

Prise en charge thérapeutique des anémies associées au cancer : Etude de 161 cas du CHR de Metz-Thionville-Hôpital Bon-secours

Emilie Maire

▶ **To cite this version:**

Emilie Maire. Prise en charge thérapeutique des anémies associées au cancer : Etude de 161 cas du CHR de Metz-Thionville-Hôpital Bon-secours. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01738981

HAL Id: hal-01738981

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738981

Submitted on 20 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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES ANEMIES ASSOCIEES AU CANCER

ETUDE DE 161 CAS DU CHR DE METZ-THIONVILLE- HOPITAL BON-SECOURS

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 mars 2010

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Emilie MAIRE**
née le 24 novembre 1983 à Woippy (57)

Membres du Jury

Président : Mme Béatrice FAIVRE, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences en hématologie, Faculté de pharmacie de Nancy.

Juges : Mme Véronique NOIREZ, Docteur en pharmacie , Pharmacie du CHR Metz-Thionville -Hôpital Bon-Secours .

Mr Christian PLATINI, Docteur en médecine, service d'oncologie médicale, CHR Metz-Thionville - Hôpital Bon-Secours .

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES ANEMIES ASSOCIEES AU CANCER

ETUDE DE 161 CAS DU CHR DE METZ-THIONVILLE- HOPITAL BON-SECOURS

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 mars 2010

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Emilie MAIRE**
née le 24 novembre 1983 à Woippy (57)

Membres du Jury

Président : Mme Béatrice FAIVRE, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences en hématologie, Faculté de pharmacie de Nancy.

Juges : Mme Véronique NOIREZ, Docteur en pharmacie , Pharmacie du CHR Metz-Thionville -Hôpital Bon-Secours

Mr Christian PLATINI, Docteur en médecine, service d'oncologie médicale, CHR Metz-Thionville - Hôpital Bon-Secours

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
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

Monique ALBERT .....Bactériologie, Virologie
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
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 ZAIOU .....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 :

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

D'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.

De 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 MA PRESIDENTE ET DIRECTRICE DE THESE

Madame Béatrice FAIVRE
Docteur en pharmacie
Maître de Conférences en hématologie
Faculté de pharmacie de Nancy

Vous m'avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous avez immédiatement manifesté de l'intérêt pour ce sujet de thèse et vous m'avez fait l'honneur d'en assurer la direction.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre écoute, vos conseils et votre soutien.

A NOS JUGES

Madame Véronique NOIREZ
Docteur en pharmacie
Pharmacien hospitalier
CHR Metz-Thionville, Hôpital Bon-Secours de Metz

Vous m'avez fait le très grand honneur d'accepter la co-direction de cette thèse.

Votre présence dans ce jury me permet de vous remercier vivement pour le soutien et la confiance que vous m'avez portés.

Votre disponibilité, votre rigueur, votre dynamisme resteront en mémoire.

Monsieur Christian PLATINI
Docteur en médecine
Oncologue
CHR Metz-Thionville, Hôpital Bon-Secours de Metz

Vous avez eu l'amabilité de bien vouloir faire partie de ce Jury de thèse.

Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous témoigner ma profonde gratitude.

Que cette thèse soit l 'expression de toute ma reconnaissance.

A mes parents,

Je vous dédie ce travail,
Pour leur patience, leur soutien et leur amour pendant toutes ces années d'études,
Merci maman de m'avoir cuisiner de bons petits plats...de m'avoir épaulée...
Merci jacques de m'avoir fait connaître et aimer ce métier...
Merci papa pour tout...
Merci à vous trois d'avoir toujours été là pour moi...

A mon oncle, ma marraine et ma cousine,

Pour les bons moments passés en famille qui m'ont permis de décompresser.

A ma mamie Colette,

Qui serait fière de moi aujourd'hui
Mamie je pense fort à toi

Aux autres membres de ma famille que je n'ai pas cités

A la famille Weigerding

A tou(te)s mes ami(e)s,

Aline (ma miss croix rouge), Goufette, Flo, Djoz, Aurélie et Loic, Kenny, Claire, Sandra (sans qui je ne connaîtrais pas Nicolas aujourd'hui), Remy ...

Pour tous les moments de joie, de stress et de spleen,
Pour les inoubliables soirées et galas passés ensemble.

A toute l'équipe du service d'oncologie médicale de l'Hôpital Bon-Secours de Metz,

Pour leur accueil et leur bonne humeur dans un service qui n'est pas tous les jours facile.
Un clin d'œil à Marc et Amandine pour nos moments de rires et notre complicité.

A toute l'équipe de la Pharmacie Régionale à Jarny

A Mr et Mme Brisson, pour m'avoir accueilli dans leur officine
A Magali, pour ses histoires avec les hommes et sa bonne humeur
A Angélique, pour sa franchise
A Achan et Nathalie pour leur gentilesse
A Mélanie pour ses conseils de pharmacien récemment thèsé

A toute l'équipe de la Pharmacie de la Croix de Lorraine de Moyeuvre-Grande

Vous m'avez appris les bases de notre métier,
J'espère construire avec vous mon futur.

A mon chien, ESSO

Pour sa présence et ses petites léchouilles de compassion alors que j'e rédigeais sur mon bureau ma thèse.
Pour m'avoir soutenu à sa manière.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

SOMMAIRE 15

TABLE DES MATIERES 16

INTRODUCTION 23

PARTIE I : 24
LES ANEMIES

PARTIE II : 42
POURQUOI LE CANCER ENTRAINE-T-IL UNE ANEMIE ? LES CANCERS IMPLIQUES ET LES MECANISMES ASSOCIES

PARTIE III : 63
LES CONSEILS OFFICINAUX ET THERAPEUTIQUES ANTIANEMIQUES

PARTIE IV : 87
PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE DU PATIENT CANCEREUX DANS LE SERVICE D'ONCOLOGIE DE L'HOPITAL BON SECOURS : ETUDE DES DOSSIERS PATIENTS DE FEVRIER A JUIN 2008

CONCLUSION 135

BIBLIOGRAPHIE 136

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 23

PARTIE I. LES ANEMIES 25

1.Définition d'une anémie 25
2. Exploration biologique des anémies 26
A. Paramètres hématologiques : 27
[Hb], VGM, CCMH, numération des réticulocytes
B. Paramètres biochimiques du bilan martial
a) La ferritine, protéine de réserve du fer 28
b) Le fer sérique ou plasmatique 29
c) La transferrine, protéine de transport du fer 30
C. Autres paramètres biochimiques
a) La CRP : C-Reactiv-Proteine 31
b) La Vs : vitesse de sédimentation globulaire 32
3. Synthèse
A. Schémas du circuit du fer 33
B. Démarche diagnostique devant une anémie
a) Approche générale du diagnostic de mécanisme d'une anémie 34
b) Diagnostic des anémies microcytaires hypochromes 35
c) Diagnostic des anémies non microcytaires non régénératives 36
d) Diagnostic des anémies non microcytaires régénératives 37
e) Anomalies morphologiques des hématies et diagnostic 38

PARTIE II. POURQUOI LE CANCER ENTRAINE-T-IL UNE ANEMIE ? LES CANCERS IMPLIQUES ET LES MECANISMES ASSOCIES

1. Les étiologies les plus fréquentes de ces anémies 42
A. Sans traitement anti-tumoral
a) L'aplasie médullaire 42
b) Les carences 43
Anémie par carence en fer : la carence martiale 43
Anémie par carence en vitamine B12 44
Cycle des folates et de la vitamine B12 45
Anémie par carence en folates (vitamine B9) 48
c) Le déficit en Epo 49
d) Anémie par insuffisances endocriniennes 50
Cas de la thyroïde 51
Cas des glandes surrénales 51
Cas de l'hypothalamus 52

e) L'anémie du syndrome inflammatoire 52
f) L'anémie par syndrome hémorragique 54
g) Les hémolyses pathologiques en cancérologie 55
D'origine immunologique
D'origine mécanique

B. Au cours d'un traitement anti-tumoral 59
La chimiothérapie
La radiothérapie

PARTIE III : LES CONSEILS OFFICINAUX ET THERAPEUTIQUES ANTIANEMIQUES 63

1. Conseils hygiéno-diététiques en cas de carence martiale ou vitaminique 63

A. Quelques conseils alimentaires
a) Qui peuvent aider à corriger une carence en fer 63
b) Qui peuvent aider à corriger une carence en vitamine B12 et/ou B 9 64

2. Les thérapeutiques antianémiques recommandés par les SOR 2007 65

A. Les sels de fer
a) La supplémentation en fer par voie orale 65
b) La supplémentation en fer par voie intraveineuse 67
c) Tableau récapitulatif des spécialités médicamenteuses 68
B. La vitamine B 12 68
C. Les agents stimulants l'érythropoïèse : ASE 70
a) Epoétine alfa 70
b) Epoétine bêta 72
c) Darbépoétine 74
d) Conclusions du SOR 2007 76
e)Conclusions générales 77
D. Traitements associés 77
E. La transfusion de concentrés de globules rouges (C.G.R) 78
a) Indications
b) La transfusion en oncologie 81

3. Les thérapeutiques antianémiques non mentionnées dans les SOR 2007 82

A. L'acide folique et l'acide folinique 82
a) L'acide folique (vitamine B 9)
b) L'acide folinique
c) Stratégie de traitement de l'anémie mégaloblastique 83
B. La prednisone et la prednisolone
C. Les Biosimilaires 84

PARTIE IV :
PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE DU PATIENT CANCEREUX DANS LE SERVICE D'ONCOLOGIE DE L'HOPITAL BON SECOURS : ETUDE DES DOSSIERS DE FEVRIER A JUIN 2008. 87

1. Objectifs 87
2. Matériel 87
3. Méthode 87
4. Référentiel retenu pour l'interprétation des données recueillies 88
   A. Standards, Options et recommandations (SOR)
      a) Méthodologie
      b) Définition
   B. Données des SOR retenues dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie
      a) Taux d'Hémoglobine 89
      b) Localisation tumorale 90
      c) Indications de la transfusion, des ASE et du fer 90
5. Tableaux de recueil de données patients 91
6. Analyse des tableaux de recueil 92
   6.1. Répartition par localisation tumorale 92
   6.2. Répartition par fourchette de valeur d'Hb 94
   6.3. Synthèse de l'analyse des tableaux patients 104
      6.3.1. Patients ayant reçu un traitement antianémique 104
      6.3.2. Patients n'ayant pas reçu de traitements antianémiques 108
      6.3.3. Relation entre valeur du taux d'Hb, et type de cancer 108
      6.3.4. Relation entre valeur du taux d'Hb, âge et sexe 111
7. Protocoles de chimiothérapies utilisées dans l'étude 113
   7.1. Récapitulatif des principaux protocoles de chimiothérapie
      7.1.1. FEC 117
      7.1.2. PACLITAXEL 120
      7.1.3. GEMCITABINE 121
      7.1.4. CARBOPLATINE 122
      7.1.5. OXALIPLATINE 123
      7.1.6. CAELYX 124
      7.1.7. XELODA 125
      7.1.8. TAXOTERE 126
      7.1.9. IRINOTECAN 127
      7.1.10. VINORELBINE 128
      7.1.11. CISPLATYL 129
   7.2. Récapitulatif des chimiothérapies anémiantes 130
8. Discussion 132

CONCLUSION 135

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure n° 1 : Vraie et fausse anémie **25**
Figure n° 2 : Schémas du circuit du fer **33**
Figure n° 3 : Cycle des folates et de la vitamine B12 **48**

Tableau IV.0. : **90**
Indications de l'ASE dans les traitements préventifs de l'anémie chez l'adulte en oncologie d'après les SOR 2007

Tableau IV.0.1. : **91**
Indications de l'ASE dans les traitements préventifs de l'anémie chez l'adulte en oncologie d'après l'ASCO 2007

Tableau IV.0.2. : **91**
Indications du fer en association avec l'ASE dans le traitement de l'anémie chez l'adulte en cancérologie

Tableau IV.0.3. : **92**
Répartition des patients anémiés par localisation tumorale

Tableau IV.0.4. : **93**
Représentation graphique des patients anémiés par localisation tumorale

Tableau IV.1. : **95**
Répartition des patients anémiés ayant un taux d'Hb < 80 g/L en fonction de leur localisation tumorale, de leur chimiothérapie et de leur traitement antianémique

Tableaux IV.2. et IV.3. : **96 et 97**
Répartition des patients anémiés ayant un taux d'Hb compris entre 80 et 100 g/L en fonction de leur localisation tumorale, de leur chimiothérapie et de leur traitement antianémique

Tableaux IV.4. à IV.7. : **98 à 101**
Répartition des patients anémiés ayant un taux d'Hb compris entre 100 et 120 g/L en fonction de leur localisation tumorale, de leur chimiothérapie et de leur traitement antianémique

Tableaux IV.8 et IV.9. : 102 et 103
Répartition des patients anémiés ayant un taux d'Hb > 120 g/L en fonction de leur localisation tumorale, de leur chimiothérapie et de leur traitement antianémique

Tableaux IV.10. à IV.10.3. : 113 à 116
Principaux traitements de chimiothérapie prescrits chez les patients anémiés retenus dans notre étude répartis en fonction de leur localisation tumorale

Tableau IV.11. : Le Fluorouracile 117

Tableau IV.12. : La Farmorubicine 118

Tableau IV.13. : L'Endoxan 119

Tableau IV.14. : Le Paclitaxel 120

Tableau IV.15. : Le Gemcitabine 121

Tableau IV.16. : Le Carboplatine 122

Tableau IV.17. : L'Oxaliplatine 123

Tableau IV.18. : Le Caelyx 124

Tableau IV.19. : Le Xeloda 125

Tableau IV.20. : Le Taxotere 126

Tableau IV.21. : L'irinotécan 127

Tableau IV.22. : La Vinorelbine 128

Tableau IV.23. : Le Cisplatyl 129

Tableaux IV.24. et IV.24.1. : 130-131
Récapitulatif des chimiothérapies anémiantes

LISTE DES ABREVIATIONS

Amp: Ampoule

ASE : Agent Stimulant l'Erythropoïèse

CbPt : Carboplatine

CGR : Concentré de Globules Rouges

CisPt: Cisplatine

Eloxat: Eloxatine

Elvo: Elvorine

Endox: Endoxan

Farmo: Farmorubicine

FEC: Fluorouracile/Epirubicine/Cyclophosphamide

FU : Fluorouracile

Hb : Hémoglobine

Hercep : Herceptin

IV : Intraveineuse

Mtx : Métotrexate

Oxali : Oxaliplatine

Réticulo : Réticulocytes

Ttt : traitement

Tx : Taux

Txt : Taxotere

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde. Il survient à la suite de la modification d'une seule cellule. Cette modification peut être provoquée par des agents extérieurs ou des facteurs génétiques héréditaires. C'est près de 8 millions de personnes qui meurent chaque année du cancer dans le monde. Selon les dernières données publiées en Février 2008 par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), l'Institut de veille sanitaire, l'incidence du cancer a doublé entre 1980 et 2005, mais le risque de mortalité a diminué de 25%. Il est estimé que d'ici 2030, le nombre de décès par cancer devrait poursuivre sa progression et atteindre 12 millions de personnes.

D'après les estimations faites par l'*INVS* pour l'année 2009, les quatre cancers les plus fréquents survenus en France, sont les cancers de la prostate, du sein, du côlon-rectum et du poumon et représentent 57% de l'ensemble des cancers survenus en 2009. Chez l'homme, le cancer de loin le plus fréquent est celui de la prostate (71000 cas en 2009), suivi par le cancer du poumon (25 000 cas) et le cancer colorectal (21000 cas). Le cancer du poumon est responsable du plus grand nombre de décès chez l'homme et représente 25% des décès par cancer, devant le cancer de la prostate (10%) et le cancer colorectal (10%). Chez la femme, le cancer du sein est de loin le plus fréquent avec 52 000 nouveaux cas estimés pour l'année 2009, suivi du cancer colorectal (18 500 cas) et du cancer du poumon (9 200 cas). L'ordre est le même pour la mortalité, et les causes représentent respectivement 20, 13 et 11% des décès par cancer.

L'anémie est un facteur important car il a un impact fort sur la qualité de vie de ces patients. En effet, la diminution du taux d'hémoglobine sanguin et surtout la rapidité avec laquelle cette diminution s'installe sont responsables des symptômes perçus par le patient et de sa qualité de vie. La correction de la concentration en hémoglobine permet de réduire ces troubles.
La survenue d'une anémie est un événement fréquent en cancérologie, notamment lorsque le patient est traité par chimiothérapie, voire par radiothérapie. Ceci d'autant plus que la tumeur elle-même peut induire un état anémique (anémie chronique du cancer), car associée à un syndrome inflammatoire, mais aussi à des saignements chroniques, ou à des carences d'apport en fer.

La première partie de cette thèse présente les anémies et leur exploration. La deuxième partie explique comment le cancer peut induire une anémie, les cancers concernés et les mécanismes impliqués. La troisième partie présente les thérapeutiques anti-anémiques utilisées à ce jour. Enfin la dernière partie de la thèse aborde l'analyse de dossiers de patients hospitalisés dans le service d'oncologie médicale du CHR Metz-Thionville-Hôpital Bon-Secours de février à juin 2008 atteints d'un cancer et présentant une anémie.

PARTIE I :

Les anémies

I. LES ANEMIES

1. DEFINITION

On définit les anémies par la diminution du taux d'hémoglobine par unité de volume de sang au-dessous des valeurs physiologiques.

Ce qui est important pour l'organisme, ce n'est pas le nombre de globules rouges, mais la quantité d'oxygène qu'ils transportent et par conséquent le taux d'hémoglobine par unité de volume.

On parle d'anémie au-dessous de :

- 13 g d'hémoglobine pour 100 ml de sang chez l'homme adulte
- 12 g d'hémoglobine pour 100 ml de sang chez la femme et l'enfant
- 14 g d'hémoglobine pour 100 ml de sang chez le nouveau-né

Il faut néanmoins faire une réserve à cette définition, à savoir que l'hémoglobine doit refléter ce qui se passe dans l'ensemble de l'organisme. Il existe trois circonstances (grossesse à partir du 2ème trimestre, splénomégalie volumineuse et certaines immunoglobulines monoclonales) où la diminution du taux d'hémoglobine peut témoigner d'une hémodilution et non d'une anémie véritable.

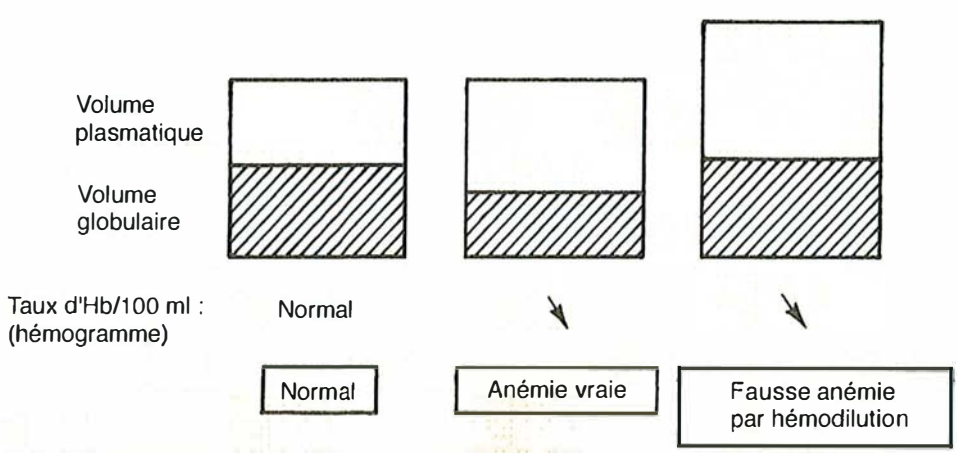


Figure n° 1 : Vraie et fausse anémie d'après [1]

L'anémie est avant tout un symptôme (et non une pathologie) regroupant plusieurs signes cliniques qui sont liés à la sévérité de l'anémie, à sa rapidité d'installation, au terrain sur lequel elle survient, à l'état cardiaque et respiratoire du malade et enfin à l'âge de celui-ci.

Une anémie trop rapidement installée, appelée anémie aiguë, entraîne une symptomatologie mal tolérée par le patient à la différence d'une anémie chronique d'installation lente qui peut passer inaperçue pour un même taux d'hémoglobine, l'adaptation à l'hypoxie se faisant progressivement.

Quelque que soit l'anémie on observe les mêmes signes cliniques :

- une pâleur cutanée et muqueuse
- une polypnée et une tachycardie d'effort, et pour des efforts de moins en moins marqués
- une asthénie
- à un stade plus avancé :

une polypnée permanente avec tachycardie
des oedèmes des membres inférieurs
des signes d'anoxie cérébrale (céphalées, vertiges…)

Ces signes sont plus ou moins tolérés par le patient selon que l'anémie est d'installation rapide ou lente.

2. EXPLORATION BIOLOGIQUE DES ANEMIES

L'**hémogramme** est l'examen de référence. Il est réalisé par un prélèvement sur anticoagulant, de sang veineux chez l'adulte ou capillaire chez le petit enfant. Il est complété par différentes analyses biochimiques.

La **classification biologique** des anémies repose sur la mesure de :

• 4 paramètres hématologiques :

- la concentration en hémoglobine
- le V.G.M. : Volume Globulaire Moyen
- la C.C.M.H. : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
- la numération des réticulocytes

• 1 à 3 paramètres biochimiques du cycle du fer : Bilan martial

- la ferritine
- le fer sérique
- la transferrine et sa capacité de saturation

• paramètres biochimiques de l'inflammation :

- CRP
- VS

A. LES PARAMETRES HEMATOLOGIQUES

a) la concentration en hémoglobine : méthode de dosage

On dose l'hémoglobine dans un échantillon de sang par la méthode de l'oxyhémoglobine.

Cette méthode utilise des surfactants pour lyser les globules rouges et libérer l'hémoglobine. Le réactif de lyse *COULTER LYSE S 4* (réactif sans cyanure) solubilise la membrane des globules rouges. L'hémoglobine libérée (oxyhémoglobine) réagit avec un antioxydant et un réactif stabilisant qui la transforment en un hémochromagène stable. Celui-ci est ensuite mesuré quantitativement à une longueur d'onde d'absorbance par un spectrophotomètre.

b) le VGM

Le Volume Globulaire Moyen (*V.G.M)* des globules rouges peut être calculé en divisant l'hématocrite *Ht* en L/L par le nombre de globules rouges en T/L ou par mesure directe par diffraction lumineuse sur les automates.

On parlera de normocytose lorsque le VGM se situe **entre 80 et 100 femtolitres *fL*** . En dessous de 80 fL, on parlera de *microcytose*, au-dessus de 100 fL de *macrocytose* .

c) la CCMH

Le calcul de la Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (*C.C.M.H*) des globules rouges consiste à diviser la concentration en hémoglobine *(Hb en g/L)* par celui de l'hématocrite *(Ht en L/L).*

Le résultat est exprimé en g/dL ou en %. Les valeurs de référence sont comprises **entre 32% et 35%,** on parle alors de normochromie. La C.C.M.H peut être abaissée en dessous de 32% quand le contenu en hémoglobine des globules rouges est insuffisant : il y a *hypochromie*. A savoir, il n'existe pas d'*hyperchromie* sauf erreur technique ou rare cas de sphérocytoses.

d) la numération des réticulocytes

Les réticulocytes sont des globules rouges immatures qui sont présents dans le sang. Ces réticulocytes représentent environ 1% des globules rouges et révèlent l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse.

En absence d'anémie et pour un renouvellement normal des globules rouges, le nombre de référence des réticulocytes est compris entre **20 et 80 Giga par litre** (G/l) de sang.
En cas d'anémie, lorsque les réticulocytes sont **en dessous de 120 G/l**, l'anémie est dite *arégénérative* et la cause est d'origine centrale. A l'inverse, lorsque les réticulocytes sont **au-dessus de 150 G/l**, l'anémie est dite *régénérative* et la cause est d'origine périphérique.

La baisse du taux d'hémoglobine peut avoir deux origines :

- Une origine périphérique avec des pertes en hémoglobine inefficacement compensées par l'érythropoïèse : les réticulocytes sont produits en très grandes quantités (> 150G/L), témoignant de l'effort de la moelle osseuse à régénérer ces pertes. Ces anémies sont qualifiées de **régénératives**.

- Une origine centrale avec un défaut de production au niveau de l'érythropoïèse et donc une production médullaire qui n'est pas augmentée en réponse à la baisse en hémoglobine. Ces anémies sont qualifiées d'**arégénératives**.

B. LES PARAMETRES BIOCHIMIQUES DU BILAN MARTIAL

a) la ferritine, protéine de réserve du fer

La démarche diagnostique veut qu'ensuite on s'intéresse aux réserves de fer. A l'état normal le fer est stocké dans les macrophages notamment dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Les réserves sont en général beaucoup plus faibles chez la femme que chez l'homme ce qui explique en partie la plus grande fréquence des carences martiales chez la femme.

Les femmes sont les plus exposées à la carence martiale, car elles ont les apports les plus faibles et les pertes les plus élevées en fer. Les femmes ont tendance actuellement à restreindre leur alimentation afin de contrôler leur poids. Or la restriction calorique au long cours s'accompagne le plus souvent d'une diminution des apports en fer. De plus, les viandes rouges (riches en fer) ont parfois mauvaise réputation auprès de la population féminine. Enfin, des règles abondantes ou fréquentes, le port d'un dispositif intra-utérin et des grossesses rapprochées sont autant de facteurs de risques supplémentaires.

Le dosage de la ferritine est particulièrement indiqué dans l'exploration du métabolisme martial. Au début d'un traitement à base de fer, le dosage de la ferritine permet d'obtenir un taux représentatif des réserves de fer du patient.

Les valeurs biologiques normales de **ferritine sérique** sont :

Chez l'homme	**20-250 µg/L**
Chez la femme	**15-150 µg/L**

La **valeur limite inférieure** est de **12 µg/L**. Cette valeur indique l'épuisement des réserves de fer mobilisables pour la synthèse de l'hémoglobine. La carence martiale est révélée par un taux de ferritine inférieur à 12 µg/L.

La **valeur limite supérieure** pour la détection d'une surcharge en fer est de **400 µg/L** Lorsque le taux de ferritine est supérieur à cette valeur et qu'un désordre de la répartition peut être exclu, il s'agit d'une surcharge en fer de l'organisme.

Une ferritinémie élevée peut indiquer alors soit : une surcharge en fer, une atteinte du parenchyme hépatique, une infection, une inflammation.

Des taux de ferritine élevés se rencontrent également en présence des tumeurs suivantes : leucémie aiguë, maladie de Hodgkin et cancers du poumon, du colon, du foie et de la prostate. Le dosage de la ferritine est un bon indicateur des métastases hépatiques (76 % des patients présentant des métastases hépatiques ont un taux de ferritine supérieur à 400 µg/L).
Un taux élevé de ferritine peut aussi résulter de la nécrose cellulaire, du blocage de l'érythropoïèse ou de l'augmentation de la synthèse dans le tissu tumoral. De ce fait, le dosage de la ferritine ne reflète plus précocément un déficit en fer dans ces cancers. Il sera alors nécessaire de doser d'autres paramètres.

b) le fer sérique ou plasmatique

Pour synthétiser de l'hémoglobine, notre organisme a besoin d'un élément essentiel qui est *le fer* apporté par l'alimentation. Dans l'organisme, le fer se présente sous deux formes : le fer héminique (qui entre dans la constitution de l'hémoglobine notamment) et le fer non-héminique (présent dans les œufs, les produits laitiers et les végétaux).

Quantitativement la partie la plus importante du fer de l'organisme est contenue dans les globules rouges : 70 % du fer de l'organisme est sous forme héminique.

Les valeurs biologiques normales sont :

Fer plasmatique	**10-30 µmol/L**
Fer sérique	**0,55-1,66 mg/L**

Le fer sérique est le taux de fer en circulation libre dans le sang et non fixé à l'hémoglobine des globules rouges. A l'inverse, le fer plasmatique est, comme son nom l'indique, le fer présent dans le plasma mais qui est lié aux protéines plasmatiques (par exemple la transferrine).

On parlera d'anémie **hypersidérémique** ou **hyposidérémique** selon que le fer sérique est au-dessus ou en dessous des valeurs biologiques normales.

Cependant le dosage du fer sérique n'est pas suffisant pour le diagnostic d'une carence martiale ou d'une surcharge en fer pour les raisons suivantes :

- la variabilité biologique est très élevée et peut dépasser 25 % d'un jour à l'autre pour un même individu.
- la concentration est dépendante des apports alimentaires.
- en cas d'inflammations aiguës et de maladies chroniques, le taux est abaissé indépendamment des réserves en fer.
- le fer sérique constitue un indicateur tardif d'une carence martiale, les taux abaissés apparaissent nettement plus tardivement que des valeurs pathologiques de la ferritine.

c) La transferrine, protéine de transport du fer

Rôles physiologiques de la transferrine :

Dans le plasma, on trouve en permanence un peu de fer. Le fer sérique n'est jamais libre, mais fixé sur la tranferrine (aussi nommée sidérophilline) qui le **transporte** d'une part vers les érythroblastes où il sera incorporé à la molécule d'hémoglobine et d'autre part vers les organes de stockage (foie, rate moelle osseuse) .

Cette glycoprotéine vectrice du fer participe donc à la constitution des réserves en fer de l'organisme.

La valeur biologique de référence est :

Transferrine sérique **2-4 g/L**

En cas de déficience en fer, l'organisme réagit en augmentant la synthèse hépatique de la transferrine dans le but d'augmenter l'absorption intestinale du fer. Le dosage de la transferrine est utile notamment dans le **diagnostic différentiel de l'anémie microcytaire hypochrome**.
Par exemple, lors d'une anémie par manque de fer (anémie ferriprive), on peut observer une concentration basse de fer sérique et une concentration élevée de transferrine associée à une saturation abaissée de la transferrine.

Par contre, si l'anémie est due à un défaut d'incorporation du fer dans les érythroblastes, comme en présence d'un syndrome inflammatoire, la transferrine sérique sera normale ou abaissée.
La transferrine étant synthétisée au niveau du foie, les atteintes hépatiques sévères (**cancers hépatiques**) conduisent à un défaut de synthèse.

La quantité totale de transferrine présente donc dans l'organisme une corrélation inverse avec l'état des réserves en fer. Ainsi**, la synthèse de la transferrine augmente lorsque les réserves diminuent**, et ceci bien avant l'apparition de l'anémie.

La capacité totale de fixation de la transferrine : ***C.T.F***

Chaque molécule de transferrine possède deux sites de fixation du fer indépendants, si bien que l'on peut trouver à tout moment dans le plasma quatre formes moléculaires distinctes de transferrine :

- diferrique (ayant fixé le fer sur les 2 sites)
- monoferrique (n'ayant fixé le fer que sur l'un ou l'autre des 2 sites)
- apotransferrine (n.ayant pas fixé de fer).

Une **saturation élevée** de la transferrine (> 50 %) caractérise les états de surcharge en fer qui peuvent être acquis ou héréditaires (hémochromatose).

C'est par ailleurs le degré de saturation en fer de la transferrine circulante qui conditionne sa fixation sur les récepteurs membranaires des érythroblastes. Cette fixation est meilleure et la livraison du fer se fait avec plus d'efficacité lorsque prédominent les formes diferriques.
En résumé, toute diminution de la capacité de fixation en fer de la transferrine associée à une diminution de la ferritine indique un défaut d'apport en fer de la moelle osseuse.

En conclusion, ces dosages constituent à ce titre un excellent moyen de dépistage précoce de la carence en fer. De plus, associés au dosage de la ferritine sérique, ils permettent de différencier assez facilement l'anémie carentielle de l'anémie des syndromes inflammatoires dans les pathologies non cancéreuses. **A contrario, chez le patient cancéreux, le diagnostic de l'anémie sera plus complexe. En effet, le dosage de la ferritine sérique seule est insuffisant. Il faudra alors le compléter par un bilan biologique complet**.

A. AUTRES PARAMETRES BIOCHIMIQUES

a) la CRP : *C-Reactive Protein*

La CRP est une protéine synthétisée par le foie utilisée comme marqueur précoce de la réaction inflammatoire.

L'intérêt du dosage de la CRP réside dans ses variations rapides de concentrations et de grande amplitude, en lien avec l'inflammation. Elle augmente dès la 6^{e} heure, parvient à un taux maximum vers la 48^{e} heure, et retourne à un taux normal à partir du 6^{e} jour en l'absence de complications.

La CRP est augmentée lors de nombreuses maladies inflammatoires, infectieuses ou **tumorales** à leur phase aiguë: par exemple dans certaines **leucémies (syndromes lymphoprolifératifs) et cancers (pancréas, foie et voies biliaires).** Plus l'augmentation de la CRP est rapide et importante, plus l'inflammation est sévère.

Le dosage de la CRP (par turbidimétrie ou néphélémétrie) est donc un examen biochimique sensible, précoce et non spécifique. Il permet de confirmer la présence d'une inflammation et facilite le suivi thérapeutique des maladies (par exemple : **les lymphomes malins, cancers digestifs, cancers du poumon et cancers du rein).**

La valeur biologique usuelle est : **CRP < 5 mg/L (en l'absence d'inflammation)**

La valeur de la CRP est indépendante de l'âge et du sexe. Elle n'est pas modifiée par les corticoïdes. Lors d'un syndrome inflammatoire, elle peut augmenter jusqu'à 1000 fois sa valeur normale. La CRP constitue un élément indicateur aidant au diagnostic des anémies inflammatoires et ferriprives.

b) la VS : *Vitesse de sédimentation globulaire*

La vitesse de sédimentation globulaire *VS* consiste à mesurer dans un tube gradué la sédimentation des hématies dans le plasma sous l'impulsion de la gravité. Elle est influencée par le nombre de globules rouges, leur volume et par la concentration de certaines protéines plasmatiques comme les protéines inflammatoires ou les immunoglobulines.

La VS est un examen simple, peu coûteux, reproductible qui permet de dépister de façon non spécifique et indirecte la présence d'une réaction inflammatoire.

Les valeurs biologiques usuelles chez l'homme et la femme sont :

H: 2-5 mm **F: 3-7 mm** **(après 1h)**

Les valeurs de la VS varient fonction de l'âge et du sexe.

La VS normale est plus élevée chez la femme que chez l'homme, essentiellement en raison d'un taux d'hémoglobine plus bas chez la femme. La baisse du taux d'hémoglobine provoque en effet une sédimentation plus rapide des globules rouges. La VS peut atteindre 40 à 50 mm à la 1ère heure dans les anémies sévères puis se normalise parallèlement à la normalisation du taux d'hémoglobine [22].

Seules les VS accélérées sont pathologiques et peuvent être dues à un syndrome inflammatoire (quel qu'en soit la cause), à une infection bactérienne ou virale, à des anomalies des protéines (cirrhose, hypergammaglobulinémies, **myélome, maladie de Waldenstrom**), à une anémie (quel qu'en soit la cause, à l'exclusion de la drépanocytose qui ralentit la VS), ou à **certains cancers profonds**.

Il est conseillé de confirmer l'origine inflammatoire de l'élévation de la VS en demandant le dosage de certaines protéines inflammatoires comme la CRP.

3. SYNTHESE

A. CIRCUIT DU FER :

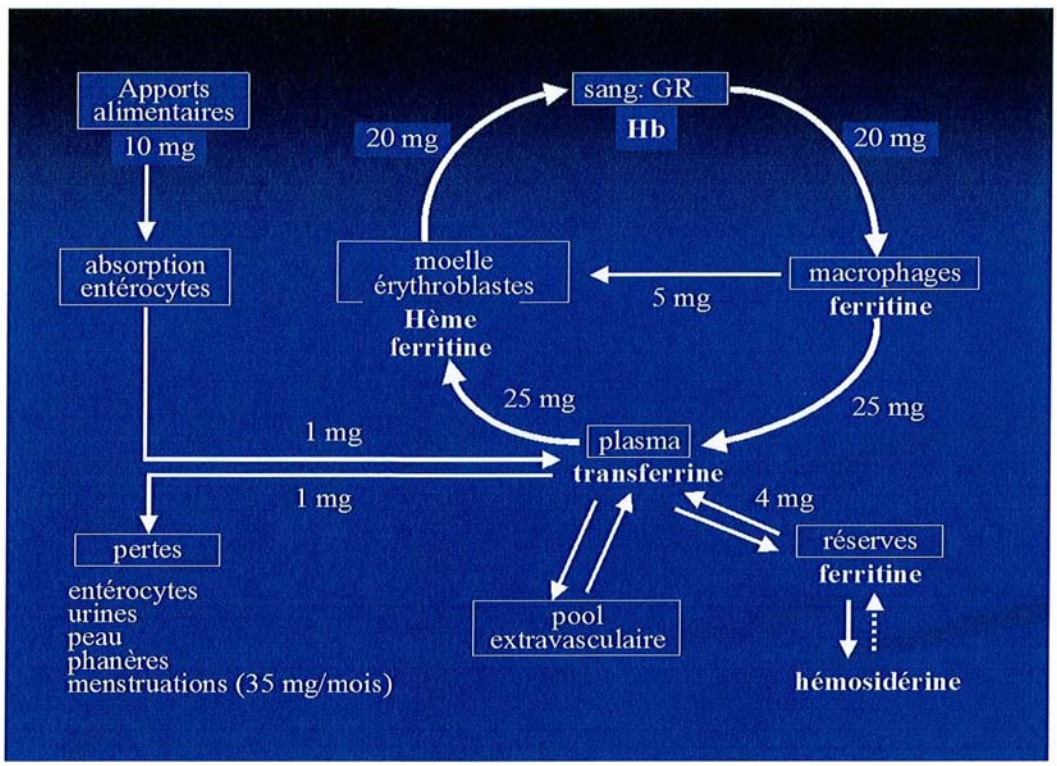


Figure n°2 :

Schéma du circuit du fer dans l'organisme, de l'apport alimentaire jusqu'à son élimination en passant par l'érythropoïèse et la mise sous réserve sous forme de ferritine.

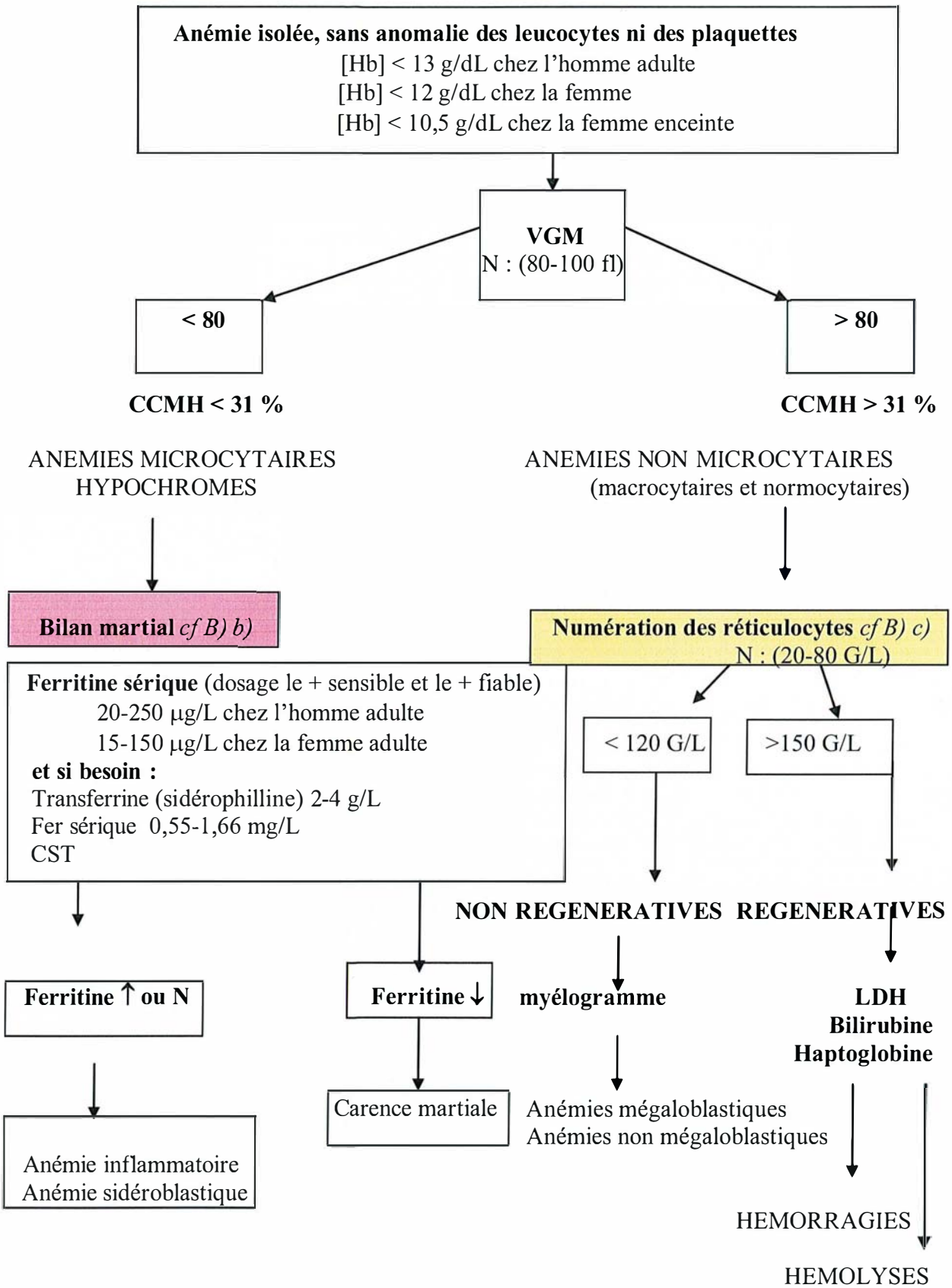
LEGENDE :

GR : Globules Rouges
Hb : Hémoglobine
Ferritine : protéine de réserve du fer
Transferrine : protéine de transport du fer
Hémosidérine : pigment insoluble (hydroxyde ferrique) présent dans les macrophages

B. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE ANEMIE

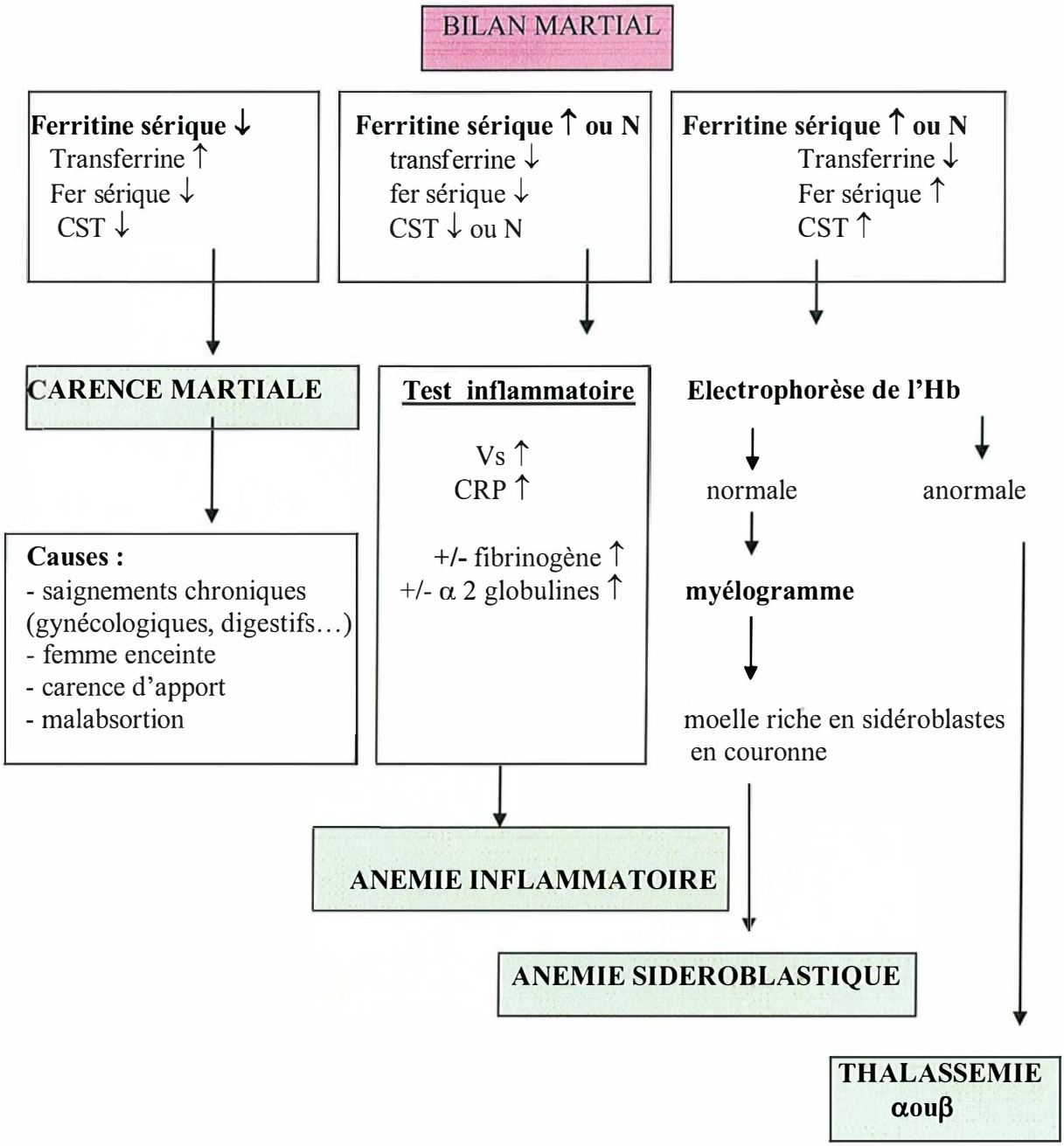
a) Approche générale du diagnostic d'une anémie

La démarche diagnostique devant une anémie est la suivante :

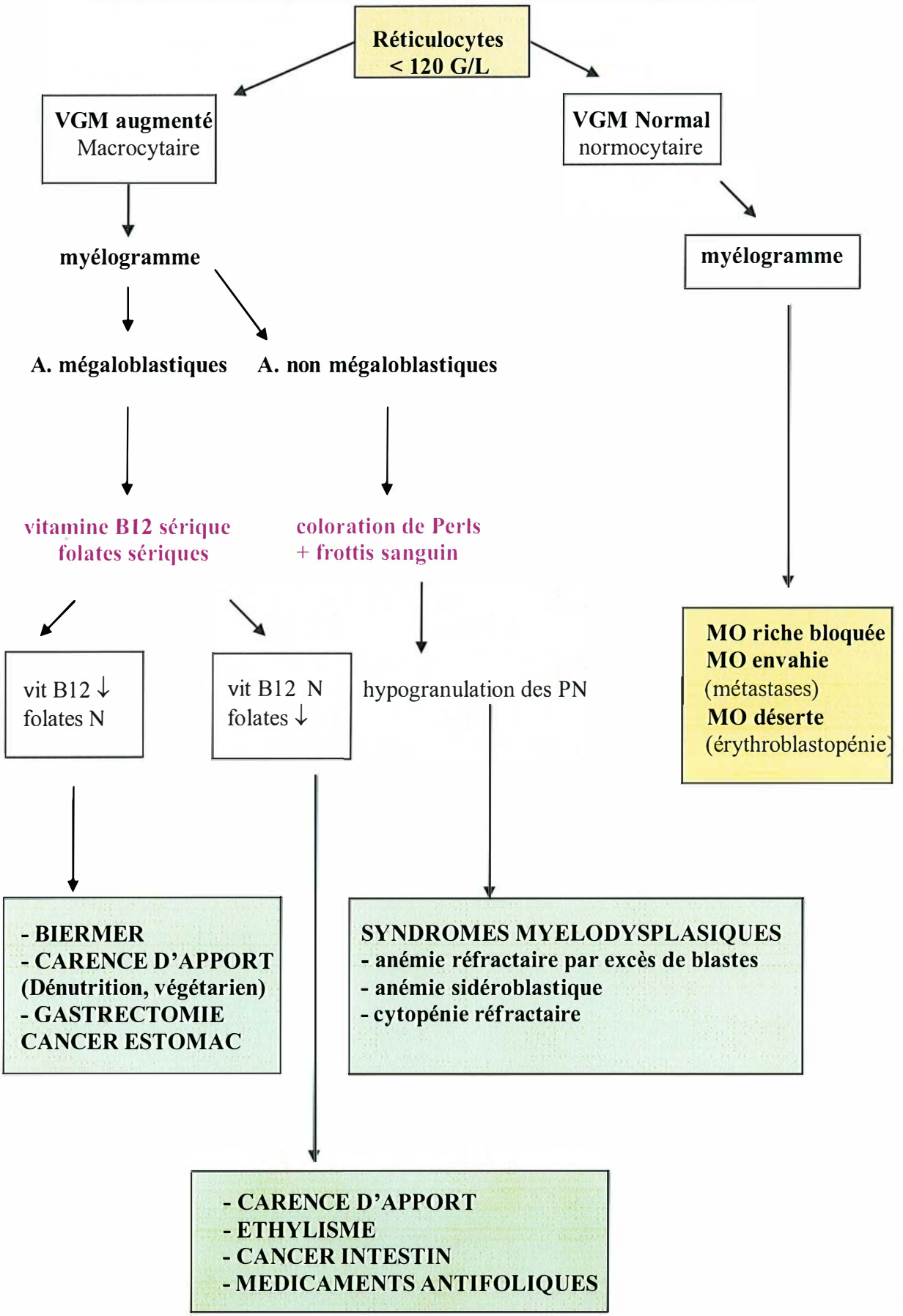


b) Diagnostic des anémies microcytaires hypochromes (suite du B) a))

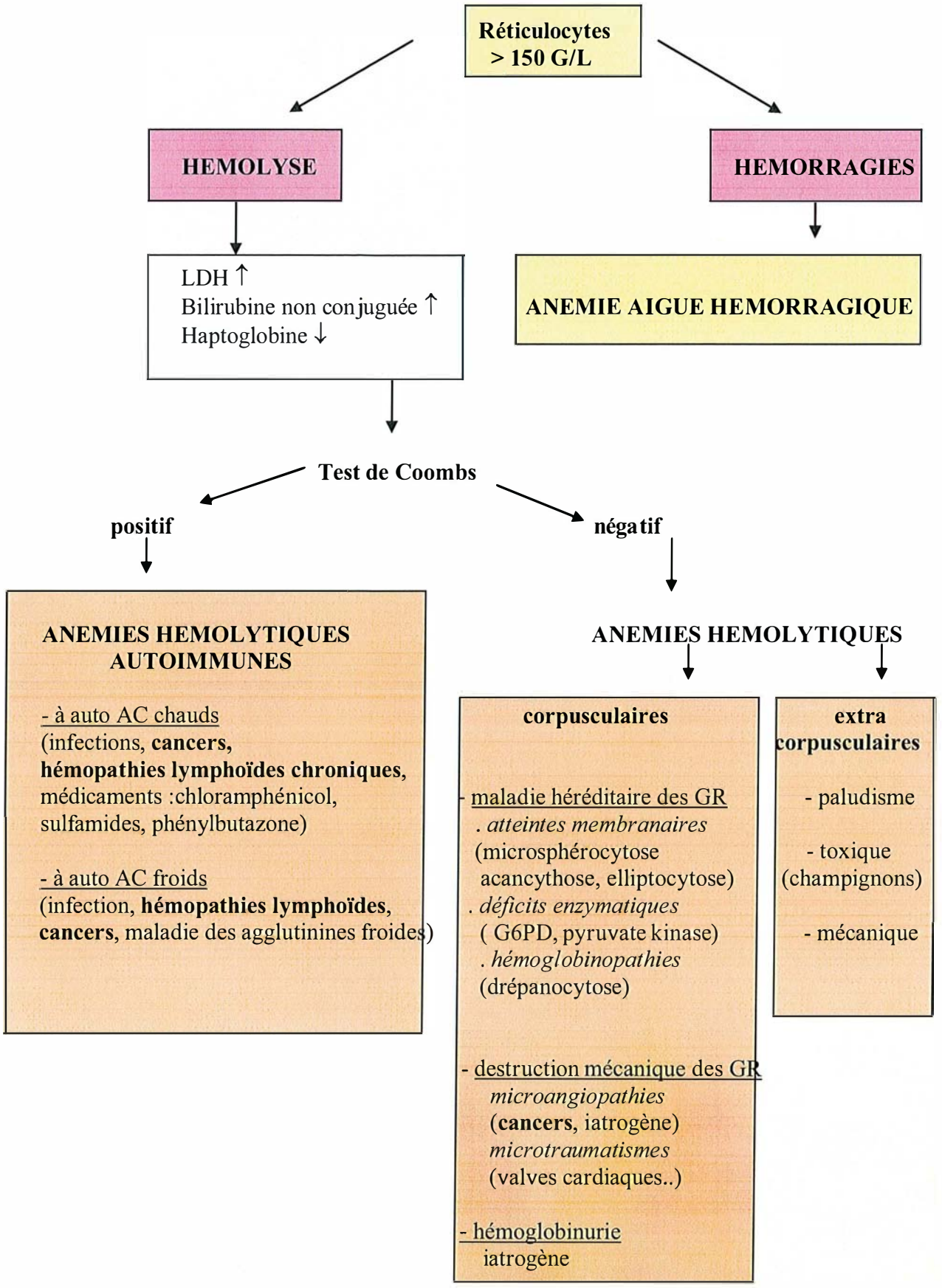
L'arbre diagnostic des anémies microcytaires hypochromes est le suivant :



c) Diagnostic des anémies non microcytaires AREGENERATIVES(suite du B) a))



d) Diagnostic des anémies non microcytaires REGENERATIVES



e) Anomalies morphologiques des hématies et diagnostic des anémies

Les anomalies morphologiques des hématies sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

	Anisocytose Poïkilocytose	Polychromasie	Hypochromie	Leptocytes	Double population	Cibles	Microcytes	Macrocytes	Larmes (Poires)	Schizocytes	Drépanocytes	Sphérocytes	Rouleaux	Ponctuations basophiles	Corps de Jolly	Corps de Heinz *
Carence martiale	●		●	●		●	●		o	o						
Anémie inflammatoire	●		o			o	o									
Thalassémie	●	●	●	●		●	●		●	●				●		o
Anémie sidéroblastique	●	●	o		●			●						●	●	
Sphérocytose Héréditaire	●	●										●				
Drépanocytose	●	o				o					●				o	
Déficit en G6PD	●	●						o								●
Anémie hémolytique auto-immune	●	●						●				●				
Hémolyse mécanique	●	o								●						
Métastase	●	o						o	●	●				o		
Carence vitaminique	●	●				o		●	o	o				o	●	
Splénomégalie myéloïde	●	●							●	●				●	●	
Dysgammaglobulinémie													●			

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES DES HÉMATIES ET DIAGNOSTIC DES ANEMIES

● = marqué, ● = fréquent, o = rare

* après coloration supravitale

Les anomalies morphologiques des hématies sont définies ci-dessous :

Anisocytose : hétérogénéité des hématies

Cibles (hématies en) : hématies avec un centre coloré, entouré d'une zone claire elle-même bordée d'une zone colorée.

Corps de Heinz : précipités d'hémoglobine présents dans les hématies en nombre variable, visibles aux colorations supravitales.

Corps de Jolly : résidu nucléaire se présentant comme une inclusion de taille variable, de teinte violacée, dans un cytoplasme polychromatophile ou acidophile.

Double population : anisochromie caractérisée par la coexistence d'hématies normochromes et hypochromes.

Drépanocytes : hématies en faux, allongées et recourbées.

Hypochromie : présence d'hématies très pâles, semblant vides.

Larmes/poires (hématies en) : hématies ayant la forme caractéristique suggérée par leur appellation.

Leptocytes : hématies très minces, pâles et de forme allongée.

Microcytes : hématies de diamètre diminué.

Macrocytes : hématies de diamètre augmenté.

Poïkilocytose : irrégularité de forme des hématies.

Polychromasie : présence d'hématies de teinte gris bleuté.

Ponctuations basophiles : fines inclusions bleutées réparties dans le cytoplasme d'hématies normochromes ou hypochromes.

Rouleaux (hématies en) : hématies empilées.

Schizocytes : hématies fragmentées de forme variable, irrégulière.

Sphérocytes : hématies de diamètre légèrement diminué, de forme régulière et de coloration homogène et dense.

Les paramètres permettant d'aider au diagnostic d'une anémie sont mentionnés ci-dessous :

Anémie inflammatoire : ferritine sérique normale ou augmentée ; augmentation du fibrinogène, des alpha-2-globulines, de la C-réactive-protéine.

Anémie hémolytique auto-immune : réticulocytes augmentés ; Test de Coombs direct positif.

Anémie sidéroblastique : réticulocytes abaissés ; moelle riche avec sidéroblastes en couronne (coloration de Perls)

Carence martiale : ferritine sérique abaissée.

Carence vitaminique : réticulocytes abaissés ; moelle riche et mégaloblastique ; vitamine B12 et/ou folates abaissés.

Déficit en G6PD : réticulocytes augmentés ; présence de corps de Heinz ; test de Coombs négatif ; G6PD abaissée.

Drépanocytose : présence d'hémoglobine S à l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Dysgammaglobulinémies : immunoglobulines monoclonales (immunoélectrophorèse du sang et/ou des urines).

Hémolyse mécanique : présence constante de schizocytes sanguins ; réticulocytes augmentés ; sujet porteur d'une valve cardiaque ou souffrant de microangiopathie.

Métastase : réticulocytes abaissés ; envahissement médullaire, myélofibrose (biopsie médullaire) ; parfois microangiopathie.

Sphérocytose héréditaire : réticulocytes augmentés ; test de Coombs négatif ; Augmentation de l'autohémolyse corrigée par le glucose.

Splénomégalie myéloïde : myélémie et érythroblastes circulants ; myélofibrose (biopsie médullaire).

Thalassémie : ferritine sérique normale ou augmentée ; excès d'hémoglobine F et/ou d'hémoglobine A2 (électrophorèse de l'hémoglobine).

PARTIE II :

Pourquoi le cancer entraîne-t-il une anémie ? Cancers impliqués et mécanismes associés

II. POURQUOI LE CANCER ENTRAINE-T-IL UNE ANEMIE ?

L'étiologie de l'anémie chez les patients atteints d'un **cancer** est souvent multifactorielle. Indépendamment de tout traitement anti-tumoral, différents types d'anémies sont rencontrés et les étiologies sont très variables. Sur ce terrain tumoral déjà défavorable, les traitements antitumoraux peuvent également induire une anémie ou aggraver son intensité. Ainsi pour une prise en charge thérapeutique éclairée, il est nécessaire d'en définir la cause et donc le type avant de débuter un traitement spécifique. En cours de chimiothérapie ou de radiothérapie, la cause la plus fréquente est une toxicité des traitements. L'anémie joue un rôle important dans la qualité de vie des patients.

1. ETIOLOGIES LES PLUS FREQUENTES DE CES ANEMIES

Les anémies peuvent résulter du contexte tumoral ou des traitements anti-tumoraux. Dans le premier cas, la tumeur peut être à l'origine d'une aplasie médullaire, de déficit en érythropoïétine, de dysfonctionnements endocriniens, de syndromes inflammatoires, hémorragiques ou encore hémolytiques. Dans ces contextes, les traitements anti-tumoraux accentuent généralement le syndrome anémique.

A. SANS TRAITEMENT ANTI-TUMORAL

a) L'aplasie médullaire

L'aplasie médullaire consiste en une insuffisance médullaire globale avec atteinte des trois lignées sanguines. (Érythrocytaire, plaquettaire, lymphoïde) L'atteinte peut être dissociée au début mais elle se complète souvent rapidement.

Elle est une complication très fréquemment observée chez le patient atteint de cancer, qu'elle soit due aux traitements ou qu'elle soit liée à l'infiltration néoplasique de la moelle osseuse. Elle se manifeste par des anomalies de l'hémogramme : leucopénie, thrombopénie et anémie.

L'évaluation initiale repose donc sur l'hémogramme qui dévoile une **pancytopénie** définie par l'association :

- d'une *anémie arégénérative*

associée à un taux bas de réticulocytes témoignant de la nature centrale de l'anémie.

- d'une neutropénie : polynucléaires neutrophiles < 1,5 G/l
- d'une thrombopénie : plaquettes < 150 G/l

La tumeur peut elle-même être responsable d'une aplasie médullaire par envahissement de la moelle osseuse. Les envahissements médullaires sont révélés soit par un myélogramme, soit par une biopsie ostéo-médullaire permettant d'évaluer cet envahissement (métastases) et cette aplasie médullaire (moelle pauvre).
Exemple : cancer métastatique, sarcome des organes hématopoïétiques, leucémie aiguë…

Comme nous le verrons plus loin, les traitements anti-tumoraux peuvent également être aplasiants.

Avant tout, il est important d'évaluer le degré de sévérité de l'aplasie médullaire car une pancytopénie peut mettre en jeu le pronostic vital. Le degré d'urgence diagnostique et thérapeutique est d'autant plus grand que la pancytopénie est plus sévère.

b) Les carences

Les carences impliquées dans le syndrome anémique sont les carences en fer, en vitamine B9 et/ou B12.

♣ Anémie par carence en fer : la carence martiale

L'anémie par carence martiale est la plus fréquente. Une carence en fer conduit à un défaut de synthèse de l'hémoglobine reconnu par le caractère microcytaire (VGM diminué) et parfois hypochrome (CCHM diminuée) des globules rouges.

La carence martiale est presque toujours symptomatique même si la lenteur de son installation induit généralement une bonne tolérance.

• Les étapes de la carence martiale et signes biologiques associés :

La carence s'installe lorsque l'apport en fer est inférieur à sa consommation + élimination. Il en résulte une diminution des réserves en fer dans les tissus (déplétion martiale isolée), le marqueur sérique précoce de l'état de ces réserves, **la ferritine sérique, diminue** et la synthèse hépatique en transferrine augmente.

Si le déséquilibre apport-consommation-perte persiste, on aboutit à un épuisement des réserves en fer avec un effondrement de la ferritine sérique accompagné d'une :

- **augmentation de la transferrine sérique** mais avec **baisse de sa capacité de fixation du fer.**
- baisse du fer sérique

Cette carence en fer induit par conséquent un déficit de l'érythropoïèse avec pour conséquences hématologiques une **baisse du taux d'hémoglobine**.

Résultat : Cette anémie est dite microcytaire hypochrome non régénérative.

On distingue :

- des symptômes généraux du syndrome anémique :

Les signes de gravité sont très rares mais on met souvent en évidence une lassitude physique et une dyspnée d'effort.

- des symptômes spécifiques lorsque l'anémie est d'origine martiale, ancienne et sévère :

Troubles des phanères :

ongles fragiles, mous, minces et cassants, striés en cupules (koïlonychies), cheveux secs et cassants.

Signes digestifs :
perlèche, glossite avec atrophie des papilles linguales, dysphagie oesophagienne avec atrophie muqueuse (syndrome de Plummer-Vinson).

Signes cutanés :
peau sèche, prurit.

• *Les étiologies cancéreuses :*

- *Un déficit d'apport : les hyposidérémies carentielles*

Les carences d'apport en fer restent exceptionnelles dans les **cancers**. On les retrouve cependant lors de **cancer du côlon, de lymphome, de cancer utérin, de cancer de la vessie, de cancer du rein, d'hémolyse chronique.**

- *L'excès de perte, par saignement chronique*

C'est de loin la cause la plus fréquente des anémies (dans 90% des cas). La disparition quotidienne de plusieurs milliards de globules rouges (10 ml de sang contiennent 5 mg de fer !) épuise progressivement les stocks en fer de l'organisme que le fer alimentaire ne suffit pas à remplacer .Cependant les réserves importantes en fer dans notre organisme font que l'anémie n'apparaît qu'après plusieurs mois de saignement.

Les points de départ de ces saignements se retrouvent le plus souvent aux niveaux :

des lésions gynécologiques cancéreuses hémorragiques :

Fibrome malin utérin
Cancer de l'endomètre

des lésions cancéreuses hémorragiques du tube digestif quel que soit le sexe :

Cancer de l'estomac
Cancer du côlon
Polypes
Tumeurs du grêle
Angiomes

des atteintes cancéreuses des voies respiratoires et urinaires

Cancer du poumon
Cancer du rein métastasé

♣ Anémie par carence en vitamine B12

Les **besoins quotidiens** en vitamine B12 (appelée aussi cobalamine) sont de l'ordre de **1µg** .Dans l'estomac la vitamine est séparée des protéines alimentaires et conjuguée à un transporteur propre *le facteur intrinsèque (FI)*. C'est une glycoprotéine sécrétée par les

cellules du fundus et du corps de l'estomac, qui se dimérise en fixant la vitamine B12 sur un site spécifique et assure ensuite son transport jusqu'à l'iléon (partie distale du grêle) où elle est absorbée. Dans la circulation, la vitamine B12 est fixée sur des transporteurs spécifiques *les transcobalamines I et II* qui ont des fonctions mixtes respectives de réserve et de transport de la vitamine aux cellules.

Le **taux sérique normal** est de **200 à 400 pg/ml**.
Les **réserves** de vitamine B12, essentiellement hépatiques, sont considérables et suffisantes pour **4 ans** en moyenne.

• *L'anémie pernicieuse de BIERMER :*

La maladie de Biermer est une maladie auto-immune caractérisée par la formation :

- D'*auto anticorps anti-facteur intrinsèque de type I ou bloquants* empêchant la formation du complexe B12-FI (spécifiques de la maladie de Biermer) .
- *D'auto anticorps anti-facteur intrinsèque de type II ou facilitants* empêchant la liaison au récepteur iléal.
- *D'auto anticorps anti-cellules pariétales gastriques* (dirigés contre une ATPase des cellules pariétales) mais peu spécifiques.

Le facteur intrinsèque ainsi piégé par ces auto-anticorps ne permet plus l'absorption de la vitamine B12 et conduit à un défaut de sa résorption intestinale puis à long terme à une carence. Le manque de sécrétion de facteur intrinsèque est alors lui même la conséquence d'une atrophie de la muqueuse gastrique pouvant évoluer vers une achlorhydrie histamino-réfractaire et à plus long terme finir par un **cancer de l'estomac**.
La maladie de Biermer survient plutôt chez des personnes de plus de soixante ans avec une prédominance féminine et une prédisposition héréditaire et familiale.

A noter que la maladie de Biermer est souvent associée à un diabète de type I et/ou à une affection thyroïdienne auto-immune.

Le syndrome anémique d'installation progressive, insidieuse, est le point d'appel principal: asthénie, pâleur, dyspnée...

L'**anémie** est **macrocytaire normochrome ou hypochrome** (si carence martiale associée) et **arégénérative.**

A celui-ci peut s'ajouter :

- un syndrome neuro-anémique

Caractérisé par des troubles moteurs (rigidité des membres inférieurs, abolition du réflexe tendineux), des troubles sensoriels (paresthésies) ainsi que des troubles sphinctériens (incontinence urinaire) et psychiques (hallucinations).

- un syndrome digestif

Au niveau de la bouche (glossite, atrophie des papilles linguales..)
Au niveau de l'estomac (atrophie de la muqueuse, **gastrite atrophique = état précancéreux**, achlorhydrie , achylie)
Autres : perte d'appétit, vomissements, douleurs abdominales

Dans l'anémie de Biermer, **le taux moyen de vitamine B12 sérique** est effondré et de l'ordre **75 pg/ml.** Par ailleurs, **la gastrine sérique** peut être augmentée jusqu'à **100 fois la normale** (liée au défaut d sécrétion dans le liquide gastrique).

● *Les autres causes de carences en vitamines B12 :*

Les situations les plus fréquentes sont :

- **cancer du pancréas** (éthylisme chronique)
- **cancer de l'intestin** (résection de l'iléon)

Le régime alimentaire du malade : par exemple les végétaliens (régime excluant les viandes, les œufs et les produits laitiers).

♣ Cycle folates/ vitamine B12

Dans le métabolisme vivant, **l'acide folique** agit toujours sous une forme non oxydée (ou ***réduite***, c'est à dire comportant 4 atomes d'hydrogène d'où sa dénomination de tétrahydrofolate *THF)*. Cet ajout de 4 atomes d'hydrogène se fait grâce à une enzyme cellulaire : la dihydrofolate réductase (DHF réductase).

La réaction, qui re-méthyle l'homocystéine est impossible sans la présence de vitamine B12. La méthionine qui en résulte est un acide aminé lui-même indispensable à toutes les réactions de méthylation de l'organisme, en particulier au fonctionnement et à la réparation de l'ADN : en cédant son méthyle, la méthionine est transformée de nouveau en homocystéine. Cette réaction est indispensable aussi à l'utilisation de l'acide folique sous ses différentes formes, puisque la forme méthylée (méthyl THF) est celle qui circule dans le sang et parvient aux différents tissus et cellules.

L'acide folique agit comme ***transporteur*** (donneur de radicaux libres). Ainsi, il peut prendre, puis céder un radical méthyle (CH3-) à l'homocystéine en la transformant en méthionine. Cette réaction est rendue possible grâce à la méthionine synthétase et uniquement en présence de la **vitamine B12**, qui agit comme co-transporteur.

Il y a donc, à ce niveau, convergence d'action entre la vitamine B12 et l'acide folique, ce qui engendre un symptôme commun aux deux types de carences, l'anémie, dont l'origine n'est de ce fait pas dissociable en cas de carence de l'un ou l'autre.

Le tétrahydrofolate, sous sa forme formylée (méthyl THF), est nécessaire à la synthèse des purines, et par là à la synthèse des acides nucléiques (ARN et ADN), dont les purines (adénine; guanine) sont des composantes essentielles et spécifiques. Du fait notamment du rôle des folates dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN, la carence en acide folique provoque un ralentissement des mitoses dans les cellules à renouvellement rapide. C'est le cas par exemple pour les globules rouges (anémie macrocytaire due à la carence en folates et/ou en vitamine B12).

Si les réserves en folates de l'organisme sont pour l'essentiel localisées dans le foie, les globules rouges renferment la plus grande partie du reste, qui n'est pas échangeable mais peut être récupéré lors de leur destruction. C'est ainsi que les réserves ne s'épuisent pas en moins d'environ 4 mois de restriction sévère chez un homme jeune, et bien nourri jusque là.

Le cycle des folates et de la vitamine B12 se présente de la manière suivante :

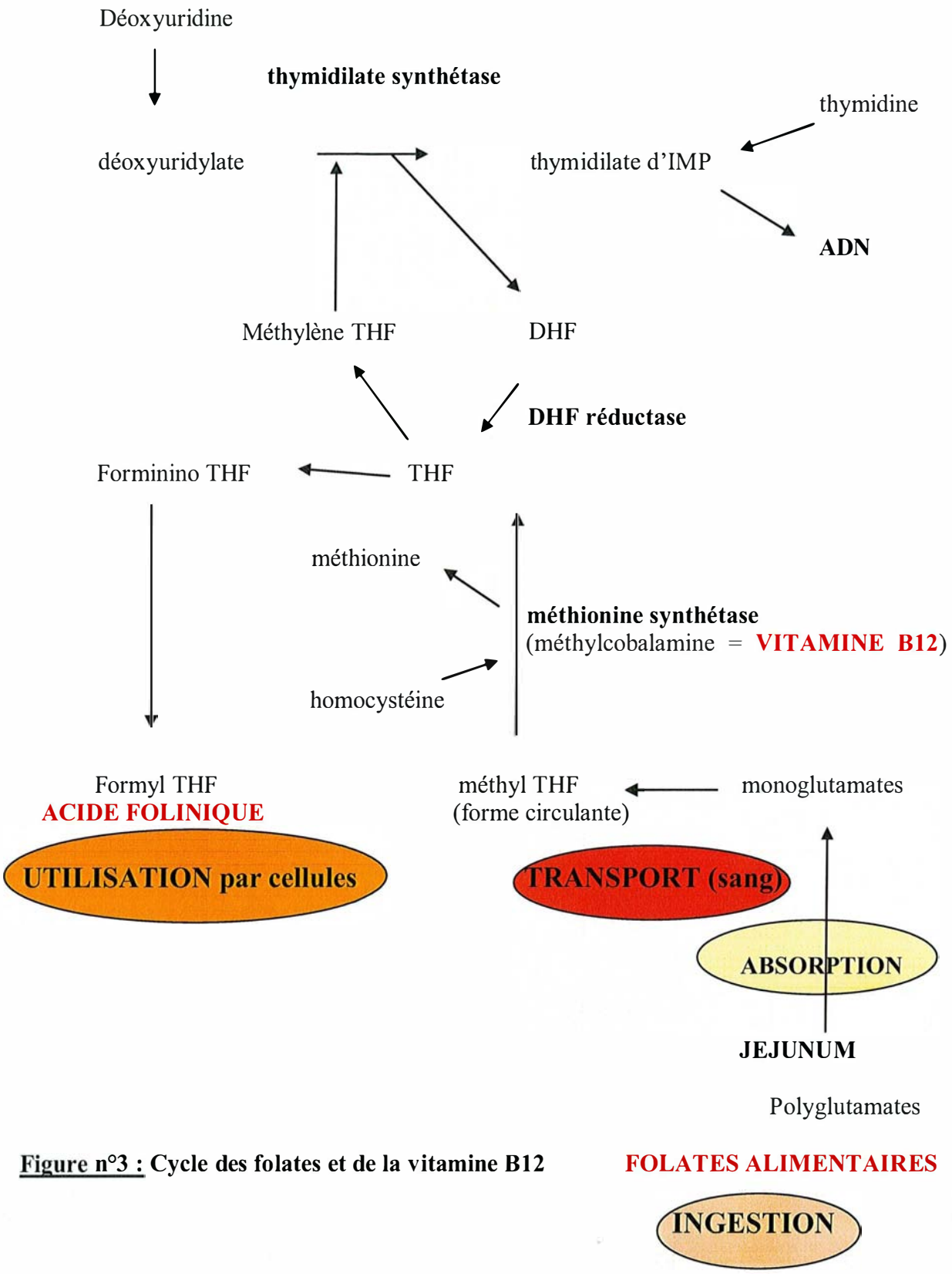


Figure n°3 : Cycle des folates et de la vitamine B12

♣ Anémie par carence en acide folique ou folates

L'acide folique ou vitamine B9 est un élément indispensable à la synthèse des acides nucléaires (ADN).Il agit sous forme d'acide tétrahydrofolique (FH4) qui est la forme active. Dans le plasma, les folates sont liées à des protéines notamment l'albumine et la transferrine.

Les **besoins** en folates de notre organisme sont relativement **importants**, de l'ordre de **50 µg par jour** ; des régimes insuffisants en légumes frais, en viande et en foie sont ainsi fréquents. Les **réserves** sont réparties dans tous les tissus (dont 50% dans le foie) mais elles restent **faibles**, épuisables en cas de carence d'apport en **deux semaines à quatre mois**.

Les valeurs biologiques normales sont :

Folates sériques 5 à 14,5 ng / ml
Folates intra-érythrocytaires 160 à 800 µg / L

Lors d'une carence en folates, on assiste à l'inhibition des divisions cellulaires ce qui a pour conséquence un retentissement sanguin sur toutes les lignées.
D'une part, la synthèse de l'ADN est perturbée car la division cellulaire est ralentie. D'autre part, se produit un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique : c'est la formation de mégaloblastes. Il s'en suit une hyperplasie médullaire de compensation.

• Les causes d'une carence en folates sont diverses :

- **malabsorption au niveau de l'intestin grêle**

Maladies infiltrantes de l'intestin grêle
→ **Tumeur solide volumineuse, lymphome**

Une étude des scientifiques de l'université McGill (réalisée sur des modèles animaux) au Canada révèle qu'une alimentation pauvre en folates augmente le risque de développer un **cancer colorectal**. [27] A l'inverse, un apport excessif produit le même effet.

- **augmentation des besoins**

Erythropoïèse stimulée après une hémolyse chronique, une **leucémie**.

- **iatrogène : les antifoliques**

Anticancéreux : le méthotrexate , le pémétrexed (Alimta®) , raltitrexed (Tomudex®)
Anti-épileptiques : la phénytoïne, hydantoïne.
Antibiotiques : le triméthoprime
Antiparasitaires : sulfone (dapsone), sulfamides (sulfadoxine, cotrimoxazole), biguanides (proguanil), diaminopyridines (pyriméthamine).
Chélateurs : cholestyramine

c) Déficit en érythropoïétine (Epo)

L'érythropoïétine est le facteur régulateur principal de l'érythropoïèse. Cette hormone est produite par des cellules rénales péri tubulaires, probablement endothéliales, accessoirement par des cellules du foie et va agir au niveau de la moelle osseuse pour stimuler la production des globules rouges. Cette production de globules rouges va apporter de l'oxygène dans les cellules rénales qui vont alors diminuer leur synthèse d'érythropoïétine, ce qui aura pour conséquence la diminution en retour de la production de globules rouges.

C'est donc l'oxygénation tissulaire qui règle la synthèse de l'Epo. Celle-ci est stimulée par l'hypoxie tissulaire, déprimée par l'hyper oxygénation ou l'augmentation de la masse globulaire circulante (par exemple la transfusion).

Il existe alors à ce niveau une véritable régulation endocrine, le rein étant la « glande » productrice et la moelle osseuse l'organe cible. Ainsi physiologiquement on a pu retrouver une *parfaite corrélation entre le taux d'hémoglobine et le taux d'érythropoïétine.* Pour une hémoglobine normale aux alentours de 12 g/dl, le taux d'érythropoïétine circulante est d'environ 20 unités/l. Ce taux va augmenter en fonction de la baisse du taux d'hémoglobine pour atteindre environ 200 unités/l, lorsque l'hémoglobine atteint 7 g/dl. Cette production est altérée de façon significative au cours de nombreuses pathologies à l'origine d'une anémie.

Le **rôle de l'Epo** est aussi de déclencher la différenciation des cellules souches en pro érythroblastes en permettant en particulier l'induction de la synthèse d'hémoglobine. De plus, l'Epo *augmente la vitesse de synthèse d'hémoglobine* dans les érythroblastes ***et accélère la sortie de la moelle des réticulocytes***.

♣ Anémie par déficit d'origine cancéreuse en érythropoïétine

Alors qu'il est bien établi que l'anémie des patients insuffisants rénaux est principalement liée à une carence vraie en érythropoïétine, certaines situations pathologiques peuvent induire une carence en Epo et se présenter avec une **anémie normocytaire arégénérative** sans anomalie de la fonction rénale.

• *Cause intra néphrologique :* L'étiologie évidente est le **Cancer du rein**

• *Causes extra néphrologiques :*

On retrouve également **un déficit en Epo endogène** dans l'anémie des prématurés, l'anémie inflammatoire, l'anémie au cours de l'infection VIH, la drépanocytose, de rares cas sévères de maladie du système nerveux autonome et certaines anémies ***au cours des maladies tumorales (tumeurs solides rénales ou hémopathie).*** Pour expliquer cette réponse inadaptée pour le niveau d'anémie, plusieurs phénomènes sont proposés, dont la production de cytokines inhibant la synthèse d'Epo, comme *l'interleukine 1* (présente dans les cellules cancéreuses), **le Tumor Necrosis Factor alpha *TNFα* (cytokine myélosuppressive sécrétée par certaines tumeurs malignes et induisant l'apoptose des érythroblastes)** ou le

Transforming Growth Factor bêta *TGF β*. Cependant, le plus souvent, cette anémie répond à des mécanismes multiples et n'est pas expliquée uniquement par le déficit en Epo.

La présence d'une diminution de la fonction rénale n'est pas nécessaire à la diminution de production de l'Epo chez les patients suivis en néphrologie. Les patients présentant un syndrome néphrotique ont une perte urinaire d'Epo ainsi qu'une réponse inadéquate à l'anémie, en l'absence d'anomalie de la fonction rénale et en l'absence de carence en fer. Habituellement, le traitement par l'Epo recombinante est efficace.

De la même manière, certains patients diabétiques ont été décrits présentant une anémie avec un dosage d'Epo bas en l'absence d'insuffisance rénale et des anomalies du système nerveux autonome, de la glycosylation de l'Epo ou de son récepteur ont été évoquées sans preuve formelle.

Enfin, il est possible que chez certains patients, la régulation négative du système rénine-angiotensine intervienne dans la diminution de la production d'Epo endogène comme cela a été montré dans des *situations d'hyporeninémie* ou chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Les traitements par les sels de platine sont aussi associés à une diminution significative de la synthèse d'Epo, et ce même en l'absence d'insuffisance rénale induite par ce traitement.
Ce phénomène est lié à un défaut de production d'Epo par le rein, probablement par une *toxicité particulière du platine sur les cellules péri tubulaires du rein.*

En conclusion, **il existe des causes d'anémie normocytaire arégénérative par carence en Epo en l'absence d'insuffisance rénale**. Trois organes cibles apparaissent comme ayant un rôle fondamental dans la production (reins et foie) et l'utilisation (moelle osseuse) de l'Epo. C'est ainsi que toute atteinte cancéreuse d'un ou plusieurs de ces organes serait susceptible d'entraîner un déficit en Epo et à plus long terme une anémie.
Il est ainsi important de doser l'Epo sérique devant un tableau hématologique compatible, en l'absence d'autre étiologie. Il est probable que le traitement par Epo recombinante a, dans ces situations, la même efficacité que dans l'anémie liée à l'insuffisance rénale.

d) Anémie par insuffisances endocriniennes d'origine cancéreuse

Cas de la thyroïde

Un cancer de la thyroïde (nodule thyroïdien) peut entraîner une modification de la synthèse des hormones thyroïdiennes qui sont impliquées dans l'érythropoïèse. Deux types de modifications sont observées.

♣ L'hypothyroïdie

Les mécanismes responsables de la survenue d'une insuffisance thyroïdienne sont nombreux (destruction du tissu thyroïdien, trouble de l'hormonogenèse). Les hormones thyroïdiennes (T4 et T3) affectent de diverses façons l'hématopoïèse, le nombre de globules rouges et le métabolisme du fer.

En cas d'hypothyroïdie, on observe une **anémie souvent macrocytaire normochrome arégénérative**, correspondant en fait à une diminution de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse (syndrome d'hypo métabolisme).

♣ L'hyperthyroïdie

Une imprégnation excessive des tissus en hormones thyroïdiennes provoque un hyper métabolisme de ces tissus et notamment de la moelle osseuse où l'érythropoïèse est accélérée et conduit à la formation de globules rouges plus nombreux mais surtout plus petits.
Lors d'une hyperthyroïdie, l'**anémie** est ainsi souvent **microcytaire mais sans déficit en fer**.

.

Cas des glandes surrénales

♣ L'insuffisance surrénalienne

Toutes pathologies cancéreuses des glandes surrénales seraient susceptible d'entraîner une modification des synthèses hormonales et d'induire une anémie.

L'insuffisance surrénalienne est due à une insuffisance de fonctionnement de la partie externe des glandes surrénales (le cortex surrénalien).

• *On distingue trois variétés d'hormones fabriquées par le cortex surrénalien :*

- les hormones glucocorticoïdes : le cortisol

Elles permettent une meilleure adaptation du corps au stress de causes variées (psychologique, infectieux, traumatique).
La production de cortisol est commandée par l'A.C.T.H (Adréno Cortico Trophic Hormone) synthétisée par l'hypophyse elle-même contrôlée par l'hypothalamus.

- les hormones minéralocorticoïdes : l'aldostérone

Elles contrôlent la rétention d'eau, de sel et la pression artérielle.

- les hormones sexuelles : les androgènes

Mais les principales hormones sexuelles sont fabriquées par les testicules ou les ovaires.

• *L'insuffisance surrénalienne peut être liée à deux mécanismes :*

- les glandes surrénales elles-mêmes :

C'est une insuffisance dite primaire ou périphérique. Un taux élevé d'A.C.T.H dans le sang essaie de réveiller les glandes.

- le système de commande central des surrénales peut être défectueux :

Les glandes ne reçoivent plus l'ordre de fonctionner : c'est une insuffisance corticotrope ; le taux d'A.C.T.H dans le sang est alors insuffisant.

En cas d'insuffisance surrénalienne, on peut alors observer une discrète **anémie normochrome normocytaire arégénérative .**

Cas de l'hypothalamus

♣ **L'insuffisance hypothalamo-hypophysaire**

L'hypophyse est une petite glande, située à la partie antérieure de la base du cerveau, qui sécrète, outre l'hormone de croissance dont les cibles sont multiples, un grand nombre d'hormones qui, à l'état normal, vont réguler le fonctionnement de nombreuses glandes et organes (thyroïde, surrénales, ovaires, testicules, reins, seins...).

En cas d'atteinte cancéreuse de l'axe hypothalamo-hypophysaire (**cancer de l'hypothalamus**, nécrose, **cancer de l'hypophyse**) , l'anémie va se manifester de façon différente selon la zone atteinte (anté ou post-hypophyse) et selon l'hormone ou les hormones dont la production est touchée (insuffisance surrénale, hypothyroïdie…).

L'anémie observée est alors **normochrome normocytaire arégénérative**.

e) L'anémie du syndrome inflammatoire

Le syndrome inflammatoire est souvent retrouvé dans les situations cancéreuses. Ainsi, on peut l'associer à un syndrome anémique.

L'inflammation s'accompagne de trois phénomènes distincts qui sont en partie liés à une *augmentation du taux de l'interleukine (IL 1)* et qui concourent à l'apparition d'une anémie :

- *Un trouble du métabolisme du fer*

Le fer libéré par l'hémolyse dans les macrophages et normalement rendu à l'érythropoïèse par l'intermédiaire de la transferrine est, en cas de syndrome inflammatoire, retenu dans les macrophages. Cette rétention entraîne une hyposidérémie. Cependant comme les réserves martiales ne sont pas abaissées la transferrine n'augmente pas. Le plus souvent elle diminue car il y a au cours des syndromes inflammatoires à la fois défaut de synthèse et hypercatabolisme de cette protéine. De même, le taux de ferritine ne baisse pas. Il peut même s'élever ; certaines causes d'inflammation (***tumorales*** en particulier) s'accompagnant d'une augmentation du taux de ferritine.

- *Une discrète hyperhémolyse*

Elle est insuffisante pour entraîner une augmentation de la bilirubine (2 ou au maximum 3 fois supérieure à la normale).

- *Un défaut de production médullaire*

Il est en partie lié à un défaut de sécrétion de l'érythropoïétine, en partie due à une toxicité sur l'érythropoïèse de certaines cytokines libérées lors de l'inflammation (interleukines 6, TNF).

La part respective de ces différents facteurs dépend de la durée d'évolution de l'inflammation. Au début c'est le défaut de production qui est le facteur dominant et **l'anémie est normochrome normocytaire arégénérative.** Après quelques semaines d'évolution (en raison de la prédominance initiale des globules rouges normocytaires), l'hyposidérémie se traduit par l'apparition d'une **microcytose** et d'une **hypochromie**.

Tous les syndromes inflammatoires d'origine cancéreuse **(maladie de Hodgkin, lymphome**…) entraînent une anémie inflammatoire avec parfois une hémoglobine à 7 ou 8 g/dl. Cliniquement, elle est en général limitée et les symptômes dont se plaint le malade sont dominés par la cause du syndrome inflammatoire ou par le syndrome inflammatoire lui-même.

Le diagnostic repose sur le dosage de la ferritinémie (sauf dans le cas des cancers pour lesquels la ferritinémie est pathologiquement augmentée) et sur la CRP. La féritinémie sera normale ou augmentée et la CRP élevée. Il peut être complété bien que inutile, par un dosage du fer sérique (hyposidérémie) et la mesure de la capacité totale de saturation de la transferrine (diminuée également).

L'association d'un syndrome inflammatoire (Vs accélérée, alpha2globulines augmentées, C.R.P augmentée, fibrine augmentée) et d'une ferritine normale ou augmentée, d'un fer sérique diminué avec capacité totale de fixation de la transferrine diminuée signe sans ambiguité l'anémie inflammatoire.

• *Diagnostics différentiels : Avec quelles anémies peut-on confondre les anémies inflammatoires ?*

Avec les anémies par carence martiale, sachant qu'une anémie inflammatoire peut masquer une anémie par carence martiale.

Les syndromes inflammatoires quels qu'ils soient (exemples : infection, collagénose, cancer profond, intervention chirurgicale) entraînent une anémie modérée avec hyposidérémie compliquant le diagnostic étiologique de l'anémie. La prescription de fer est alors inutile et inefficace.

	Déplétion martiale	Anémie inflammatoire
Fer sérique	↓	↓
Transferrine (Tf)	↑	↓
Ferritine	↓	normale ou ↑
Perls au myélogramme	pas de fer	normal ou ↑
Récepteurs de la Tf	↑	↓

f) L'anémie par syndrome hémorragique

Un syndrome hémorragique peut être à l'origine d'anémies de sévérités variables selon l'intensité de l'hémorragie et le site hémorragique.

♣ Les anémies hémorragiques aiguës d'origines cancéreuses

Elles correspondent à des saignements importants et forcément limités dans le temps entraînant une perte de masse globulaire et par conséquent une anémie immédiate dite aiguë.

Après arrêt du saignement :

Dans les 24 – 48 H qui suivent, le volume sanguin total se rétablit par afflux liquidien progressif dans le compartiment intra vasculaire: l'augmentation du volume plasmatique se traduit par une diminution concomitante de l'hématocrite et de l'hémoglobine.

Après 48 H, l'hémogramme reflète l'importance de **l'anémie (normochrome normocytaire régénérative mais souvent faiblement macrocytaire).**

Dans la même période la moelle peut expulser des réticulocytes « médullaires » appelés réticulocytes de stress, mais sans impact significatif sur la numération des réticulocytes sanguins.

Après 3 – 4 J, la régénération médullaire se produit, par augmentation du nombre total d'érythroblastes, et peut atteindre momentanément jusqu'à 8 fois la production normale. Transitoirement une adaptation de l'érythropoïèse avec diminution de 4 à 3 du nombre des mitoses érythroblastiques permet une production plus rapide des premiers réticulocytes.

L'hyper réticulocytose sanguine débute environ 4-7 jours après l'hémorragie. La perte continue de petites quantités de sang (de globules rouges) entraîne une perte de fer (contenu dans l'hémoglobine) qui induit progressivement une *anémie par carence martiale*.

• Les hémorragies aiguës ont différentes origines :

- hémorragies d'origine naso-sinusienne : les épistaxis

étiologies : **fibrome malin nasopharyngien, un angiome, une tumeur maligne, une hémopathie maligne…**

- hémorragies provenant des voies aériennes sous-glottiques

étiologies : **cancer bronchique** , broncho-pneumopathies aiguës

- hémorragies digestives : les rectorragies

étiologies : **une tumeur bénigne (polype) ou maligne du côlon**

- hémorragies d'origine urinaire : les hématuries

étiologies : **une *néoplasie rénale ,une tumeur* , une polykystose**

- hémorragies génitales : les métrorragies

étiologies : **un fibrome malin utérin , un cancer du col de l'utérus , un cancer de l'endomètre**

Cliniquement, tous les signes d'anémies sont à leur maximum : tachycardie, souffle systolique, hypotension, dyspnée, pâleur, sensation de soif intense…Dans quelques cas la symptomatologie s'enrichit d'une fébricule liée à la résorption de quantités importantes de sang accumulé dans les tissus. L'évolution à distance est fonction de la cause.

♣ Les anémies hémorragiques chroniques d'origines cancéreuses (cancers colorectaux, cancers digestifs métastasés)

Une confusion est fréquemment faite entre anémie par hémorragie chronique et anémie hémorragique aiguë.
Les hémorragies minimes mais répétées n'affectent guère la masse sanguine mais entraînent assez rapidement un déficit en fer. Elles réalisent un tableau d'anémie microcytaire hypochrome arégénérative par carence martiale. Cependant l'importance des réserves en fer explique que l'anémie n'apparaisse éventuellement qu'après plusieurs mois de saignements. Les points de départ de ces saignements sont le plus souvent génitaux ou digestifs.

g) Les hémolyses pathologiques en cancérologie

L'hyper hémolyse a pour conséquence le raccourcissement de la durée de vie (normalement 120 jours) des globules rouges dans l'organisme.

Il existe deux types d'hémolyse. Lorsque la cause de l'hémolyse est extérieure au globule rouge et à sa structure, on dit quelle a une **origine extra corpusculaire (cas des Lymphomes malins non Hodgkinien)** ; à l'inverse lorsqu'elle est due à une anomalie de structure du globule rouge, on dit qu'elle a une **origine corpusculaire** (pas en oncologie). Nous ne traiterons ici que les hémolyses d'origine extra-corpusculaire.

♣ Les hémolyses d'origine immunologique

• en hématologie :

Elles ont en commun la fixation d'un anticorps sur le globule rouge entraînant sa destruction soit directement par activation du complément avec hémolyse intra vasculaire (rare), soit indirectement et beaucoup plus souvent par reconnaissance des globules rouges marqués par des phagocytes dans différents organes en particulier la rate et le foie.

Elles se répartissent en trois catégories (iso-immunes, auto-immunes, immuno-allergiques) mais une seule a sa place ici : **les hémolyses auto-immunes**. Elles surviennent chez un sujet qui synthétise des auto-anticorps (le plus souvent des systèmes I/i, Rhésus et P) contre un antigène normal de ses globules rouges.

On distingue *des auto-anticorps chauds* (température optimale d'activité in vitro de 37°C) le plus souvent de type IgG polyclonales et *des auto-anticorps froids* (actifs à +4°C) de type IgG polyclonales ou IgM monoclonales. Les auto-anticorps IgG ne fixant pas le

complément sont à l'origine d'une hémolyse extravasculaire essentiellement splénique (opsonisation par les macrophages).
A l'inverse, les auto-anticorps IgG et IgM fixant le complément sont à l'origine d'une hémolyse intra vasculaire par activation du complément et extravasculaire par érythrophagocytose.

La raison précise de ce dérèglement est inconnue comme pour les autres maladies auto-immunes. Il ne s'agit pas d'une anomalie antigénique mais d'une perturbation de la synthèse des anticorps. Il peut s'agir d'une anomalie des lymphocytes T immunosuppresseurs qui normalement réprimeraient l'activité de tels clones.

- Les anémies hémolytiques par auto-immunisation : AHAI

Les anémies hémolytiques à auto-anticorps chauds : (75% des cas)

La symptomatologie est variable en fonction du type d'hémolyse : présentation aiguë en cas d'hémolyse intra vasculaire (fièvre, frissons, ictère ++, hémoglobinurie brutale, tableau d'urgence abdominale) ; symptomatologie d'apparition progressive, bien tolérée (signes d'anémie, subictère, splénomégalie) en cas d'hémolyse extravasculaire.

L'hémogramme montre une **anémie normochrome normocytaire (parfois macrocytaire).** Les réticulocytes sont rarement normaux (destruction des précurseurs érythroblastiques), le plus souvent augmentés (> 150 G/L) donc l'anémie est **régénérative**.

Dans la moitié des cas l'origine est indéterminée ; il faut alors suivre l'évolution afin de surveiller l'apparition d'une hémopathie lymphoïde. Certaines causes peuvent subsister parmi les suivantes :

– Les syndromes myéloprolifératifs :
Leucémie lymphoïde chronique, lymphomes malins non hodgkinien, maladie de Waldenström, myélome.

Les AHAI associées à des hémopathies malignes posent des problèmes particuliers. Elles doivent être traitées par corticothérapie. Le traitement n'a guère d'influence sur l'évolution de l'hémolyse.

Les AHAI des **lymphomes** sont souvent graves, de type IgM ou complément. Celles de la **leucémie lymphoïde chronique** *LLC* généralement IgG anti-Rhésus ou complément *C* posent aussi problème, car la corticothérapie à doses élevées est souvent mal tolérée avec risque d'infection grave en particulier virale.

D'une façon générale, en thérapeutique, les transfusions sont à éviter dans la mesure où les globules rouges transfusés sont rapidement détruits. Bien entendu, dans les formes très sévères les transfusions sont cependant nécessaires tant que l'hémolyse n'est pas contrôlée.

Les anémies hémolytiques à auto-anticorps froids :

Dans ce cas, l'hémolyse est modérée avec des poussées aiguës déclenchées par le froid. L'agglutinine froide est une IgM de spécificité anti-I. La maladie chronique des agglutinines froides est associée dans 30% des cas à **une hémopathie lymphoïde chronique de type B (lymphome, leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström).**

Cliniquement, la maladie des agglutinines froides se caractérise par une acrocyanose (doigts, orteils, lobes des oreilles, extrémité du nez) déclenchée par le froid qui peut être confondue avec un phénomène de Raynaud. La pâleur et l'ictère peuvent être présents selon le degré d'hémolyse. Une splénomégalie est parfois trouvée. Il existe également une hémoglobinurie déclenchée par le froid.
La biologie montre des stigmates d'hémolyse : **c'est une anémie macrocytaire régénérative** s'accompagnant d'une baisse de l'haptoglobine, d'une élévation de la bilirubine et des LDH, d'une hémoglobinurie. Une leucopénie est souvent présente.

Le traitement des anémies hémolytiques associées à une **maladie lymphoproliférative** consiste donc dans le traitement de la maladie sous-jacente ; souvent un traitement par corticoïdes est indiqué en première ligne par exemple dans la **LLC** ; les anémies hémolytiques à agglutinines froides répondent mal à ce traitement. (Le traitement de la maladie des agglutinines froides comprend des mesures simples comme éviter l'exposition au froid et garder les extrémités au chaud : port de gants…).

• *en oncologie :*

- Les anémies hémolytiques par auto-immunisation : AHAI

Les anémies hémolytiques à auto-anticorps chauds :

La symptomatologie et l'hémogramme sont identiques à ceux décrits en hématologie.
Ces anémies peuvent être rencontrées lors de **cancers digestifs, de cancer du rein ou de tumeur de l'ovaire**. Elles sont de type IgM ou IgG anti-Rhésus.

Les anémies hémolytiques à auto-anticorps froids :

La maladie des agglutinines froides est idiopathique dans 70% des cas donc à surveiller. Sa symptomatologie est identique à celle décrite en hématologie.
A l'inverse des maladies lymphoprolifératives, les **tumeurs solides** ne sont pas souvent associées à une anémie hémolytique, le traitement par corticoïdes ne montre pas la même efficacité ; un traitement spécifique de la tumeur permet souvent le contrôle de l'anémie.

♣Les hémolyses d'origine mécanique

• en hématologie :

(Par exemple : cas d'une CIVD lors d'une leucémie aiguë à promyélocytes)

- Les anémies hémolytiques mécaniques par fragmentation

Elles sont dues à la destruction de globules rouges dans la circulation lors du passage dans les vaisseaux profondément altérés (micro angiopathies). L'hémolyse est brutale et sévère : le taux d'hémoglobine atteint les 7 g/dl et la réticulocytose augmente d'environ 30%.

Les **micro angiopathies thrombotiques** lors d'anémies hémolytiques mécaniques se caractérisent par la présence de schizocytes. Ce sont des fragments d'hématies résultant de la rupture du globule rouge dans la circulation et caractéristiques par leur forme triangulaire. Il existe au cours des hémolyses mécaniques une symptomatologie commune d'hémolyse intra vasculaire avec effondrement de l'haptoglobine et hémoglobinurie fréquente.

Les mécanismes évoqués pour cette atteinte endothéliale sont une cytotoxicité ciblée :

- par des *auto-anticorps anti-cellules endothéliales* (toxicité dépendante du complément) au décours de maladies auto-immunes (pathologies dysimmunitaires comme le lupus et le syndrome des anti phospholipides).

• en oncologie :

- Les anémies hémolytiques mécaniques par fragmentation

La micro angiopathie chronique des **cancers diffus** généralement **métastasés** à la moelle osseuse et de type **infiltrants (estomac ++, sein, poumon, pancréas, prostate)** réalise un tableau typique : **c'est une anémie hémolytique normocytaire régénérative schizocytaire** avec souvent myélémie (due à l'envahissement médullaire), thrombopénie, fièvre, effondrement du taux d'haptoglobine et possible hémoglobinurie.

Les cancers avec micro angiopathies sont difficiles à traiter. L'héparine seule est inefficace. Il faut traiter le cancer soit par hormonothérapie (sein, prostate) soit par chimiothérapie.

B. AU COURS D'UN TRAITEMENT ANTI-TUMORAL

En cours de chimiothérapie ou de radiothérapie, l'étiologie la plus fréquente des anémies est une toxicité de molécules chimiques ou des rayonnements.

LA CHIMIOTHERAPIE

La plupart des chimiothérapies entraîne à long terme une anémie, en général normocytaire, parfois macrocytaire (cisplatine notamment), dont la correction peut nécessiter des transfusions, lorsque cette anémie devient symptomatique (dyspnée, fatigue), ce qui survient habituellement avec des taux d'hémoglobine au-dessous de 8g/dl. Certaines chimiothérapies cytotoxiques peuvent également induire des aplasies médullaires. Le melphalan , les sels de platine (le cisplatine et le carboplatine) sont ,par exemple, des médicaments à fort pouvoir cytotoxique et pourtant souvent utilisés lors de chimiothérapies anticancéreuses.
En dehors des traitements anticancéreux, le chloramphénicol (antibiotique de la famille des phénicolés) la phénylbutazone (anti inflammatoire) ou encore le sulfonylurée (anti diabétique) sont connus aussi pour leur cytotoxicité.

L'anémie concerne la très grande majorité des patients atteints d'une tumeur solide et traités par chimiothérapie :

- **cancers bronchiques** : 70 à 100 % de patients les plus concernés par l'importance du problème, dont 12 à 55 % présentant une anémie de grade 3-4, avec 30 à 50 % des patients transfusés .
- **cancers du sein et du côlon-rectum** : 50 à 60 % des patients, dont 5 à 10 % présentant une anémie de grade 3-4, avec 15 à 20 % de patients transfusés dans les situations réputées les moins anémiantes [21].

Mode d'action des cytotoxiques antinéoplasiques

La plupart des cytotoxiques n'affectent que la propriété proliférative des cellules cancéreuses. Ces traitements n'ont aucun effet direct sur les propriétés d'invasivité, de dédifférenciation ou de métastases.
Une conséquence importante, liée à la propriété principale de ces produits sur la division cellulaire, est d'affecter de la même façon les cellules normales et plus particulièrement les tissus présentant un taux de renouvellement important (cellules sanguines +++).

Médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse

Les principaux médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse peuvent être classés en plusieurs catégories :

- Les agents cytotoxiques (pouvant affecter l'érythropoïèse) :

Agents alkylants et apparentés :

Ils forment des liaisons covalentes avec les nucléotides de la chaîne ADN et inhibent ainsi la réplication. Tous les agents alkylants sont myélosuppresseurs.
Cette classe pharmacologique comprend un très grand nombre de substances utilisées en thérapeutique. Les plus communément utilisés sont présentés ici.

Le Cyclophosphamide est le plus couramment utilisé des produits alkylants. Il est inactif et doit être métabolisé par les cytochromes P450 hépatiques avant de donner deux métabolites l'un actif la **moutarde phosphoramidée** qui est l'agent alkylant, l'autre inactif **l'acroléine**, responsable des cystiques hémorragiques qui compliquent le traitement par le cyclophosphamide. Le cyclophosphamide est myélotoxique. Les principaux effets indésirables incluent la *cystite hémorragique*, la *myélosuppression*, et les *nausées/vomissements*.

Les Nitroso-urées sont des produits actifs sur un grand nombre de tumeurs, agissant par alkylation et probablement par un autre mode d'action non encore élucidé. Dans l'organisme ils sont spontanément dégradés de façon non-enzymatique pour former des dérivés alkylants. Néanmoins, les nitroso-urées présentent une *myelotoxicité* importante, présentant deux caractéristiques péjoratives, la *toxicité est cumulative* et *elle est retardée* (3 à 6 semaines après début du traitement).

Le Cisplatine a une action homologue à celle des moutardes azotées. Il provoque par réaction avec l'ADN des ponts intracaténaires entre les résidus guanine adjacents. Il est sévèrement *néphrotoxique* et nécessite des mesures d'hyperhydratation et de diurèse forcée. Il est peu myelosuppresseur mais provoque des *vomissements* d'une extrême sévérité. Le cisplatine est ototoxique, provoque des neuropathies périphériques, des réactions anaphylactiques et une hyperuricémie. C'est un produit qui a modifié le pronostic des tumeurs solides des lignées germinales (testicules et ovaires).

Agents antimétabolites :

Ils bloquent ou détournent une ou plusieurs voies de synthèse de l'ADN.

Le methotrexate (MTX) est l'antimétabolite antifolique le plus utilisé en chimiothérapie anticancéreuse. Les folates sont essentiels à la synthèse des bases puriques et de la thymidine, lesquels sont essentiels pour la synthèse d'ADN et la division cellulaire. Les folates pour agir comme coenzyme doivent être réduits en tetrahydrofolate (FH4) par la dihydrofolate réductase. Le methotrexate, analogue des folates, présente une affinité supérieure pour la dihydrofolate réductase que les folates eux-mêmes. Les effets indésirables les plus communs incluent une *myelosuppression*, une *toxicité rénale*, une *toxicité de l'épithélium gastro-intestinal* et des *mucites* (lésions des muqueuses).
Le 5 fluoro-uracile (5FU) (analogue pyrimidique) inhibe la synthèse des thymidilates et bloque ainsi la synthèse d'ADN. Il est métabolisé en fluoxuridine par la thymidine-phosphorylase puis en fluorodeoxyuridine monophosphate sous l'action de la thymidine kinase (5FdUMP). Le 5FdUMP inhibe la thymidilate synthetase enzyme essentielle à la synthèse des pyrimidines. Le 5FdUMP peut aussi être triphosphorylé et être incorporé de

façon erronée dans la chaîne d'ADN dont il altère le métabolisme et la fonction. Les principaux effets indésirables sont des lésions de *l'épithélium du tractus digestif* et une *myelosuppression.* Des troubles neurologiques avec atteinte cérébelleuse peuvent aussi être observés.

LA RADIOTHERAPIE

Les aplasies radio-induites sont dues à la toxicité directe des rayons ionisants sur les cellules souches hématopoïétiques par lésion du tissu de soutien lui-même.

Toute anémie majeure, quelle soit chronique ou aiguë, induit une hypoxie tissulaire qui diminue l'efficacité de la radiothérapie. L'anémie peut représenter un facteur pronostique chez les patients irradiés.
Ainsi, les patients traités par radiothérapie sont anémiques soit parce qu'ils présentent des tumeurs métastatiques ou localement avancées soit parce qu'ils ont été lourdement prétraités avant l'irradiation.

PARTIE III :

Les Conseils Officinaux et les thérapeutiques anti-anémiques

III. LES CONSEILS OFFICINAUX ET THERAPEUTIQUES ANTIANEMIQUES

1. CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES EN CAS DE CARENCES EN FER OU EN VITAMINES IMPLIQUEES DANS L'ERYTHROPOIESE

A. QUELQUES CONSEILS ALIMENTAIRES

a) Qui peuvent aider à corriger une anémie par carence martiale

Consommer des aliments riches en fer :

- Exemples : les coquillages, la viande rouge, le foie, les lentilles.
- Consommer par semaine : trois plats de viande rouge, deux ou trois plats de légumes secs, cinq ou six oeufs (si la personne n'a pas d'hypercholestérolémie).
- Ne pas éviter les épinards : s'ils n'ont pas la richesse en fer qui leur avait été attribuée, ils sont riches en un facteur anti-anémique.

Associer protéines animales et végétaux riches en fer :

- L'absorption du fer des végétaux sera multipliée par deux ou trois.
- Exemple : viande et lentilles ou oeufs et épinards.

Consommer des aliments qui favorisent l'absorption du fer :

- Exemples : les aliments riches en vitamine B9 présents surtout dans les légumes verts colorés, le jaune d'œuf, le foie et la viande, et les aliments riches en vitamine C comme les fruits et les légumes crus.
- La vitamine C augmentant de 30 % l'absorption du fer, les aliments qui en sont riches comme les fruits devront être consommés aux repas pour favoriser l'absorption des aliments riches en fer. Ne pas dissocier les fruits du repas.
- Utiliser des herbes aromatiques riches en vitamine C : estragon, pissenlit, persil, cerfeuil... Ajouter du citron ou des herbes aromatiques dans les préparations (pour les aliments riches en vitamine C).

Limiter la consommation des aliments qui perturbent l'absorption du fer :

- Comme le thé, le café, le chocolat et les aliments complets.
- Une tasse de thé prise à la fin d'un repas limite l'absorption du fer de 10 %.
- Dissocier leur consommation des repas.

L'anémie par carence martiale est ainsi deux fois plus courante chez les végétariens que chez les mangeurs de viande. Dans ce cas, le problème vient non seulement du manque de fer, mais aussi d'une carence en vitamine B12 (nutriment indispensable pour la division et la croissance de nos cellules, fourni par les aliments d'origine animale).

b) Qui peuvent aider à corriger une anémie par carence en vitamine B 12 et/ou B9

Consommer des aliments riches en vitamine B12 :

Toutes les formes naturelles de vitamine B12 sont synthétisées par certains micro-organismes ingérés par les animaux dans leur alimentation. Parmi les aliments les plus riches en vitamine B12, on retrouve :

- la viande :

(Foie de bœuf, foie de mouton, foie de veau, rognons de bœuf, rognons de veau)

- le poisson (surtout gras) :

(Hareng, maquereau, morue séchée, sardine, saumon, thon)

- les fruits de mer

(Huîtres, crabe)

- les œufs
- les produits laitiers

(Fromage frais)

Les végétaux sont complètement exempts de vitamine B12 à moins qu'ils ne soient contaminés par des bactéries qui synthétisent cette vitamine. Cela peut être le cas quand on cultive biologiquement des légumes et qu'on ne les lave pas correctement. Cependant, on ne peux pas compter sur la saleté des légumes pour assurer des apports en vitamine B12.

L'idéal est d'avoir un sol cultivé riche en cobalt (la vitamine B12 est centrée sur un atome de cobalt) et enrichi en engrais naturel (le fumier contient de la vitamine B12 provenant de l'intestin des animaux).De plus, si l'on pratique une rotation des cultures, les sources de B12 seront concentrées (bactéries de surfaces) lors des récoltes.

Cependant certaines sources d'origine végétale sont parfois évoquées (algues, en particulier la spiruline, mais aussi les baies d'argousier ou la consoude officinale) mais il n'est pas certain que cette forme de vitamine B12 végétale soit correctement absorbée et utilisable par notre organisme. Pour être utilisable par l'organisme, la vitamine B12 doit se combiner au facteur intrinsèque *FI* présent dans les sucs digestifs de l'estomac. En cas de synthèse insuffisante de sucs digestifs (ce qui est assez fréquent chez les personnes âgées), une carence en vitamine B12 peut apparaître par défaut d'absorption intestinale.

Consommer des aliments riches en folates ou vitamine B9 :

- Céréales : germes de blé
- Produits carnés : foie de volaille, foie gras, pâté de campagne
- Fruits et légumes : asperges, soja, cresson, lentilles, mâche, épinards, petits pois, brocoli
- Jaune d'œuf cru
- Levure alimentaire
- Fromages : brie, saint marcelin

La vitamine B9 est particulièrement fragile car elle est sensible à l'oxygène, à la lumière et à la chaleur. Ainsi, elle sera mieux protégée si on stocke le moins possible les aliments frais et toujours à l'abri de la lumière. De même il est conseillé de **ne pas cuire trop longtemps ces aliments et de les consommer rapidement après cuisson.**

2. LES THERAPEUTIQUES ANTI-ANEMIQUES RECOMMANDES PAR LES SOR 2007

Ces thérapeutiques sont utilisées en accord avec les derniers **Standard Options et Recommandations (SOR 2007) de la prise en charge de l'anémie en cancérologie**. Seules les thérapeutiques à base de sels de fer, d'érythropoïétine et la transfusion sont concernées.

A. LES SELS DE FER :

a) La supplémentation en fer par voie orale (sous forme de sels divers)

Les spécialités médicamenteuses disponibles à ce jour sont:

TIMOFEROL 50 / 30mg ® sulfate ferreux (50mg fer) - acide ascorbique 30 mg, gélule, boite de 30
Posologie : traitement curatif
Chez l'adulte et enfant de plus de 12 ans, 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 2 à 4 gélules par jour.

ASCOFER 33 mg ® ascorbate ferreux, gélule, boite de 30
Posologie : traitement curatif
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 3 à 6 gélules par jour.
Chez l'enfant de 20 à 30 kg : 6 à 10 mg de fer métal par kg et par jour, en moyenne 3 à 4 gélules par jour.

INOFER 32,5 /100 mg ® succinate ferreux, comprimé pélliculé
Posologie : traitement curatif
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.
Adulte et enfant à partir de 30 kg (environ 10 ans) : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 3 à 6 comprimés
par jour.
Enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 10 ans) : 6 à 10 mg de fer métal par kg et par jour, soit en moyenne 3 à 4 comprimés par jour.

Durée du traitement :
Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1 000 mg.

FERO-GRAD VITAMINE C ®, sulfate ferreux (soit 105mg de fer) – acide ascorbique 5OOmg
Comprimé enrobé, bte de 30
Posologie : traitement curatif
Chez l'adulte : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 1 à 2 comprimés par jour.
Durée du traitement :

Elle doit être suffisante (3 à 6 mois) pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1000 mg.

FUMAFER 66mg ® fumarate ferreux, comprimé pélliculé, boite de 100
Posologie : traitement curatif
Adulte et enfant à partir de 30 kg : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 2 à 3 comprimés par jour.

Durée de traitement : 3 à 6 mois

TARDYFERON 80 mg ® sulfate ferreux, comprimé enrobé, boite de 30
Posologie : traitement curatif
Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
Enfant à partir de 6 ans : 1 comprimé par jour.
Enfant à partir de 10 ans et adulte : 1 à 2 comprimés par jour.

Durée du traitement : 3 à 6 mois en fonction de la déplétion des réserves, éventuellement prolongé si la cause de l'anémie n'est pas contrôlée.

Effets indésirables de ces spécialités :

Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation, diarrhées, dyspepsie..).
Coloration des selles en noir ou gris noir.
Céphalées
Réactions allergiques (rash cutané, urticaire).

Conseils à donner par le pharmacien au patient:

Prise **avant les repas avec un verre d'eau** pour une meilleure absorption ou **au milieu des repas** si mauvaise tolérance digestive.
(Les sels ferreux sont en général faiblement absorbés (10 à 20% de la dose ingérée) ; leur absorption est majorée quand les réserves en fer sont diminuées. L'absorption a lieu principalement au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum).
Fractionner la dose en plusieurs prises quotidiennes.
Associer un pansement digestif en cas d'intolérance digestive, à 2h d'intervalle de la prise du médicament à base de fer.

En résumé :

Aucun sel ferreux n'a fait la preuve de sa supériorité ou de sa meilleure tolérance digestive sur les autres. L'essentiel est de bien connaître le maniement de 2 ou 3 spécialités. Il ne faut pas prescrire certaines associations de fer avec des vitamines et autres composés ; le coût en est augmenté, mais non l'efficacité, souvent d'ailleurs au prix d'une posologie unitaire en fer insuffisante.
L'important est de prescrire une dose suffisante de fer soit **100 à 200 mg de fer métal par jour** (une dose supérieure est inutile car non absorbé). Il est préférable d'une part de fractionner cette dose afin de limiter les troubles digestifs (nausées, diarrhées, constipation, douleurs épigastriques) et d'autre part de le prendre au milieu du repas . Ce traitement martial devra être poursuivi **pendant au moins quatre mois.** A terme, il conviendra de vérifier la normalisation des constantes biologiques (numération de formule sanguine, fer sérique, ferritine, capacité totale de saturation de la transferrine). Un contrôle de l'efficacité n'est utile qu'après 1 voire 3 mois de traitement : il doit porter sur la réparation de l'anémie (Hb, VGM) et sur la restauration des stocks de fer (fer sérique, ferritine et capacité totale de saturation de la tranferrine).

b) La supplémentation en fer par voie intraveineuse

VENOFER 100 mg / 5 ml ® solution injectable, oxyde ferrique

Indications :

- en traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale (Hb < 10,5 g/dl) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.

Posologie : Anémies liées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, aux **cancers colorectaux.**

La dose totale à administrer et le rythme des injections dépendent du poids, de la ferritinémie et de la perte de fer.
Chez l'adulte : 100 à 200 mg par injection, 1 à 3 fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection.

Mode d'administration : voie intraveineuse stricte en perfusion lente.

La durée du traitement ne doit pas excéder le temps de restauration des réserves de fer.

c) Tableau récapitulatif des spécialités médicamenteuses

MEDICAMENTS A BASE DE FER
utilisés dans les anémies par carence martiale

DCI	Noms de spécialités	Formes galéniques
VOIE ORALE		
sulfate ferreux + acide ascorbique	TIMOFEROL 50/30 mg ®	gélules
sulfate ferreux + acide ascorbique	FERO-GRAD VITAMINE C ®	comprimés enrobés
sulfate ferreux	TARDYFERON 80 mg ®	comprimés enrobés
ascorbate ferreux	ASCOFER 33 mg ®	gélules
succinate ferreux	INOFER 32,5/100 mg ®	comprimés pélliculés
fumarate ferreux	FUMAFER 66 mg ®	comprimés pélliculés
VOIE INTRA VEINEUSE		
oxyde ferrique	VENOFER 100/5 mL ®	solution injectable

B. LA VITAMINE B12

Indications :

par voie parentérale intramusculaire :
Déficits prouvés en vitamine B12 dus à un défaut d'absorption : maladie de Biermer, gastrectomie totale, résection de l'iléon terminal, maladie d'Imerslund .

par voie orale :
Anémie par carence d'apport alimentaire en vitamine B12 chez les végétaliens stricts depuis plus de 4 ans .

Posologies :

Cyanocobalamine :

Par voie parentérale intramusculaire :
Traitement d'attaque : une ampoule de 1000µg (soit 1mg) en IM par jour ou 3 fois par semaine soit 10 mg au total.
Traitement d'entretien : une ampoule de 1000µg en IM par mois.

Par voie orale :
Verser le contenu de l'ampoule dans un verre d'eau.
Traitement d'attaque : 1 ampoule de 1000µg par jour pendant 15 jours à 1 mois.
Traitement d'entretien : 1 ampoule de 1000µg tous les 10 jours.

Hydroxocobalamine :

Par *voie parentérale intramusculaire :*
Ne pas injecter par voie intraveineuse.

Traitement d'attaque : 1 mg (une ampoule) par jour ou trois fois par semaine en IM, soit 10 mg (10 ampoules) au total.
Traitement d'entretien : 1 mg (1 ampoule) en IM par mois.

Effets indésirables :

Réactions allergiques : prurit, urticaire, eczéma, érythème, oedème pouvant être sévère : choc anaphylactique, nécrose cutanée ou oedème de Quincke.
Risque d'acné.
Possibilité de douleur au point d'injection.
Coloration rouge des urines (correspondant à l'élimination urinaire de la vitamine B12).

Les spécialités à base de vitamine B12 sont listées dans le tableau ci-dessous :

MEDICAMENTS A BASE DE VITAMINE B12
utilisés dans les anémies mégaloblastiques

DCI	Noms de spécialités	Formes galéniques
cyanocobalamine (voie orale)	VitamineB12 Gerda	comprimé à 250 microgrammes
	VitamineB12 Gerda	ampoule à 1000 microgrammes/4ml
	Vitamine B12 Delagrange	ampoule à 1000 microgrammes/2ml
	Vitamine B12 Bayer	comprimé à 1mg
cyanocobalamine (voie parentérale)	Vitamine B12 Aguettant	ampoule à 100 microgrammes/2ml (forme également buvable)
	Vitamine B12 Delagrange	ampoule à 1000 microgrammes/2ml (forme également buvable)
	Vitamine B12 Gerda	ampoule à 1000 microgrammes/4ml (forme également buvable)
	Vitamine B12 Lavoisier	ampoule à 1000 microgrammes/ml
cobamamide (voie orale)	Cobanzyme	gélule à 1 mg
hydroxocobalamine (voie parentérale)	Dodécavit	ampoule à 500 microgrammes/ml

C. LES AGENTS STIMULANTS L'ERYTHROPOIESE : **A.S.E.**

L'ASE est une alternative validée de la transfusion dans la prise en charge de l'anémie. Son administration dépend de plusieurs facteurs :

- la concentration initiale en hémoglobine
- le type de cancer
- l'âge
- le traitement (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie)
- le terrain (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire) et le pronostic du patient

Trois molécules possèdent actuellement en France une autorisation de mise sur le marché (AMM) en cancérologie : **l'époétine alfa, l'époétine bêta et la darbépoétine.**

a) Epoétine α :

EPREX® 1000,2000,3000,4000,5000,6000,7000,8000,9000,10000,40000 UI époétine alfa , solution injectable .

Conditions de prescription :
Liste I.
Prescription initiale hospitalière annuelle , réservée aux médecins spécialistes en Oncologie médicale, hématologie, en soins palliatifs et médecins spécialistes ayant une compétence en cancérologie dans leur spécialité d'origine.
Médicament d'exception.
Conditions de conservation :
EPREX® doit être utilisé en respectant les conditions de conservation du produit entre 2° et 8° C, dans son emballage d'origine, sans le congeler et à l'abri de la lumière. La chaîne du froid doit être strictement respectée jusqu'à l'utilisation du produit.

Indications :
Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'anémie et dans la réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie préexistante au début de la chimiothérapie).

Ce médicament peut être utilisé pour augmenter les dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées. L'utilisation dans cette indication doit tenir compte du risque accru d'accidents thromboemboliques. Le traitement est indiqué chez les malades présentant une anémie modérée (Hb = 10-13 g/dl) et sans carence martiale, s'il n'existe pas ou peu de méthodes d'épargne du sang lorsqu'une intervention chirurgicale programmée importante nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes).

Posologies :

Patients cancéreux adultes recevant une chimiothérapie :
La voie sous-cutanée doit être la voie utilisée. Epoétine alfa doit être administrée à des patients ayant une anémie modérée. Le taux d'hémoglobine à atteindre est d'environ 12 g/dl.
Epoétine alfa doit continuer a être administré pendant un mois après la fin de la chimiothérapie.

La dose initiale est de **150 UI/kg** administrée par **voie sous-cutanée 3 fois par semaine**.
Alternativement, EPREX® peut être administré par voie sous-cutanée à la dose initiale de **450 UI/kg 1 fois par semaine**.
Si l'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl, ou si les réticulocytes ont augmenté d'au moins 40000/µl par rapport aux valeurs initiales après 4 semaines de traitement, la dose doit rester à 150 UI/kg 3 fois par semaine ou 450 UI/kg 1 fois par semaine.
Si l'augmentation de l'hémoglobine est inférieure à 1 g/dl et si les réticulocytes ont augmenté de moins de 40000/µl par rapport aux valeurs initiales, augmenter la dose à 300 UI/kg 3 fois par semaine.
Si après 4 semaines supplémentaires de traitement à 300 UI/kg 3 fois par semaine, l'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl ou les réticulocytes ont augmenté d'au moins 40000/µl, la dose de 300 UI/kg 3 fois par semaine doit être maintenue.
Cependant si l'hémoglobine a augmenté de moins de 1 g/dl et les réticulocytes ont augmenté de moins de 40000/µl par rapport aux valeurs initiales, la réponse est improbable et le traitement doit être arrêté.

Adaptation des doses :

Une augmentation de l'hémoglobine de plus de 2 g/dl par mois ou un taux d'hémoglobine supérieur à 13 g/dl doivent être impérativement évités.
Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl par mois ou s'il est proche de 12 g/dl, réduire la dose d'époétine alfa d'environ 25%-50% selon le niveau d'augmentation du taux d'hémoglobine.

Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl, interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux s'abaisse au-dessous de 12 g/dl et reprendre le traitement par époétine alfa à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Effets indésirables :

Patients cancéreux adultes anémiques traités par chimiothérapie :

Des rashs cutanés non spécifiques ont été décrits lors de l'utilisation d'époétine alfa.

Des symptômes grippaux tels que céphalées, douleurs articulaires, sensation de faiblesse, vertige et asthénie peuvent survenir, en particulier en début de traitement.

Une hypertension peut survenir chez les patients traités par époétine alfa. De ce fait, le taux d'hémoglobine et la tension artérielle doivent être suivis de près.

Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (ischémie myocardique, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires, thrombose veineuse profonde, thrombose artérielle, embolie pulmonaire, anévrismes, thrombose rétinienne) a été observée chez des patients traités par une érythropoïétine.

b) Epoétine β :

NEORECORMON® 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 10000, 20000,30000 UI
Epoétine beta, solution injectable en seringue préremplie.

Conditions de prescription :
Liste I.
Prescription initiale hospitalière annuelle , réservée aux médecins spécialistes en Oncologie médicale, hématologie, en soins palliatifs et médecins spécialistes ayant une compétence en cancérologie dans leur spécialité d'origine.
Médicament d'exception.

Conditions de conservation :
Durée de conservation : 2 ans.
Température de conservation : entre +2 et +8°C (réfrigérateur).
Possibilité de conserver le produit hors du réfrigérateur à température ambiante ne dépassant pas +25°C durant une période unique pouvant aller jusqu'à trois jours.
A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Indications :

Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs solides traités par chimiothérapie et dans le traitement de l'anémie symptomatique des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique, qui ont un déficit relatif en érythropoïétine et sont sous thérapie anti-tumorale. Le déficit est défini par un taux d'érythropoïétine anormalement bas par rapport au degré de l'anémie.

Le traitement ne doit être administré qu'à des malades présentant une anémie modérée (Hb : 10 g/dl et sans carence martiale), s'il n'existe pas ou peu de méthodes de récupération du sang lorsqu'une intervention chirurgicale programmée importante nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes).

Posologies :

Traitement de patients ayant une tumeur solide :

La solution reconstituée est administrée par voie sous-cutanée, la posologie hebdomadaire peut être fractionnée en 3 à 7 injections.
NeoRecormon® est indiqué si l'hémoglobine est < = 13 g/dl au début de la chimiothérapie. La dose initiale recommandée est de **450 UI/kg et par semaine**.
Si, après 4 semaines, le malade ne présente pas de réponse satisfaisante en terme de taux d'hémoglobine, alors la dose doit être doublée. Le traitement doit être poursuivi pendant 3 semaines après arrêt de la chimiothérapie.

Si le taux d'hémoglobine chute de plus d'1 g/dl au cours du premier cycle de chimiothérapie malgré l'administration concomitante de NeoRecormon®, la poursuite du traitement peut ne pas être efficace.
L'augmentation de l'hémoglobine de plus de 2 g/dl par mois ou au-delà d'une valeur de 14 g/dl doit être évitée.
Si l'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl par mois, la dose de NeoRecormon® doit d'abord être réduite de moitié.
Si la valeur de l'hémoglobine dépasse 14 g/dl, le traitement par NeoRecormon® doit être interrompu jusqu'à ce qu'une valeur < = 12 g/dl soit atteinte. L'administration est ensuite reprise à une dose correspondant à la moitié de la dose hebdomadaire précédente.

Traitement des patients ayant un myélome multiple, un lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou une leucémie lymphoïde chronique :

Les patients atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien ou de leucémie lymphoïde chronique devraient avoir une insuffisance en érythropoïétine relative. Le déficit est défini par un taux d'érythropoïétine anormalement bas par rapport au degré de l'anémie :

taux d'érythropoïétine sanguin < = 100 mU/ml et avec un taux d'hémoglobine compris entre 9 et 10 g/dl
taux d'érythropoïétine sanguin < = 180 mU/ml et avec un taux d'hémoglobine > 8 ou < = 9g/dl
taux d'érythropoïétine sanguin < = 300 mU/ml et avec un taux d'hémoglobine < = 8 g/dl

Les taux ci-dessus doivent être dosés au moins 7 jours après la dernière transfusion sanguine et après le dernier cycle de chimiothérapie.

La solution reconstituée est administrée par voie sous-cutanée ; la dose hebdomadaire peut être administrée en une seule injection par semaine ou répartie en 3 à 7 injections par semaine.
La **dose initiale** recommandée est de **450 UI/kg de poids corporel et par semaine**.
Si après 4 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dll, la dose en cours doit être poursuivie.
Si le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl, une augmentation de la dose à 900 UI/kg, répartie en 2 à 7 injections par semaine, peut être envisagée.
Si après 8 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl, une réponse est peu probable et le traitement doit être interrompu.
Le traitement doit être poursuivi 4 semaines après la fin de la chimiothérapie.

La dose maximum ne doit pas dépasser 900 UI/kg de poids corporel et par semaine. Si l'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl en 4 semaines, la dose de NeoRecormon® doit être réduite de moitié.

Si la valeur de l'hémoglobine dépasse 14 g/dl, le traitement par NeoRecormon® doit être interrompu jusqu'à ce qu'une valeur < = 13 g/dl soit atteinte ; l'administration est ensuite reprise à une dose correspondant à la moitié de la dose hebdomadaire précédente.
Le traitement ne peut être repris que si le déficit en érythropoïétine est la cause la plus probable de l'anémie.

Effets indésirables :

Patients ayant une tumeur solide, un myélome multiple, un lymphome non-Hodgkinien ou une leucémie :
Dans certains cas, une augmentation de la pression artérielle peut être observée et contrôlée par un traitement. Une surveillance régulière de la tension est donc recommandée, tout particulièrement au début du traitement. Des céphalées peuvent également survenir occasionnellement.

Patients ayant une tumeur solide, un myélome multiple, un lymphome non-Hodgkinien ou une leucémie lymphoïde chronique :

Chez certains patients, on observe une diminution des paramètres reflétant le statut martial. Par conséquent, une supplémentation en fer ferreux de 200 à 300 mg/jour per os est recommandée lorsque la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/L ou la saturation en transferrine inférieure à 20%. Chez les patients à myélome multiple, lymphome non-Hodgkinien ou leucémie lymphoïde chronique, avec une saturation en transferrine inférieure à 25%, une administration intraveineuse de 100 mg de fer ferrique par semaine a aussi étéadministrée.
Chez ces patients, le bénéfice potentiel du traitement par NeoRecormon® doit donc être évalué au regard des risques potentiels.

c) La darbépoétine :

ARANESP 10,15,20,30,40,50,60,80,100,130,150,300,500 µg, darbepoétine
Solution injectable, seringue ou stylo préremplis.

Conditions de prescription :
Liste I.
Prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux médecins spécialistes en Oncologie médicale, hématologie, en soins palliatifs et médecins spécialistes ayant une compétence en cancérologie dans leur spécialité d'origine.
Aranesp® est disponible en officine de ville depuis Mai 2005 avec le statut de médicament d'exception.

Conditions de conservation :
A conserver entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).
Ne pas congeler.
Conserver le produit dans son emballage extérieur pour le protéger de la lumière.
Aranesp® peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C).

Indications :

Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'anémie chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

Posologies :
Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux :

Aranesp® doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (taux d'hémoglobine < = 10 g/dl) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl.
Le maintien, d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après :
La **dose initiale** recommandée est de **500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel)**, administrée **une fois toutes les trois semaines**, ou de **2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine**.
Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par Aranesp® doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate d'Aranesp® est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé. Les patients doivent être étroitement surveillés.
Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl, la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par Aranesp® devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl. Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl ou moins.
Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

Effets indésirables :

Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoétine alfa.

Patients cancéreux

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash cutané, érythème et urticaire.
Affections vasculaires : événements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration : oedème, douleur au point d'injection

Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique. En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Aranesp® doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante.

d) Conclusions du SOR 2007 concernant les A.S.E.

Pour l'indication de l'Agent Stimulant l'érythropoïèse dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie

En termes d'augmentation du taux d'hémoglobine, de diminution du nombre de patients transfusés et d'amélioration de la qualité de vie, il a été rapporté un bénéfice à administrer l'ASE chez les patients adultes anémiques atteints de cancer et sous chimiothérapie. Cette analyse semble valide quels que soient les types de tumeur (solide ou hématologique) ou de chimiothérapie (avec ou sans sels de platine) considérés.
Cependant, l'administration de l'ASE entraîne une augmentation des événements indésirables graves (événements thromboemboliques), notamment si le taux d'hémoglobine atteint ou dépasse 13 g/dl.

- Recommandations

Indication de l'ASE dans le traitement curatif de l'anémie chez l'adulte en cancérologie :

Standards

Chez les patients sous chimiothérapie avec un taux d'hémoglobine situé entre 8 et 10 g/dl, en cas de nécessité d'une correction rapide (moins de 3 semaines), il faut commencer par une compensation par transfusion.
Dans le cas contraire, un traitement par ASE doit être envisagé en tenant compte des facteurs de risque thromboemboliques.
Si un traitement par ASE est instauré, le taux d'hémoglobine ne doit pas dépasser la valeur de 12 g/dl.

Options

Chez les patients sous chimiothérapie avec un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl, il est possible de recourir d'emblée à l'ASE ou bien d'attendre la chute de ce taux en dessous de 10 g/dl.
En l'absence de chimiothérapie concomitante avec un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl, il est recommandé de ne pas instaurer un traitement par ASE.

Indication de l'ASE dans la prévention de l'anémie chez l'adulte en cancérologie :

Standards

Le traitement par ASE ne doit pas être prescrit si le taux d'hémoglobine est > 12 g/dl.
Il doit être interrompu provisoirement si le taux d'hémoglobine est > 12 g/dl et peut être repris ultérieurement si besoin.

Options

Les données analysées dans le SOR 2007 n'ont pas permis d'établir une option quant au bon usage de l'ASE dans la prévention de l'anémie en cancérologie.

e) Conclusion générale :

L'érythropoïétine peut corriger l'anémie des cancers et des hémopathies malignes, qu'ils soient traités ou non par chimiothérapie, avec disparition ou diminution significative des besoins transfusionnels érythrocytaires. Il est recommandé de l'utiliser lorsque le risque d'anémie sévère est élevé et la probabilité de réponse à l'EPO est forte.
Le risque de survenue d'une anémie sévère sous chimiothérapie est d'autant plus important que le patient est déjà anémique, lymphopénique et porteur d'une altération de l'état général.
La réponse au traitement est d'autant plus probable que la concentration d'Epo sérique est basse, le patient est porteur d'un myélome ou qu'il reçoit un traitement par cisplatine.
Le délai minimal d'obtention d'un début de réponse est de l'ordre de 2 à 3 semaines ; il est prolongé en cas de syndrome inflammatoire. L'altération de la qualité de vie liée à l'anémie étant précoce, contrairement à l'attitude transfusionnelle classique, laquelle est le plus souvent prudente et tardive, il est souhaitable d'instaurer un traitement par Epo, lorsqu'il est décidé, dès les premiers stades de l'anémie.

D. TRAITEMENTS ASSOCIES

- Recommandations SOR 2007

Indication du Fer en association avec l'ASE

Le régime « fer + ASE » entraîne une réduction des besoins transfusionnels et une amélioration de la qualité de vie. L'impact de la supplémentation martiale sur la survie n'est toujours pas démontré. L'administration concomitante du fer et de l'ASE n'entraîne pas une augmentation des événements indésirables graves. La supplémentation martiale doit être administrée par voie intraveineuse.

Le protocole d'administration est le suivant [HEDENUS2007] :

- à j0 : EPO bêta en injection sous-cutanée, 16 doses de 30 000 UI, 1 fois par semaine
- à j0 : Fer-saccharose en injection intraveineuse de 100 mg, 1 fois par semaine jusqu'à la 6e semaine puis une fois toutes les deux semaines, de la semaine 8 à la semaine 14. Si la ferritine dépasse 1000 mg/L, l'administration du fer-saccharose doit être suspendue jusqu'à une valeur de ferritine inférieure à 500 mg/L.

Standards

Une évaluation biologique du statut en fer des patients doit être effectuée.
Si une supplémentation en fer est recommandée, celle-ci doit être administrée par voie intraveineuse.

Options

Chez les patients ne présentant pas de carence martiale et soumis à une chimiothérapie, une supplémentation par fer intraveineux peut être envisagée tout en veillant à ne pas entraîner une surcharge martiale

E. LA TRANSFUSION DE CONCENTRES DE GLOBULES ROUGES (CGR) selon les SOR 2007

a) Indications

Elles reposent sur quelques critères généraux :

- Anémie isolée ou associée à un déficit volémique (hémorragie aiguë).
- La cause, la rapidité et le mode d'installation de l'anémie.
- Prise en compte de la sévérité de l'anémie jugée sur les valeurs du taux d'hémoglobine (7 g/dL) pour les sujets sans antécédents mais à moduler selon la tolérance cardio-neurologique, la possibilité d'un traitement étiologique et le rapport risque/efficacité de la transfusion.
- Les alternatives possibles à la transfusion sanguine en tenant compte des risques thérapeutiques

La détermination isolée du taux d'hémoglobine ne permet pas de poser l'indication d'une transfusion de globules rouges.

En cas d'anémie aiguë

L'anémie aiguë recouvre essentiellement les anémies par hémorragies. La nécessité de transfuser des globules rouges repose sur le besoin d'augmenter le transport artériel de l'oxygène aux tissus la tolérance à l'anémie aiguë est fonction des possibilités d'augmentation du débit cardiaque, ce qui explique d'une part que la correction de l'hypovolémie est la

première urgence, d'autre part que le seuil transfusionnel soit plus élevé chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque. L'augmentation de la VO2 (fièvre, agitation…) réduit la tolérance à l'anémie.

Seuil transfusionnel

La notion de seuil transfusionnel est critiquée, car la transfusion est une décision complexe, dans laquelle intervient notamment, outre la concentration en hémoglobine, la réserve cardiaque, l'estimation de la vitesse du saignement, la tolérance clinique. Toutefois, la notion selon laquelle il n'existe pratiquement pas de situation nécessitant une concentration supérieure à 10 g/dl n'est pas remise en cause.

En résumé, avec toutes les réserves que la notion de seuil impose, les seuils suivants sont retenus :

- 7 g/dl chez les personnes sans antécédents particuliers
- 8-9 g/dl chez les personnes ayant des antécédents cardio-vasculaires
- 10 g/dl chez les personnes ne tolérant pas cliniquement les concentrations inférieures ou atteintes d'insuffisance coronaire aiguë ou d'insuffisance cardiaque avérée

En définitif, les indications en cas d'anémie aiguë sont :

- Etat de choc malgré la correction de l'hypovolémie,
- Persistance, malgré la correction de l'hypovolémie, des symptômes de mauvaise tolérance associés à une chute de la concentration d'hémoglobine.

En cas d'anémie chronique

La durée d'évolution de l'anémie, permettant de la définir comme « chronique », n'est pas établie.

Indications en cas d'anémie chronique

C'est la correction des symptômes associés à une diminution du taux d'hémoglobine :
Les symptômes d'anémie chronique sont : asthénie, irritabilité, palpitations, dyspnée d'effort, céphalées et vertiges. Le caractère subjectif et non spécifique explique probablement l'absence de corrélation avec la concentration en hémoglobine. La tolérance clinique est très variable d'un individu à l'autre et varie selon son activité physique.

Une transfusion n'est indiquée qu'en l'absence de traitement étiologique disponible (traitement d'une carence en fer, folates, vitamine B12, arrêt d'un médicament hématotoxique lorsque c'est possible, traitement d'une maladie inflammatoire), ou lorsque la sévérité de l'anémie ne permet pas d'attendre la réponse à ce traitement étiologique.

Au cours d'une anémie chronique, l'indication d'une transfusion de CGR doit être discutée en fonction :

- de sa sévérité, jugée sur l'hémoglobinémie et la tolérance clinique, en tenant compte des mécanismes compensateurs du patient (adaptabilité du débit cardiaque en particulier)
- de sa cause et de son mode d'installation

- du rapport bénéfice/risques de la transfusion pour le patient

Seuil transfusionnel

- [Hb] = 10 g/dl : les indications sont rares et restreintes aux patients atteints de pathologie cardio-pulmonaire manifestant des signes d'intolérance.
- [Hb] = 8 g/dl : les indications sont restreintes aux patients devant être actifs et limités dans leur activité, ainsi qu'aux personnes ayant des antécédents cardio-vasculaires.
- [Hb] = 6 g/dl : la transfusion est généralement indiquée, sauf en cas de bonne tolérance (anémie de Biermer, anémies ferriprives, certaines anémies hémolytiques chroniques, anémie de l'insuffisance rénale chronique).

Les indications des transfusions en fonction de l'âge et du terrain sont mal définies. Chez le sujet âgé, la concentration en hémoglobine doit être interprétée en fonction de l'état d'hydratation et d'une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle. En cas de trouble de l'hydratation, celui-ci mérite d'être corrigé au préalable, ce qui permet de mieux apprécier la concentration en hémoglobine.

Volume à transfuser

Chez les personnes âgées ou insuffisantes cardiaques, la transfusion se fait sur la base d'un seul CGR à la fois.

Vitesse de correction

Elle doit être lente pendant les 15 premières minutes (≤ 5 mL.min-1), puis peut être augmentée (jusqu'à 10 mL.min-1) en l'absence de signes cliniques d'intolérance. En cas de surcharge volémique, notamment chez l'insuffisant cardiaque, elle reste lente durant toute la transfusion (≤ 5 mL.min-1) ; la position demi-assise et l'emploi de diurétiques peuvent alors être indiqués.

Au cours des hémopathies malignes aiguës, chroniques et en oncologie chez l'adulte

Indications

Elles doivent tenir compte de la cinétique de l'aplasie induite par la chimiothérapie et de la date attendue de la sortie d'aplasie. Le maintien de la concentration en hémoglobine supérieure au seuil fixé est d'autant plus à respecter que la date prévisible de la sortie d'aplasie est plus éloignée.
Chez les patients en fin de vie, aucune étude n'est disponible concernant les indications des CGR. Il est important d'étudier au cas par cas le retentissement objectif, mais aussi subjectif de l'anémie et le mieux-être réellement apporté par les transfusions, afin d'éviter une prescription systématique fondée sur la seule concentration en hémoglobine. Ce bénéfice doit être réévalué après chaque transfusion et comparé aux éventuels effets indésirables et aux simples contraintes (importance des réactions transfusionnelles chez les malades poly-immunisés, déplacements imposés pour la réaliser, etc.).

Seuil transfusionnel

Seuil recommandé : [Hb] = 8 g /dl, lorsque la correction spontanée de l'anémie n'est pas prévisible à court terme.
Il peut toutefois être plus élevé, de l'ordre de 9-10 g/dl, dans les circonstances qui augmentent la consommation d'oxygène (infections sévères, bronchospasmes, dyspnée au cours de cancer bronchique ou de métastases pulmonaires symptomatiques, complications cardiaques réduisant la réserve fonctionnelle cardiaque : ischémie myocardique et fibrillation auriculaire).

Dans toutes les autres situations, l'anémie chronique est une complication habituelle et multifactorielle, surtout en phase avancée ou après des chimiothérapies intensives. Elle peut être temporaire et ne pas nécessiter de transfusion systématique, notamment chez les patients jeunes. Elle peut persister et s'aggraver du fait de l'évolution de la maladie et de la toxicité des traitements employés.

b) La transfusion en oncologie

Il est intéressant de constater, que l'anémie rencontrée lors d'hémopathies malignes entraîne un besoin transfusionnel plus élevé que l'anémie provoquée par une tumeur solide car lors d'hémopathies malignes le cancer envahit directement la moelle osseuse.

Les besoins transfusionnels (en %) sont donc variables selon la localisation tumorale :

A titre d'exemple :

78% → leucémies
44% → cancer de la prostate
43,5% → lymphomes
34% → cancers du poumon
16% → tumeurs gynécologiques
2% → tumeurs cérébrales

3. LES THERAPEUTIQUES ANTI-ANEMIQUES NON MENTIONNES DANS LES SOR 2007

A. L'ACIDE FOLIQUE ET L'ACIDE FOLINIQUE

a) L'acide folique

L'acide folique (vitamine B9) est commercialisé sous forme de comprimés à 5 mg **SPECIAFOLDINE®.**

SPECIAFOLDINE® 5 mg, acide folique, comprimé
Boite de 20.

Indications :
Anémies macrocytaires par carence en acide folique.
Troubles chroniques de l'absorption intestinale quelle que soit leur origine.
Carences d'apport : malnutrition, éthylisme.

Posologies :
Les posologies journalières sont comprises entre 5 et 15 mg, soit 1 à 3 comprimés par jour.

Effets indésirables :
Très rares cas de réactions allergiques cutanées.
Possibilité de troubles gastro-intestinaux.
Des réactions anaphylactiques telles que : urticaires, angioedème ont été rapportées dans de très rares cas.

b) L'acide folinique

L'acide folinique est commercialisé sous forme de folinate de calcium. L'acide folinique ou leucovorine est le métabolite actif de l'acide folique.

Les médicaments à base d'acide folinique sont les suivants :

Formes orales	Folinoral	gélule à 5 et 25 mg
	Lederfoline	comprimé à 5, 15 et 25 mg
	Osfolate	gélule à 5 mg
Formes parentérales	Elvorine	flacon à 25,50,100 et 175 mg
	Folinate de calcium Aguettant	flacon de solution à 5mg/2ml et de poudre à 50,100,200 et 350 mg
	Folinate de calcium Dakota	flacon de solution à 5mg/2ml et de poudre à 50,100,200 et 350 mg
	Levofolinate de calcium Dakota	solution à 10mg/ml et 25mg/2,5 ml et poudre à 25,50,100 et 175 mg

Indications et posologies:
Voie orale : dans la prévention et le traitement des carences en folates, à la dose de 5 à 15 mg /j.
Voie parentérale IM ou IV: dans la prévention et le traitement des carences en folates, à la dose de 5mg/j.

Surveillance du traitement : la réponse précoce au traitement peut être évaluée par l'augmentation de réticulocytes qui est maximale vers le $10^{ème}$ jour. L'hémoglobine se normalise après 1 ou 2 mois de traitement.

c) Stratégie de traitement de l'anémie mégaloblastique

* L'acide folique est le médicament de choix (par rapport à l'acide folinique) du traitement des carences en folates d'origines carentielles, lorsque le mode d'administration par voie orale est possible. Le traitement de la carence en folates par l'acide folinique par voie injectable ne se justifie qu'en cas de malabsorption importante et en cas de nutrition parentérale totale. Il n'y a aucune justification de traiter une anémie par carence d'apport par de l'acide folinique oral. L'acide folinique oral doit être réservé au traitement des carences induites par les médicaments inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (pyriméthamine, méthotréxate) car dans ce cas, l'acide folique ne peut plus être métabolisé en acide folinique.

Carence en folates		Carence mixte
voie orale possible*	voie orale impossible	
ACIDE FOLIQUE	ACIDE FOLINIQUE INJECTABLE	FOLATES ET VITAMINE B12

B. LA PREDNISONE ET LA PREDNISOLONE

CORTANCYL 1, 5, 20 mg, prednisone, comprimé
Boite de 30.

SOLUPRED 5, 20 mg, prednisolone, comprimé effervescent sécable
Boite de 30.

Indications :
Anémies hémolytiques auto-immunes.

Posologies :
Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
1,5 à 2 mg / kg jour puis doses dégressives.

Effets indésirables :

Tous ceux d'une corticothérapie massive : à ne décider qu'en milieu spécialisé.

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.
Désordres hydro-électrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.

Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.

Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones.

Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragie digestive, des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.

Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.

Troubles neuropsychiques : euphorie, insomnie, excitation.

C. LES BIOSIMILAIRES :

Apparus il y a une vingtaine d'années, les médicaments issus des biotechnologies ont révolutionné le traitement de nombreuses pathologies. Aujourd'hui, ces biomédicaments représentent 1 l% du marché mondial du médicament.

Les biosimilaires sont des versions nouvelles de biomédicaments déjà existant, similaires au biomédicament de référence aussi bien en termes de qualité, d'efficacité que de sécurité.
A l'échéance du brevet d'un biomédicament, une nouvelle version peut être développée. Elle est dite « biosimilaire » si elle est développée suivant les recommandations spécifiques de l'EMEA (autorités de santé européenne) concernant les médicaments biosimilaires.

Les biomédicaments sont constitués de molécules complexes de grande taille, appelées protéines recombinantes. Ils sont produits non pas par synthèse chimique mais par des organismes vivants (bactéries, levures ou cellules de mammifères). Ce processus nécessite un effort important en termes de développement et de production.

Un biomédicament n'est enregistré comme biosimilaire par les autorités de santé européennes (EMEA) que s'il répond à une conception réglementaire précise. Celle-ci établit des exigences strictes tout au long du développement du produit, du concept à la mise sur le marché. Le développement du biosimilaire est réalisé en comparatif à son médicament de référence.
Pour qu'un médicament soit considéré comme biosimilaire du produit biologique de référence, il doit présenter les mêmes caractéristiques que celui-ci sur les points suivants :

- principe actif ;
- forme pharmaceutique ;
- propriétés physicochimiques ;
- propriétés biologiques.

En outre, les essais cliniques doivent avoir prouvé son équivalence en termes d'efficacité thérapeutique et d'innocuité.
Sur un marché biopharmaceutique en pleine croissance, ces médicaments constituent un enjeu stratégique pour les laboratoires de génériques. En effet les biosimilaires vont permettre de générer d'importantes économies de santé en France comme en Europe.

Quelques exemples de spécialités « biosimilaires » d'Eprex®:

RETACRIT 1000,2000,3000,4000,5000,6000,8000,10000,20000,30000,40000 UI
Epoétine zeta, solution injectable en seringue préremplie.

BINOCRIT 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 8000,10000 UI
Epoétine alfa, solution injectable en seringue préremplie.

PARTIE IV :

Analyse de 161 dossiers de patients anémiés atteints d'un cancer dans le service d'oncologie médicale du CHR METZ-THIONVILLE, Hôpital Bon Secours de février à juin 2008.

IV. PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE DU PATIENT CANCEREUX DANS LE SERVICE D'ONCOLOGIE DE L'HOPITAL BON SECOURS : ETUDE DES DOSSIERS DE FEVRIER A JUIN 2008.

Profitant de mon stage de 5AHU au sein du service d'Oncologie de l'Hôpital Bon Secours à Metz, je me suis intéressée au suivi des patients pris en charge au sein du service dans le cadre de leur hospitalisation complète, en hôpital de jour ou en ambulatoire (consultation), et présentant les signes biologiques d'une anémie. Ce sujet a été accepté par le Dr Sabine Walter, chef du service d'oncologie. Le travail a été mené sur la période de février à juin 2008, en collaboration avec les médecins du service (Dr Platini, Dr Long, Dr Eid) et le pharmacien encadrant mon stage (Dr Noirez).

IV.1. OBJECTIFS

L'étude des dossiers fut réalisée dans le but d'analyser la prise en charge du patient anémié atteint d'un cancer en milieu hospitalier. Elle a ainsi pour objectifs d'observer d'une part, comment l'anémie est traitée en cancérologie (si elle est traitée) chez les patients atteints de cancers en tenant compte du taux d'hémoglobine, de la pathologie cancéreuse, du traitement anticancéreux, de la tolérance de l'anémie et d'autre part, de voir comment les standards de prise en charge sont appliqués.

IV.2. MATERIEL

Les dossiers des patients comportant les comptes-rendus d'hospitalisation ou de consultation, le suivi des traitements de chimiothérapie, de radiothérapie, les bilans biologiques et hématologiques, les résultats d'examens, d'imagerie, etc. ont constitué la source des informations à recueillir. Une fiche de recueil des données a été élaborée (cf annexe 1). Elle permettait de relever les données suivantes : sexe, âge, type de cancer, taux d'hémoglobine, dosages biologiques (fer, ferritine, transferrine, folates), chimiothérapie(s), traitement(s) antianémique(s). Elle a été validée par les médecins oncologues et le pharmacien.

IV.3. METHODE

L'analyse des dossiers patients était effectuée tous les jours. Une partie des dossiers provenait de patients hospitalisés dans le service et l'autre partie de patients venus en consultation et /ou en hospitalisation de jour (patients ne venant qu'une journée recevoir leur chimiothérapie et retournant chez eux le soir). Pour les patients venus en consultation ou en hospitalisation de jour, le médecin oncologue chargé de la consultation me transmettait la liste des patients anémiés afin d'étudier leur dossier. Pour ce qui est des patients hospitalisés dans le service, le relevé était effectué directement par mes soins.

IV.4. REFERENTIEL RETENU POUR L'INTERPRETATION DES DONNEES RECUEILLIES

Les données retenues pour élaborer le référentiel d'interprétation des informations recueillies lors de l'analyse des dossiers des patients sont issues principalement d'un ouvrage des SOR (Standards, Options et recommandations) consacré aux indications des ASE dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie.

A.STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS (SOR)

a) Méthodologie

Le programme « **Standards, Options et Recommandations »** (SOR) en cancérologie a été initié par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) en 1993. II s'agit d'un travail coopératif national des Centres régionaux de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) avec la participation active d'experts des secteurs publics et privés et de sociétés savantes. L'objectif du programme SOR dans différentes thématiques est de fournir aux praticiens prenant en charge des patients atteints de cancers des outils d'aide à la décision.

La méthodologie d'élaboration des SOR repose sur une revue de la littérature scientifique et une analyse critique des données disponibles par un groupe de travail pluridisciplinaire, composé d'experts exerçant dans différentes structures de prise en charge des patients atteints de cancers. Cette méthode combine le niveau de preuve scientifique et l'accord d'experts, et conduit à des recommandations. La validation des recommandations est assurée par des experts indépendants, extérieurs au groupe de travail. [4]

Les SOR ne se substituent pas au jugement clinique des médecins. Après relecture et validation, le travail est publié et diffusé par différents canaux dont internet. Une veille documentaire est assurée de façon à prendre en compte les nouvelles données scientifiques et les nouveaux consensus d'experts.

b) Définitions

Un **Standard** correspond à une attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts.

Les **Options** correspondent à plusieurs attitudes cliniques reconnues comme appropriées par les experts. Une Option peut avoir la préférence des experts.

Les **Recommandations** ont pour but, lorsqu'il existe plusieurs options, de hiérarchiser ces options en fonction du niveau de preuve. Les recommandations permettent également aux experts d'exprimer des jugements et des choix notamment des situations d'exception et indications spécifiques ainsi que l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques.

Le niveau de preuve est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats. Il permet de hiérarchiser les recommandations formulées en fonction de la pertinence des sources d'informations.

Quatre niveaux de preuve sont classiquement retenus : A, B, C, D.

Le niveau A se réfère à des méta-analyses « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.

Le niveau B s'appuie sur des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.

Le niveau C fait appel à des études critiquables d'un point de vue méthodologique ou pour lesquelles les résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.

Le niveau D signe l'absence de données ou seulement des séries de cas.

Un niveau supplémentaire, l'accord d'experts, caractérise des situations où il n'existe pas de données pour la méthode concernée mais l'ensemble des experts est unanime.

B. DONNEES DES SOR RETENUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE EN CANCEROLOGIE

a) Taux d'hémoglobine

La définition de l'anémie est fonction du taux d'hémoglobine. Les fourchettes de valeurs diffèrent selon que l'on prend en référence l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ou l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

-d'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) : Hb < 110 g/L
- d'après l'EORTC: Hb < 120 g/L

La gravité de l'anémie est caractérisée par l'OMS en 4 grades du plus faible au plus élevé et correspondant chacun à un taux ou une fourchette de taux d'hémoglobine (en g/L).

Grades OMS de l'anémie

Grade	Intensité	Hg en g/L (OMS)
0	aucune	> 110
1	légère	95-100
2	modérée	80-94
3	grave	65-79
4	menace vitale	< 65

b) Localisation tumorale

L'anémie développée par les patients atteints de cancers est multifactorielle, et varie selon la localisation tumorale.
Avant même tout traitement, 60% des patients atteints de cancer ont une hémoglobinémie inférieure à 80 % du taux normal (soit < 88 g/L) et 18% des patients nécessitent au moins une transfusion. Dans les cancers bronchiques, ce taux peut atteindre 34%. [4]

Lors d'un traitement par chimiothérapie, 70 à 100 % de patients atteints de cancers bronchiques sont anémiés, dont 12-55% ont une anémie de grade 3-4 (<80g/L) et 30 à 50% sont transfusés.
En ce qui concerne les cancers du sein et du colon-rectum, 50 à 60% de patients sont anémiés, dont 5-10% ont une anémie de grade 3-4 (<80g/L) et 15 à 20% sont transfusés [21]

c) Indications de la transfusion, des ASE* et du Fer

(ASE : Epoétine alpha, béta et Darbépoétine)*

Tableau IV.0 : Indications de l'ASE dans les traitements préventifs de l'anémie chez l'adulte en cancérologie d'après les SOR 2007

Indications de l'ASE dans les ttt préventifs de l'anémie chez l'adulte en cancérologie			
Taux d'Hb	**Chimiothérapie**	**Radiothérapie**	**ttt recommandé par les SOR 2007**
< 8 g/dL		X	TRANSFUSION
	X		TRANSFUSION
8-10 g/dL	X		Si besoin d'une correction rapide TRANSFUSION
			Si pas besoin d'une correction rapide ASE avec Hb cible à 12 g/dL Tenir compte des facteurs de risques thromboemboliques
		X	TRANSFUSION
10-12 g/dL	X		ASE d'emblée et arrêt si Hb > 12 g/dL ou attendre la chute du taux d'Hb en dessous de 10 g/dL pas d'ASE
> 12 g/dL	X	X	pas d'ASE OU interrompre ASE si ttt en cours PAS DE TRAITEMENT

Tableau IV.0.1 : Indications de l'ASE dans les traitements préventifs de l'anémie chez l'adulte en cancérologie d'après l'ASCO.

Tx d'Hb	Chimiothérapie	RTH	Pas de ttt	tt recommandé par ASCO 2007
> 100 et <120 g/L	X			ASE selon circonstances cliniques (patients âgés, réduction des capacités cardiorespiratoires, maladie coronarienne altération de l'état général) Hb cible 120 g/L et arrêt si > 120 g/L
	X			ASE d'emblée si chimiothérapie très anémiante
> 120 g/L	X	X		pas d'ASE, pas de transfusion réduction de la dose d'ASE

L'ASE représente ainsi une alternative validée de la transfusion sanguine dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie. Son administration est à discuter en fonction de la concentration initiale en hémoglobine, du type de cancer, de l'âge, du traitement (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) et enfin du terrain du patient cancéreux.
Le traitement par ASE est dit efficace quand il permet une augmentation de 2g/dl (mini 1g/dl en 1 mois) du taux d'hémoglobine. Il permet de réduire les besoins transfusionnels.

Tableau IV.0.2 : Indications du fer en association avec l'ASE dans le traitement de l'anémie chez l'adulte en cancérologie

Indications du fer en association avec l'ASE dans le ttt de l'anémie chez l'adulte en cancérologie		
carence martiale prouvée (fer sérique diminué)	**chimiothérapie**	**traitement**
non	X	Fer IV possible mais : veiller à ne pas entraîner une surcharge martiale l'association *ASE + fer* vise à atteindre : CST > 20 % ferritine 200-500 microg/l

IV.5. TABLEAUX DE RECUEIL DES DONNEES PATIENTS :

Nous avons élaboré sous forme de tableaux des fiches de recueil complétées à partir des dossiers des patients dans le service d'Oncologie. Nous en avons fait l'analyse en fonction de différents points d'entrée que nous présentons dans le paragraphe suivant.

IV.6. ANALYSE DES TABLEAUX DE RECUEIL :

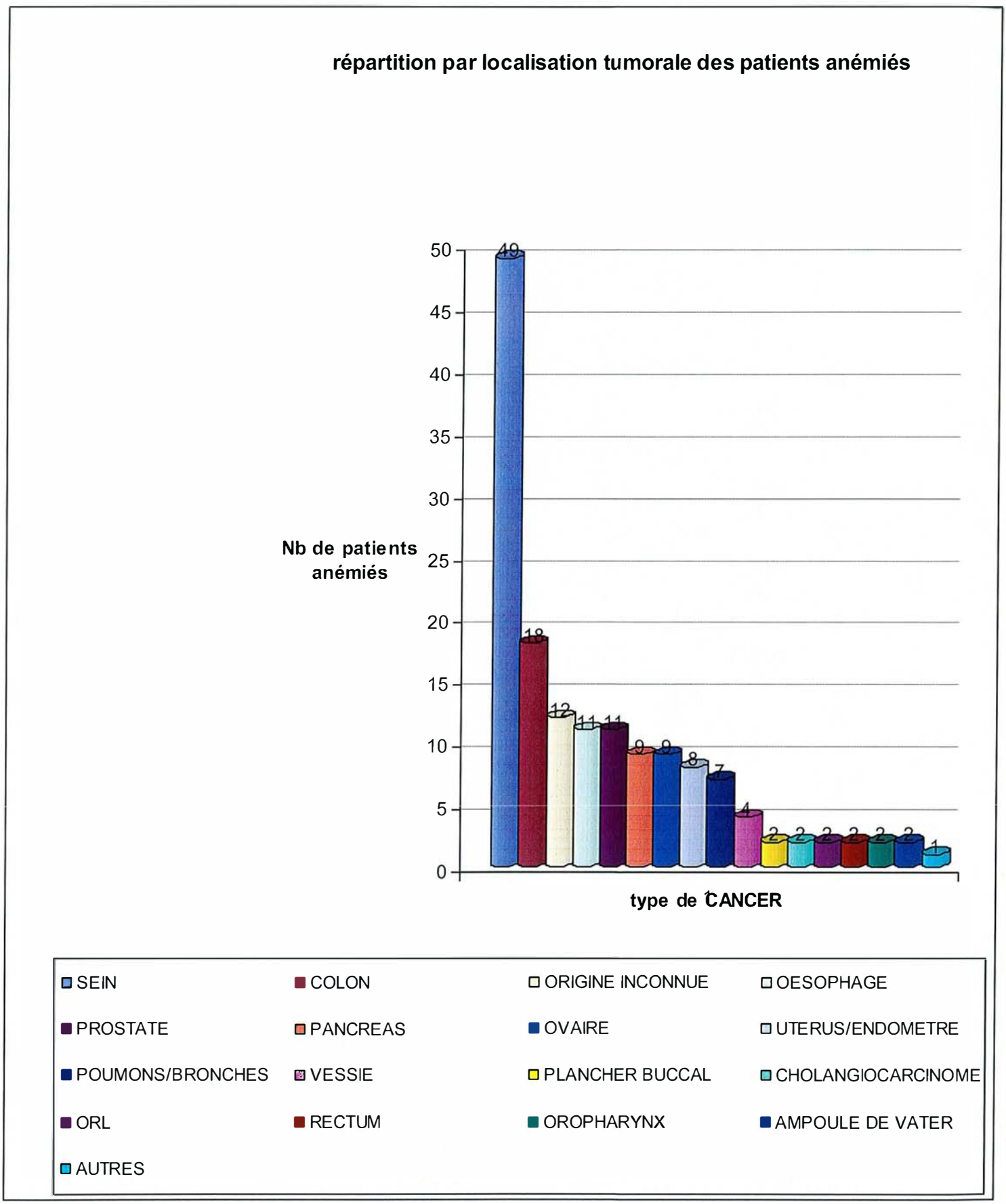
IV.6.1. Répartition du nombre de patients anémiés par localisation tumorale

Tableau IV.0.3 : Répartition des patients anémiés par localisation tumorale

Parmi le 161 dossiers de patients anémiés relevés sur la période de février de juin 2008, la répartition par localisation tumorale est reprise dans le tableau suivant :

	H	F	TOTAL
SEIN	0	49	**49**
COLON	10	8	**18**
ORIGINE INCONNUE	8	4	**12**
ŒSOPHAGE	8	3	**11**
PROSTATE	11	0	**11**
PANCREAS	7	2	**9**
OVAIRE	0	9	**9**
UTERUS/ENDOMETRE	0	8	**8**
POUMONS/BRONCHES	5	2	**7**
VESSIE	3	1	**4**
PLANCHER BUCCAL	1	1	**2**
CHOLANGIOCARCINOME	0	2	**2**
ORL	1	1	**2**
RECTUM	1	1	**2**
OROPHARYNX	2	0	**2**
AMPOULE DE VATER	2	0	**2**
PERITOINE	0	1	**1**
BIERMER	0	1	**1**
CAVUM	1	0	**1**
ETHMOIDE	1	0	**1**
VOILE DU PALAIS	1	0	**1**
ESTOMAC	1	0	**1**
TESTICULES	1	0	**1**
LANGUE	1	0	**1**
EPIGLOTTE	1	0	**1**
GERMINAL	1	0	**1**
REIN	0	1	**1**
TOTAL	**67**	**94**	**161**

Tableau IV.0.4. : Représentation graphique de la répartition des patients anémiés par localisation tumorale



Les dossiers des patients que nous avons analysés concernaient 94 femmes et 67 hommes (ration de 1,5).

Les localisations tumorales se regroupent de la façon suivante :

- cancers du sein : 30% des dossiers analysés soit la moitié des dossiers féminins

- cancers digestifs : 28 % des dossiers analysés dont 16 % de cancers digestifs divers et 12 % de cancers colo-rectaux soit environ 1/3 des dossiers masculins, et 8-9 % des dossiers féminins

- cancers gynécologiques féminins : 11 % des dossiers analysés soit 19% des dossiers féminins

- cancers ORL : 6 % des dossiers analysés soit 13 % des dossiers masculins et 2% des dossiers féminins

- cancers de la prostate : 6% des dossiers analysés soit 16 % des dossiers masculins

- cancers bronchiques : 4 % des dossiers analysés soit 7 % des dossiers masculins et 2 % des dossiers féminins

IV.6.2 Répartition du nombre de patients anémiés par fourchette de valeur d'hémoglobine

Les **tableaux IV.1 à IV.8**. suivants reprennent par fourchette de valeur d'hémoglobine, calquée sur le référentiel défini précédemment (SOR, ASCO 2007) la répartition des patients en fonction de leur localisation tumorale, de leur traitement de chimiothérapie, de leur traitement antianémique et de l'évolution des valeurs du taux d'Hb avant et après traitement. Ils intègrent par ailleurs la pertinence par rapport au référentiel défini et les commentaires quant aux traitements.

Tableau IV.1 : Répartition des patients ayant un tx d'Hb < 80 g/L en fonction de leur localisation tumorale, de leur chimiothérapie et de leur traitement antianémique

tx d'Hb	Sexe	Age	Cancer	ttt anticancéreux séquentiels	ttt anti anémique	tx Hb avant	tx Hb après	Autres données	Référentiel	Commentaires
<80g/L										
	F	64	sein	taxol	2 CGR	6,9	7,1	/	OUI	efficacité : 0,2g/dL
						7,1	9,4	/	OUI	efficacité : 2,3 g/dL
						7,4	10,3	/	OUI	efficacité : 2,9 g/dL
						8,3	11,2	/	OUI	efficacité : 2,9 g/dL
						8,9	7,8	/	OUI	inefficace
	F	70	sein	taxol	4 CGR	9,5	8,6	/	OUI	inefficace
	F	77	sein	caelyx	2 CGR	8	10,3	fer ↑	OUI	efficacité : 2,3 g/dL
	F	58	sein	xeloda, navelbine	2 CGR (venofer, aranesp)	6,7	9,7	fer N	OUI	efficacité : 2,4 g/dL
	H	81	prostate	taxotere	2 CGR	7	?	/	OUI	pas interprétable
	H	61	prostate	Taxotere	2 CGR	11	7,7	/	non	inefficace
						7,7	9,9		OUI	efficacité : 2 g/dL
	H	58	prostate	novantr., zoladex	2 CGR + 1 CGR Néorecormon	7,4	10,5	/	OUI	efficacité : 3,1 g/dL
	F	51	œsophage	FU, cbPt	2 CGR	7,7	10,7	fer ↓	OUI	efficacité : 3 g/dL
	H	46	œsophage	/	2 CGR	7,3	?	/	OUI	pas interprétable
	H	62	oropharynx	erbitux	2 CGR	7,3	9,3	/	OUI	efficacité : 2 g/dL
						9,3	11,4		OUI	efficacité : 2,1 g/dL
	H	62	oropharynx	/	2 CGR	7,9	10,5	/	OUI	efficacité : 2,6 g/dL
	F	54	ovaire	taxol, cbPt, caelyx	2 CGR	7,8	9,8	fer ↓	OUI	efficacité : 2 g/dL
	F	72	colon	FU, elvo,oxali	4 CGR	8	10	fer ↓	OUI	efficacité : 2 g/dL
	H	42	pancreas	gemzar, tarceva	2 CGR + vit B12	6,6	10,5	fer ↓	non	efficacité : 3,9 g/dL
	F	76	biermer	/	3 CGR+ Venofer	6,1	?	fer ↓ , ferritine N	OUI	pas interprétable

Tableau IV.2 : Répartition des patients ayant un taux d'Hb compris entre 80 et 100 g/dL en fonction de leur localisation tumorale, de leur chimiothérapie et de leur traitement antianémique

tx d'Hb	Sexe	Age	Cancer	ttt anticancéreux séquentiels	ttt anti anémique	tx Hb avant	tx Hb après	Autres données	Réf	Commentaires
80-100g/dL	F	70	sein	taxol	4 CGR	9,5	8,6	/	OUI	inefficace
	F	74	sein	taxol	2 CGR	8,6	10,6	fer N ou ↓	OUI	efficacité : 2 g/dL
	F	67	sein	txt / hercep.	aranesp	9,6	10	/	OUI	efficacité : 0,4 g/dL
	F	63	sein	txt / hercep.	/	9,7		/	non	Transfusion/ASE
	F	63	sein	FEC	/	10,9		/	non	Transfusion/ASE
	F	70	sein	/	/	10		/	non	Transfusion/ASE
	F	77	sein	caelyx	/	9,4		/	non	Transfusion/ASE
	F	53	sein	caelyx	/	9,9		/	non	Transfusion/ASE
	F	68	ovaire	txt / cbPt	2 CGR	8,8	11,9	ferritine↑,réticulo↑	OUI	efficacité : 3,1g/dL
	F	69	ovaire	gemzar	2 CGR	8,4	9,7	/	OUI	efficacité : 2 g/dL
	F	59	ovaire	endox./cbPt gemzar	aranesp	10	12,5	/	OUI	efficacité : 2,5g/dL
	F	77	ovaire	endox./cbPt	Neorec. venofer	10	10,8	/	OUI	efficacité : 0,8 g/dL
	F	57	colon	elvorine / oxaliPt FU /campto	venofer+ aranesp			/		
	F	72	colon	oxaliPt / elvorine 5FU	2 CGR	8,7	10,7	fer ↓	OUI	efficacité : 2 g/dL
	F	70	colon	FU / elvorine oxaliPt	/	9,8		fer ↓	non	Transfusion/ASE
	F	61	inconnu	/	/	10,5		fer ↓	OUI	
	F	62	inconnu	FOLFIRI	2 CGR	10,6	11,3		non	ASE
						9,6	11,9		OUI	efficacité : 2,3g/dL
	F	64	rein	torisel	2 CGR	8,6	11,6	fer ↓	OUI	efficacité : 3g/dL
	F	58	peritoine	cbPt / taxol	Neorecormon	8,7	9,3	ferrit↑,folates↓	OUI	efficacité : 0,6 g/dL
	F	60	endomètre	taxol / cbPt	aranesp	9,8	10,1	/	OUI	efficacité : 0,3 g/dL
	F	72	cholangio.	gemzar	/	9,9		fer ↓	non	Transfusion/ASE

Tableau IV.3 : Répartition des patients ayant un taux d'Hb compris entre 80 et 100 g/dL en fonction de leur localisation tumorale, de leur chimiothérapie et de leur traitement anti anémique

tx d'Hb	Sexe	Age	Cancer	ttt anticancéreux séquentiels	ttt anti anémique	tx Hb avant	tx Hb après	Autres données	Réf	Commentaires
80-100g/dL										
	H	75	colon	oxaliPt / elvo	2 CGR	8,6	11,8	/	OUI	efficacité : 3,2 g/dL
	H	51	colon	oxaliPt / elvorine FU	1 CGR *(2x2CGR)*	8,9	10	/	OUI	efficacité : 1,1 g/dL
	H	58	prostate	novantrone zoladex	1 CGR *(2CGR,Neor)*	9,6	10,5	/	OUI	efficacité : 0,9 g/dL
	H	68	prostate	navelbine	neorecormon	9,6	12,1	fer ↓	OUI	efficacité : 2,5 g/dL
	H	80	prostate	txt	/	12,1		/	OUI	
	H	70	poumons	gemzar	2 CGR	8,2	10,4	/	OUI	efficacité : 2,2 g/dL
	H	70	poumons	gemzar	neorecormon *(2CGR)*	10	8,2	/	OUI	inefficace
	H	77	poumons	/	2 CGR	8,3	10,9	/	OUI	efficacité : 2,6g/dL
	H	66	pancreas	gemzar	4 CGR	8,7	9,4	fer ↓	OUI	efficacité : 0,7 g/dL
	H	80	pancreas	gemzar	neorecormon	9,7	?	/	OUI	pas interprétable
	H	65	œsophage	cbPt / FU	2 CGR	9,1	9,9	reticulo ↓	OUI	efficacité : 0,8 g/dL
	H	61	œsophage	FU / cbPt	/	8,8		/	non	
	H	72		/	/			fer ↓ anemie inflammatoire		
	H	62	oropharynx	erbitux	2 CGR	7,3	9,3	/	OUI	efficacité : 2 g/dL
						9,3	11,4		OUI	efficacité : 2,1 g/dL
	H	59	ORL	/	2 CGR	9,9	12,6	/	OUI	efficacité : 1,5 g/dL
	H	71	inconnue	/	2 CGR	9,5	11	fer ↓	OUI	efficacité : 2,7 g/dL
	H	74	inconnue	/	/	10,5	9,1	/	OUI	inefficace
	H	60	vessie	cbPt	2 CGR	8,6	12,8	fer ↓	OUI	efficacité : 4,2 g/dL
	H	79	vessie	cbPt	/	9,6		/	non	ASE/Transfusion
	H	28	testicules	cbPt / txt BEP	2 CGR	9,6	10,1	fer ↓	OUI	efficacité : 0,5 g/dL

Tableau IV.4. : Répartition des patients ayant un taux d'Hb compris entre 100 et 120 g/dL en fonction de leur localisation tumorale, de leur chimiothérapie et de leur traitement antianémique.

tx d'Hb	Sexe	Age	Cancer	ttt anticancéreux séquentiels	ttt anti anémique	tx Hb avant	tx Hb après	Autres données	Réf	Commentaires
100-120 g/L										
	F	?	sein	FEC	2 CGR	10,5	?	fer ↓	non	ASE
	F	63	sein	FEC				/		
	F	58	sein	FEC	/	10,8		/	OUI	autre: ASE
	F	48	sein	FEC				fer ↓		
	F	81	sein	FEC	/	10,9		ferritine -	OUI	autre: ASE
	F	66	sein	FEC	/	11,5		A. Biermer	OUI	Autre: ASE
	F	?	sein	FEC				fer ↓		
	F	50	sein	FEC	/	11,5		/	OUI	Autre: ASE
	F	59	sein	FEC	/	11,1		/	OUI	Autre: ASE
	F	49	sein	FEC + mtx	/	11,3		/	OUI	Autre: ASE
	F	53	sein	FEC / mesna	/	11,2		/	OUI	Autre: ASE
	F	56	sein	FEC / txt	/	10,9		/	OUI	Autre: ASE
	F	46	sein	FEC / txt	refuse Epo					
	F	64	sein	FEC / txt	/	10,5		/	OUI	autre: ASE
	F	?	sein	FEC / txt navelbine herceptin	venofer	11,2	11,2	/	non	inefficace
	F	68	sein	FEC / nolvadex	/	10,3		fer N,ferrit ↑ folates N	OUI	Autre: ASE
	F	66	sein	txt / farmo	/	10,2		rétic↑ferrit ↑	OUI	autre: ASE
	F	42	sein	txt / herceptin	/	10,7		/	OUI	autre: ASE
	F	65	sein	txt / herceptin		10,1		/	OUI	Autre: ASE

Tableau IV.5. : Répartition des patients ayant un taux d'Hb compris entre 100 et 120 g/dL en fonction de leur localisation tumorale, de leur chimiothérapie et de leur traitement antianémique

tx d'Hb	Sexe	Age	Cancer	ttt anticancéreux séquentiels	ttt anti anémique	tx Hb avant	tx Hb après	Autres données	Réf	Commentaire
100-120 g/L										
	F	67	sein	taxol	neorecormon	10,1	12,2	fer N	OUI	
	F	63	sein	taxol	/	11,3		/	OUI	Autre: ASE
	F	48	sein	taxol	/	11		/	OUI	Autre: ASE
	F	77	sein	taxol	/	11,1		/	OUI	Autre: ASE
	F	48	sein	xeloda herceptin	/	11,3		/	OUI	Autre: ASE
	F	47	sein	xeloda herceptin	/	11,9		fer N	OUI	autre: ASE
	F	56	sein	xeloda herceptin navelbine	/	11,8		/ /	OUI	
	F	58	sein	Xeloda navelbine	aranesp *Venofer,2CGR)*	10,8	6,7	fer N	OUI	inefficace
	F	35	sein	Xeloda navelbine taxol / gemzar	/	11,7		fer ↓	OUI	autre: ASE
	F	64	sein	Xeloda/ Herceptin Tyverb/FEC	/	10,8		fer ↓		autre: ASE
	F	79	sein	herceptin	/	11,8		fer N	OUI	
	F	44	sein	herceptin	/	11,8		/	OUI	Autre: ASE
	F	52	sein	hercertin/caelyx	/	12		fer N folates N	OUI	
	F	73	sein	/	/	10,5		fer ⁻	OUI	transfusion

Tableau IV.6. : Répartition des patients ayant un taux d'Hb compris entre 100 et 120 g/dL en fonction de leur localisation tumorale, de leur chimiothérapie et de leur traitement antianémique

tx d'Hb	Sexe	Age	Cancer	ttt anticancéreux séquentiels	ttt anti anémique	tx Hb avant	tx Hb après	Autres données	Réf	Commentaires
100-120 g/L	F	44	utérus/endomètre	cisPt vinorelbine	2 CGR	10,1	11,9	fer N	OUI	Autre:ASE
	F	67	utérus/endomètre	gemzar	aranesp *venofer*	11	11,9	reticulo N	OUI	efficacité : 2,5 g/dL
	F	69	utérus/endomètre	xeloda / oxaliPt épirubicine	/	10,7		/	OUI	Autre:ASE
	F	69	utérus/endomètre	FEC / txt	/	10,9		/	OUI	Autre:ASE
	F	48	utérus/endomètre	caelyx/ txt	/	11		fer ↓	OUI	Autre:ASE
	F	68	utérus/endomètre	taxol	/	11,3		/	OUI	Autre:ASE
	F	65	utérus/endomètre	/	/	11,5		fer ↓	OUI	Autre:ASE
	F	57	ovaire	taxol / cbPt	venofer	10,7	11,9	ferritine N fer ↓	OUI	
	F	69	ovaire	taxol / cbPt				/		transfusion/ASE
	F	70	ovaire	caelyx	/	10		ferritine ↑	OUI	Autre:ASE
	F	?	ovaire	caelyx / cbPt	/	10,6		/	OUI	Autre:ASE
	F	70	colon	oxaliPt/FU/elvor	aranesp	9,8	?	fer ↓	OUI	pas interprétable
	F	57	colon	oxaliPt/FU/elvor				fer ↓		
	F	73	colon	elvorine/FU	2 CGR	10,9	?	ferritine ↑	non	ASE
	F	62	colon	FU				fer N		
	F	72	colon	campto erbitux	/	11,2		/	OUI	Autre:ASE
	F	62	origine inconnue	FOLFIRI	2 CGR			fer ↓ ou N		
	F	61	origine inconnue	/	/	10,5		fer ↓	OUI	transfusion
	F	67	pancreas	gemzar	/	10,6		/	OUI	Autre:ASE

Tableau IV.7. : Répartition des patients ayant un taux d'Hb compris entre 100 et 120 g/L en fonction de leur localisation tumorale, de leur chimiothérapie et de leur traitement antianémique

tx d'Hb	Sexe	Age	Cancer	ttt anticancéreux séquentiels	ttt anti anémique	tx Hb avant	tx Hb après	Autres données	Réf	Commentaires
100-120 g/L	H	51	colon	oxaliPt/5FU	2 CGR	10,4	10,1	/	non	ASE
				elvorine		10,1	8,9		non	ASE
	H	59	colon	oxaliPt/5FU elvorine	/	11,2		/	OUI	ASE
	H	59	colon	erbitux xeloda	/	10,1		/	non	ASE
	H	53	colon	elvor./FU irinotécan	/	11,9		/	OUI	
	H	87	colon	FU / LV2	/	11,3		/	OUI	ASE
	H	78	colon	txt	/	11,1		/	OUI	ASE
	H	75	colon	FOLFOX 4	/	11,6		fer ↓	OUI	
	H	66	pancreas	gemzar	neorecormon	10,4	?	/	OUI	pas interprétable
	H	68	pancreas	gemzar	/	10,8		/	OUI	ASE
	H	63	pancreas	gemzar	/	10,6		/	OUI	ASE
	H	73	pancreas	gemzar xeloda	/	11,8		/	OUI	
	H	53	œsophage	cbPt / FU	/	10,5		/	OUI	ASE
	H	71	œsophage	cbPt / FU	/	11,7		/	OUI	ASE
	H	68	œsophage	cbPt / FU epirubicine	/	11,1		/	OUI	ASE
	H	45	œsophage	taxol	/	12		fer ↓	OUI	
	H	60	œsophage	/	/	10,6		fer ↓	OUI	transfusion?
	H	50	inconnu	FOLFOX 4	/	11,2		/	OUI	ASE
	H	74	inconnue	/	2 CGR	10,5	9,1	fer ↓	OUI	inefficace
	H	61	inconnu	/	/	11,3		fer ↓	OUI	
	H	58	inconnu		/	11,5		/	OUI	
	H	62	inconnu	/	/	11,7		/	OUI	

Tableau IV.8. : Répartition des patients ayant un taux d'Hb compris entre 100 et 120 g/L en fonction de leur localisation tumorale, de leur chimiothérapie et de leur traitement antianémique

tx d'Hb	Sexe	Age	Cancer	ttt anticancéreux séquentiels	ttt anti anémique	tx Hb avant	tx Hb après	Autres données	Réf	Commentaires
100-120 g/L	H	58	prostate	novantrone zoladex	Neorecormon *(CGR)*	11,3	9,6	/	OUI	inefficace
	H	68	prostate	sutent	/	10,4		fer ↓	OUI	Autre: ASE
	H	45	prostate	enantone	/	10,7		ferritine ↑ reticulo N folates N	OUI	Autre: ASE
	H	73	prostate	FOLFOX 4	/	11,4		fer ↓	OUI	Autre: ASE
	H	70	poumons	/	/	10,7		fer ↓	OUI	transfusion
	H	74	poumons	/	/	11,1		fer ↓	OUI	
	H	77	Amp vater	gemzar	/	11,7		/	OUI	
	H	67	Amp.de vater	gemzar	/	11		/	OUI	Autre: ASE
	H	77	estomac	/	/	11,6		/	OUI	
	H	68	vessie	cbPt	/	12		fer ↓	OUI	
	H	73	cavum	cbPt / FU	/	11,1		/	OUI	Autre: ASE
	H	61	ethmoïde	cbPt / FU	/	12		/	OUI	Autre: ASE
	H	60	voile palais	erbitux	/	11,4		/	OUI	Autre: ASE
	H	71	épiglotte	erbitux	/	12		fer ↓	OUI	
	H	48	langue	erbitux	/	11		fer ↓	OUI	Autre: ASE
	H	26	germinal	bléomycine	2 CGR	11,8	8,8	fer ↓	non	ASE

Tableau IV.9. : Répartition des patients ayant un taux d'Hb > 120 g/L en fonction de leur localisation tumorale, de leur chimiothérapie et de leur traitement antianémique

tx d'Hb	Sexe	Age	Cancer	ttt anticancéreux séquentiels	ttt anti anémique	tx Hb avant	tx Hb après	Autres données	Réf	Commentaires
> 12 g/ dl										
	F	67	sein	herceptin	/	12,8		/	OUI	
9 PATIENTS	F	59	sein	/	/	12,9		/	OUI	
	F	51	pancreas	gemzar / caelyx	/	12,1		/		
	F	33	poumons	taxol / temodal	/	12,4		/	OUI	
	H	74	colon	FU/elvorine	/	12,1		/	OUI	
	H	84	colon	FU/elvor./eloxat.	/	12,3		fer ↓	OUI	
	H	58	plancher buccal	/	/	12,5		/	OUI	
	H	66	rectum	cbPt /FU/ elvor.	/	12,1		/	OUI	
	H	?	prostate	txt / zoladex	/	12,1		/	OUI	

IV.6.3. Synthèse de l'analyse des tableaux précédents

Sur les 161 dossiers analysés, nous avons relevé 96 patients présentant une anémie au titre de la définition retenue par l'EORTC [4], n'ayant pas reçu de traitement antianémique et 65 patients ayant été traités, soit par transfusion, soit par un ASE.

IV.6.3.**1. Patients ayant reçu un traitement antianémique**

La pertinence du traitement a été analysée par rapport au référentiel défini précédemment.

- **Patients traités par ASE**

Pour les patients recevant une chimiothérapie, le référentiel appliqué est le suivant :

Si Hb < 8 g/dL :
Les patients doivent être transfusés

Si 8 < Hb < 10 g/dL :
Les patients nécessitant une correction rapide de leur anémie doivent être transfusés ; dans le cas contraire le traitement par ASE doit être instauré avec une Hb cible à 12 g/dL, en tenant compte des facteurs de risques thromboemboliques.

Si 10 < Hb < 12 g/dL :
Les patients doivent recevoir d'emblée un traitement par ASE (et arrêt si Hb cible à 12 g/dL) ou alors attendre la chute du taux d'Hb en dessous de 10 g/dL.

Si Hb > 12 g/dL :
Les patients ne doivent pas être traités par ASE ou doivent interrompre leur traitement par ASE si il est en cours.
Les patients ne doivent pas recevoir de traitement antianémique.

Le traitement par Venofer doit être instauré si la carence martiale a été prouvée par un dosage de fer sérique ou de ferritine sérique. Si la carence martiale n'a pas été prouvée par la biologie, le traitement par Venofer est possible à condition de ne pas entraîner de surcharge martiale.
L'association d'un ASE et du Venofer vise à atteindre une CST > 20 % et une ferritinémie égale comprise entre 200 et 500 µg/L.

Le traitement par vitamine B12 doit être instauré si la carence en vitamine B12 a été prouvée par un dosage de vitamine B12 sérique.

Les posologies et schéma d'administration de l'ensemble de ces traitements n'ont pas été relevés dans cette étude. De même pour la chronologie d'administration des traitements.

Au total, **16 patients ont été traités par ASE** : 9 par NEORECORMON et 7 par ARANESP.

9 patients (4 femmes, 5 hommes) d'âge moyen 68 ans [58-80] ont bénéficié d'un traitement par NEORECORMON
1 femme traitée par NEORECORMON a reçu également du VENOFER.
1 homme traité par NEORECORMON a reçu également 1 CGR puis 2 CGR
1 homme traité par NEORECORMON a reçu également 2 CGR
1 homme traité par NEORECORMON a reçu également de la VITAMINE B12

7 patientes d'âge moyen 63 ans [57-70] ont bénéficié d'un traitement par ARANESP
1 femme traitée par ARANESP a reçu également du VENOFER et 2 CGR
2 femmes traitées par ARANESP ont reçu également du VENOFER
Dans 100 % des cas le référentiel a été respecté. Nous rappelons que le traitement par ASE est dit efficace quand il permet une augmentation de 2 g/dL (minimum 1 g/dL en 1 mois) du taux d'hémoglobine.

10 patients (62,5%) ont été répondeurs au traitement
3 patients (18,75%) n'ont pas répondu au traitement
3 patients (18,75%) ont des données ininterprétables

Parmi les 10 patients pour lesquels le traitement par ASE fut efficace :

3 patients ont eu une augmentation du taux d'Hb de + 2g/dL
2 patients ont eu une augmentation du taux d'Hb comprise entre 1 et 2 g/dL
5 patients ont eu une augmentation du taux d'Hb comprise en 0 et 1 g/dL

Par conséquent, on peut affirmer que seuls 5 patients tirent un bénéfice de ce traitement.

- **Patients traités par transfusion de 1 ou plusieurs CGR**

Pour les patients recevant une chimiothérapie, le référentiel appliqué est le suivant :

Si Hb < 8 g/dL :
Les patients doivent être transfusés
Si 8 < Hb < 10 g/dL :
Les patients peuvent être transfusés si l'anémie doit être corrigée rapidement
Si 10 < Hb < 12 g/dL :
Pas d'indications
Si > 12 g/dL :
Les patients ne doivent pas être transfusés

Pour les patients ne recevant pas de chimiothérapie, le référentiel appliqué est le suivant :

Si Hb < 8 g/dL : les patient doivent être transfusés
Si 8 < Hb < 10 g/dL : les patients doivent être transfusés
Si 10 < Hb < 12 g/dL : pas d'indications
Si > 12 g/dL : les patients ne doivent pas être transfusés

Au total, **39 patients ont été transfusés :**

3 patients (2 femmes et 1 homme) d'âge moyen 69 ans [66-72] ont reçu **4 CGR**
1 patiente de 76 ans a reçu **3 CGR** (a reçu également du VENOFER)
33 patients (14 femmes et 19 hommes) d'âge moyen 61 ans [26-81] ont reçu **2 CGR**
1 patiente transfusée par 2 CGR a reçu également du VENOFER et de l'ARANESP
1 patiente transfusée par 2 CGR a reçu également 4 CGR
1 patient transfusé par 2 CGR a reçu également du NEORECORMON et 1 CGR
1 patient transfusé par 2 CGR a reçu également de la VITAMINE B12
1 patient transfusé par 2 CGR a reçu également du NEORECORMON
2 patients (2 hommes) d'âge moyen 54 ans [51-58] ont reçu **1 CGR**

Pour les patients recevant une chimiothérapie, le référentiel appliqué est le suivant

Si Hb < 8 g/dL : les patients doivent être transfusés
Si 8 < Hb < 10 g/dL : les patients peuvent être transfusés si l'anémie doit être corrigée rapidement
Si 10 < Hb < 12 g/dL : pas d'indications
Si > 12 g/dL : les patients ne doivent pas être transfusés

Pour les patients ne recevant pas de chimiothérapie, le référentiel appliqué est le suivant :

Si Hb < 8 g/dL : les patient doivent être transfusés
Si 8 < Hb < 10 g/dL : les patients doivent être transfusés
Si 10 < Hb < 12 g/dL : pas d'indications
Si > 12 g/dL : les patients ne doivent pas être transfusés

Dans 83% des cas, le référentiel a été respecté :

24 patients ont eu une augmentation du taux d'Hb de + 2g/dL
4 patients ont eu une augmentation du taux d'Hb comprise entre 1 et 2 g/dL
5 patients ont eu une augmentation du taux d'Hb comprise entre 0 et 1 g/dL
3 patients n'ont pas montré d'efficacité au traitement
3 patients n'ont pas de données interprétables

Dans 17 % des cas, le référentiel n'a pas été respecté :

7 patients auraient pu être traités par ASE (taux d'hémoglobine > 100 g/L).
1 patient a été transfusé alors que son taux Hb était de 12 g/dL.

• Patients traités par VENOFER

Pour les patients recevant une chimiothérapie, le référentiel appliqué est le suivant :

Le traitement par VENOFER peut être instauré à condition que la carence martiale ait été prouvée par un dosage de fer sérique et/ou de férritine sérique. Dans le cas où elle n'a pas été prouvée par la biologie, le traitement par Venofer est possible mais il faut veiller à ne pas entraîner une surcharge martiale.

L'association Venofer et ASE vise à atteindre une CST > 20 % ainsi qu'une férritinémie comprise entre 200 et 500 µg/L.

Au total, 7 femmes d'âge moyen 65 ans [58-77] ont été traitées par VENOFER

1 femme traitée par VENOFER a également reçu 3 CGR
2 femmes traitées par VENOFER ont reçu également de l'ARANESP
1 femme traitée par VENOFER a reçu également du NEORECORMON
1 femme traitée par VENOFER a reçu également 2 CGR et de l'ARANESP

Dans 85.7 % des cas, le référentiel a été respecté.
4 patients ont eu une augmentation du taux d'Hb
1 patient pour lequel le traitement a été inefficace
1 patient pour lequel les données n'étaient pas interprétables

Chez 1 seule femme le référentiel n'a pas été respecté, car la carence martiale n'avait pas été prouvée par un dosage de ferritine sérique et/ou par un dosage de fer sérique.

• Patients traités par VITAMINE B12 :

Pour les patients recevant une chimiothérapie, le référentiel appliqué est le suivant :

Le traitement par vitamine B12 peut être instauré à condition que la carence en vitamine B12 ait été prouvée par un dosage de vitamine B12 sérique.

Au total, 2 patients (1 homme, 1 femme) d'âge moyen 57 ans [42-73] ont été traités par VITAMINE B12.

La femme traitée par VITAMINE B12 a reçu également du NEORECORMON
L'homme traité par VITAMINE B12 a reçu également 2 CGR

Dans 100 % des cas le référentiel n'a pas été respecté car la carence en vitamine B12 n'a jamais été prouvée par un dosage de vitamine B12 sérique.
Cependant, l'ensemble de ces traitements s'est révélé efficace. On a constaté une augmentation du taux d'Hb après administration de vitamine B 12.

IV.6.3.2. Patients n'ayant pas reçu de traitement antianémique

Au total, 96 patients (60 femmes, 36 hommes) d'âge moyen 62 ans [35-87] n'ont pas reçu de traitement antianémique

Dans 86,5 % des cas, le référentiel a bien été appliqué.

Dans 12,5 % des cas le référentiel n'a pas été respecté :

10 patients auraient pu avoir un traitement par ASE ou une transfusion car leur taux d'Hb était compris entre 8,8 et 10,9 g/ dL

1 patient aurait pu être transfusé car son taux d'Hb était de 9,8 g/dL même s'il ne recevait pas de chimiothérapie

1 patient aurait pu être traité par ASE car son taux d'Hb était de 10,1 g/dL et qu'il recevait une chimiothérapie anémiante (Erbitux/xeloda)

1 patiente a refusé de se faire traiter par ASE pour son anémie. (patiente alcoolique en difficulté sociale, sans famille).

IV.6.3.3. Relation entre les valeurs d'Hb et le type de cancer

- **Hb < 8 g/dL : anémie de grade 3-4 (Echelle OMS)**

Au total, 15 patients (8 femmes, 7 hommes) d'âge moyen 62 ans [42-81] ont présenté un taux d'Hb < 8g/dL

4 patientes ont un cancer du sein dont 2 traités par Taxol
3 patients ont un cancer de la prostate dont 2 traités par Taxotère et 1 par Novantrone/Zoladex
2 patients ont un cancer de l'œsophage dont 1 traité par 5FU et carboplatine
2 patients ont un cancer de l'oropharynx dont 1 traité par erbitux
1 patiente a un cancer de l'ovaire traité par Taxol, Carboplatine et Caelyx
1 patiente a un cancer du colon traité par 5FU, Elvorine et Oxaliplatine
1 patient a un cancer du pancréas traité par Gemzar et Tarceva
1 patiente a une maladie de Biermer non traitée par chimiothérapie

Ainsi, d'après cette étude, les cancers hormono-dépendants (sein et prostate) sont les cancers entraînant le plus souvent aussi bien chez l'homme que chez la femme une anémie de grade 3-4. Ensuite, viennent les cancers digestifs (œsophage) et ORL (oropharynx).

Parmi les traitements impliqués, on relève que le carboplatine et l'oxaliplatine sont connus pour provoquer des anémies de grade 2, de même que le Gemzar et le Taxotère.

- **<u>Hb à 8-10 g/dL</u> : anémie de grade 2-3 (Echelle OMS)**

Au total 42 patients (22 femmes, 20 hommes) d'âge moyen 66 ans [28-82] ont un taux d'Hb compris entre 8 et 10 g/dL.

- 9 patientes ont un cancer du sein

Dont 2 traités par Taxol, 2 traités par Caelyx, 2 traités par Taxotère/Herceptin, 1 traité par FEC et 2 non traités par chimiothérapie

- 5 patients ont un cancer du colon

Dont 3 traités par 5FU/Elvorine/Oxaliplatine, 1 traité par 5FU/Elvorine/Oxaliplatine/Campto et 1 traité par Oxaliplatine/Elvorine

- 4 patientes ont un cancer ovarien

Dont 1 traité par Taxotere/Carboplatine, 1 traité par Gemzar, 1 traité par Endoxan/Carboplatine/Gemzar et 1 non traité

- 4 patients ont un cancer d'origine inconnue

Dont 1 traité par FOLFIRI et 3 non traités

- 3 patients ont un cancer du poumon

Dont 2 traités par Gemzar et 1 non traité

- 3 patients ont un cancer de la prostate

Dont 1 traité par Taxotere, 1 traité par Navelbine et 1 traité par Novantrone/Zoladex

- 2 patients ont un cancer de la vessie traité par Carboplatine

- 2 patients ont un cancer du pancréas traité par Gemzar

- 2 patients ont un cancer de l'œsophage traité par 5FU/Carboplatine

- 1 patiente a un cancer du rein traité par Torisel

- 1 patiente a un cancer du péritoine traité par Taxol/Carboplatine

- 1 patiente a un cancer utérin traité par Taxol/Carboplatine

- 1 patiente a un cholangiocarcinome traité par Gemzar

- 1 patient a un cancer ORL non traité

- 1 patient a un cancer de l'oropharynx traité par Erbitux

- 1 patient a un cancer des testicules traité par Carboplatine/Taxotere/BEP

Parmi les traitements impliqués, on relève que le Carboplatine et le Taxol sont connus pour provoquer des anémies de grade 2 ainsi que le Gemzar et le Taxotère connus pour provoquer des anémies de grade 3-4.

D'après cette étude, les 3 principaux cancers responsables d'une anémie de grade 2-3 sont les cancers du sein, du côlon et de l'ovaire. On retrouve cependant pour les autres cancers une certaine diversité (poumon, prostate, vessie, pancréas). L'anémie de grade 1-2 n'est donc pas très spécifique d'un type de cancer en particulier.

- **<u>Hb à 10-12 g/dl</u> : anémie de grade 0 (Echelle OMS)**

Au total, 107 patients (68 femmes, 39 hommes) d'âge moyen 63 ans [28-82] ont eu un taux d'Hb compris entre 10 et 12 g/dL

Parmi eux,

- 39 patients ont un cancer du sein

Dont 10 traités par FEC, 5 traités par Taxol, 4 traités par FEC/Taxotere, 2 traiés par herceptin, 2 traités par Herceptin/Xeloda, 2 traités par Herceptin/Taxotere, 2 non traités, 1 traité par FEC/Herceptin/Xeloda/Tyverb, 1 traité par Taxotere/ Farmorubicine, 1 traité par Caelyx, 1 traité par 5FU/Erbitux, 1 traité par Xeloda/Navelbine, 1 traité par FEC/Nolvadex, 1 traité par Navelbine/Taxol/Gemzar/Xeloda, 1 traité par FEC/Mesna, 1 traité par Navelbine/FEC/Taxotere/Herceptin, 1 traité par Navelbine/Xeloda/Herceptin, 1 traité par Herceptin/Caelyx

- 12 patients ont un cancer du côlon

Dont 4 traités par Oxaliplatine/5FU/Elvorine, 1 traité par 5FU/Elvorine, 1 traité par 5FU, 1 traité par Erbitux/Campto, 1 traité par Erbitux/Xeloda, 1 traité par Elvorine/5FU/Campto, 1 traité par 5FU/LV2, 1 traité par Taxotere, 1 traité par Folfox 4

- 8 patients ont un cancer d'origine inconnue

Dont 5 non traités, 1 traité par Folfiri, 1 traité par Carboplatine/Taxotere/5FU, 1 traité par Folfox 4

- 7 patients ont un cancer de l'œsophage

Dont 2 traités par Carboplatine/5FU, 1 traité par Carboplatine/5FU/Gemzar, 1 traité par Carboplatine/5FU/Epirubicine, 1 traité par Etoposide, 1 traité par Taxol et 1 non traité

- 7 patientes ont un cancer utérin

Dont 1 traité par Cisplatine/Vinorelbine/Taxotere, 1 traité par Xeloda/Oxaliplatine/Epirubicine, 1 traité par Caelyx/Taxotere, 1 traité par FEC/Taxotere, 1 traité par Gemzar, 1 traité par Taxol et 1 non traité

- 6 patients ont un cancer de la prostate

Dont 1 traité par Sutent, 1 traité par Enantone, 1 traité par Taxotere, 1 traité par 5FU, 1 traité par Novantrone/Zoladex et 1 traité par Folfox 4

- 5 patients ont un cancer du pancréas
Dont 4 traités par Gemzar et 1 traité par Gemzar/Xeloda

- 5 patientes ont un cancer ovaire
Dont 3 traités par Carboplatine/Taxol, 1 traité par Carboplatine/Caelyx et 1 traité par Caelyx

- 3 patients on eu un cancer du poumon
Dont 2 non traités et 1 traité par Carboplatine/Gemzar

- 2 patients ont eu un cancer de l'ampoule de vater traités par Gemzar

- 7 cancers ORL (1 cavum, 1 langue, 1 ethmoïde, 1 épiglotte, 1 plancher buccal, 1 ORL, 1 voile du palais)
Dont 3 traités par Erbitux, 3 traités par Carboplatine/5FU et 1 non traité

- 3 cancers digestifs (1 rectum, 1 estomac, 1 voies biliaires)
Dont 1 traité par Gemzar, 1 traité par Folfox 4 et 1 non traité

- 1 patient a eu un cholangiocarcinome traité par Carboplatine/Gemzar

- 1 patient a eu un cancer de la vessie traité par Carboplatine

- 1 patient a eu un cancer germinal traité par Bléomycine

Pour les traitements impliqués, on relève que le Taxotere est connu pour provoquer des anémies de grade 2-4, que le Gemzar est connu pour provoquer des anémies de grade 2-3 et que les autres chimiothérapies sont connus pour provoquer des anémies de grade 0-2.

D'après cette étude, on peut déduire que l'anémie de grade 0 n'est donc pas spécifique d'un type de cancer en particulier. Cependant, parmi les cancers les plus fréquemment rencontrés, on retrouve encore une fois les cancers hormono-dépendants (sein, prostate) et digestifs (côlon, œsophage).

IV.6.3.4 .Relation entre les valeurs d'Hb, l'âge et le sexe des patients

- **Hb < 8 g/dL : anémie de grade 3-4 (Echelle OMS)**

Au total, 15 patients (8 femmes, 7 hommes) ont une anémie de grade 3-4.

Chez les femmes, l'âge moyen est de 65 ans [51-77]
Chez les hommes, l'âge moyen est de 59 ans [42-61]
Les deux sexes confondus l'âge moyen est de 62 ans

On a 1,5 fois plus de femmes que d'hommes ayant eu une anémie de grade 3-4. L'anémie touche en moyenne des patients de 60-65 ans.

- **<u>Hb à 8-10 g/dL</u> : anémie de grade 2-3 (Echelle OMS)**

Au total 42 patients (22 femmes, 20 hommes) ont une anémie de grade 2-3.
Chez les femmes, l'âge moyen est de 66 ans [53-77]
Chez les hommes, l'âge moyen est également de 66 ans [28-80]

- **<u>Hb à 10-12 g/dl</u> : anémie de grade 0 (Echelle OMS)**

Au total, 107 patients (68 femmes, 39 hommes) ont une anémie de grade 0.
Chez les femmes, l'âge moyen est de 60 ans [28-82]
Chez les hommes, l'âge moyen est de 63 ans [26-87]

D'après notre étude, l'anémie de grade 0 touche donc de manière beaucoup plus importante les femmes que les hommes : approximativement 1,5 femmes pour 1 homme.

Dans notre population étudiée, l'âge moyen des patients anémiés atteints d'un cancer se situe entre 60 et 65 ans. Les femmes sont sans exception, dans chaque fourchette de valeur d'Hb, plus nombreuses à être anémiées que les hommes.

IV.7.LES PROTOCOLES DE CHIMIOTHERAPIE PRESCRITS CHEZ LES PATIENTS ETUDIES

IV.7.1. Récapitulatif des principaux protocoles :

Les principaux traitements de chimiothérapie prescrits chez les patients retenus dans notre étude sont répertoriés dans les tableaux suivants en fonction de la localisation tumorale et par ordre décroissant de fréquence de prescription. Certains patients ont pu recevoir plusieurs lignes de traitement successives (indiquées sur la même ligne). D'autres patients n'ont pas reçu de traitement. Ces données sont récapitulées dans le **Tableau IV.10.** ci-dessous :

Localisation tumorale	PROTOCOLE	Nombre de patients
SEIN	FEC	9
	TAXOL	7
	CAELYX	4
	FEC / TAXOTERE	4
	HERCEPTIN / TAXOTERE	4
	HERCEPTIN	3
	HERCEPTIN / XELODA	2
	HERCEPTIN / CAELYX	1
	HERCEPTIN / NAVELBINE / TAXOTERE / FEC*	1
	FEC / METHOTREXATE	1
	FEC / MESNA	1
	FEC / NOLVADEX	1
	FEC / HERCEPTIN / XELODA / TYVERB*	1
	XELODA / NAVELBINE	1
	XELODA / NAVELBINE / HERCEPTIN*	1
	XELODA / NAVELBINE / TAXOL / GEMZAR*	1
	TAXOTERE / FARMORUBICINE	1
	ERBITUX / 5 FU	1
	** succession de protocoles reçus chez un même patient*	
	TOTAL	**44**
	patients n'ayant pas reçu de traitements	5
UTERUS / ENDOMETRE	TAXOL	1
	TAXOTERE / CAELYX	1
	TAXOL / CARBOPLATINE	1
	TAXOTERE / FEC	1
	TAXOL / VINORELBINE / CISPLATINE*	1
	GEMZAR	1
	XELODA / OXALIPLATINE / EPIRUBICINE*	1
	** succession de protocoles reçus chez un même patient*	
	TOTAL	**7**
	patients n'ayant pas reçu de traitements	**1**

Tableau IV.10.1 : Principaux traitements médicamenteux séquentiels de chimiothérapies

Localisation tumorale	PROTOCOLE	Nombre de patients
OVAIRE	TAXOL / CARBOPLATINE	3
	TAXOL / CARBOPLATINE / CAELYX	1
	CARBOPLATINE / CAELYX	1
	CAELYX	1
	GEMZAR	1
	GEMZAR / ENDOXAN / CARBOPLATINE*	1
	* succession de protocoles reçus chez un même patient	
	TOTAL	**8**
	patients n'ayant pas reçu de traitements	**1**
COLON	OXALIPLATINE / ELVORINE / 5 FU	5
	ELVORINE / 5 FU	2
	ERBITUX / CAMPTO	2
	ERBITUX / XELODA	1
	ELVORINE / 5FU / CAMPTO	1
	ELVORINE / 5FU / ELOXATINE	1
	ELVORINE / 5FU / OXALIPLATINE / CAMPTO*	1
	ELVORINE / OXALIPLATINE	1
	5 FU	1
	5 FU/ LV2	1
	PROTOCOLE FOLFOX 4	1
	TAXOL	1
	* succession de protocoles reçus chez un même patient	
	TOTAL	**18**
PANCREAS	GEMZAR	6
	GEMZAR / TARCEVA	1
	GEMZAR / CAELYX	1
	GEMZAR / XELODA	1
	TOTAL	**9**
ŒSOPHAGE	5 FU / CARBOPLATINE	5
	5 FU / CARBOPLATINE / GEMZAR	1
	5 FU / CARBOPLATINE / EPIRUBICINE	1
	5 FU/ CARBOPLATINE / ETOPOSIDE	1
	TAXOL	1
	TOTAL	**9**
	patients n'ayant pas reçu de traitement	**2**
REIN	TORISEL	1

Localisation tumorale	PROTOCOLE	Nombre de patients
POUMONS / BRONCHES	GEMZAR	1
	GEMZAR / CARBOPLATINE	1
	TAXOL / TEMODAL	1
	TOTAL	**3**
	patients n'ayant pas reçu de traitement	**4**
PLANCHER BUCCAL	/	**2**
VESSIE	CARBOPLATINE	3
	patients n'ayant pas reçu de traitement	**1**
VOIES BILIAIRES	GEMZAR	1
PERITOINE	CARBOPLATINE / TAXOL	1
BIERMER	/	1
CHOLANGIOCARCINOME	GEMZAR	1
	CARBOPLATINE / GEMZAR	1
	TOTAL	2
ORL	CARBOPLATINE / 5 FU	1
	patients n'ayant pas reçu de traitement	**1**
ORIGINE INCONNUE	5 FU / CARBOPLATINE / TAXOTERE	1
	PROTOCOLE FOLFIRI	1
	(IRINOTECAN / AC. FOLINIQUE / 5FU)	
	PROTOCOLE FOLFOX 4	1
	(5 FU / OXALIPLATINE / AC. FOLINIQUE)	
	TOTAL	**3**
	patients n'ayant pas reçu de traitement	**9**

Localisation tumorale	PROTOCOLE	Nombre de patients
RECTUM	CARBOPLATINE / 5 FU / ELVORINE	1
	PROTOCOLE FOLFOX 4	1
	TOTAL	**2**
(ORO)PHARYNX	ERBITUX	1
	patients n'ayant pas reçu de traitement	**1**
PROSTATE	TAXOTERE	3
	TAXOTERE / ZOLADEX	1
	NOVANTRONE	1
	NOVANTRONE / ZOLADEX	1
	ENANTONE	1
	5 FU	1
	SUTENT	1
	NAVELBINE	1
	PROTOCOLE FOLFOX 4	1
	TOTAL	**11**
CAVUM	CARBOPLATINE / 5 FU	1
ETHMOIDE	CARBOPLATINE / 5 FU	1
AMPOULE DE VATER	GEMZAR	2
VOILE DU PALAIS	ERBITUX	1
ESTOMAC	/	1
TESTICULES	CARBOPLATINE / TAXOTERE / PROTOCOLE BEP	1
LANGUE	ERBITUX	1
EPIGLOTTE	ERBITUX	1

Par conséquent, au regard des protocoles de chimiothérapie les plus fréquemment rencontrés, nous avons sélectionné les protocoles suivants et pour chacun d'entre eux, nous avons recherché quels étaient les effets indésirables prédominants et notamment sur le plan hématologique (anémie). Nous avons par ailleurs relevé les conseils que le pharmacien d'officine peut être amené à délivrer aux patients par rapport à ces effets.

IV.7.1.2. Le protocole FEC

Il associe trois molécules :

- **5 FLUOROURACILE**
- **EPIRUBICINE**
- **CYCLOPHOSPHAMIDE**

Tableau IV.11 : Le 5 Fluorouracile

Présentation(s)	**FLUOROURACILE 50 mg/mL solution pour perfusion**
Statut de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classe	Antimétabolite
Effet(s) indésirable(s) hématologique(s)	leucopénie, **anémie de grade 2**, thrombopénie
Autres effets indésirables très fréquents	Stomatites Diarrhées, brulûres d'estomac Ulcérations dans la bouche ou sur les lèvres Nausées et vomissements Eruptions ou démangeaisons cutanées Syndrome mains-pieds en cas de perfusion continue
Adaptation posologique	en cas d'insuffisance hépatique
Conseils aux patients	Bains de bouche préventifs par antiseptique ou Bicarbonate de sodium 1,4% Protection solaire : écran total et surtout tenue vestimentaire Hydratation suffisante notamment en cas de diarrhées

Tableau IV.12 : La Farmorubicine

Présentation(s)	**FARMORUBICINE 10 mg Poudre pour solution pour perfusion**
DCI	épirubicine
Statut de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classe	anthracycline, agent intercalant, inhibiteur des topoisomérases II
Effet(s) indésirable(s) hématologique(s)	leucopénie grade 2-3 thrombopénie grade 1-2
Autres effets indésirables très fréquents	alopécie nausées, vomissements mucites Toxicité cardiaque spécifique cumulative
Adaptation posologique	en cas d'insuffisance hépatique (en fonction de la bilirubinémie ou des ASAT) en cas de toxicité hématologique Dose cumulée maximale = 900 mg/m²
Conseils aux patients	Informer le patient sur la survenue d'une coloration rouge des urines Casque réfrigérant en prévention de l'alopécie

Tableau IV.13. : L'Endoxan

Présentation(s)	**ENDOXAN 500 ou 1000 mg solution injectable**
DCI	cyclophosphamide
Statut de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classe	moutarde à l'azote, agent alkylant
Effet(s) indésirable(s) hématologique(s)	leucopénie de grade 2-3, lymphopénie, thrombopénie spontanément réversibles après arrêt du traitement
Autres effets indésirables très fréquents	nausées, vomissements retardés alopécie inconstante, transitoire et réversible
Adaptation posologique	en cas d'insuffisance rénale en cas de toxicité hématologique
Conseils aux patients	Informer le patient de bien s'hydrater avant la cure: 1,5 à 2 L /j dont 1/3 de boissons alcalines (Vichy St Yorre ou Célestins) Surveiller les urines (signes d'hématuries)

IV.7.1.**3.. Paclitaxel**

Tableau IV.14. : Le Paclitaxel

Présentation(s)	**PACLITAXEL 30,100,150,300 mg solution à diluer pour perfusion**
DCI	paclitaxel
Statut de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classe	taxanes, agent antimicrotubules
Effet(s) indésirable(s) hématologique(s)	neutropénie de grade 3-4, **anémie** et thrombopénie **de grade 1 et 2**
Autres effets indésirables très fréquents	toxicité neurologique (neuropathies périphériques) troubles digestids (nausées, vomissements, diarrhées, mucites) alopécie troubles du rythme cardiaque réactions allergiques myalgies, arthralgies
Adaptation posologique	réduction de 20% de la dose administrée , en cas de leucopénie en cas d'insuffisance hépatique ou rénale en cas de mucite sévère
Conseils aux patients	port du casque réfrigérant selon protocole protection solaire

IV.7.1.**4. GEMCITABINE**

Tableau IV.15. : La Gemcitabine

Présentation(s)	**GEMCITABINE 200 et 1000 mg lyophilisat pour usage parentéral**
DCI	gemcitabine
Statut de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classe	Antim2tabolite? Antagoniste pyrimidique
Effet(s) indésirable(s) hématologique(s)	thrombopénie dose limitante **anémie de grade 2 ou 3 dont anémie hémolytique** leucopénie de grade 2 ou 3
Autres effets indésirables très fréquents	nausées, vomissements syndrome grippal imprévisible
Adaptation posologique	en cas de thrombopénie
Conseils aux patients	

IV.7.1.5. CARBOPLATINE

Tableau IV.16. : Le Carboplatine

Présentation(s)	**CARBOPLATINE (nombreux génériques) solution pour perfusion**
DCI	carboplatine
Statut de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classe	agent alkylant
Effet(s) indésirable(s) hématologique(s)	toxicité hématologique (thrombopénie majeure et **anémie de grade 2**) neutropénies fébriles
Autres effets indésirables très fréquents	toxicité rénale toxicité neurologique (ototoxicité) toxicité digestive
Adaptation posologique	fonction de la clairance à la créatinine (AUC cible)
Conseils aux patients	hydratation avant et après la cure (per os) protocole antiémétique systématique (sétrons IV + corticoïdes) prudence en cas de thrombopénie pour éviter saignements et hématomes : (brossage des dents avec une brosse à dents à poils) (éviter les chocs et les blessures lors de bricolage ou de jardinage)

IV.7.1.**6. OXALIPLATINE**

Tableau IV.17. : L'Oxaliplatine

Présentation(s)	**OXALIPLATINE 5mg/ml poudre pour solution pour perfusion**
DCI	oxaliplatine
Statut de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classe	agent alkylant, organoplatine
Effet(s) indésirable(s) hématologique(s)	**toxicité hématologique de grade 0 ou 1** **anémie fréquente peu sévère, rares anémies hémolytiques**
Autres effets indésirables très fréquents	toxicité digestive (nausées, vomissements, mucites) (les mucites étant davantage liées au 5FU souvent associé et non à l'oxaliPt) toxicité neurologique (sensitive) alopécie
Adaptation posologique	en cas de toxicité neurologique avec gène fonctionnelle (-25%)
Conseils aux patients	

IV.7.1.**7. CAELYX**

Tableai IV.18. : Le Caelyx

Présentation(s)	**CAELYX 20mg/10ml et 50mg/25ml solution à diluer pour perfusion**
DCI	doxorubicine liposomale pégylée
Statut de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classe	anthracyclines, intercalant, inhibiteur des topoisomérases II
Effet(s) indésirable(s) hématologique(s)	leucopénie de grade 2-3 et thrombopénie **anémie**
Autres effets indésirables très fréquents	nausées, vomissements mucites syndrome mains pieds
Adaptation posologique	en cas de toxicité dose dépendante réduction de 25% de la dose ou report de cure
Conseils aux patients	hydratation cutanée et per os

IV.7.1.8. XELODA

Tableau IV.19. : Le Xeloda

Présentation(s)	**XELODA 150 et 500 mg comprimé pélliculé**
DCI	capécitabine
Statut de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classe	antimétabolite, antagoniste pyrimidique, prodrogue du 5FU
Effet(s) indésirable(s) hématologique(s)	lymphopénie et **anémie**
Autres effets indésirables très fréquents	diarrhées, nausées, vomissements syndrome mains pieds toxicité hépatique fatigue stomatite
Adaptation posologique	en fonction de la toxicité hématologique en fonction de l'insuffisance rénale chez le sujet âgé
Conseils aux patients	surveillance : bilirubine, transaminases, phosphatases alcalines avoir une hydratation satisfaisante : 1,5L/j dont 1/2L de boissons alcalines *en cas de syndrome mains pieds:* eviter les sources de chaleur, de frottements, de compression appliquer de l'eau froide et une crème émolliente sur la peau dispensation par la pharmacie de l'hôpital d'un kit de prévention comportant : un lait hydratant un pain sans savon (ATODERM) *en cas de stomatite* avoir une hygiène buccale stricte associer ou non à des bains de bouche

IV.7.1.9. TAXOTERE

Tableau IV.20. : Le Taxotere

Présentation(s)	**TAXOTERE 20 et 80 mg, solution à diluer pour perfusion**
DCI	docétaxel
Statut de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classe	cytostatique, poison du fuseau
Effet(s) indésirable(s) hématologique(s)	leuconeutropénie grade 3 ou 4 (fébrile) thrombopénie grade 2-4 anémie grade 2-4
Autres effets indésirables très fréquents	toxicité digestive alopécie fatigue rétention hydrique (prémédication par corticoïdes) toxicité neurologique périphérique (surtout en association) syndrome mains pieds
Adaptation posologique	sans effet en cas de rétention hydrique (peut conduire à l'arrêt du traitement) en cas de toxicité hématologique, réduire de 25% la dose administrée en cas d'insuffisance hépatique, réduire de 25% la dose administrée
Conseils aux patients	*pour éviter la pigmentation des ongles :* mettre les doigts dans de la glace pendant la perfusion mettre du vernis opaque sur les ongles (efficacité non démontrée) insister sur la nécessité d'une prémédication par corticoïdes *en cas de neutropénie:* administration de facteur de croissance hématopoïétique

IV.7.1.10. L'IRINOTECAN

Tableau IV.21. : L'irinotécan

Présentation(s)	**IRINOTECAN 20mg/ml solution à diluer pour perfusion**
DCI	irinotecan
Statut de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classe	inhibiteur des topoisomérases I
Effet(s) indésirable(s) hématologique(s)	toxicité hématologique : neutropénie de grade 3 et **anémie de grade 1**
Autres effets indésirables très fréquents	toxicité digestive (nausées et vomissements) alopécie et asthénie
Adaptation posologique	en cas de toxicité hématologique en cas de toxicité hépatique
Conseils aux patients	port d'un casque réfrigérant selon protocole ttt par lopéramide en cas de diarrhées et de syndrome cholinergique

IV.7.1.11. VINORELBINE

Tableau IV.22. : La Vinorelbine

Présentation(s)	**VINORELBINE 10,50 mg solution injectable pour perfusion (10mg/mL) et capsules à 20 et 30 mg**
DCI	vinorelbine
Statut de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classe	poison du fuseau, vinca-alcaloïdes
Effet(s) indésirable(s) hématologique(s)	toxicité hématologique (autant voir plus importante per os qu' IV) **anémie de grade 1** leucopénie de grade 3 ou 4
Autres effets indésirables très fréquents	nausées, vomissements constipation alopécie toxicité neurologique
Adaptation posologique	
Conseils aux patients	pose de casque réfrigérant surveiller la présence de selles surveiller les signes d'apparition d'une toxicité neurologique

IV.7.1.12. CISPLATYL

Tableau IV.23. : Le Cisplatyl

Présentation(s)	**CISPLATYL 10, 50 ,100 mg solution injectable pour perfusion**
DCI	cisplatine
Statut de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classe	agent alkylant, sel de platine
Effet(s) indésirable(s) hématologique(s)	leucopénie de grade 1 ou 2 thrombopénie de grade 1 ou 2 **anémie de grade 2 et cumulative**
Autres effets indésirables très fréquents	toxicité digestive (nausées et vomissements) toxicité rénale toxicité neurologique (neuropathie sensitive, paresthésies mains-pieds) toxicité auditive (hypo-acousie, bourdonnements)
Adaptation posologique	en fonction de la créatininémie
Conseils aux patients	hyperhydratation avant la chimio

IV.7.2. Récapitulatif des chimiothérapies anémiantes

Nous avons récapitulé dans le tableau ci-dessous les protocoles et molécules pour lesquels l'effet indésirable « anémie » est répertorié dans leurs effets indésirables :

Tableau IV.24. : Récapitulatif des chimiothérapies anémiantes

Nom du protocole	Molécule en cause	Potentiel anémiant	Localisation tumorale
FEC	5 Fluorouracile	Anémie de grade 2	sein utérus
CISPLATYL	Cisplatine	Anémie de grade 2 et cumulative	utérus
CARBOPLATINE	Carboplatine	Anémie de grade 2	ovaire œsophage utérus vessie testicules poumons cavum ethmoïde
OXALIPLATINE	oxaliplatine	Anémie de grade 0-1 fréquente peu sévère rares anémies hémolytiques	colon
FOLFOX	5 Fluorouracile Oxaliplatine	Anémie de grade 2-3 anémie fréquente peu sévère rares anémies hémolytiques	colon rectum origine inconnue prostate
GEMZAR	Gemcitabine	Anémie grade 2-3 dont anémie hémolytique	sein cholangiocarcinome Ampoule de Vater Pancréas poumons ovaire utérus voies biliaires
TAXOTERE	Docétaxel	Anémie de grade 2-4	prostate ovaire sein testicules utérus origine inconnue
FOLFIRI	5 Fluorouracile Irinotécan	Anémie de grade 1-2	colon origine inconnue
CAMPTO	Irinotécan	Anémie de grade 1	colon

Tableau IV.24.1 : Récapitulatif des chimiothérapies anémiantes (suite)

Nom du protocole	Molécule en cause	Potentiel anémiant	Localisation tumorale
NAVELBINE	vinorelbine	Anémie de grade 1	prostate sein
NAVELBINE/XELODA	vinorelbine capécitabine	Anémie de grade 1	sein
TAXOL	paclitaxel	Anémie de grade 1-2	sein ovaire prostate péritoine utérus oessophage
CAELYX	Doxorubicine liposomale pégylée	Anémie	sein ovaire uetrus
XELODA	capécitabine	Anémie	sein colon

Rappel pour mémoire des grades OMS de l'anémie

Grade	Intensité	Hg en g/L (OMS)
0	aucune	> 110
1	légère	95-100
2	modérée	80-94
3	grave	65-79
4	menace vitale	< 65

IV.8. DISCUSSION

La définition de l'anémie en cancérologie se réfère dans cette étude aux recommandations de l'EORTC [4]. Par ailleurs nous avons déduit notre référentiel d'analyse à partir des SOR 2007 [4] et des recommandations ASCO. Les taux d'Hb seuils pour initier les traitements par ASE ont été fixés entre 8-9 g/dL et 11-12 g/dL.

Le résultat de l'analyse des 161 dossiers de patients anémiés atteints de tumeurs solides traités par chimiothérapie a montré que les patients traités par ASE (Neorecormon ou Aranesp) étaient dans 62,5 % des cas répondeurs au traitement mais chez seulement 50% d'entre eux, on a constaté une efficacité avérée (c'est-à-dire une augmentation du taux d'Hb de 1 à 2 g/dL ou plus). Malheureusement, la durée au bout de laquelle l'élévation du taux d'Hb de 1 à 2 g/dL est atteinte n'a pas été relevée ce qui nous permet pas de nous rendre compte de la rapidité d'efficacité de l'ASE.

Trois études réalisées chez des patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie [Littlewood, Osterborg et Vansteenkiste] [12] [24] ont montré que le traitement par ASE permettait de réduire les besoins transfusionnels tout en augmentant le taux d'Hb. Dans notre analyse, parmi les patients sous chimiothérapie et traités par ASE, deux patients traités par Neorecormon et un patient traité par Aranesp ont été transfusés. La question qui se pose est : est-ce que ces patients auraient été davantage transfusés si ils n'avaient pas reçu auparavant un ASE ?

Aucune étude prospective comparant l'efficacité de ces deux ASE n'a été menée jusqu'à présent. Cependant, les recommandations de l'ASCO font référence indifféremment à l'utilisation des époïétines alpha et béta ou à la darbopoïétine. Par conséquent, le choix d'un traitement par ASE devrait reposer sur sa maniabilité d'utilisation et son coût, argument majeur dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé. Or, les prix de ces deux spécialités sont quasi identiques en France.
Les résultats obtenus montrent que les pratiques cliniques sont en adéquation avec les recommandations internationales [4].

En ce qui concerne la supplémentation en fer, A. Daguenel-Nguyen et al. [13] conseille une supplémentation en fer par voie intra veineuse chez les patients traités par ASE. Les SOR 2007 précisent que l'administration de Fer est possible par voie IV (Si la carence martiale n'a pas été prouvée par un dosage de fer sérique ou de ferritine sérique, alors il faut veiller à ne pas entraîner de surcharge martiale. L'association ASE+Fer vise à atteindre une CST > 20%, et une ferritine 200-500 µg/l). Ceci a été réalisé chez 4 patients (soit 25%) traités par ASE dans notre étude (3 par Aranesp et 1 par Neorecormon).

Au total, 7 patients de notre étude ont reçu une supplémentation en fer par voie intraveineuse. Un déficit en fer est pourtant un facteur limitant l'efficacité du traitement par ASE [12]. Une supplémentation martiale initiale est aujourd'hui recommandée [23] notamment par voie intraveineuse par les experts de l'EORTC [24]. Cela sous-entend d'explorer le bilan du fer total.

Si l'on observe les taux d'Hb en fonction du type de cancer, l'étude nous permet de voir qu'en majorité se sont les cancers hormono-dépendants (sein, prostate, ovaire) et digestifs (colon, rectum, pancréas, œsophage) qui sont les plus souvent responsable d'anémie (grade 0 à 4).

Nous nous sommes rendus compte que de nombreuses informations nous ont fait défaut pour pousser plus loin l'analyse. Dans la mesure où nous avons relevé, dans chaque fourchette de taux d'hémoglobine, des patients atteints des mêmes pathologies, d'âge similaire, traités par les mêmes protocoles, nous n'avons pu expliquer le grade de leur anémie. Il aurait fallu que nous relevions davantage les antécédents des patients, leurs facteurs de comorbidité, l'histoire de leur maladie (stage, grade), leur historique thérapeutique (ligne de traitement, type de traitement), etc…Nous aurions aimé de même expliciter davantage le recours aux associations ASE et transfusion, et corréler l'évolution du taux d'hémoglobine aux dates de cure de chimiothérapie.

Malgré le manque de données de même que l'absence de la dose d'ASE administrée, le schéma d'administration posologique), cette étude nous a permis de noter qu'en pratique quotidienne, les utilisations d'ASE, et de fer sont proches des recommandations officielles. Cependant une fois le traitement instauré, le suivi du patient et de sa réponse (mesure du taux d'Hb toutes les 4 semaines) sont essentiels afin d'éviter d'induire d'autres complications liées au traitement lui-même (risques thromboemboliques).

CONCLUSION

CONCLUSION

La prise en charge de l'anémie des patients cancéreux s'inscrit dans le développement des soins de support destinés à améliorer la qualité de vie du patient sans toutefois être délétère sur l'efficacité de son traitement. Les traitements antianémiques tels que les ASE ont fait l'objet ces dernières années de nombreux travaux dans ce sens et leur prescription est très bien encadrée.

Si l'anémie a été pendant très longtemps un symptôme parmi d'autres qui n'était pas suffisamment pris en compte par rapport à la pathologie cancéreuse, aujourd'hui elle a toute son importance dans la qualité de vie du patient mais aussi et surtout dans la réussite de sa thérapeutique anticancéreuse et donc dans la guérison du malade.

Les moyens de traiter l'anémie ont eux aussi changé. Si dans le passé le recours systématique à la transfusion sanguine était le moyen le plus fréquent de corriger le taux d'hémoglobine, aujourd'hui les pratiques sont autres, se basant notamment sur des référentiels. Par ailleurs, de nouveaux médicaments tels les érythropoïétines recombinantes, sont apparus comme une révolution au début de leur sortie sur le marché ; évitant ainsi les risques liés à la transfusion sanguine (sida..). Cependant, il faut s'en méfier et ne pas les utiliser à tout va, compte tenu des risques thromboemboliques pour le malade et de leur coût.

Aujourd'hui, la prise en charge du patient cancéreux anémié à l'hôpital est donc globale. On prend en compte sa pathologie et son quotidien. Même si parfois la pratique ne rejoint pas toujours la théorie, c'est le résultat qui reste primordial.

Enfin, le pharmacien d'officine a toute sa place en relais de l'hôpital puisque les thérapeutiques antianémiques sont des traitements ambulatoires. En effet, il assure la transmission des informations de l'hôpital au patient. Il peut fournir des carnets de suivi des taux d'hémoglobine et du fer sérique. Il participe à l'observance des traitements. Enfin, il sensibilise le patient sur les règles de bon usage comme le respect de la chaîne du froid (délivrance d'une pochette isotherme pour le transport du produit de la pharmacie au domicile du patient).

BIBLIOGRAPHIE

[1] BERNARD J., LEVY J-P., VARET B., CLAUVEL J-P., RAIN J-D., SULTAN Y. Le globule rouge : physiologie et pathologie. Abrégé d'hématologie Edition Masson, 2008.

[2] SPAETH D. Anémie en cancérologie : de la physiopathologie à la prise en charge. John Libbey Eurotext. 2001, 1-9.

[3] www.cnci.univ-paris5.fr
Conseil Scientifique des Concours de l'Internat en Pharmacie. Valeurs biologiques usuelles, V8, Edition de novembre 2009, 1-6. Consulté le 21.02.10.

[4] www.sor-cancer.fr
RAY-COQUARD I., KASSAB-CHAHMI D., CASADEVALL N., CHASTAGNER P., MARCHAL C., P. MAREC-BERARD P., MISSET J-L. Indication des agents stimulants l'érythropoïèse (ASE : époétine alpha, époétine bêta et darbepoétine) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie, 2007, 1-11. Consulté le 25.02.10.

[5] www.john-libbey-eurotext.fr/e-docs/00/04/53/2A/vers_alt/VersionPDF.pdf
GUERIN S., HILL C. L'épidémiologie des cancers en France en 2010 : comparaison avec les Etats-Unis. Bull. Cancer, 2010, 97 : 47-54. Consulté le 27.02.10.

[6]www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3a08e904ce75401d27f52e600d53a0cc.pdf
AFSSAPS. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Consulté le 01.03.10.

[7]www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/c435aa3f9d55f85d55ce214f870adebd.pdf
AFSSAPS. Transfusion de globules rouges en cas d'anémie chronique. Consulté le 01.03.10

[8] www.conseil-scientifique.lu/fileadmin/files/GT_oncologie/EPO.pdf
Utilisation de l'érythropoïétine et de la darbépoétine dans le traitement des anémies liées au cancer. GT Oncology EPO et chimiothérapie, 2009, 1-3. Consulté le 02.03.10.

[9] CALOP J., LINAT S., FERMANDEZ C. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3ème édition. , Elsevier Masson, 2008 : 622-642.

[10]www.informationhospitaliere.com/actualite-7241-alimentation-pauvre-acide-folique-augmente-risque-cancer-colorectal.html
Consulté le 25.02.2010.

[11] RIZZO J.D., SOMERFIELD M., HAGERTY K. , SEIDENFELD J. , BOHLIUS J., BENNETT C., CELLA D., DJULBEGOVIC B., GOODE M. , JAKUBOWSI A., RARIK M. , REGAN D. , LICHTIN A.
Use of Epoetin and Darbepoetin in Patients with Cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update. J. Clin. Oncology, 2008, Vol 26, (1) : 132-149.

[12] AAPRO M., SCHERHAG A., BURGER HU. Effect of treatment with epoetin β on survival, tumor progression and thromboembolic events in patients with cancer : an updated meta-analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients. Brit. J. Cancer 2008, Vol. 99, (1) : 14-22

[13] A. DAGUENEL-NGUYEN, A. NAJMAN, C.T. HO, S. ROULOT, J.L. PRUGNAUD .Les érythropoïétines recombinants humaines en oncologie hématologie : de l'observatoire de prescription à l'évolution des pratiques. J Pharm Clin, 2007, Vol 26, (3) : 137-42.

[14] www.em-consulte.com/article/228989
LEVACHE B., SOUSSELIER B., CANY L., MAGUIRE C., BOGILLOT O., FAGNANI F. Prise en charge de l'anémie en oncologie : modalités pratiques, efficacité des agents stimulants l'érythropoïèse ASE (Darbepoetin alfa) et place de la transfusion. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique, 2009, Vol 57, (S2) : 71.

[15] VIDAL 2010, 86ème Edition, Vidal.

[16]www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-medicaments/EPO2/(offset)/4,Tarification à l'activité (T2A) médicaments. Consulté le 20.02.2010.

[17] LOREAL O., PIGEON C., DEUGNIER Y., BRISSOT P. Gastroentérologie clinique et biologique. Métabolisme du fer. EM consulte, 2000, Vol 24, (5) : 56-61.

[18]www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/medecine/hma/e-docs/00/00/07/5F/ breve.md
ROCHAND H. Revue d'hématologie : Faut-il ajouter l'Epo en adjuvant à la chimiothérapie des tumeurs malignes, 2001vol 7, n° 4,

[19] www.med.univ-rennes1.fr/resped/cmg/inflammation.html
GROSBOIS B. Syndrome inflammatoire. Consulté le 22.02.2010.

[20]www.conseil-scientifique.lu/fileadmin/files/GT_analyses_laboratoires /marqueurs_inflammation_longue.pdf
WILWERT E., DOURSON JL, RAUSCH S., WEBER B. Les marqueurs biologiques de l'inflammation, Version 1.1, 2008 : 2-5.

[21] http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/91/19/1616
GROOPMAN JE. , ITRI LM. . Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J. Nat. Cancer Institute, 1999 Vol. 91, (19): 1616-1634.

[22]www.rcfr.eu/pdf/Pres%20PPT%20RCFr/Mardi/3%20-%20Sympo%20Vifor /04vifor.pdf
LUPORSI E. La carence martiale : une évidence à revisiter dans la prise en charge de l'anémie en oncologie. Rencontres de la cancérologie française 2009. Consulté le 22 Février 2010.

[23] SPAETH D. Principes généraux du traitement de l'anémie des patients cancéreux, Bull Cancer 2003, Vol 90, 161-173.

[24] http://www.ejcancer.info/article/S0959-8049(04)00598-2/abstract
BOKEMEYER C., AAPRO M., COURDI A., FOUBERT J., LINK H., OSTERBORG A., REPETTO L., SOUBEYRAN P. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Europ. J Cancer, 2004, Vol 40: 2201-2216.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le 26 Mars 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Emilie MAIRE

Sujet :

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES ANEMIES ASSOCIEES AU CANCER
ETUDE DE 161 CAS DU CHR DE METZ-THIONVILLE-HOPITAL BON-SECOURS"

Jury :
Président :
Mme Béatrice FAIVRE, Maître de Conférences en hématologie, Faculté de pharmacie de Nancy.
Juges :
Mme Véronique NOIREZ, Pharmacie du CHR Metz-Thionville -Hôpital Bon-Secours
Mr Christian PLATINI, service d'oncologie médicale, CHR Metz-Thionville - Hôpital Bon-Secours

Vu,

Nancy, le 26 février 2010

Le Président et Directeur de Thèse

Béatrice FAIVRE

Vu et approuvé,

Nancy, le 01 mars 2010

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

Francine PAULUS

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 10 mars 2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy1,

Jean-Pierre FINANCE

Jean-Pierre FINANCE

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitair

N° d'enregistrement : 3218

N° d'identification : ~~3218~~ 13

TITRE

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES ANEMIES ASSOCIEES AU CANCER

ETUDE DE 161 CAS DU CHR DE METZ-THIONVILLE- HOPITAL BON-SECOURS

Thèse soutenue le 26 Mars 2010

Par Emilie MAIRE

RESUME :

Il y a une vingtaine d'années, l'anémie était encore considérée comme un simple symptôme parmi d'autres dans la prise en charge du patient en cancérologie. Quelle que soit son origine (carences, déficit en érythropoïétine, insuffisance endocrinienne, inflammatoire, hémorragique ou hémolytique), elle joue un rôle non négligeable dans la prise en charge du patient atteint de cancer. Les mécanismes de l'anémie chez le patient cancéreux sont souvent mixtes, ce qui rend la prise en charge multifactorielle. L'anémie conditionne la qualité de vie du malade et le choix des traitements anticancéreux. La définition de l'anémie, les différentes étiologies, les traitements sont exposés dans ce travail. Les données théoriques sont utilisées pour une analyse de dossiers de patients qui ont été pris en charge dans le service d'oncologie de l'Hôpital Bon Secours entre février et juin 2008.

MOTS CLES : anémie, cancer, hémoglobine

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr. V. NOIREZ Dr. B. FAIVRE	Hématologie	Expérimentale ☐ Bibliographique ■ Travail Personnel ■ Thèmes 3 et 6

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle