques et d'évolutions fatales lorsque les patients sont traités à des taux d'hémoglobine supérieurs au taux cible recommandé. Ceci est d'autant plus important chez le patient cancéreux du fait de son terrain prothrombotique préexistant. Les situations supplémentaires à risque telles que l'obésité, les antécédents d'évènement thromboembolique doivent faire l'objet d'une attention particulière. Pour les mêmes raisons, il est important de suivre la numération plaquettaire, celle-ci pouvant être augmentée chez le patient atteint d'un cancer.

Ainsi il est recommandé d'exercer un suivi régulier, particulièrement pendant les 8 premières semaines de traitement.

Le statut martial doit faire l'objet d'une attention particulière avant l'initiation et pendant le traitement, car de lui dépendant l'efficacité du traitement. Afin d'obtenir une efficacité

optimale, on s'assure que les réserves en fer sont suffisantes : un traitement substitutif en fer de 200 à 300 mg/jour par voie orale est recommandé chez les patients cancéreux dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. La ferritine ne peut être prise en compte dans cette évaluation, nombreux cancers étant à l'origine d'une élévation de la ferritine indépendamment des réserves de fer.

Toutes les autres causes d'anémie comme des pertes sanguines, des situations d'hémolyse, des carences en vitamine B12 à l'instauration du traitement sont recherchées et corrigées.

Des cas d'érythroblastopénies ont été rapportés dans de très rares cas après plusieurs mois ou années de traitement par les ASE administrés par voie sous-cutanée. Ainsi chez les patients présentant une perte soudaine d'efficacité définie par une baisse d'hémoglobine (de 1 à 2g/dL par mois) et une augmentation des besoins transfusionnels, une numération des réticulocytes devra être réalisée ainsi qu'une recherche des causes habituelles de non réponse (carence martiale, en vitamine B12, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse). Si sous traitement par ASE, le taux de réticulocytes est bas c'est-à-dire inférieur à 20 G/L avec des taux de plaquettes et leucocytes normaux, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine et une ponction médullaire devront être réalisés pour confirmer le diagnostic d'érythroblastopénie induit par les ASE. En cas de suspicion, le traitement doit être suspendu immédiatement et aucun autre ASE ne devra être utilisé ensuite en raison du risque de réaction croisée.

### 3.1.9. Interactions médicamenteuses

Il n'existe aucune donnée indiquant une éventuelle interaction des époétines avec le métabolisme d'autres médicaments utilisés en cancérologie.

Néanmoins la ciclosporine se liant aux hématies, des interactions sont possibles. Si les époétines sont administrées lors d'un traitement par ciclosporine, les taux sanguins de ciclosporine doivent être surveillés et la dose de ciclosporine ajustée en fonction de l'augmentation de l'hématocrite. Celle-ci n'est pas utilisée en cancérologie.

### 3.1.10. Effets indésirables

L'administration des ASE n'est pas sans effets indésirables. Parmi les plus fréquents, on observe des symptômes pseudo-grippaux : céphalées, endolorissements et douleurs articulaires, myalgies, sensations de faiblesse, fatigue, états vertigineux. Ils semblent plus fréquents en début de traitement. Ces effets semblent être dose-dépendants. Si le patient présente ces symptômes lors d'une injection intraveineuse, une administration plus lente du produit peut contribuer à les éviter. Cependant, certains de ces signes peuvent être également dus à la pathologie cancéreuse et il n'est pas toujours facile de les imputer aux traitements par ASE. Il sera nécessaire d'être vigilant.

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés. Dans le cas d'apparition de ces symptômes avec une époétine, il n'est pas recommandé d'utiliser une autre époétine en raison des réactions allergiques croisées.

De très rares cas d'érythroblastopénie ont été relevés. Il s'agit d'une réaction immunitaire à l'administration de l'époétine associée à la production anticorps anti-érythropoïétine. Il s'agit d'anémie non régénérative sévère ne répondant pas aux ASE avec absence d'érythroblastes dans la moelle osseuse et sans atteinte des autres lignées. Ces anticorps sont généralement neutralisants pour les érythropoïétines recombinantes mais aussi pour l'érythropoïétine endogène, ce qui en fait toute la gravité.

Chez les patients atteints de cancer, l'effet indésirable le plus fréquent est une augmentation dose-dépendante de la pression artérielle ou l'aggravation d'une hypertension préexistante. Ainsi, une surveillance de la pression artérielle doit être réalisée en particulier au début du traitement. Des crises hypertensives avec encéphalopathie et crises convulsives, nécessitant une prise en charge en unité de soins intensifs, ont été observées chez des patients dont la tension préalable était normale ou basse. Une attention particulière devra être accordée aux migraines violentes et à début brutal identifiable comme un signal d'appel.

Les mécanismes invoqués sont un effet vasoconstricteur direct par augmentation du calcium intra-cytosolique et la libération de vasoconstricteurs : on observe une augmentation de la réponse à la norépinéphrine, une augmentation de l'endothéline et une modification de la synthèse de NO. [4]

Par ailleurs, des évènements thrombotiques majeurs tels que des ischémies myocardiques, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux, des accidents ischémiques transitoires, des thromboses veineuses profondes, des thromboses artérielles, des embolies pulmonaires, des anévrysmes ou des thromboses rétinienne ont été rapportés suite à l'utilisation d'époétine.

### 3.1.11. ASE et Accidents thrombotiques

Par ailleurs, des évènements thrombotiques majeurs tels que des ischémies myocardiques, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux, des accidents ischémiques transitoires, des thromboses veineuses profondes, des thromboses artérielles, des embolies pulmonaires, des anévrysmes ou des thromboses rétinienne ont été rapportés suite à l'utilisation d'époétine.

De nombreuses études ont noté une augmentation d'évènements thrombotiques chez les patients cancéreux recevant des ASE. Mais le rôle de l'EPO dans la survenue de ces cas de thromboses reste très controversé. Il a été émis les idées que :

- l'effet de l'EPO ne se limite pas aux globules rouges mais s'exerce également au niveau de la lignée plaquettaire. En effet, il a été mis en évidence des récepteurs de haute affinité pour l'EPO au niveau des précurseurs mégacaryocytaires (figure 7). L'augmentation du nombre de plaquettes pourrait s'expliquer également par une réponse globale de la moelle aux ASE. [9]
- les plaquettes formées étaient hyperréactives, notamment à la thrombine. Cette hyperactivité plaquettaire aurait un rôle essentiel dans la formation de thrombi. [79]
- l'augmentation de la masse érythrocytaire circulante favorise la diffusion radiale des plaquettes vers la paroi des vaisseaux et donc leur adhérence au sous-endothélium. [72].
- l'EPO induit une vasoconstriction en diminuant la sécrétion endothéliale de prostacycline et en augmentant celle du thromboxane A2.
- l'EPO induit un état d'hypercoagulabilité par diminution des facteurs inhibant la coagulation, en particulier de la protéine C et S. Une augmentation de facteur von

Willebrand et de son activité cofacteur à la ristocétine peut également apparaître à l'injection d'ASE. [72]

- la carence en fer, selon Dahl et al, que l'on peut observer du fait de l'épuisement des réserves par augmentation rapide des besoins de l'hématopoïèse accélérée par les ASE, pourrait être responsable de l'augmentation du risque thrombotique. La carence martiale fonctionnelle induit en effet une thrombocytose réactive, associée à un risque accru de thrombose. [24]

Néanmoins les études actuelles ne permettent pas d'établir clairement de lien entre la survenue de thrombose et l'érythropoïétine, notamment en raison du biais lié à l'état prothrombotique dans la pathologie cancéreuse. Mais la littérature montre bien le risque supplémentaire encouru par ces patients au terrain déjà prothrombotique.

### 3.1.12. ASE et développement tumoral

La présence de récepteurs à l'érythropoïétine (EPO-R) a été démontrée à la surface de différentes lignées cellulaires tumorales. Ainsi l'expression de l'EPO-R a été détectée au niveau cérébral, du tissu cardio-vasculaire, des cellules endothéliales vasculaires mais aussi au niveau des cellules tumorales mammaires, rénales, gastriques, ovariennes et prostatiques en particulier [47][62]

Les études sont assez contradictoires et la fonction réelle jouée par ces récepteurs n'est pas totalement élucidée.

Ainsi différentes études ne semblent pas montrer d'effet positif d'un apport exogène d'époétine  $\beta$  sur la progression tumorale[53] alors que d'autres études comme celle de Lai et al. montre qu'il existe dans les cancers ORL des concentrations de récepteurs à l'EPO supérieures au niveau des métastases ganglionnaires comparées à la tumeur primitive et suggère ainsi un rôle de l'érythropoïétine et de ses récepteurs dans le développement à distance de ce type de cancer [50]. De même, l'étude de Yasuda et al. montre que la croissance tumorale et la néo-angiogénèse peuvent être augmentées par l'érythropoïétine [87].

Par ailleurs, certaines études démontrent une éventuelle diminution de l'activité des cytotoxiques lors d'une utilisation concomitante d'un ASE [87]. A l'inverse les résultats de l'étude réalisée par Tovari et al. montrent que l'efficacité du 5-Fluorouracile a été améliorée en présence de rhEPO. Quant à La Montagne et al., ils n'ont pas relevé de différence significative de l'activité anti-tumorale du paclitaxel lors d'une utilisation seule ou en association avec une époétine. Ainsi, ces résultats suggèrent que globalement les ASE ne porteraient pas atteinte à l'activité antitumorale des cytotoxiques mais que des études complémentaires spécifiques seraient nécessaires pour faire le point sur les effets de l'érythropoïétine au niveau du contrôle tumoral.

### 3.1.13. Impact des ASE sur la qualité de vie et la survie du patient cancéreux

Plusieurs types de questionnaires de qualité de vie basés sur le niveau d'énergie, la fatigue et l'activité quotidienne ont été utilisés pour analyser l'impact de l'EPO sur la qualité de vie. De nombreuses études ont ainsi montrées que l'EPO **améliore nettement la qualité de vie**. Celle-ci s'améliore de façon linéaire avec l'augmentation du taux d'hémoglobine, plus particulièrement entre 8 et 12 g/dL et chez les patients dont l'hémoglobine s'élève de plus de 2g/dL suite au traitement par ASE.

Paradoxalement, la méta-analyse de Bohlius et al. [13] regroupant près de 14000 patients enrôlés dans 53 études montre une **diminution de la survie par l'utilisation d'ASE**. La mortalité y est augmentée de 17% pour l'ensemble des patients cancéreux et de 10% pour les patients cancéreux traités par chimiothérapie. Cette étude met en évidence qu'une élévation trop importante de la concentration en hémoglobine induite par l'érythropoïétine (en particulier au dessus de 15 g/dL) diminue fortement la survie car les ASE induiraient une diminution du contrôle tumoral et la survenue plus fréquente d'évènements thromboemboliques et cardiovasculaires fatals.

Par ailleurs, il est également remarqué dans cette étude que les patients ayant un hémocrite bas avant le début du traitement (inférieure à 0,235 L/L) par un ASE présentent

un risque plus élevé de décès : l'hématocrite bas pourrait être un marqueur de cancer avancé et de vulnérabilité accrue aux effets indésirables des ASE.

En conclusion, il a été démontré une augmentation de la mortalité chez les patients cancéreux recevant des ASE, même si leur utilisation permet l'augmentation des concentrations en hémoglobine, diminue les besoins transfusionnels et augmente la qualité de vie des patients. Les effets indésirables évidents comme les événements thromboemboliques, ou suspectés comme la diminution du contrôle tumoral doivent donc être mis fortement en balance avec les bénéfices attendus du traitement et le tableau clinique de chaque patient. Des recherches complémentaires sont encore nécessaires pour élucider les mécanismes cellulaires et moléculaires des ASE intervenant dans la thrombogénèse et l'implication des récepteurs EPO-R au niveau tumoral [13].

Cependant ce travail a fait l'objet de critiques méthodologiques. En effet les études citées ne respectent pas toutes les recommandations de l'ASCO et de l'ASH. Il a été reproché à l'analyse de Bohlius et al. de reprendre les résultats d'études utilisant des doses élevées d'EPO et d'atteindre des taux d'hémoglobines supérieurs à 13g/dL [21] [69].

Suite à ces résultats, la FDA (Food and Drug Administration) a conclu que les ASE présentaient un risque acceptable lorsqu'ils sont administrés dans le but d'atteindre des taux d'hémoglobine relativement faibles et a **restreint l'utilisation des ASE au contexte de tumeurs traitées par chimiothérapie avec un objectif palliatif** [66].

#### 3.1.14. Cas particulier de la radiothérapie

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'anémie est un facteur défavorable à l'efficacité de la radiothérapie. C'est pourquoi il semble légitime d'envisager l'utilisation des ASE lors du traitement par radiothérapie. De nombreuses études ont ainsi évaluées l'intérêt de l'utilisation des érythropoïétines recombinantes au niveau de la survie des patients.

- Blohmer et al. ont démontré chez 257 patientes atteintes d'une tumeur du col utérin de haut risque et recevant une chimio-radiothérapie séquentielle, un impact significatif de l'époétine  $\alpha$  sur leur concentration en hémoglobine sans effet apparent sur la réponse

tumorale. Une légère réduction de la mortalité a été constatée chez les patientes co-traitées avec l'érythropoïétine comparée aux patientes ne la recevant pas.

- Au niveau ORL, l'étude de Lulsenburg et al. réalisée chez 301 patients traités par irradiation avec ou sans érythropoïétine ne montre pas de différence significative en terme de contrôle local de la tumeur ni de survie globale. [41]

Mais une controverse est née suite à la publication d'essais chez des patients atteints de cancers ORL, du sein et des poumons qui montraient que l'utilisation de l'érythropoïétine avait un impact péjoratif sur la réponse tumorale. Ainsi Henke et al. dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle de 1999, incluant 351 patients atteints de cancer ORL traités par irradiation seule ou post-opératoire associée ou non à la prise d'érythropoïétine montre une baisse significative du taux de contrôle local tumoral et de la survie. Des problèmes de « sur-utilisation » du produit peuvent être mis en cause [62]. L'étude 191 du National Cancer Institute Gynecologic Oncology Group a inclus 114 patientes (contre 460 prévues initialement) ayant reçu pour traiter un cancer du col utérin une chimio-radiothérapie associée soit à de l'érythropoïétine soit à des transfusions sanguines. La mise en évidence d'un risque accru de complications cardiovasculaires et d'une diminution significative du taux de survie dans la population traitée par EPO ce qui a conduit à la suspension des inclusions [53]. On peut également citer l'étude prospective EPO-CAN-20 de Wright et al. qui a dû être suspendu également en raison d'une diminution significative du taux de survie chez les patients traités par érythropoïétine lors de l'observation de 70 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules évolué traité par irradiation avec ou sans chimiothérapie.

Ainsi il semble indéniable que l'érythropoïétine puisse avoir un effet délétère sur les patients traités à visée curative. La variabilité des résultats peut s'expliquer par une variabilité de l'expression des récepteurs à l'érythropoïétine au niveau de la tumeur. Un faible taux d'expression des récepteurs à l'érythropoïétine semble être un facteur pronostic favorable. Aujourd'hui ainsi, devant les incertitudes levées par ces études, il n'est pas recommandé de prescrire des ASE lors de radiothérapie à visée curative.

On peut retenir ainsi que l'érythropoïétine n'est pas une option thérapeutique envisageable dans les tumeurs ORL traitées par irradiation seule. On note également lors d'une radiothérapie seule effectuée à visée curative qu'il est conseillé de compenser l'anémie en dessous de 10g/dL d'hémoglobine par des transfusions plutôt que par une érythropoïétine. Pour une concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 12g/dL, le recours d'emblée à l'érythropoïétine est une option en cas d'utilisation concomitante de cytotoxiques fortement anémiant en respectant la posologie de 450 UI/kg/semaine. Néanmoins la décision de traitement pour un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12g/dL reste basée sur les antécédents personnels et la tolérance clinique à l'anémie [41][53]

### 3.1.15. Résistance aux ASE

Une résistance à l'érythropoïétine doit être envisagée lorsque le patient n'atteint pas le taux cible d'hémoglobine alors qu'il reçoit les doses recommandées de produits. L'étiologie la plus fréquente semble être la carence martiale, vraie ou fonctionnelle.

En effet, le statut martial doit faire l'objet d'une attention particulière avant les injections, du fait de l'augmentation des besoins en fer lors de l'accélération de l'érythropoïèse.

La mesure du fer sérique n'est pas suffisante, on mesure également la ferritinémie et la saturation de la transferrine. Il est recommandé d'avoir une ferritinémie supérieure 100µg/L et une saturation de la transferrine supérieure à 20% avant l'administration du produit. La supplémentation peut être réalisée par voie orale ou intraveineuse.[6]

De nombreuses études ont permis d'observer que l'administration de fer par voie intraveineuse obtenait de meilleurs résultats que celle par voie orale tant en terme d'augmentation du taux d'hémoglobine qu'en terme de taux de réponse. L'absorption du fer administré par voie orale est incomplète et variable. Elle peut induire des troubles gastro-intestinaux et on rencontre souvent des problèmes de compliance au traitement. [55][57][58] L'administration intraveineuse est particulièrement intéressante en cas de problèmes de malabsorption. Pour les patients cancéreux, la voie intraveineuse présente de plus l'avantage de surmonter le blocage de l'absorption et du recyclage du fer par l'hepcidine.

La voie intramusculaire a été abandonnée, car les injections sont trop douloureuses et sa moindre toxicité n'a pas été démontrée.

En France, nous disposons d'une solution d'hydroxyde ferrique- saccharose Venofer® en ampoule contenant 100mg de fer trivalent. La posologie d'induction recommandée est de 2 à 4 mg /kg par semaine lors d'un traitement par érythropoïétine. Il est recommandé de ne pas dépasser 300 mg par injection, en administration intraveineuse stricte. Il est en effet important de vérifier que l'aiguille est bien positionnée afin d'éviter toute administration périveineuse. L'extravasation du produit provoque en effet douleurs, inflammations, des abcès et une pigmentation brune définitive de la peau.

Si la ferritine dépasse 1000µg/L, les injections doivent être suspendues jusqu'au retour à un taux inférieur à 500µg/L. Une surcharge en fer doit également être évitée, c'est pourquoi un suivi régulier est nécessaire [66]. En cas de surcharge, le fer se dépose au sein de différents tissus et y provoque des lésions. Ainsi on peut observer en particulier une toxicité cardiaque, une atteinte hépatique, divers troubles endocriniens.

On peut donc conclure qu'il est important d'utiliser avec prudence les ASE. Leur utilisation doit se limiter au traitement des anémies consécutives à une chimiothérapie. Des études sont encore nécessaires mais le risque de voir apparaître des thromboses doit faire l'objet d'une surveillance particulière.

## 3.2. Les facteurs de croissance leucocytaire

Pendant de nombreuses décennies, une neutropénie fébrile induite par une chimiothérapie anticancéreuse avait pour seul recours, les antibiotiques. La prévention de la neutropénie reposait sur la réduction des doses de cytotoxiques administrées et le report des cycles de chimiothérapies. Cela avait pour conséquence une modification des schémas optimaux d'administration des traitements et une diminution du taux de réponse. Depuis leur commercialisation, les facteurs de croissance leucocytaires font partie intégrante de la prévention de la survenue d'épisodes de neutropénies fébriles tant en prophylaxie primaire que secondaire [83].

### 3.2.1. Les produits commercialisés

L'autorisation de mise sur le marché du filgrastim (Neupogen®) pour la mobilisation des cellules souches, chez les patients atteints de cancer remonte à 1999. Le G-CSF stimule la production de polynucléaires neutrophiles et de leurs progéniteurs chez les patients ayant reçu une chimiothérapie ou de donneurs sains. La première génération de facteur de croissance leucocytaire comprend également le lénograstim (Granocyte®) commercialisé depuis 2006. Ces produits faisaient initialement partie de la réserve hospitalière mais pour un usage en ambulatoire. Depuis 2004, ceux-ci sont disponibles en ville.

La technologie de pégylation a permis, en modifiant le profil pharmacocinétique du filgrastim de créer une nouvelle molécule, le pegfilgrastim (Neulasta®). Celui-ci est produit par l'ajout d'une partie polyéthylène glycol de 20kDa à la partie N-terminale du filgrastim, doublant ainsi le poids moléculaire du produit (39kDa). Ces agents pégylés ont ainsi une demi-vie plasmatique plus longue, une meilleure stabilité thermique et physique, une plus grande résistance à la dégradation enzymatique, une concentration sérique plus stable, une immunogénicité plus faible. Le pegfilgrastim permet ainsi de traiter les patients en une seule injection par cycle de chimiothérapie. Par ailleurs, il semble que les polynucléaires neutrophiles ainsi produits présentent les mêmes propriétés de phagocytose et de chimio-attraction que ceux produits par filgrastim. Il n'a actuellement pas été mis en évidence de

différences d'efficacité entre les différents produits en termes de taux de neutrophiles atteint.

Depuis 2009, des biosimilaires de Neupogen® sont également disponibles, Ratiograstim® Zarzio® ou Tévagrastim® produits respectivement par les laboratoires Ratiopharm, Sandoz et Téva.

DCI	Spécialité	Laboratoire	AMM	Commercialisation
Filgrastim	Neupogen	AMGEN	1991	2002
	Tevagrastim®	Téva	2008	2010
	Ratiograstim®	Ratiopharm	2008	2009
	Zarzio®	Sandoz	2008	2009
Lenograstim	Granocyte®	Chugai Sanofi Adventis	1996	2004
Pegfilgrastim	Neulasta®	AMGEN	2002	2003

Deux autres molécules, Sargramostim (Leukine®, Bayer healthcare) et Ancestim (Stemgen®, Amgen) sont actuellement soumis à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative :

- ✓ Le sargramostim est un GM-CSF recombinant indiqué dans la neutropénie survenue suite à une greffe de moelle osseuse conditionnée par cyclophosphamide.
- ✓ L'ancestim est un SCF recombinant utilisé en association avec le filgrastim dans la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques.

### 3.2.2. Les principales indications en cancérologie

Comme nous l'avons vu précédemment, les leucocytes sont particulièrement atteints par les chimiothérapies et les facteurs de croissance trouvent ainsi en cancérologie leur indication principale.

- La neutropénie post-chimiothérapie cytotoxique

Les facteurs de croissance leucocytaires sont utilisés pour la prophylaxie des neutropénies dans le cadre des chimiothérapies cytotoxiques neutropéniantes. Ils permettent de réduire la durée des neutropénies sévères et les complications associées chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique connue pour être associée à une incidence significative de neutropénies fébriles. Ils ne sont pas indiqués dans le cadre des leucémies myéloïdes et des syndromes myélodysplasiques.

L'innocuité des G-CSF n'a pas été établie pour l'utilisation concomitante à celle de cytotoxiques dotés de myélotoxicité cumulative prédominante sur la lignée plaquettaire, tel que le nitrosourée, la mitocyne. Ils pourraient même conduire à une majoration des toxicités notamment plaquettaires.

- La neutropénie post-greffe de moelle osseuse

Ils sont également indiqués pour diminuer la durée des neutropénies chez les patients avec néoplasie non myéloïde recevant une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère et prolongée.

- La mobilisation des cellules souches progénitrices hématopoïétiques dans le sang circulant

### 3.2.3. Recommandations d'utilisation en oncologie

#### *3.2.3.1. Recommandations d'utilisation pour une prophylaxie primaire*

La prescription en prophylaxie primaire de G-CSF doit reposer sur l'évaluation avant toute chimiothérapie du risque de neutropénie fébrile. La décision de traitement doit prendre en compte le type de la maladie, les modalités de la chimiothérapie, les facteurs de risque liés au patient et l'objectif thérapeutique.

On évalue donc en premier temps (étape 1) le risque neutropénie **selon la chimiothérapie**.

Ainsi il est convenu d'attribuer :

- un risque important de neutropénie ( $\geq 20\%$ ) aux associations
  - ✓ PCDE (cisPlatine, cyclophosphamide, epiDoxorubicine, Etoposide)
  - ✓ Cisplatine-étoposide,
  - ✓ CAV (Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine).
  
- un risque intermédiaire (10-20%) aux associations
  - ✓ étoposide-carboplatine,
  - ✓ cisplatine-étoposide,
  - ✓ carboplatine-plaxitaxel,
  - ✓ cisplatine-docetaxel,
  - ✓ cisplatine-vinorelbine,
  - ✓ gemcitabine-cisplatine,
  - ✓ gemcitabine- carboplatine,
  - ✓ pemetrexed-carboplatine
  - ✓ -monothérapie de docetaxel
  
- un risque plus faible (<10%)
  - ✓ autres monothérapies

On notera comme principaux facteurs de risque **liés au patient** (étape 2):

- ✓ un âge supérieur à 65ans,
- ✓ des antécédents de chimiothérapie et ou radiothérapie,
- ✓ la présence de métastases ostéomédullaires,
- ✓ la préexistence d'une neutropénie,
- ✓ des antécédents de neutropénie,
- ✓ une infection ou une plaie ouverte,
- ✓ une chirurgie récente
- ✓ des troubles des fonctions rénales et hépatiques.

Suite à l'étude des facteurs de risque liés au traitement et ceux liés au patient et sa pathologie, on évalue le **risque global** (étape 3) de survenue d'une neutropénie préalablement au traitement permettant ainsi de déterminer la pertinence du recours aux facteurs de croissance (figure 13). [1][43][84]

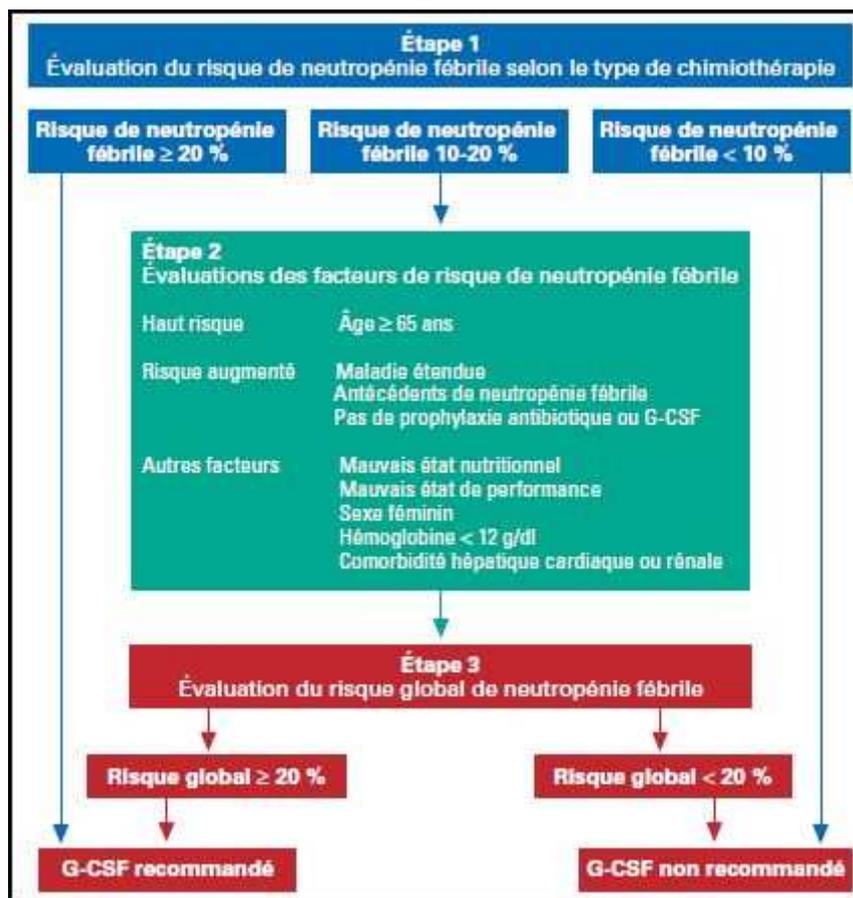


Figure 14: Recommandations d'utilisation du G-CSF en fonction du risque de survenue d'une neutropénie fébrile [43] d'après les recommandations de l'EORTC de 2006

### 3.2.3.2. Recommandations d'utilisation pour une prophylaxie secondaire

La prophylaxie secondaire s'adresse aux patients non traités par G-CSF et dont le cycle précédent de chimiothérapie a été associé à une neutropénie compliquée par une fièvre ou une infection. Si l'objectif thérapeutique de la chimiothérapie est curatif, il est recommandé de maintenir les cycles avec les doses de chimiothérapie et d'y associer un traitement par G-CSF. Dans le cas d'un traitement palliatif, la réduction de la dose de chimiothérapie ou le décalage des cycles est une alternative envisageable à l'utilisation de G-CSF. S'il existe une chimiothérapie équivalente en termes d'efficacité, on privilégiera celle qui ne nécessite pas de G-CSF à priori. [1][43][84]

### 3.2.3.3. Recommandations d'utilisation à visée thérapeutique

Les G-CSF ne doivent pas être utilisés pour traiter une neutropénie non compliquée. De même, une neutropénie fébrile évoluant favorablement sous antibiotiques ne doit pas être traitée par G-CSF.

Leur utilisation peut être justifiée devant une neutropénie fébrile à haut risque de complication infectieuse ou associée à des facteurs de mauvais pronostic tel que :

- ✓ Neutropénie prolongée de plus de 10 jours,
- ✓ neutropénie profonde  $<0,1\text{G/L}$ ,
- ✓ âge  $>65$  ans,
- ✓ tumeur non contrôlée,
- ✓ pneumonie,
- ✓ défaillance multiviscérale,
- ✓ infection fongique systémique, etc...

L'association des G-CSF avec une chimio-radiothérapie n'est pas recommandée. [1][43][84]

### 3.2.4. Voies d'administration

Les G-CSF peuvent être administrés en injection sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse. Selon une étude randomisée croisée, en groupes parallèles, menée chez 27 volontaires sains pour comparer les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de Granocyte® à la dose de 0,5, 2,5 ou 10  $\mu\text{g/kg}$  pendant 5 jours, par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, l'augmentation du taux de neutrophiles semble plus importante et plus prolongée avec la voie sous-cutanée [66]. Le choix de la voie d'administration à utiliser doit néanmoins être évalué au cas par cas (en fonction du capital veineux en particulier).

### 3.2.5. Posologies

Les posologies et les plans de prise sont extrêmement variables en fonction des indications et des molécules (tableau 5). L'instauration du traitement et sa supervision doivent être assurées par un spécialiste en oncologie et/ ou hématologie.

Actuellement, il n'existe pas de recommandation d'adaptation posologique chez les sujets âgés du fait d'un manque d'étude spécifique. Il ne semble pas nécessaire de pratiquer des ajustements de doses pour les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

Tableau 5: Posologies des G-CSF de référence, sortis de la réserve hospitalière, en fonction de leurs indications [91]

	NEUPOGEN®	GRANOCYTE®	NEULASTA®
	Filgrastim	Lenograstim	Pegfilgrastim
<b>Post-chimiothérapie cytotoxique</b>	5 MUI(5µg)/kg/j à débiter 24h après la fin de la Chimio	150µg/m2/j en SC à débiter 24h après la fin de la Chimio	1 dose de 6mg à chaque cycle de chimio en SC (24h min après le fin)
<b>Grefe de MO après une chimiothérapie myéloblastive</b>	10MUI(10µg)/kg/j à débiter 24h après la fin de la Chimio	150µg/m2/j en perfusion IV	
<b>Mobilisation de cellules souches périphériques</b>	10 MUI(10µg)/kg/j à débiter 24h après la fin de la Chimio	150µg/m2/j avec une chimio - 100µg/m2/j sans chimio	

\*jusqu'à obtention de l'effet désiré c'est-à-dire sortie du nadir du nombre de neutrophiles et retour à des valeurs normales.

### 3.2.6. Contre-indications

Les G-CSF ne doivent pas être utilisés

- en cas d'hypersensibilité au produit ou à l'un des constituants.
  - en cas de chimiothérapie simultanée
  - pour augmenter l'intensité des doses de chimiothérapie au-delà des dosages établis.
- En effet, s'ils permettent de diminuer la myélotoxicité, ils ne permettent pas de diminuer les autres effets indésirables qui pourraient alors être rencontrés en particulier au niveau cardiaque, pulmonaire, neurologique ou dermatologique. Du fait de l'administration intensive, les risques de thrombopénie et d'anémie peuvent être majorés.
- chez des patients souffrant de néoplasie myéloïde autre qu'une leucémie aigüe myéloïde *de novo*.

### 3.2.7. Précautions d'emploi

Il est recommandé :

- ✓ de surveiller la survenue d'évènements pulmonaires et d'arrêter le traitement à l'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre, dyspnée associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction respiratoire et augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles. Ceci peut être en effet les signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS).
- ✓ De surveiller l'efficacité par la réalisation de numération formule sanguine régulière
- ✓ De réaliser un bilan hépatique.

### 3.2.8. Interactions médicamenteuses

Il est contre-indiqué d'associer l'administration de G-CSF aux cures de chimiothérapie. Les G-CSF sont administrés généralement 24 à 72 heures après la fin de la cure de chimiothérapie.

En cas d'utilisation concomitante, il existe un risque d'augmentation de la sévérité de la neutropénie car la chimiothérapie agit plus particulièrement sur les cellules à division rapide.

### 3.2.9. Effets indésirables

#### 3.2.9.1. Effets indésirables « classiques »

On notera que les principaux effets indésirables des G-CSF sont des douleurs osseuses et thoraciques, des céphalées et une asthénie due en partie à une suractivité de la moelle osseuse.

En effet, suite à l'injection du produit, il est fréquent d'observer une faiblesse généralisée, une fatigue et des douleurs mal spécifiées. Néanmoins chez les patients recevant un G-CSF atteints de tumeurs malignes et traités par une chimiothérapie cytotoxique, ces effets

indésirables peuvent être également imputables à la pathologie maligne et au traitement cytotoxique. Il n'est donc pas évident de les imputer aux G-CSF.

Au niveau système digestif, on observe fréquemment des diarrhées apparaissant rapidement au début du traitement et très fréquemment, des manifestations hépatiques avec augmentation des gamma-GT mais aussi des troubles métaboliques comme une augmentation des phosphatases alcalines, une augmentation des LDH ou une augmentation de l'uricémie.

Des effets indésirables de type allergique, incluant rash cutané, urticaire, hypotension, réactions au site d'injection sont fréquents avec parfois des alopecies. L'évolution vers une vascularite cutanée est observée au cours de traitement au long cours.

En cas de manifestations graves, le traitement sera arrêté définitivement.

#### *3.2.9.2. Toxicité pulmonaire*

D'autres effets indésirables plus graves font l'objet de controverse comme la toxicité pulmonaire de ces produits.

Des signes tels que toux, maux de gorge, dyspnée, pneumopathie interstitielle ou alvéolaire associée à une altération modérée à sévère de l'hémostase sont à surveiller fortement. En effets, quelques rares cas de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) ont été rapportés. L'analyse de la littérature clinique et expérimentale par Azoulay et al sur la période janvier 1988- juin 2000 rapporte 84 cas de toxicité pulmonaire lors d'un traitement par G-CSF. Dans deux cas, le G-CSF est clairement à l'origine de la toxicité pulmonaire. Les autres cas suggèrent plutôt que le G-CSF pourrait augmenter la toxicité pulmonaire de la chimiothérapie anticancéreuse, en particulier la bléomycine ou le cyclophosphamide. Le mécanisme invoqué semble être une activation des polynucléaires neutrophiles. Leurs propriétés bactéricides sont accrues par le biais d'une augmentation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène par les polynucléaires neutrophiles circulants et par ceux ayant migrés au sein des sites infectieux. Ceci explique une possible toxicité au niveau de la barrière alvéolo-capillaire expliquant en partie la toxicité pulmonaire des G-CSF. L'étude

suggère que les patients neutropéniques ayant une atteinte pulmonaire risquent de présenter un SDRA à leur sortie d'aplasie. Dans ce cas, le traitement par G-CSF justifiera d'une surveillance accrue de l'état respiratoire, et celui-ci devra être arrêté aussitôt que la sortie d'aplasie se profilera (GB > 1G/L) [7]

### 3.2.9.3. Splénomégalie

On a également observé fréquemment une augmentation du volume de la rate restant en général asymptomatique. Il est recommandé d'instaurer une surveillance régulière du volume de la rate. Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez les sujets présentant une douleur de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule. En effet, de rares cas de rupture splénique ont été observés et certains ce sont avérés fatals pour le patient.

### 3.2.9.4. Le risque thrombotique

Une étude rétrospective réalisée sur 409 patients entre 1996 et 2000 a mis en évidence que l'administration de G-CSF peut augmenter le risque de voir apparaître un événement thromboembolique [22].

Il s'agit d'un effet indésirable attendu, du fait de l'implication des polynucléaires neutrophiles, ainsi que des microparticules qui en dérivent, dans la formation des thrombi. Les propriétés d'adhérence des neutrophiles à la surface d'un thrombus en formation conduisent à leur activation, il s'en suit une amplification de la formation du thrombus. [85]

Par ailleurs, une étude clinique réalisée par Falanga et al. a montré que l'augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles s'accompagne de leur activation et parallèlement qu'ils existaient des modifications des facteurs de l'hémostase lors de l'injection de filgrastim. En effet, cette étude a montré une augmentation des marqueurs d'activation endothéliale comme le facteur Von Willebrand ou la thrombomoduline ainsi que de marqueurs d'hypercoagulabilité comme les complexes TAT (Thrombine-Antithrombine), des D-Dimères et des fragments 1 et 2 de la prothrombine (F1+2)[32].

De plus la situation d'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est connue dans de nombreuses études comme une situation associée à un risque thrombotique augmenté. On peut citer l'étude réalisée sur des patients atteints de thrombocytémie essentielle par Carrobbio et al. Celle-ci met en évidence qu'une hyperleucocytose (>8,7 G/L) est un facteur prédictif de risque de thrombose. [20] Ainsi une surveillance par des NFS régulières est à réaliser, afin d'arrêter le traitement dès que les valeurs normales sont retrouvées.

Actuellement, ce risque thrombotique associé au G-CSF est un sujet de controverses. Des études sont encore nécessaires pour pouvoir clarifier la situation et établir des recommandations.

#### *3.2.9.5. G-CSF et développement tumoral*

On peut également envisager un risque d'augmentation de la croissance tumorale suite à l'administration de G-CSF. Comme nous l'avons décrit pour les facteurs érythrocytaires, les récepteurs du G-CSF sont exprimés au niveau des lignées tumorales. Néanmoins peu d'études permettent actuellement d'évaluer ce risque. On peut citer l'étude de Natori et al de 2002 qui suggère un effet du G-CSF sur la croissance tumorale ainsi que sur l'angiogenèse.

Ainsi comme nous l'avons déjà observé pour les ASE, les G-CSF doivent être utilisés avec prudence, dans les indications précises pour lesquels ils ont reçu une AMM. La surveillance de la survenue d'effets indésirables et réévaluation fréquente du traitement sont essentiels.

### 3.3. Les facteurs de croissance plaquettaires

Après l'identification de la thrombopoïétine et son clonage, des thrombopoïétines recombinantes (rHuTPO) ont été développées et évaluées cliniquement. Les recherches portaient principalement sur leur utilisation dans le traitement des purpuras thrombopéniques idiopathiques (PTI). Les traitements anticancéreux touchant également les lignées plaquettaires, des recherches se sont légitimement portées sur leur utilisation en oncologie.

#### 3.3.1. La première génération de facteurs de croissance plaquettaire

Deux TPO ont été évaluées par des essais précliniques et cliniques. La première reprenait la même séquence d'acides aminés que la TPO endogène et était produite par des cellules mammifères. La deuxième était produite par *Escherichia Coli* et composée de la même séquence que la TPO endogène conjuguée à un polyéthylène glycol (PEG). Cette pégylation permet d'augmenter la demi-vie de la molécule.

Les deux molécules recombinantes présentent des activités pharmacologiques similaires, permettant *in vitro* et *in vivo* le développement des mégacaryocytes et la production plaquettaire. Leur développement a cependant dû être interrompu en 1998 du fait du développement de thrombopénies profondes chez les patients traités par ces rHuTPO. Ces thrombopénies sont la conséquence de l'apparition d'anticorps neutralisants contre le produit réagissant également avec la TPO endogène. Ainsi les produits provoquent une récurrence voire une aggravation de la thrombopénie. On a également noté lors de ces études un accroissement des événements thromboemboliques.

Les études ont alors porté sur des facteurs plaquettaires dits de deuxième génération plus prometteurs.

### 3.3.2. Les produits de deuxième génération

Il s'agit de produits mimant l'activité de la thrombopoïétine mais dont la structure est très différente du TPO endogène.

#### 3.3.2.1. Les peptides mimant la thrombopoïétine

Le produit le plus abouti de cette classe est l'AMG 531 : romiplostim, NPlate<sup>®</sup> des laboratoires AMGEN. Il s'agit d'une protéine recombinante appelée peptibody ou pepticorps comprenant deux domaines :

- ✓ Le premier est de nature peptidique n'ayant pas d'homologie de séquence avec la TPO endogène mais pouvant se fixer au même récepteur. Une séquence de 14 acides aminés a été identifiée sur la molécule: Ile-Glu-Gly-Pro-Thr-Leu-Arg-Gln-Trp-Leu-Ala-Ala-Arg-Ala. Une dimérisation de ce peptide permet d'augmenter l'activité biologique du produit C'est cette partie de la molécule qui porte l'activité biologique du produit.
- ✓ La deuxième partie correspond à un fragment Fc d'une IgG, modifiant la pharmacocinétique du produit.

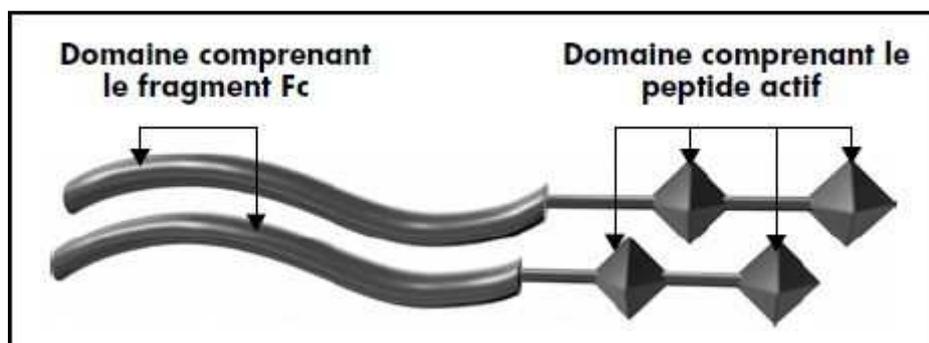


Figure 15: Structure « peptibody » de l'AMG 531 associant un peptide agoniste du récepteur de la TPO et un fragment Fc augmentant la demi-vie plasmatique de la molécule. [61]

Ce produit a reçu une AMM en février 2009 pour le traitement du PTI (Purpura Thrombopénique Idiopathique) et est disponible dans les officines depuis mai 2009. Il fait partie des médicaments de la liste I, soumis à prescription hospitalière et réservée aux spécialistes en hématologie et médecine interne. C'est un médicament nécessitant une surveillance particulière lors du traitement, biologique et hématologique. Son administration

a lieu par voie sous-cutanée une fois par semaine à une posologie déterminée en fonction du poids du patient et en adaptée selon la réponse plaquettaire obtenue.

### 3.3.2.2. Les molécules non peptidiques mimant la thrombopoïétine

Le produit le plus avancé est l'eltrombopag, développé par les laboratoires GSK sous le nom commercial Revolade® ou Promacta®. Il s'agit d'une molécule de petite taille de poids moléculaire de 442. Il présente l'avantage de pouvoir être administré par voie orale.

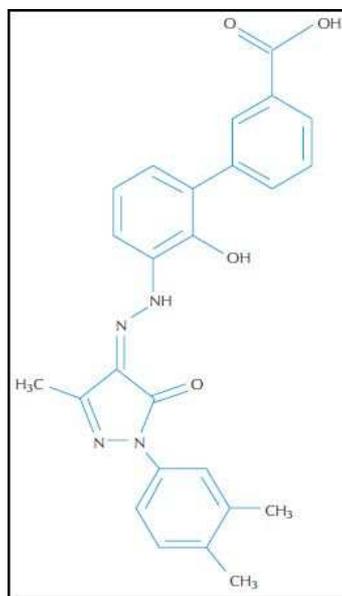


Figure 16: Structure de l'eltrombopag (SB497115) [23]

C'est également un agoniste du récepteur à la TPO, mais il interagit de manière particulière avec le récepteur puisqu'il se lit au récepteur au niveau de son domaine transmembranaire, provoquant ainsi un changement de conformation du récepteur qui induit la transduction du signal via les mêmes voies d'activation que la TPO endogène ou le romiplostim [61].

A ce jour, il est soumis à une ATU et n'est disponible qu'au sein des PUI.

### 3.3.3. Les principales indications

- Actuellement le Nplate® n'est disponible en ville que dans la stricte indication *du Purpura Thrombopénique Idiopathique(PTI)*. L'eltrombopag est utilisé également dans cette indication.

Il s'agit d'une maladie auto-immune liée à la présence d'auto-anticorps responsables à la fois d'une destruction périphérique des plaquettes (au niveau de la rate en particulier) et d'une inhibition centrale de leur production. On observe en effet une diminution du nombre de mégacaryocytes, impliquant des anticorps antiplaquettes reconnaissant des épitopes précoces de la mégacaryopoïèse. Jusqu'à présent, les thérapeutiques avaient pour objectif de diminuer la destruction périphérique. Ainsi les premières lignes thérapeutiques reposent sur les corticoïdes et des immunoglobulines puis la splénectomie en seconde ligne. L'apparition des facteurs plaquettaires ouvre de nouvelles voies thérapeutiques, vers l'augmentation de la production médullaire de plaquettes. [37]

Le romiplostim ou l'eltrombopag ont fait la preuve d'une efficacité remarquable lors d'essais menés chez des patients adultes atteints de PTI. On peut citer en particulier l'étude de phase III réalisée par James B Bussel et al Le but premier du traitement du PTI est la prévention des saignements. Lors de cette étude, on a observé une diminution significative de symptômes de type hémorragique par rapport au groupe placebo, suggérant ainsi que les plaquettes produites en réponse au traitement possèdent des fonctions normales. Le produit est bien toléré, on note néanmoins des nausées et vomissements au cours du traitement. [16]

Des études d'administration prolongée sur 24 mois rapportent que l'administration du produit sur une longue période ne s'accompagne pas d'un épuisement de son effet. Ceci est important car il faut prendre en considération le fait que le romiplostim et l'eltrombopag n'ont d'effet que tant qu'ils sont administrés et que l'arrêt du traitement s'accompagne d'une rechute inéluctable et rapide de la neutropénie.

Néanmoins l'évaluation des effets indésirables lors d'un traitement au long cours n'est pas totalement documentée et il existe un risque théorique de fibrose médullaire. Plusieurs patients traités par romiplostim dans le cadre d'essais thérapeutiques ont d'ailleurs présenté une fibrose médullaire réticulinique réversible à l'arrêt du traitement [37]. Le risque théorique de myélofibrose et de toxicité à long terme des agonistes du récepteur de la TPO apparaissent néanmoins acceptable en regard du pronostic de la maladie. En effet, chez les

patients réfractaires à la splénectomie et aux traitements traditionnels et en cas de thrombopénie, le pronostic vital peut être engagé avec un pourcentage de décès pouvant dépasser 10% dans les sept ans suivant la splénectomie. [58] Ainsi actuellement, le recours aux agonistes du récepteur de la TPO est envisageable en cas de résistance aux traitements de première ligne (corticoïdes et immunoglobulines) et afin de permettre de retarder le recours à la splénectomie. [37]

- Il semble que les facteurs de seconde génération trouvent leur place dans le traitement *des thrombopénies induites par le VHC*. Plusieurs études sont actuellement en cours pour confirmer les premiers résultats obtenus.[2]

- *Les thrombopénies chimio-induites*

L'intérêt des agonistes du récepteur de la TPO dans la prise en charge des thrombopénies induites par la chimiothérapie paraît assez improbable. Les molécules de première génération testées dans cette indication se sont montrées assez décevantes. Les molécules de seconde génération n'ont pas produit de meilleurs résultats. Il semblerait que la moelle osseuse soit naturellement trop pauvre en mégacaryocytes pour pouvoir répondre à cette stimulation [84]. Dans ces situations de déficit en plaquettes et mégacaryocytes, la clairance de la TPO endogène est diminuée et on observe déjà des taux de TPO endogène élevés. Les agonistes ajoutés ne semblent pas pouvoir accélérer la formation des mégacaryocytes.

Il serait envisageable d'utiliser ces produits au cours de traitement non-myéloablatif. On peut également imaginer utiliser les agonistes de la thrombopoïétine dans le cadre d'une mobilisation et collecte des mégacaryocytes [81]. Il faut également prendre en compte dans cette indication le risque d'augmenter la croissance tumorale et surtout le risque d'événements thromboemboliques si ce traitement se révélait efficace.

En cas de thrombopénie chez le patient cancéreux, la transfusion plaquettaire est le traitement de référence si nécessaire mais en aucun cas l'administration de facteurs de croissance plaquettaire.

#### 3.3.4. Les principaux effets indésirables

- ✓ Actuellement, les principaux facteurs limitant l'utilisation de ces produits sont l'absence de recul sur ces molécules et la méconnaissance des effets à long terme. Des études sont

encore nécessaires mais nous pouvons déjà approcher les principaux effets indésirables rapportés au cours de leur utilisation chez les patients atteints de PTI en particulier.

- ✓ Contrairement aux produits de première génération, il n'a pas été rapporté de neutralisation par des anticorps. Jusqu'à présent, les études menées n'ont pas rencontré de problème de thrombocytose. Néanmoins la vigilance est nécessaire à l'aide de dosage plaquettaire et des ajustements des doses réguliers.
- ✓ Le risque de thrombose a quant à lui déjà été mis en évidence et doit être pris en compte. Même si les événements thromboemboliques dans les essais cliniques de romiplostim et eltrombopag ne sont pas augmentés par rapport au placebo, l'afflux soudain d'un grand nombre de plaquettes activées constitue une situation à risque. Ce risque sera pris particulièrement au sérieux chez les personnes âgées et chez les patients connus pour présenter au préalable des facteurs de risque thrombotique. [86]
- ✓ Les études actuelles n'ont pas mis en évidence de cas de stimulation de croissance des tumeurs solides. Néanmoins, les cellules souches hématopoïétiques malignes sont connues pour présenter des récepteurs à la TPO. Ceci laisse présager des effets stimulants de croissance tumorale.
- ✓ On a pu observer également un effet rebond de la thrombopénie à l'arrêt du traitement attribué à une augmentation de la clairance de la TPO endogène par les mégacaryocytes plus nombreux. C'est pourquoi l'arrêt du traitement doit être progressif [86].
- ✓ L'effet indésirable le plus problématique des agonistes de la thrombopoïétine est actuellement le risque de survenue d'une myélofibrose. En effet, lors d'un usage à long terme la composition de la moelle osseuse semble pouvoir être modifiée vers une augmentation de la réticuline. Ces mécanismes font intervenir le TGF- $\beta$  et des cytokines associées aux mégacaryocytes et aux plaquettes. Actuellement, les seuls cas de myélofibrose rapportés ont été observés lors d'essais thérapeutiques par romiplostim et ont été réversibles à l'arrêt du traitement [37] [49].

Des études sont encore nécessaires et en cours dans le but de connaître l'étendue des possibilités thérapeutiques qu'offrent les agonistes du récepteur de la TPO ainsi que la connaissance des effets secondaires à leur utilisation afin d'en assurer une utilisation optimale.

## **4. Délivrance à l'officine et rôle du pharmacien**

### **4.1. Approvisionnement et conservation**

L'approvisionnement des facteurs de croissance se fait classiquement par les grossistes-répartiteurs. Les livraisons biquotidiennes permettent d'assurer une disponibilité rapide.

Ces médicaments très coûteux sont rarement stockés au sein de l'officine. Les nombreux dosages disponibles, les adaptations fréquentes de traitement, leurs modes de conservation sont autant d'arguments dissuadant le pharmacien de mettre en stock ces produits. Lors de traitement au long court, on peut se poser la question de la pertinence de leur mise en stock. Le pharmacien peut parfois demander au patient de le prévenir de sa prochaine visite dans un délai lui permettant de commander le produit (à la demi-journée).

Comme il est rappelé tableaux 6 et 7, la majorité des facteurs de croissance exigent des conditions de conservation strictes. La conservation de ces produits s'effectue pour la plupart entre +2 et +8°C. Ils ne doivent pas être exposés à la lumière ni congeler.

Le respect de la chaîne du froid est essentiel à toutes les étapes, de la fabrication à l'administration des produits. Des recommandations ont été émises par le conseil de l'ordre des pharmaciens rappelées ci-dessous.

Au sein de l'officine, le problème des produits thermosensibles se pose dès leur réception dans les bacs. Les emballages isothermes doivent être pris en charge de manière prioritaire et sans délai. Il convient d'organiser et effectuer les opérations de rangement dans l'enceinte réfrigérée de manière à limiter le nombre et le temps d'ouverture de la porte de l'enceinte.

L'officine doit être équipée d'une enceinte thermostatique qualifiée. La qualification porte sur la possibilité d'apporter la preuve d'une température comprise entre +2 et +8 °C en tout point à tout instant. Un suivi régulier exige de relever, enregistrer et transcrire les températures chaque jour, si possible en continu par des systèmes automatiques informatisés. L'appareil de mesure doit faire l'objet d'un étalonnage régulier. Il peut être

intéressant de disposer d'un système d'alarme de température inférieure aux valeurs exigées ou de porte ouverte.

Il est important de remplir le réfrigérateur de manière homogène et adaptée au volume disponible afin de laisser l'air circuler librement. Les produits ne doivent pas toucher les parois de l'appareil afin d'éviter la congélation et ne pas entraver la circulation de l'air. Le réfrigérateur doit être exclusivement consacré au stockage des médicaments.

En cas d'erreur de commande auprès du répartiteur, celui-ci n'accepte pas de reprendre ces produits car il n'a aucune assurance du respect de la chaîne du froid.

## 4.2. La dispensation du produit à l'officine

Le pharmacien engage sa responsabilité s'il ne respecte pas les conditions de délivrance prévue par la législation. Le respect des règles de délivrance est essentiel pour obtenir un remboursement par les organismes de l'assurance maladie. En cas de non-conformité, l'assurance maladie se réserve le droit de ne pas honorer la facture que le pharmacien devra s'acquitter.

La dispensation consiste en un acte physique et un acte intellectuel d'analyse pharmaceutique de l'ordonnance : vérification de la validité de l'ordonnance puis analyse de son contenu. Ceci s'accompagne de la mise à disposition des informations et conseils nécessaires au bon usage des médicaments.

Lors de la dispensation, le temps d'exposition des produits à une température non conforme doit être réduit au maximum. Le rôle du pharmacien est d'informer le patient de l'importance de prévenir la dégradation des produits thermosensibles. En délivrant une pochette isotherme avec le médicament, le pharmacien doit être prudent de ne donner l'impression de trop grande sécurité au patient. L'emploi d'accumulateur de froid ne doit être réalisé qu'avec l'utilisation d'un emballage adaptée. En effet, l'exposition à des températures inférieures à +2°C est préjudiciable également pour les produits.

Il est important de rappeler qu'aucun médicament ne peut être retourné à l'officine pour réintégrer le circuit pharmaceutique, ceci d'autant plus qu'il est thermosensible.

Le pharmacien doit rappeler au patient l'importance de replacer le produit le plus rapidement possible dans le réfrigérateur, **au centre de l'enceinte** et **NON dans le bac à légumes ou la porte**. Il faut rappeler de ne pas le mettre en contact avec les parois ou avec les aliments. Il est important de vérifier régulièrement la température du réfrigérateur.

#### 4.2.1. Législation

Tous les facteurs de croissance disponibles sont inscrits à la liste I des substances vénéneuses, nécessitant ainsi la présentation d'une ordonnance pour la délivrance. La prescription des médicaments de la liste I ne peut être établie que pour une durée maximale de 12 mois. Dans le cas des facteurs de croissance, la prescription n'atteint jamais cette durée. En effet, la surveillance régulière qu'impose un tel traitement ainsi que les adaptations posologiques fréquentes limitent la durée de prescription.

Il incombe au pharmacien de vérifier que la prescription de ces produits comporte toutes les informations obligatoires :

- concernant le prescripteur :
  - Le nom
  - La qualité
  - La qualification, le titre ou la spécialité le cas échéant
  - L'identifiant
  - L'adresse
  - La date de rédaction de l'ordonnance
  - La signature.
  
- concernant le patient :
  - Le nom et le prénom
  - L'âge
  - Le sexe
  - La taille et le poids si nécessaire

- concernant la prescription :
  - La dénomination du produit par sa dénomination commerciale ou par sa dénomination commune internationale (DCI)
  - La posologie et le mode d'emploi
  - La durée du traitement ou le nombre de conditionnements
  - Eventuellement le nombre de renouvellements de la prescription

La délivrance ne pourra avoir lieu que sur présentation d'une ordonnance datant de moins de 3 mois. Il ne peut être délivré en une seule fois que la quantité de produits nécessaire pour assurer le traitement pendant 4 semaines.

L'ordonnance ne pourra être renouvelée que sur indication écrite du prescripteur précisant soit le nombre de renouvellement soit la durée du traitement. Les renouvellements ne peuvent avoir lieu qu'après un délai calculé selon la posologie et les quantités précédemment délivrées.

La délivrance doit s'accompagner d'un enregistrement à l'ordonnancier de l'officine sous un numéro propre, mentionnant le nom et l'adresse du prescripteur ainsi que du patient, la date de délivrance, la dénomination et les quantités de produits délivrés. Les registres correspondants doivent être conservés pendant 10 ans.

Suite à la délivrance, doivent apparaître sur l'ordonnance : le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution, les produits et les quantités délivrées.

Tableau 6 : Législation et conservation relatives aux ASE [91]

Spécialité et Dénomination	Prescription	Remboursement par l'assurance maladie	Conservation
EPREX® Epoétine alpha <u>Biosimilaires:</u> BINOCRIT® RETACRIT®	PIH annuelle Renouvellement non Restreint	<b>Médicament d'exception</b> 65%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18mois entre 2 et 8°C</li> <li>• 3jours à moins de 25°C</li> </ul>
NEORECORMON® Epoétine bêta			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24mois entre 2 et 8°C</li> <li>• 3jours à moins de 25°C</li> </ul>
ARANESP® Darbepoétine			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24mois entre 2 et 8°C</li> <li>• 7jours à moins de 25°C</li> </ul>
MIRCERA® Methoxy-polyéthylèneglycol-époétine bêta	PIH annuelle Prescription restreinte *		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 36mois entre 2 et 8°C</li> <li>• 1 mois à moins de 30°C</li> </ul>

\* Prescription restreinte aux spécialistes et services d'hématologie, de médecine interne et de néphrologie ainsi que par les médecins exerçant dans un service de dialyse à domicile

PIH : Prescription Initiale Hospitalière

Rnvt: Renouvellement de la prescription

Tableau 7: Législation et conservation des facteurs de croissance leucocytaire [91]

Spécialité et Dénomination	Prescription	Remboursement par l'assurance maladie	Conservation
NEUPOGEN® Filgrastim <u>Biosimilaires:</u> RATIOGRASTIM® TEVAGRASTIM® ZARZIO®	PIH <b>trimestrielle</b> Renouvellement non restreint	100% dans le cadre de l'AMM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 mois entre 2 et 8°C</li> </ul>
NEULASTA® Pegfilgrastim	PIH <b>trimestrielle</b> Rnvt non restreint	100% dans le cadre de l'AMM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 mois entre 2 et 8°C</li> <li>• 3jours à moins de 30°C</li> </ul>
GRANOCYTE® Lenogramtim	PIH <b>trimestrielle</b> Rnvt non restreint	100% dans le cadre de l'AMM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 mois à moins de 30°C</li> </ul>

Comme on peut le voir tableau 6, les ASE sont inscrits sur la liste des médicaments d'exception. Il s'agit de médicaments onéreux et d'indications précises. Ils sont identifiables par leur vignette particulière bordée d'un liseré vert.



Ces médicaments ne sont remboursés que si la prescription est réalisée sur une ordonnance particulière à 4 volets « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception ».

Le premier volet est à conserver par l'assuré, deux volets (2 et 3) sont destinés à l'assurance maladie en vue du remboursement dont l'un est destiné au contrôle médical et le quatrième volet est à conserver par le pharmacien.

Les facteurs de croissance nécessitent une prescription initiale hospitalière. La liste de ces médicaments comporte des médicaments dont les restrictions apportées à leur prescription sont justifiées par la nécessité d'effectuer, dans des établissements adaptés, le diagnostic des maladies pour lesquelles le traitement est habituellement utilisé. Les informations concernant ces produits ainsi qu'une liste actualisée est disponible sur la base de données Meddispar (MEDicament à DISpensation PARTiculièr) [www.meddispar.fr](http://www.meddispar.fr) de l'ordre des Pharmaciens. Le renouvellement peut être effectué par tout prescripteur sauf mention contraire. L'ordonnance de renouvellement devra comporter les mêmes mentions que la prescription initiale. Il peut exister un délai au terme duquel l'ordonnance initiale devient caduque. Ainsi les facteurs de croissance leucocytaire nécessitent une nouvelle ordonnance hospitalière tous les 3 mois.

La validité de l'ordonnance nécessite un examen particulier du pharmacien pour les ASE. Des sportifs en détournent l'usage à des fins de dopages. Le pharmacien doit être particulièrement vigilant. Des éléments peuvent alerter le pharmacien comme une ordonnance non conforme, fautes d'orthographe, plusieurs écritures, des doses aberrantes, patients inconnus, adresse lointaine etc...

Le pharmacien doit ainsi contrôler que l'ordonnance comporte bien le nom du prescripteur et celui de l'établissement ou du service de soins auquel le prescripteur est rattaché. Il doit également contrôler la spécialité du prescripteur pour les médicaments à prescription restreinte à certains médecins spécialistes. Par exemple, Mircera® ne peut être prescrit que par des médecins spécialistes en hématologie, en médecine interne ou en néphrologie.

Lors du renouvellement la PIH devra être fournie simultanément à la nouvelle prescription afin de vérifier que le délai n'est pas dépassé et que la nouvelle prescription est fidèle à la PIH.

Certains médicaments cités sont soumis à ATU nominative c'est à dire à une autorisation temporaire d'utilisation nominative. Il s'agit d'utilisations de produits pharmaceutiques sans AMM réalisées en dehors des essais cliniques. L'ATU constitue selon le décret 94-568 du 08/07/94 un document délivré par l'AFSSAPS autorisant pour un médicament sans AMM sa prescription par le corps médical dans des conditions précises, pour une durée maximale de 1 an renouvelable.

Elle répond à 3 situations exceptionnelles :

- pour des pathologies graves pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique, pour des médicaments dont l'activité est fortement présumée et pour lesquels l'AMM est en cours ;
- pour des pathologies rares pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique
- pour des médicaments importés n'ayant pas d'AMM en France.

Elles peuvent être de cohorte ou nominative. Les ATU nominatives concernent essentiellement les médicaments d'importation. Une ATU est délivrée pour un seul patient nommément désigné. Elle nécessite une demande argumentée faite directement par le prescripteur et transmise via le pharmacien sur un formulaire particulier à l'Affsaps.

En raison de leur statut sans AMM, les médicaments bénéficiant d'une ATU nominative ne sont pas disponibles en ville mais uniquement au sein des PUI.

## 4.2.2. Informations et conseils relatifs à la prescription

La mise à disposition d'informations précises, de conseils clairs est le rôle essentiel du pharmacien qui justifie pleinement la place de celui-ci dans le système de soin et nécessite des connaissances pointues et actualisées pour toute l'équipe officinale.

### 4.2.2.1. Informations générales

Il est important que le pharmacien, dernier interlocuteur, s'assure de la bonne compréhension du traitement par le patient en particulier lors d'une première délivrance. Il doit rappeler l'importance d'une bonne observance, expliquer si besoin les objectifs du traitement ou encore donner des explications à propos la maladie. Il doit pouvoir expliquer au patient le schéma d'administration et rappeler des informations importantes liées à l'administration de produits injectables.

Les produits sont souvent administrés par le patient lui-même, après éducation par une infirmière. Il est important de suivre quelques recommandations pour l'administration par voie SC:

- Se laver les mains avant toute manipulation.
- Sortir le produit du réfrigérateur environ 30 minutes avant l'injection.
- Vérifier la limpidité du produit, l'absence de particules visibles.
- Après avoir retiré l'embout de la seringue, lui adapter l'aiguille.
- Chasser l'air de la seringue et de l'aiguille en poussant le piston en tenant la seringue verticalement. Continuer à appuyer jusqu'à obtenir dans la seringue uniquement la quantité de produit à injecter.
- Nettoyer la peau de la zone du point d'injection avec un coton imbibé d'alcool.
- Former un pli cutané en pinçant la peau entre le pouce et l'index.
- Piquer l'aiguille fermement dans la peau et injecter le produit.
- Retirer l'aiguille rapidement et comprimer le point d'injection avec une compresse stérile sèche.

Le produit ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

L'absence de conservateur exige de jeter la seringue préremplie après l'utilisation.

Certains produits seront administrés après reconstitution de la solution, comme le Granocyte®. Ainsi grâce à une grosse aiguille mise à disposition, le contenu de la seringue préremplie d'eau pour préparation injectable est ajouté dans le flacon de principe actif. Ensuite il faut agiter délicatement la solution qui sera ensuite réintroduit dans la seringue initiale avec la même aiguille. Une autre aiguille très fine permettra d'injecter en sous cutanée la solution reconstituée limpide et exempte de particules immédiatement après la reconstitution.

Le pharmacien doit sensibiliser le patient à la collecte des déchets. Le pharmacien doit pouvoir informer le patient sur les dispositions prises par la commune, pour la prise en charge des déchets d'activité de soins à risque infectieux. Les dispositifs sont très différents selon les communes et le rôle du pharmacien y est variable. Pour le Grand Nancy, les pharmaciens interviennent dans la distribution de dépliants d'information et de containers de récupération.

#### *4.2.2.2. Informations spécifiques concernant les effets indésirables*

Le pharmacien doit prévenir le patient des effets indésirables fréquemment rencontrés lors de l'utilisation des facteurs de croissance. et de l'attitude à tenir en cas de survenue. Il doit mettre le patient en garde des effets indésirables potentiellement graves et bien insister sur les éléments de diagnostic précoce. En cas de survenue d'effets indésirables, le patient doit prendre contact avec son médecin.

**Effets indésirables majeurs des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) :**

<b>Effets indésirables potentiels</b>	Signes cliniques à surveiller	Surveillance biologique	Conduite à tenir
<b>Syndrome pseudo-grippal</b> plus fréquent au début du traitement :	Céphalées, douleurs articulaires, vertiges, fatigue...		Consultation médicale pour Traitement symptomatique
<b>Hypertension artérielle</b>	Apparition ou aggravation  Mise en garde si céphalées de type migraine violentes à début brutal	Surveillance des chiffres tensionnels	Consultations médicales pour Mise en place si nécessaire d'un traitement médicamenteux
<b>Accidents thromboemboliques</b>	Douleurs, rougeur, inflammation et gonflement, peau chaude au toucher doivent faire penser à une thrombose veineuse. -Douleur thoracique : possible cas d'infarctus du myocarde -Céphalée, vertige, ... accidents vasculaires cérébraux, thromboses artérielles, embolies pulmonaires	Surveillance régulière de l'hémogramme (hémoglobine, hémostase)	Consultations médicales

**Effets indésirables majeurs des facteurs de croissance leucocytaires :**

<b>Effets indésirables potentiels</b>	<b>Signes cliniques à surveiller</b>	<b>Surveillance</b>	<b>Conduite à tenir</b>
<b>Manifestations fréquentes d'ordre général</b>	Céphalées, fatigue, couleurs non spécifiées...		Surveillance clinique Traitement symptomatique
<b>Douleurs</b>	<b>Douleurs ostéo-articulaires en particulier au niveau thoraxique</b>		Très fréquent Traitement antalgique
<b>Manifestations gastro-intestinales : Nausées et vomissement (+++), constipation, anorexie...</b>	Nausées et vomissement (+++), constipation, anorexie...		Surveillance clinique  Traitement symptomatique et adaptation de l'alimentation
<b>Manifestations respiratoires :</b>	Toux, maux de gorge fréquents Prudence en cas de dyspnées, pneumopathies...	Radiographie pulmonaire	Surveillance clinique Traitement symptomatique
<b>Accidents thromboemboliques</b>	Douleurs, rougeur, inflammation et gonflement, peau chaude au toucher doivent faire penser à une thrombose veineuse. -Douleur thoracique : possible cas d'infarctus du myocarde -Céphalée, vertige, ... accidents vasculaires cérébraux, thromboses artérielles, embolies pulmonaires	Surveillance régulière de l'hémogramme	Consultations médicales

Le pharmacien doit rappeler au patient qu'en cas d'apparition d'effets indésirables ou de troubles pendant le traitement, il ne doit pas avoir recours à l'automédication mais demander conseils auprès de son pharmacien ou de son médecin.

### **Facteurs de croissance plaquettaires**

Les facteurs de croissance plaquettaires n'ont actuellement pas leur place dans la prise en charge des thrombopénies des patients atteints d'un cancer. La transfusion sanguine reste la seule alternative en cas de thrombopénie sévère.

#### *4.2.2.3. Conseils associés à fournir au patient cancéreux*

- Rappeler l'importance des examens biologiques. Le contrôle de l'efficacité et la prévention des effets indésirables repose sur la réalisation de NFS régulières.
  
- Informer sur le statut martial au cours d'un traitement par ASE.
  - ✓ Evaluation avant le traitement du statut martial.
  - ✓ En cas de traitement de supplémentation, une bonne efficacité repose sur une bonne observance.
  - ✓ Déconseiller la consommation importante et simultanée de thé. Les tanins contenu dans le thé complexe le fer et diminue ainsi la quantité disponible.
  - ✓ Consommer des aliments riches en fer.
  - ✓ Poursuivre le traitement de supplémentation jusqu'à la reconstitution des réserves, contrôlée par des examens biologiques.
  
- Le pharmacien peut également fournir quelques conseils pour mieux gérer la fatigue.
  - ✓ Le patient doit « s'autoriser » à être fatigué et apprendre à prendre du repos quand il en ressent le besoin. Mais ne rien faire du tout n'est pas recommandé non plus.
  - ✓ Manger suffisamment et de manière équilibrée est primordial. Il est conseillé d'ingérer plus de calories qu'en temps normal.  
En cas de dénutrition chez le patient cancéreux, des produits hyperprotéinés hyperénergétiques adaptés aux besoins spécifiques de la maladie peuvent être conseillés. (Ex : Fortimel Care®, Resource Support®...)

- ✓ Adapter quelques tâches courantes à la fatigue. Par exemple, prévoir un siège pour la toilette, répartir les tâches sur la semaine et les hiérarchiser, éviter les administrations ou les commerces les jours et les heures de pointe.
- En cas de neutropénie, rappeler le risque infectieux associé à cette neutropénie et conseiller d'éviter les situations à risque de contamination.
- ✓ Recommander une bonne hygiène des mains, avec recours aux solutés hydro-alcooliques par exemple. Un renfort de l'hygiène dans l'environnement s'impose en particulier en présence d'animaux et de plantes vertes. Au niveau alimentaire, il conviendra de prendre quelques précautions quant à la fraîcheur des aliments, de cuire les aliments au dernier moment, de limiter au maximum les aliments crus...
  - ✓ Il est important d'éviter toute situation pouvant conduire à une blessure. Aucune plaie ne doit être négligée, même la plus anodine à priori.
  - ✓ Éviter les lieux de forte densité de population et de malades.
  - ✓ Rappeler l'importance d'une bonne hygiène dentaire.
  - ✓ Lutter contre la constipation afin d'éviter la stase des bactéries intestinales, qui pourrait favoriser une infection.
  - ✓ Rappeler que la neutropénie fébrile constitue une situation d'urgence et qu'il faut suivre régulièrement sa température. En cas de température  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , le patient doit impérativement consulter son médecin prescripteur. Il est également important de rappeler qu'en cas d'hypothermie, la consultation s'impose.
- En cas de thrombopénie et de situation à risque hémorragique, il conviendra d'éviter les sports dangereux et les situations à risque de blessures. On surveillera l'apparition d'hématomes, de pétéchies, d'épistaxis, etc...
- ✓ En cas de gingivorragie et à titre préventif, il sera conseillé d'utiliser une brosse à dent souple qui sera renouvelée fréquemment. On conseillera également de la mouiller avant utilisation. L'emploi de dentifrice et de bains de bouche adaptés aux pathologies gingivales peut être proposé.
  - ✓ Il est déconseillé d'effectuer la prise de température par voie rectale.

- ✓ Il peut être conseillé d'avoir à disposition des tampons hémostatiques en particulier en cas d'épistaxis et on déconseillera la prise d'aspirine et d'autres AINS.
- ✓ En cas de troubles visuels ou du comportement à la suite d'un choc, il est important de consulter rapidement un médecin afin de dépister un éventuel hématome sous-dural.

## **Conclusion**

On peut donc conclure que les facteurs de croissance hématopoïétiques comportent, comme tous les médicaments, des effets secondaires qu'il est important de prendre en compte.

Les études actuelles ne permettent pas de définir clairement l'impact des facteurs de croissance hématopoïétique sur les risques de thrombose ou encore sur le développement des tumeurs ainsi que sur la résistance aux traitements. Des études sont encore nécessaires. Les responsabilités sont difficilement identifiables, étant donné le terrain hématologique fortement modifié du patient cancéreux, en particulier au niveau de l'hémostase. Des modifications apparaissent suite au développement tumoral mais aussi suite aux traitements employés (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie...). Néanmoins le respect des indications et posologies recommandées permet de limiter l'apparition de certains effets indésirables en particulier thrombotiques.

On retiendra que la mise en place de ces traitements doit se faire dans le cadre strict des recommandations. Pour les ASE, on initiera habituellement un traitement curatif lorsque le taux d'hémoglobine chute entre 9 et 11g/ dL à la suite d'une chimiothérapie, en prenant garde de ne pas dépasser les objectif compris entre 12 et 13g/dL. Les facteurs de croissance leucocytaire pourront être mis en place pour des traitements prophylactiques, lorsque que le risque neutropénique est évalué être supérieur à 20%. Les facteurs de croissance plaquettaire n'ont actuellement pas d'indication dans les thrombopénies post-chimiothérapie. Il convient de mener une surveillance étroite lors du traitement et de respecter les recommandations de suspension de traitement.

Ces médicaments étant dispensés en officine, il est important que le pharmacien soit sensibilisé à ces effets indésirables. Il sera ainsi à même d'aider le patient à les détecter. Le pharmacien doit fournir des informations et des conseils participant à la bonne observance du traitement. Les facteurs de croissance hématopoïétique s'inscrivent dans le cadre d'une pathologie et d'un ensemble de traitements lourds et anxiogènes. Le rôle du pharmacien consiste également en un soutien psychologique.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J et al. European Organisation for Research and treatment of cancer (EORTC) G-CSF Guideline working party: EORTC guidelines for the use of G-CSF to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*, 2006; 42: 2433-53.
- [2] Afdhal N, Giannini E, Tayyab GN, Mohsin A, Lee JW. Eltrombopag in chronic liver disease patients with thrombocytopenia undergoing an elective invasive procedure: results from elevate, a randomized clinical trial. *Journal of Hepatology*. 2010; 51: 460.
- [3] Aharon A, Brenner B. Microparticles, thrombosis and cancer. *Best practice & research clinical haematology*, 22; 2009: 61-69.
- [4] Argumentaire. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2001: S9-S48.
- [5] Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anemia. *Lancet*, 369; 2007: 1502–1504
- [6] 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*. 22; 2004: 1301-1307.
- [7] Azoulay E, Delclaux C. Toxicité pulmonaire du G-CSF : Revue systématique de la littérature clinique et expérimentale. *Réanimation*. 11 : 326-332.
- [8] Beaumont C. Actualités du métabolisme du fer. *Revue de médecine interne*. Vol 30 Issue S4 ; 2009 :S307-S310.
- [9] Beguin Y, Erythropoietin and platelet production. *Hematologica* ,84; 1999: 541-547.
- [10] Beuzard Y. News in brief. *Hématologie*. 2001 ; vol 7, num 5
- [11] Beyne-Rauzy O. Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge. *Revue de médecine interne*. Vol 30 Issue S4 ; 2009 :S307-S310.

- [12] Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost.* 2004 ; 2: 1760-1765.
- [13] Bohlius J, Schmidlin K, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: meta-analysis of randomized trials. *Lancet*, 373; 2009: 1532-1542.
- [14] Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, Scher L , Dewhirst MW. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997 ; 38 : 285-289.
- [15] Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy *Chest*. 2004; 126: 401S–428S.
- [16] Bussel J, Kuter D, George J, Aledort L, Lichtin A et al. Long-term dosing of AMG531 is effective and well tolerated in thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2005; 106: 220.
- [17] Bussel J, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B and al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009, vol 973 issue 9664: 641-648.
- [18] Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2005; 9: 777-794.
- [19] Carde P., inhibiteurs de l'érythropoïèse: de la physiologie à la thérapeutique, *Bull. Acad. Natle. Méd*, 1994; 178: 793-806.
- [20] Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Delaini F, Guerini V, Ruggeri M, Rodeghiero F, Rambaldi A, Barbui T. Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia. *Blood*. 2008; 112: 3135-3137.
- [21] Clavo B, Santana N, Biete A. Epoetin and mortality in patients with cancer. *The Lancet*, 374, 9686; 2009: 287.
- [22] Cortesi E, Mancuso A, Moscetti L, Saltarelli R, Palma M. High incidence of thrombosis using G-CSF in the treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *European Journal of Cancer*. 2001; Vol 37, suppl 6: 100.

- [23] Cramer-Bordé E, Production plaquettaire : Régulation cellulaire et moléculaire. EMC Hématologie. 2008 : 13-019-A-40 :1-10.
- [24] Dahl N, Henry D, Coyne D. Thrombosis with erythropoiesis stimulating agents does iron-deficient erythropoiesis play a role? *Seminars in Dialysis*, 21; 2008:210-211.
- [25] Delluc A, Bressollette L, Guias B, Lacut K, Delluc C, Le Gal G, Prévalence et localisation des cancers lors du diagnostic de thrombose veineuse profonde symptomatique des membres inférieurs. *La revue de Médecine interne*. 2008 ; 29 S1: S25-S26.
- [26] Descourt R, Righini M, Carrier M, Le Gal G, Place du cancer parmi les facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse. *Pathologie Biologie*.2008 ; 56: 178-183.
- [27] Dische S. Radiotherapy and anemia-the clinical experience. *Radiother Oncol*. 1991; 20: 35-40.
- [28] Donadieu J, Fenneteau O. Constitutional and acquired neutropenia. EMC-Hématologie. 2005 ; 2: 158-186.
- [29] Donadieu J, Fenneteau O, Neutropénies constitutionnelles et acquises.EMC-Hématologie. 2005 ; 2: 158-186.
- [30] Elalamy I, Verdy E, Gerotziafas G, Hatmi M. Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer. *Pathologie Biologie*. 2008 ; 56 : 184-194.
- [31] Eschbach JW. Iron requirements in erythropoietin therapy. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. Vol 18, 2; 2005: 347-361.
- [32] Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, Manarini S, Oldani E, Giovanelli S, Galbusera M, Cerletti C, Barbui T. Neutrophil activation and hemostatic changes in healthy donors receiving granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 1999;93:2506-2514.
- [33] Farge-Bancel D, Florea L, Bosquet L, Debourdeau P. Traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez le cancéreux. *Pathologie Biologie*. 2008, 56 : 220-228.
- [34] Fisher J, Erythropoietin: Physiologic and pharmacologic aspects, *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine*.1997; 216: 358-369.

- [35] Fribourg C, Denis CV, Plaquettes et tumeurs. *Hématologie*.2006; 12: 400-411.
- Fyles A, Milosevic M, Wong R, Kavanagh M, Pintilie M, Sun A, et al..Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. *Radioth Oncol*. 1998; 48:149 -156.
- [36] Gharbi O, Ben Hadj Hassen S, Kaabia N, Limam S, Hadj Amor M, Ben Fatma L et al.Les neutropénies fébriles chimio-induites: à propos de 200 épisodes Profil Clinique, microbiologique et thérapeutique. *Pathologie Biologique*. 2008; 56: 154-157.
- [37] Godeau B. Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine : vers une révolution du traitement du purpura thrombopénique immunologique ? *La revue de medecine interne*, 2009 ; 30 : 203-205.
- [38] Gougerot-Pocidal MA. Polynucléaires neutrophiles humains. *Revue Francaise des Laboratoires*. 2002, 341: 43-51.
- [39] Greijer AE, Van der Wall E, The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. *J Clin Patho*. 2004 ; 57: 1009-1014.
- [40] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 809-815
- [41] Hennequin C. Erythropoietin radiation therapy. *Bull Cancer*.2006; 93(5): 495-499.
- [42] Hockel M, Schlenger K, Aral B, Mitze M, Schaffer U, Vaupel P. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res*. 1996; 56: 4509-4515.
- [43] Houston AC, Stevens LA, Cour V. Pharmacokinetics of glycosylated recombinant human granocyte colony-stimulating factor (lenograstim) in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 1999; 47: 279-284.
- [44] Huang X, Pierce LJ, Chen G, Chang KT, Spangrude GJ, Prchal JT. Erythropoietin receptor signaling regulates both erythropoiesis and megakaryopoiesis in vivo. *Blood Cells,Molecules, and Diseases*. Vol 44 Issue 1; 2010, 1-6.
- [45] Jelkmann W, Bohlius J, Hallek M, Sytkowski AJ. The erythropoietin receptor in normal and cancer tissues. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* ,67; 2008: 39-61.

- [46] Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, Becker P, Boruchov A et al. Phase ½ study of AMG 531 in thrombocytopenic patients with low-risk myelodysplastic syndrome (MDS): update including extended treatment. *Blood*. 2007
- [47] Karaoka M, Moriya Y, Moriguchi Y, Iway T, Fujimoto-Ouchi K, Shirane M et al. Effect of erythropoietin on human tumor growth in xenograft models. *Molecular Medicine Reports*, 3; 2010: 95-101.
- [48] Katodritou E, Dimopoulos MA, Zervas K, Terpos E. Update on the use of ESAs for the management of anemia of multiple myeloma and lymphoma. *Cancer Treatment Reviews*, 35; 2009: 738-743.
- [49] Kuter D, Bussel J, Lyons R, Pullarkat V, Gernsheimer T et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 395-403.
- [50] Lai SY, Childs EE, Xi S, Coppelli FM, Gooding WE, Wells A, et al. Erythropoietin-mediated activation of JAK-STAT signaling contributes to cellular invasion in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene*, 24; 2005 :4442-4449.
- [51] Lasocki S, Garnier M, Ley L, Benbarra A, Beaumont C, Montravers P. La prescription martiale en réanimation aujourd'hui : une enquête de pratique. *Annales Fr d'Anesthésie et de Réanimation*. 27 ; 2008 : 909-914.
- [52] Laval G, Beziaud N, Laramas M, Courby S, Cahn JY. Érythropoïétine (EPO) et anémie en soins palliatifs chez le patient atteint de cancer. *Med Pal*. 2007; 6: 274-284.
- [53] Le Fur E, Albarghach MN, Pradier O. Erythropoïétine et radiothérapie. *Cancer Radiothérapie* 2578 ; 2009 :1-6.
- [54] Liongue C, Wright C, Russel AP, Ward A. Granocyte colony-stimulating factor receptor : Stimulating granulopoiesis and much more. *The international Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2009 ; 41: 2372-2375.
- [55] Luo SS, Ogata K, Kato T, Dan K. Effect of thrombopoietin on proliferation of blasts from patients with myelodysplastic syndrome. *Stem Cells*. 2000; 18: 112-119.
- [56] Mahé I, Bosquet A, Medjkane A, Bal dit Sollier C, Drouet L, Surveillance des traitements anticoagulants chez les patients atteints de cancer. *Pathologie Biologie*. 2008 ; 5: 239-244.
- [57] Mahé I, Bosquet A, Medjkane A, Bal dit Sollier C, Drouet L. Surveillance des traitements anticoagulants chez les patients atteints de cancer. *Pathologie Biologie*. 2008 ; 56 :239-244.

- [58] Mc Millian R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood*. 2004; 104: 956-960.
- [59] McHutchison J, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *New England journal of medicine*. 2007; 357: 2227-2236.
- [60] Meyer G, Farge D, Sauvaget F, Diehl JL, Hervé R, Rouffy J, et al. Maladie thromboembolique et cancer. *Presse Med*. 1994 ; 23 : 1767-1771.
- [61] Michel M. Agoniste du récepteur de la thrombopoïétine : Actualités et perspectives. *Hématologie*,2006 ;12 :305-314.
- [62] Milano M. Cancer, anémie et place de l'érythropoïétine. *J Pharm Clin*, 24, 2005 : 11-16.
- [63] Mismetti P, Rivron-Guillot K, Moulin N. Place des filtres caves dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients cancéreux. *Pathologie Biologie*. 2008, 56 : 229-232.
- [64] Morel O, Morel N, Hugel B, Jesel L, Vinzio S et al. Les microparticules circulantes : rôles physiologiques et implications dans les maladies inflammatoires et thrombotiques. *Revue de médecine interne*, 26 ; 2005 :791-801.
- [65] Morel O, Toti F, Freyssinet JM. Les microparticules procoagulantes. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 65 ; 2007 :75-84.
- [66] Moro-Sibilot D, Toffart AC, Gereige G, Coudurier M. Les facteurs de croissance hématopoïétiques en cancérologie thoracique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, Vol 1, Issue 4 ; 2009 : 314-319.
- [67] Mulcahy L, The erythropoietin Receptor. *Seminars in Oncology*.2001;28: 19-23.
- [68] Najman A, Verdy E, Potron G, Isnard F, *Hématologie Tome I*, Paris : Ellipses, 1994 :463.
- [69] Nonoguchi H, Otaki Y, Tokuyama M, Yamamoto S, Nakanishi T. Epoetin and mortality in patients with cancer. *The Lancet*, 374, 9686; 2009: 287.
- [70] Nordmark M,Overgaard M, Overgaard J, Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radioth Oncol* 1996 ; 41 : 31-39.

- [71] Pavic M, Debourdeau P, Aletti M, Farge-Bancel D, Rousset H. Maladie veineuse thromboembolique et cancer. La Revue de médecine interne. 2006 ; 27 : 313-322.
- [72] Pham Tourreau S, Fattorutto M, Bonnin P, Mazoyer E, Raphael M, Morin F et al. Etude des effets directs et indirects de l'érythropoïétine dans un modèle expérimental de thrombose et de saignement chez le lapin. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, vol 22 ; 2003 :870-878.
- [73] Rousselot P. Lénograstime (rHuG-CSF glycosylé) ou filgrastime (r-metHuG-CSF) : un choix difficile ? Hématologie. 1997 ; 3 : 560-564.
- [74] Sauvanet JP. Mircena: le premier activateur connu de l'érythropoïèse à injection mensuelle. Médecine des maladies métaboliques. 2008 ; 2 :661.
- [75] Sauve C, Boffa MC, Meyer G, Farge-Bancel D, Maladie thromboembolique veineuse et cancer. Rev Méd Interne. 2000 ; 21: 266-277.
- [76] Scrobohaci ML. Anticorps antiphospholipides et cancer. Pathologie Biologie. 2008 ; 56 :245-250.
- [77] Sebahoun G, Hématologie Clinique et biologique, Rueil- Malmaison : Arnette, 2005 :578.
- [78] Shasha D. The negative impact of anemia on radiotherapy and chemoradiation outcomes. Semin Hematol. 2001; 38 : 8-15.
- [79] Stohlawetz P, Dzirlo L, Hergovich N, Lackner E, Mensik C, Eichler HG et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. Blood, vol 95, 9; 2000: 2983-2989.
- [80] Tijssen MR, Van der Schoot E, Voermans C, Zwaginga JJ. Clinical approaches involving Thrombopoietin to shorten the period of thrombocytopenia after high-dose chemotherapy. Transfusion medicine reviews. 2006; 20: 283-293.
- [81] Tobelem G, Angiogenèse physiologique et tumorale. J chir.2008 ; 145: 1S4-1S7.
- [82] Vaupel P, Mayer A, Hypoxia and anemia: effects on tumor biology and treatment resistance. Transfusion Clinique et biologique.2005; 12: 5-10.
- [83] Viret F, Gonçalves A, Tarpin C, Chabannon C, Viens P. G-CSF en oncologie, Bull Cancer 2006 ; 93: 463-71.

[84] Viret F, Gonçalves A, Tarpin C, Chabannon C, Viens P. G-CSF en oncologie. Bulletin du cancer. 2006, vol 93, 5 : 463-471.

[85] Wagner S, Ciobanu E, Federici L, Zimmer J, Ronde-Oustau C, Andrès E, De nouvelles perspectives dans le traitement du purpura thrombopénique : les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. Mt. 2008 ; 14: 96-104.

[86] Wakefield TW, Strieter RM, Prince MR, Downing LJ, Greenfield LJ. Pathogenesis of venous thrombosis: a new insight. Cardiovasc Surg. 1997;5:6-15.

[87] Wang T, Wang Z, Yang R. Thrombopoietic growth factors in the treatment of immune thrombocytopenic purpura. Critical reviews in Oncology/Hematology.2010; 1399. Article in press.

[88] Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T, Koinuma S, Hara S, Tazaki A, et al. Erythropoietin regulates tumor growth of human malignancies. Carcinogenesis, 24; 2003: 1021-1029.

[89] Zandecki M, Physiologie de la mégaryopoïèse, Cours d'hématologie biologique, Faculté de Médecine d'Angers ; 2006.

[90] Zermati Y, Régulation de l'érythropoïèse : applications physiopathologiques en néphrologie. Flammarion médecine sciences Actualités néphrologiques. 2003: 117-138.

SITES INTERNET CONSULTES :

[91] [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)

Consulté en mars 2010.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21 septembre 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

présenté par Amélie BOILLOT

Sujet :

Facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des thérapies anti-cancéreuses : effets indésirables et précautions lors de leur dispensation à l'officine.

Jury :

Président : Béatrice FAIVRE (Pharmacien, MCU-HDR, UHP-Nancy 1)

Directeur : Béatrice FAIVRE (Pharmacien, MCU-HDR, UHP-Nancy 1)

Juges :

Jean-Louis MERLIN (Pharmacien, PU-PH, UHP-Nancy 1-CAV)

Julien PERRIN (Pharmacien, AHU, UHP-Nancy 1-CHU Nancy Brabois)

Jean-Marie CORDIER (Pharmacien d'officine, Nancy)

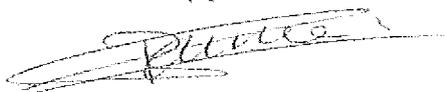
Vu,

Nancy, le 16 Aout 2010

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. Béatrice FAIVRE



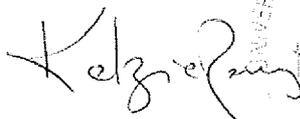
Vu et approuvé,

Nancy, le

31 AOUT 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Le Vice Doyen



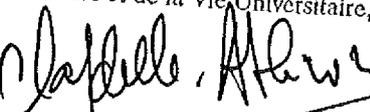
Francine PAULUS



Vu,

Nancy, le 10.09.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président  
et par Délégation,  
La Vice-Présidente du Conseil  
des Etudes et de la Vie Universitaire,  
C. Jean-Benoît EINANCE

N° d'enregistrement :

3399 -



N° d'identification :

**TITRE**

Facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des thérapies anticancéreuses : effets indésirables et précautions lors de leur dispensation à l'officine.

Thèse soutenue le 21 septembre 2010

Par Amélie BOILLOT

**RESUME :**

Les thérapies anticancéreuses sont à l'origine de nombreux effets indésirables hématologiques. Pour les prévenir ou les traiter, des facteurs de croissance recombinants sont disponibles depuis quelques années. Ceux-ci peuvent à leur tour induire des effets indésirables.

On les suspecte en particulier d'augmenter le risque de développer des thromboses et de stimuler le développement tumoral. Actuellement, les études sont insuffisantes pour le confirmer. Il est néanmoins conseillé de respecter les recommandations d'utilisation de ces produits. Les facteurs de croissance plaquettaire n'ont quant à eux actuellement aucune indication en oncologie.

Le pharmacien lors de la délivrance à l'officine doit jouer un rôle de conseil et d'information sur ces produits afin de permettre une bonne observance du traitement. Il doit avertir le patient des éventuels effets indésirables et de leurs signes d'apparition.

**MOTS CLES :** facteurs de croissance hématopoïétique, cancer, thrombose, développement tumoral, délivrance

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Béatrice FAIVRE	Laboratoire d'Hématologie-Génie biologique Faculté de Pharmacie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
③ – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle