

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Thierry HOCDE

Présentée et soutenue publiquement le 5 octobre 2005

<p>L'anémie en cancérologie : De la physiopathologie à la prise en charge</p>

Président : M. Alain TRUCHAUD, Professeur de Technologie biomédicale,
Faculté de Pharmacie de Nantes

Membres du Jury : Mme Sylvie HERMOUET, Médecin MCU-PH, Laboratoire
d'Hématologie

Mme Bernadette CORET, Pharmacien

SOMMAIRE

I	INTRODUCTION	5
II	DEFINITIONS	9
III	HEMATOPOÏÈSE ET CELLULES ERYTHROÏDES.....	10
III.1	Hématopoïèse et érythropoïèse	10
III.2	Rôle de l'érythropoïétine	12
III.3	Régulation de la synthèse de l'érythropoïétine.....	15
IV	PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ANEMIE EN CANCEROLOGIE.....	17
IV.1	Généralités.....	17
IV.2	Etiologies liées au cancer.....	18
IV.3	Etiologies liées au traitement	20
IV.4	Etiologies liées au patient.....	21
V	INCIDENCE DE L'ANEMIE.....	22
V.1	Incidence selon le type de cancer	22
V.2	Incidence selon le type de tumeur et la chimiothérapie associée.....	26
1)	Le cancer bronchique	27
2)	Le cancer du sein	28
3)	Le cancer de l'ovaire.....	29
4)	Le cancer colorectal.....	30
5)	Le cancer ORL.....	31
6)	Hémopathies malignes	31
V.3	Incidence selon l'intensité de la chimiothérapie	34
V.4	Incidence en radiothérapie	36
VI	SYMPTOMATOLOGIE ET COMPLICATIONS DE L'ANEMIE.....	38
VI.1	Généralités.....	38
VI.2	Conséquences physiopathologiques de l'anémie en onco-hématologie	38
VI.3	Fonctions affectées par l'anémie et symptômes associés.....	40
1)	Impact de l'anémie sur le système cardiorespiratoire	41
2)	Impact de l'anémie sur le système nerveux central	43
3)	Impact de l'anémie sur la peau et les muqueuses.....	44
4)	Impact de l'anémie sur la fonction rénale	44
5)	Impact de l'anémie sur le système gastro-intestinal	45
6)	Impact de l'anémie sur le système génito-urinaire.....	45
7)	Impact de l'anémie sur le système immunitaire	46
VI.4	Impact des symptômes de l'anémie sur la qualité de vie des patients	47
VI.5	Impact de l'anémie sur la survie et le contrôle locorégional	49
VII	PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE EN CANCEROLOGIE.....	52
VII.1	Objectifs de la prise en charge de l'anémie	52
I.1.1	Lutter contre les effets défavorables de l'hypoxie	52
I.1.2	Améliorer la qualité de vie des patients	55

VII.2	Moyens de prendre en charge l'anémie en onco-hématologie	58
I.1.3	Les transfusions sanguines	58
I.1.4	Les activateurs de l'érythropoïèse	63
1)	Les r-HuEPO	63
2)	Les activateurs de longue durée de l'érythropoïèse	68
3)	Les facteurs et critères de réponse au traitement.....	71
4)	Tolérance des érythropoïétines humaines recombinantes	72
5)	Importance de la supplémentation martiale	76
6)	Intérêt de la r-HuEPO pour la prévention de l'anémie	76
7)	Place de la r-HuEPO pour les patients atteints de myélodysplasie	77
VII.3	Anémie et radiothérapie.....	79
VII.4	Recommandations françaises pour la pratique clinique.....	81
VIII	CONCLUSION	86
IX	BIBLIOGRAPHIE	93
X	LISTE DES FIGURES.....	101
XI	LISTE DES ANNEXES	103

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire en Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BFU-E : Burst Formit Unit – Erythroid

CFU-E : Colony Formit Unit - Erythroid

CMV : CytoMégaloVirus

ECAS : European Cancer Anaemia Survey

EFS : Etablissement Français du Sang

EPO : érythropoïétine

FACT-An : Fonctional Assessment of Cancer Therapy-Anemia

FACT-F : Fonctional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue

G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor

GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

Hb : hémoglobine

Ht : hématocrite

IGF : Insulin Growth Factor

IL : Interleukine

INC : Institut National du Cancer

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

NCI : National Cancer Institute

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PRCA : Pure Red Cell Aplasia

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

r-HuEPO : Recombinant Human Erythropoietin

SCF : Stem Cell Factor

SOR : Standards, Options et Recommendations

VHC : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

WHO : World Health Organization

I INTRODUCTION

La lutte contre le cancer est au cœur d'un étrange paradoxe : d'un côté, les traitements n'ont jamais été aussi efficaces et de l'autre, les malades jamais aussi nombreux. Actuellement, plus de 700 000 Français sont sous traitement, le cancer touche chaque année près de 300 000 personnes et entraîne 150 000 décès. Le taux de guérison est désormais en moyenne de 40 % chez l'homme, 60 % chez la femme et 75 % chez l'enfant. Mais ces progrès ne permettent pas de traduire l'importance et la souffrance des personnes touchées par ce fléau. Le cancer est une maladie - un mot - qui est encore trop souvent tabou et entouré de préjugés, une maladie évitable dans un grand nombre de cas, une maladie qui, diagnostiquée tôt, a plus de chances de guérir.

Le Président de la République, Jacques Chirac, déclarait ainsi : "Au cours des dix dernières années, le cancer a fait autant de victimes que le conflit le plus meurtrier de notre histoire, autant de victimes que la première guerre mondiale, soit un million et demi de personnes. (...) Et si l'on n'agit pas, le nombre de cancers pourrait doubler au cours des vingt années qui viennent, sous l'effet du vieillissement de la population et du développement de facteurs de risque comme le tabagisme des jeunes". S'il existe des guerres que le Président veut bien mener, celle contre le cancer en fait donc partie. Avec un plan ambitieux sur 5 ans et pas moins de 70 mesures, l'objectif est clair : diminuer de 20 % le nombre de morts. Pour y parvenir, trois objectifs : renforcer la prévention et le dépistage, améliorer la qualité des soins et l'accompagnement humain et soutenir la recherche.

On pensait que la fin du siècle marquerait la fin du cancer. Aujourd'hui, on sait que cette guerre est encore loin d'être gagnée même si ces dernières années ont connu de très importants progrès. Parallèlement, la démarche thérapeutique intègre depuis quelques années une dimension plus axée sur le malade, et les traitements anti-cancéreux se sont nettement améliorés : les effets secondaires ne sont plus ceux

des années 80. **Améliorer la qualité des soins et la qualité de vie des patients est effectivement un des objectifs principaux de ce plan.**

Pour mieux en juger, l'équipe du Pr. David Khayat de l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière a repris la méthodologie d'une étude effectuée en 1983 sur le vécu par les patients des effets indésirables des chimiothérapies anticancéreuses. Cette étude concluait alors à la nécessité de prendre en compte l'impact sur les patients des effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse pour une évaluation efficace de la qualité de vie. Près de 20 ans après cette première étude, l'équipe française a sélectionné une centaine de patients sous chimiothérapie traités entre le mois d'août 1998 et le mois de février 1999. Alors qu'en 1983, les malades mettaient en avant les nausées, les vomissements et l'anxiété liée aux séances de traitement, les principales préoccupations concernent aujourd'hui la fatigue et le retentissement psychosocial.

En effet, **la fatigue omniprésente est le principal symptôme physique des patients sous chimiothérapie.** Selon une enquête entreprise en 1997 par l'association américaine *The Fatigue Coalition*, plus de trois patients sur quatre ont constamment éprouvé de la fatigue. Près de 9 personnes sur 10 ont déclaré qu'elle gênait leur vie quotidienne et 60 % ont déclaré qu'elle affectait leur vie quotidienne plus que tout autre effet secondaire de leur traitement anticancéreux. La fatigue est citée avant les nausées, la dépression ou la douleur.

Les causes de la fatigue sont multiples mais parfois davantage liés au traitement qu'à la tumeur elle-même. **L'anémie en fait parti. Commune chez les patients cancéreux, elle mérite une attention toute particulière.** Ses causes sont multiples et il est indiscutable que l'anémie interfère avec la qualité de vie du patient : réduction des performances physiques, manque de motivation ou d'énergie pour envisager des activités toutes simples.

L'anémie est, en effet, une complication touchant plus de 50% des patients atteints de cancer et d'autant plus qu'ils reçoivent un traitement par chimiothérapie. Par définition, l'anémie traduit une diminution au-dessous de la normale du nombre de globules rouges (cellules transportant l'oxygène dans le sang). Les tissus se retrouvant à court d'oxygène, le malade souffre d'une sévère fatigue. Selon une large étude européenne, la gravité, l'impact et le nombre de personnes touchées par l'anémie liée au cancer sont sous-estimés et sous-traités. Selon le Pr. Heinz Ludwig, directeur du département d'hématologie et d'oncologie de l'Université de Vienne et coordinateur de cette enquête, le traitement de l'anémie en Europe est souvent inapproprié et n'intervient que face à des stades avancés, au détriment de la qualité de vie du patient. Les chiffres sont éloquentes : 60 % des patients cancéreux souffrant d'anémie ne sont pas traités pour cette maladie.

Mais pourtant des traitements efficaces existent. Outre les traitements étiologiques, les transfusions sanguines et l'érythropoïétine permettent une augmentation du taux d'hémoglobine rapide et efficace chez la plupart des patients.

En ce qui concerne la transfusion, le traumatisme de « l'affaire du sang contaminé » a profondément modifié la perception de l'acte transfusionnel : d'un acte compensateur d'intérêt vital ou traitement correcteur efficace et rapide, la transfusion est aujourd'hui perçue comme un traitement à risques. Ainsi, paradoxalement, alors que l'impact de l'anémie sur les patients et ses effets potentiels sur l'efficacité thérapeutique deviennent de mieux en mieux connus, on n'a jamais aussi peu transfusé.

Alternative à la transfusion, l'érythropoïétine est utilisée depuis de nombreuses années en prévention et traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique. Depuis quelques années, l'érythropoïétine a vu son champ d'application s'étendre à la cancérologie et à l'hématologie, d'abord dans le cadre des chimiothérapies à base de sels de platine, puis aux autres chimiothérapies et même à l'anémie liée au cancer non traité par chimiothérapie. Avec une très bonne tolérance et permettant une amélioration significative de la qualité de vie, tout en réduisant le recours aux

transfusions, l'érythropoïétine est aujourd'hui un médicament de support largement utilisé chez le patient cancéreux.

Alors, dans un contexte global de précautions sanitaires et de maîtrise des dépenses de santé, ces deux événements majeurs sont des vecteurs puissants d'interrogations sur les pratiques actuelles, transfusionnelles et d'utilisation de l'érythropoïétine. **Par conséquent, cela nous entraîne à faire une revue complète et approfondie de l'anémie : physiopathologie, fréquence, symptomatologie et retentissement clinique.**

C'est l'objectif que nous nous sommes fixé pour ce travail.

II DEFINITIONS

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), les valeurs normales du taux d'hémoglobine sont comprises entre 12 et 16 g/dl pour les femmes et entre 14 et 18 g/dl pour les hommes. L'anémie est généralement définie par une diminution de ce taux d'hémoglobine par rapport aux valeurs normales. Dans la littérature, elle est parfois définie par une diminution du taux d'hématocrite (Ht), proportion d'érythrocytes par unité de volume sanguin.

L'anémie est une pathologie fréquemment rencontrée chez les patients atteints de cancer, notamment chez ceux traités par chimiothérapie cytotoxique. La sévérité de l'anémie, déterminée par l'importance de la diminution du taux d'hémoglobine, dépend de l'étendue de la maladie et de l'intensité du traitement.

Le NCI (National Cancer Institute) et l'OMS sont les deux organisations de référence pour la détermination de la sévérité de l'anémie accompagnant la pathologie cancéreuse. Les critères sont identiques pour les grades sévères (grades 3 et 4) et diffèrent légèrement pour les autres grades (grades 0, 1, 2) (tableau 1).

**Tableau 1 : grades de sévérité de l'anémie proposés par l'OMS et le NCI (USA)
(Groopman et coll., 1999)**

Sévérité	Grade 0	Grade 1 léger	Grade 2 modéré	Grade 3 sévère	Grade 4 risque vital
OMS	≥ 11,0 g/dl	9,5 à 10,9 g/dl	8,0 à 9,4 g/dl	6,5 à 7,9 g/dl	< 6,5 g/dl
NCI	LN	10 g/dl à LN	8,0 à 10 g/dl	6,5 à 7,9 g/dl	< 6,5 g/dl

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (WHO). NCI : National Cancer Institute (USA). LN : dans les limites de la normale.
Valeurs normales de l'hémoglobine : 12,0 à 16,0 g/dl pour les femmes et 14,0 à 18,0 g/dl pour les hommes.

D'autres sociétés savantes (ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, SWOG : Southwest Oncology Group, CALGB : Cancer And Leukemia Group B, GOG : Gynecologic Oncology Group) ont leur propre classification qui est semblable ou identique à celle du NCI (Groopman et coll., 1999).

III HEMATOPOÏÈSE ET CELLULES ERYTHROÏDES

III.1 Hématopoïèse et érythropoïèse

L'hématopoïèse, ou hémopoïèse (*haïma, haïmatos* = sang ; *poïein* = faire), est le processus de formation des cellules sanguines. C'est un processus qui se déroule au sein de la moelle osseuse rouge, ou tissu myéloïde, située chez l'adulte principalement dans les os plats du tronc et des ceintures ainsi que dans les épiphyses proximales de l'humérus et du fémur.

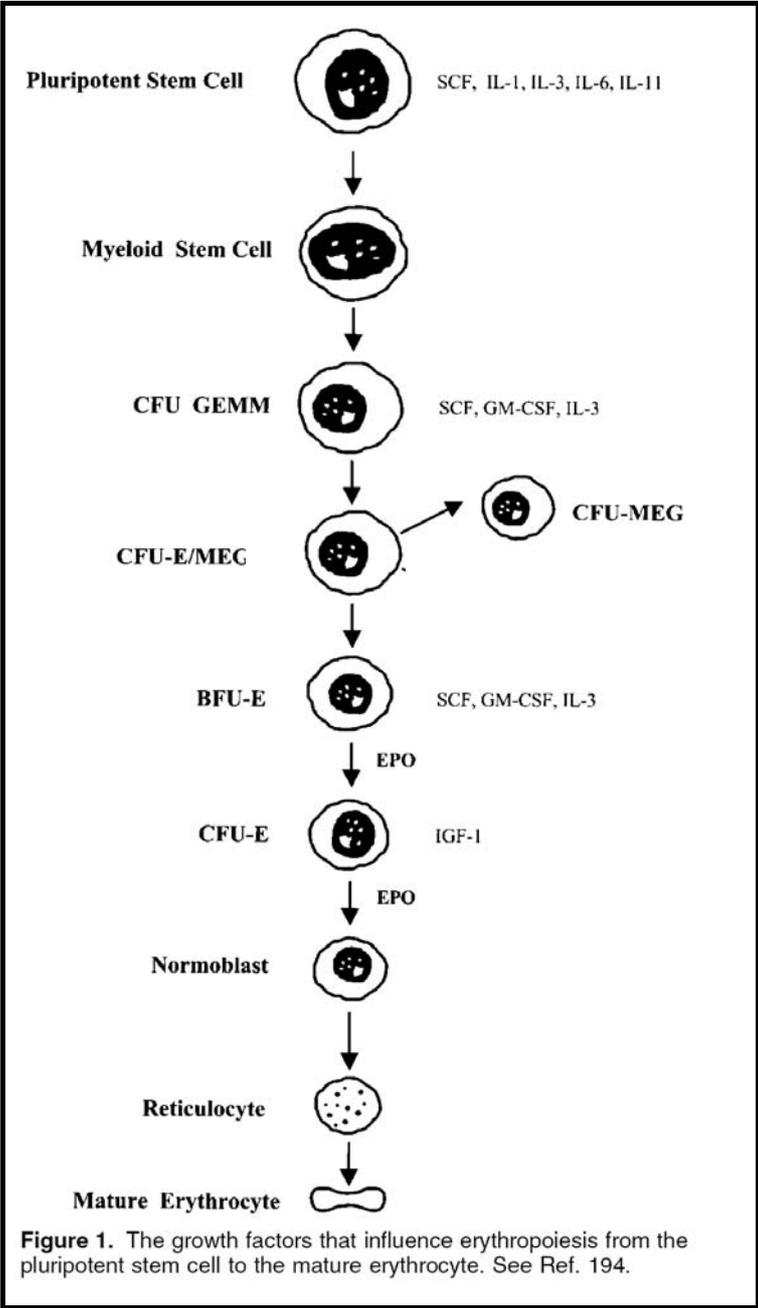
En dépit de leurs fonctions différentes, tous les éléments figurés ont une origine commune. Tous naissent d'une même cellule souche, l'hémocytoblaste (*kutos* = cellule ; *blastos* = germe), qui réside dans la moelle osseuse rouge. Cette cellule est également appelée **cellule souche hématopoïétique pluripotente** car elle va donner naissance à plusieurs lignées par prolifération et différenciation (Marieb, 1993).

Au cours de son processus de différenciation et de multiplication, cette cellule va progressivement perdre sa pluripotentialité et se spécialiser pour donner un progéniteur spécifique de chaque lignée. Ce processus extrêmement complexe est sous la dépendance de plusieurs systèmes de régulation dont les facteurs de croissance hématopoïétiques. Les étapes précoces de l'hématopoïèse sont sous la dépendance de facteurs communs à la lignée érythroblastique, granulocytaire et mégacaryocytaire. Par contre, les étapes tardives de chaque lignée sont sous la dépendance d'un facteur souvent unique (Casadevall, 1995).

L'érythropoïèse est le processus de production des globules rouges ou érythrocytes (figure 1). Ce processus, sous régulation permanente, permet de maintenir la masse globulaire à son niveau optimal. De nombreux facteurs sont impliqués dans la maturation de cette lignée cellulaire, tels que le facteur stimulant la lignée granulocytaire (G-CSF), l'Interleukine (IL)-6, le Stem Cell Factor (SCF), les

interleukines IL-1, IL-3, IL-4, IL-9, IL-11, le facteur stimulant les lignées granulocytaire et macrocytaire (GM)-CSF, l'Insulin Growth Factor-1 (IGF-1) et l'érythropoïétine ou EPO.

Figure 1 : schéma de l'érythropoïèse (Fisher, 2003)



III.2

Rôle de l'érythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO) est le facteur de croissance spécifique de la lignée érythroïde. C'est une glycoprotéine qui agit comme une véritable hormone.

L'érythropoïétine agit tardivement au cours de l'érythropoïèse, au niveau des stades CFU-E (Colony Forming Unit - Erythroid), proérythroblaste et érythroblaste basophile. Elle agit en se fixant sur des récepteurs situés à la surface de ces précurseurs érythropoïétiques afin de stimuler leur prolifération et leur différenciation en globules rouges matures.

L'EPO possède également une action inhibitrice de l'apoptose des progéniteurs érythropoïétiques. L'apoptose est un processus de rétrocontrôle négatif des érythroblastes matures sur les érythroblastes immatures entraînant la mort cellulaire de ces derniers (Fisher, 2003).

Ces progéniteurs érythroïdes normaux sont strictement dépendants de l'EPO. En son absence, ils sont incapables de se différencier en érythroblastes et meurent par apoptose. La figure 2 illustre la régulation de la masse globulaire en fonction du taux d'EPO.

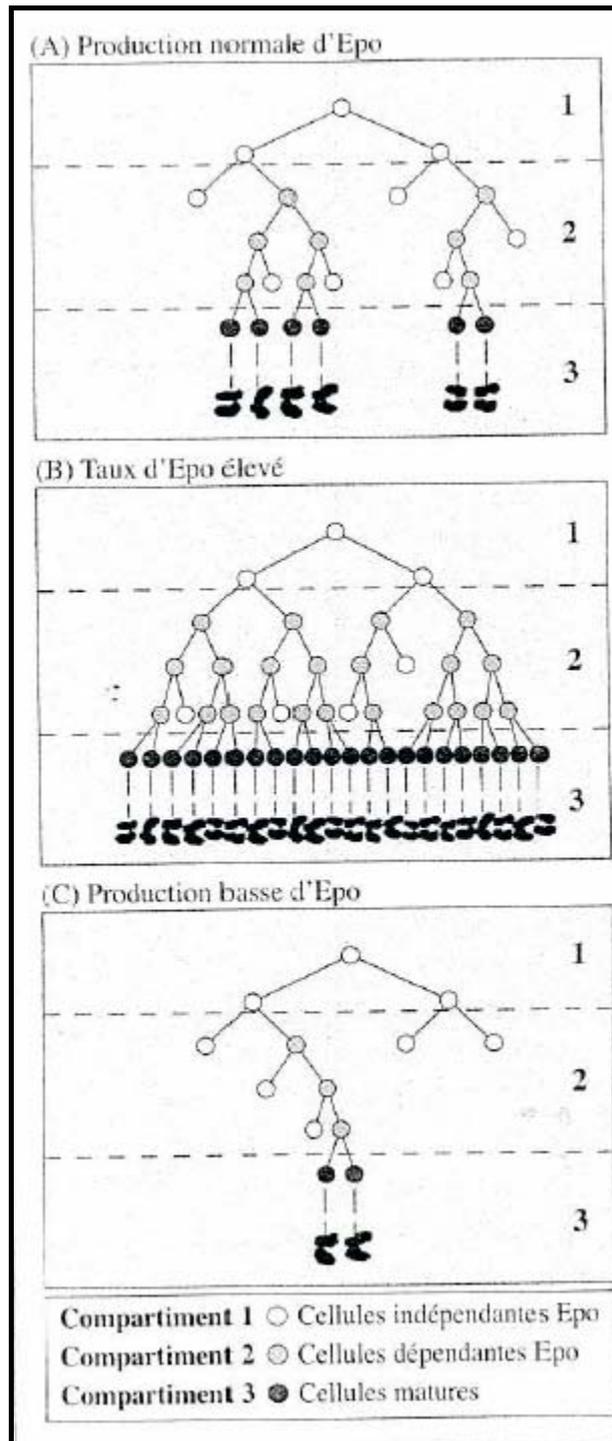
Dans les premières étapes de l'érythropoïèse, les progéniteurs peuvent survivre sans érythropoïétine (compartiment 1). Ensuite (compartiment 2), les cellules deviennent dépendantes de l'EPO pour leur survie. Dans ce compartiment, les cellules ont une sensibilité variable à l'EPO.

Dans des conditions normales de production d'EPO (A), seule une partie des cellules de ce compartiment survit. Il s'agit des progéniteurs les plus sensibles à l'EPO. Les autres, moins sensibles à l'EPO, meurent par apoptose. Par conséquent, seule une partie des progéniteurs donne naissance à des cellules matures (compartiment 3).

Si le taux de l'érythropoïétine circulante augmente (B) (hémorragie aiguë, hémolyse, traitement par l'érythropoïétine recombinante) tous les progéniteurs, y compris ceux les moins sensibles à l'EPO vont survivre et la production érythrocytaire est optimale.

Par contre, lorsque la synthèse d'érythropoïétine est diminuée (C) (insuffisance rénale, anémie du cancer), la grande majorité des progéniteurs meurt par apoptose. Seuls survivent les progéniteurs très sensibles à l'EPO. La production des globules rouges est diminuée et une anémie s'installe.

Figure 2 : régulation de la masse globulaire en fonction du taux d'EPO (Spaëth, 2002)



III.3

Régulation de la synthèse de l'érythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO) est le principal régulateur de l'érythropoïèse. Ce facteur de croissance permet de maintenir la masse des globules rouges à un taux optimal (Spaëth, 2002).

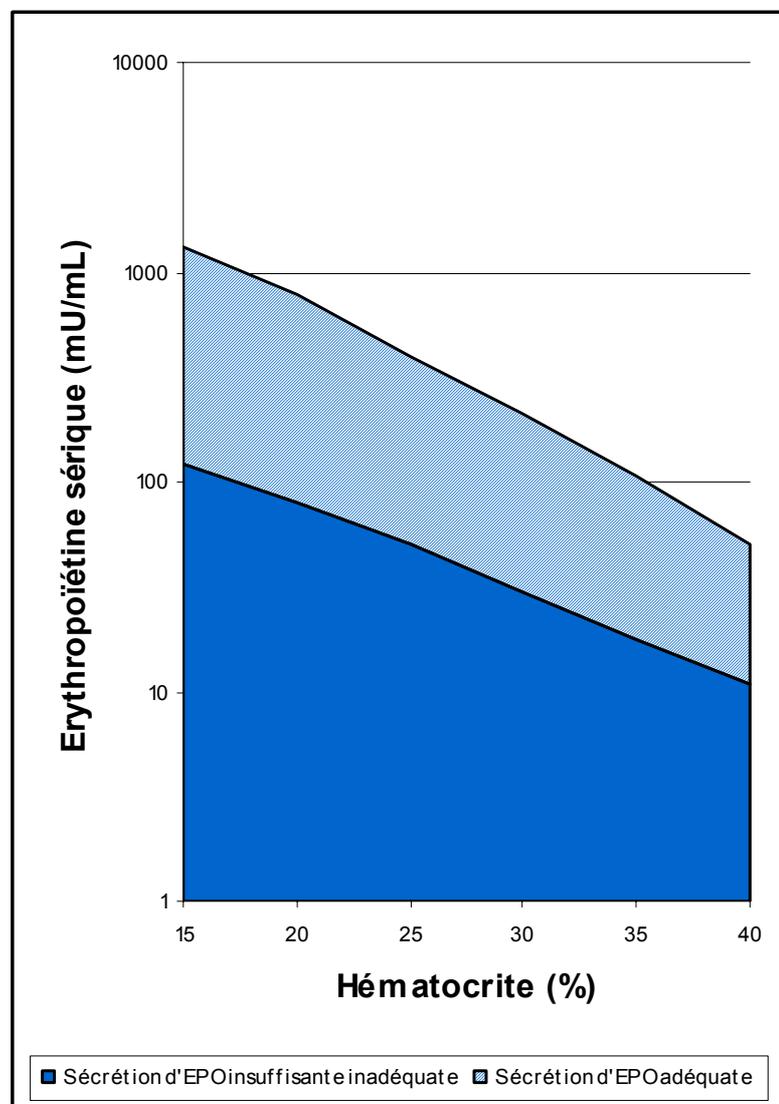
L'EPO est produite chez l'adulte essentiellement par le rein (90 % de la production) et accessoirement par le foie (10% de la production) (Casadevall, 1996). La synthèse de l'EPO est régulée par le rein en fonction du niveau d'oxygénation tissulaire et de ses variations. Dans les conditions physiologiques normales, lorsque le nombre de globules rouges disponibles correspond aux besoins en oxygène des tissus, les concentrations d'EPO circulante sont faibles. Dans des conditions d'hypoxie ou de stress anémique, la production d'EPO augmente et sa concentration sérique peut atteindre des taux plusieurs centaines de fois supérieurs aux concentrations normales. Inversement, en situation d'hyperoxie, la synthèse d'EPO est diminuée (Egrie, 1990 ; Egrie et coll., 2001).

Lorsque la fonction rénale est altérée, le rein devient incapable de produire les taux nécessaires d'EPO et une anémie peut en résulter. Il existe cependant des anémies où la fonction rénale est conservée et associées à une insuffisance relative de production d'EPO. Cela peut être le cas de certaines anémies associées au cancer où l'on observe fréquemment une diminution de la production endogène d'EPO ou une réponse insuffisante de la production d'EPO en situation d'hypoxie. Ce phénomène peut être majoré chez les patients recevant une chimiothérapie, notamment lorsqu'elle comporte des sels de platine (Casadevall, 1996 ; Egrie, 1990).

Le taux sérique normal chez l'individu sain varie de 5 à 30 mU/mL. Si une anémie non inflammatoire se développe et si le rein fonctionne normalement, le taux endogène d'érythropoïétine augmente de façon exponentielle avec la diminution du taux d'hémoglobine (ou de l'hématocrite). Comme le montre la figure 3, on peut établir dans une population de sujets anémiques l'intervalle de confiance (à 95%)

dans lequel doit se trouver le taux d'érythropoïétine sérique. Si, pour un taux d'hémoglobine ou un taux d'hématocrite donné, le taux sérique de l'érythropoïétine se trouve dans les limites attendues, la réponse érythropoïétique est considérée comme adéquate. Si le taux est inférieur, la réponse est inadéquate et insuffisante par rapport au degré d'anémie et cela même si le taux d'érythropoïétine sérique est augmenté par rapport au taux de base normal. Cela peut être le cas dans les anémie du cancer (Spaëth, 2002).

Figure 3 : Relation entre le taux d'érythropoïétine et le taux d'hématocrite chez des patients anémiques (sans insuffisance rénale, sans anémie, sans anémie inflammatoire) (Spaëth, 2002)



IV PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ANEMIE EN CANCEROLOGIE

IV.1 Généralités

Les étiologies de l'anémie en onco-hématologie sont multiples, multifactorielles et fréquemment associées. Les traitements (chimiothérapie ou radiothérapie), la tumeur et ses éventuelles métastases, l'inflammation consécutive, le déficit nutritionnel des patients et les saignements, peuvent intervenir dans l'étiologie de l'anémie des patients traités pour cancer (Glaspy et coll., 2001).

En raison de ces nombreux mécanismes physiopathologiques, l'anémie est une pathologie fréquente chez le patient cancéreux. Il est donc important de comprendre ces différents mécanismes physiopathologiques afin d'apporter au patient atteint de cancer une prise en charge optimale.

Tableaux 2 : étiologies de l'anémie en oncologie (Glaspy et coll., 2001 ; Coiffier et coll., 2001 ; Gordon, 2002 ; Glaspy, 1999 ; Rizzo et coll., 2001)

Liées à la pathologie tumorale	Etat inflammatoire chronique (perturbation du mécanisme de régulation de l'érythropoïèse) Envahissement de la moelle osseuse par les cellules tumorales Saignements Hémolyse
Liées au terrain du patient	Déficit nutritionnel Carence martiale, en folates, en vitamines B12
Liées aux traitements du cancer	Chimiothérapie (effets myélosuppresseifs, action toxique sur les tubules rénaux) Radiothérapie (effets myélosuppresseifs) Complications des traitements (infection, sepsis)

IV.2 Etiologies liées au cancer

L'anémie en oncologie et en hématologie est fréquemment induite par la maladie elle-même. La sécrétion de substances par les cellules cancéreuses peut entraîner une altération de l'érythropoïèse. Cette anémie peut alors être qualifiée d'anémie chronique du cancer (Ludwig et coll., 1999).

Un **état inflammatoire chronique**, lié à la réaction du système immunitaire du patient contre la population de cellules cancéreuses, entraîne une augmentation des taux de cytokines inflammatoires telles que l'interféron- γ (INF- γ), l'interleukine-1 (IL-1) et le TNF (Tumor Necrosis Factor) et peut altérer l'érythropoïèse à différents niveaux :

- altération de l'érythropoïèse au sein de la moelle osseuse par blocage de la différenciation des progéniteurs érythroïdes
- réduction de la production d'érythropoïétine
- troubles du métabolisme du fer.

L'envahissement de la moelle osseuse par les cellules tumorales peut conduire à une destruction de la moelle osseuse avec une transformation fibreuse ou adipeuse. Cet envahissement, associé ou non à la production de cytokines inflammatoires telles que le TNF et l'IL-1, peut être responsable d'une altération de l'érythropoïèse par inhibition des cellules souches hématopoïétiques, des progéniteurs érythroïdes et par diminution de la production des facteurs de croissance hématopoïétique (Glaspy et coll., 2001 ; Gordon, 2002).

Cet envahissement, fréquemment retrouvé chez les patients atteints de cancer du sein ou de la prostate, entraîne une réaction fibreuse au sein de la moelle osseuse (Mercadante et coll., 2000).

L'anémie du cancer peut être causée ou aggravée par une **augmentation de la destruction des hématies**.

Quelques exemples :

- Les tumeurs histiocytiques peuvent entraîner une **phagocytose des hématies** (Mercadante et coll., 2000).
- Des anticorps peuvent être produits au cours des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), des lymphomes et de certaines tumeurs solides résultant en une **anémie hémolytique auto-immune**. Les auto-anticorps se fixent à la surface des globules rouges et entraînent leur destruction. Même si l'hémolyse auto-immune est rare au cours du cancer, 20% des hémolyses auto-immunes peuvent être associées à un cancer (Mercadante et coll., 2000) (Loney, 2000).
- Un **hypersplénisme** associé à une séquestration des cellules hématopoïétiques est fréquemment retrouvé au cours des pathologies malignes lymphoïdes, des cancers envahissant le foie ou entraînant une hypertension portale (Mercadante et coll., 2000).
- Des agents pro-coagulants peuvent être sécrétés par des tumeurs solides tels que les cancers de l'estomac, du sein, du pancréas, du colon et de la prostate et entraîner une **anémie hémolytique microangiopathique**.
- Enfin, des **saignements** peuvent jouer un rôle dans le développement de l'anémie. Les cancers digestifs, ORL, génito-urinaires et gynécologiques sont caractérisés par des hémorragies aiguës ou chroniques (Mercadante et coll., 2000).

IV.3

Etiologies liées au traitement

Le cancer n'est pas seul à l'origine de l'anémie. Son traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie peut également être impliqué dans le développement d'une anémie.

La plupart des **agents cytotoxiques** ont des effets myélosuppresseurs directs responsables d'une réduction de la production de globules rouges par la moelle osseuse. La dernière génération d'agents cytotoxiques utilisés en chimiothérapie (taxanes, vinorelbine et les dérivés de la camptothécine) possède également ces effets myélosuppresseurs. D'autres agents peuvent exercer une action toxique sur les tubules rénaux provoquant une diminution de la production d'érythropoïétine et ainsi une diminution de la production de globules rouges (Glaspy et coll., 2001). C'est le cas notamment des sels de platine.

Tous ces agents occupent aujourd'hui une place majeure dans les protocoles de traitement des tumeurs solides en particulier ceux associant plusieurs molécules et plusieurs modalités d'administration.

Un traitement par **radiothérapie** est souvent impliqué dans le développement de l'anémie car les cellules souches de la moelle osseuse sont radiosensibles et ont une faible capacité à réparer les dommages engendrés par la radiothérapie. Le taux d'hémoglobine après un traitement par radiothérapie est souvent inférieur au taux d'hémoglobine avant traitement.

La **chirurgie** fait également partie de l'arsenal thérapeutique dans de nombreux cancers et est fréquemment utilisée en première intention. Même si le chirurgien est responsable de l'homéostasie du patient, la chirurgie peut provoquer des pertes sanguines ou des troubles de l'absorption du Fer ou de la vitamine B12 et contribuer ainsi au développement d'une anémie. Cela peut être le cas chez les patients ayant subi une gastrectomie totale ou partielle.

IV.4

Etiologies liées au patient

De nombreux autres facteurs, notamment liés au patient, peuvent intervenir dans la physiopathologie de l'anémie.

La **diminution de l'appétit** est fréquemment retrouvée chez le patient cancéreux. La diminution de l'appétit chez ces patients peut entraîner un **déficit nutritionnel** et conduire à une carence en fer ou en en acide folique, co-facteurs indispensables à l'érythropoïèses. Une carence en fer ou en acide folique va entraîner une altération de l'érythropoïèse et une anémie microcytaire, hypochrome (carence en fer) ou macrocytaire (carence en acide folique).

Le grand âge peut également contribuer au développement de l'anémie. Le nombre de cellules souches pluripotentes est en effet diminué chez les personnes âgées, lié à une diminution de la production des facteurs de croissance ou à une diminution de la sensibilité des cellules à ces facteurs. La moelle osseuse d'un patient âgé aura donc une capacité moindre à restaurer la masse globulaire en cas de chute importante du taux d'hémoglobine.

L'étiologie de l'anémie chez le patient cancéreux est donc multiple et complexe. Il est rare qu'une seule étiologie soit responsable du développement de l'anémie. Différents mécanismes sont donc fréquemment associés dans le développement de l'anémie chez le patient cancéreux.

V INCIDENCE DE L'ANEMIE

L'anémie est une complication commune chez les patients atteints de cancer, et touche plus de 50% d'entre eux. L'incidence de l'anémie chronique chez les patients souffrant de cancer varie en fonction de nombreux facteurs, notamment selon le type, le stade et l'ancienneté de la pathologie mais aussi selon le type et l'intensité des traitements antérieurs et en cours (Groopman et coll., 1999).

L'enquête ECAS (European Cancer Anaemia Survey) a été récemment menée afin d'évaluer la prévalence de l'anémie, les facteurs de risque et l'impact de l'anémie sur le score OMS (Performance Status (PS)). L'enquête a montré que l'anémie est fréquente chez les patients atteints d'hémopathies malignes ou de tumeurs solides. L'incidence est plus importante si les patients sont traités par chimiothérapie : 78% en hématologie et 74% en tumeurs solides. Il a également été observé, que malgré les conséquences sur les scores de performance, plus de la moitié des patients ne sont pas traités pour l'anémie (Ludwig et coll., 2004).

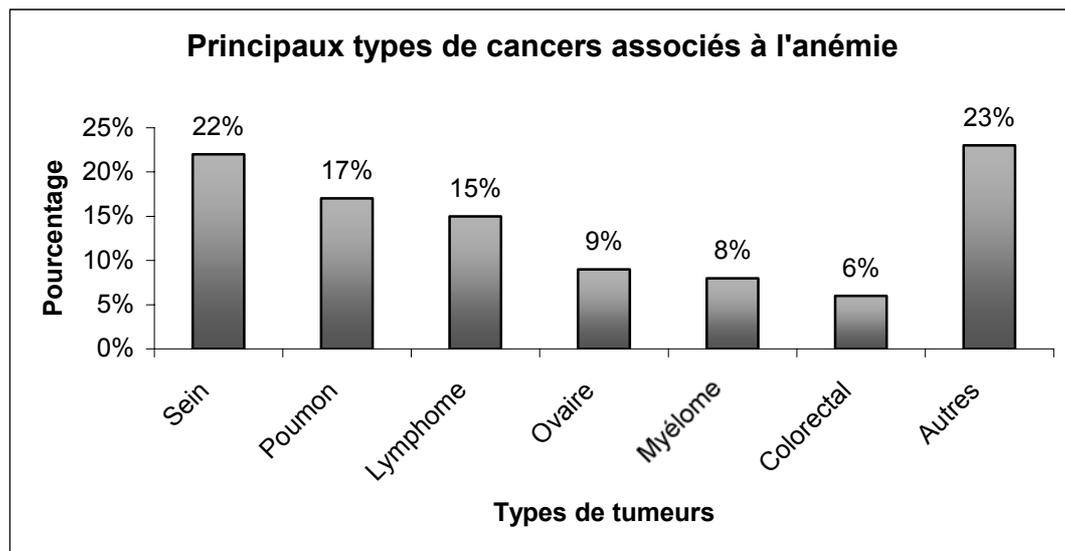
Une revue des principaux essais cliniques publiés par Groopman et Itri (1999), a montré que l'incidence de l'anémie chez les patients souffrant de cancer et recevant une chimiothérapie peut atteindre 100 % pour les anémies de grades 1 à 2 (légère à modérée) et jusqu'à 80 % pour celles de grades 3 à 4 (sévère à risque vital) (Groopman et coll., 1999 ; Schneider, 2003).

V.1 Incidence selon le type de cancer

Une anémie est fréquemment retrouvée chez les patients souffrant de lymphome, de cancer du sein, du poumon, de l'ovaire ou génito-urinaire et traités par chimiothérapie cytotoxique (Groopman et coll., 1999 ; Demetri, 2001). Ces données

ont été confirmées par une étude menée aux Etats-Unis sur plus de 1, 28 million de patients cancéreux. Dans cette étude et comme le montre la figure 4, 6 types de cancers ont représenté plus de 75% des cas d'anémie (Tchekmedyain, 2002).

Figure 4 : Principaux types de cancers associés à l'anémie (Tchekmedyain, 2002)



L'enquête ECAS a été menée chez 14027 patients dont 2956 patients atteints d'hémopathies malignes et 11071 patients atteints de tumeurs solides. A l'inclusion, 39% des patients étaient anémiques (taux d'Hb \leq 12 g/dl) ; 36% des patients atteints de tumeurs solides et 53% des patients atteints d'hémopathies malignes (Schneider, 2003).

Une étude rétrospective menée par Coiffier et coll. (2001) confirme ces résultats. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'incidence de l'anémie (taux d'Hb \leq 12 g/dl) et les besoins transfusionnels chez 1064 patients cancéreux et recevant au moins 3 cycles de chimiothérapie sans sels de platine. A l'inclusion, 37,1% des patients (toutes tumeurs confondues) étaient anémiques. La prévalence de l'anémie était plus importante pour les patients atteints de cancer de l'ovaire, de cancer colorectal, de maladie de Hodgkin et de lymphome non Hodgkinien (Coiffier et coll., 2001).

Tableau 3 : incidence de l'anémie (taux d'Hb \leq 12 g/dl) selon le type de cancer (Coiffier et coll., 2001)

Type de tumeur	% de patients anémiés à l'inclusion
Toutes tumeurs	37,1%
Cancer du sein	28,7%
Cancer du poumon	16,7%
Cancer Colorectal	48%
Cancer de l'ovaire	64,4%
Lymphome de Hodgkin	44,8%
Lymphome non-Hodgkinien	41,7%

Tableau 4 : incidence des transfusions pour anémie au cours du premier cycle de chimiothérapie* chez des patients traités pour une tumeur (Coiffier et coll., 2001)

** 4,6% des patients avaient été transfusés avant le début de la chimiothérapie.*

Type de tumeur	% de patients transfusés
Lymphome non-Hodgkinien	33,2%
Lymphome de Hodgkin	20,4%
Cancer de l'ovaire	17,0%
Cancer du sein	8,4%
Cancer Colorectal	5,2%
Cancer du poumon	5,9%
Total (n=1064)	14,5%

Au cours du premier cycle de chimiothérapie, 14,5% des patients (toutes tumeurs) ont été transfusés. Comme l'indique le tableau 4, les patients atteints d'hémopathies

malignes ont été plus nombreux à être transfusés que ceux atteints de tumeurs solides (Coiffier et coll., 2001).

V.2

Incidence selon le type de tumeur et la chimiothérapie associée

La fréquence et la sévérité des anémies dépendent non seulement du type de tumeur mais également du type, du rythme et de l'intensité des protocoles de chimiothérapies utilisés. L'existence d'une chimiothérapie myélosuppressive antérieure, d'une radiothérapie associée, ou des deux réunies, intervient sur la fréquence et la gravité de l'anémie (Groopman et coll., 1999).

Selon l'étude ECAS, 63% des patients non anémiques à l'inclusion ont développé une anémie au cours de leur traitement par chimiothérapie : 77% des patients ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et 54% des patients n'ayant pas reçu de sels de platine. Ainsi, 78% des patients atteints d'hémopathies malignes et 74% des patients atteints de tumeurs solides ont présenté une anémie au cours de leur traitement par chimiothérapie.

La fréquence de l'anémie peut varier en fonction du type de chimiothérapie et de la localisation tumorale. Ainsi, l'association de cisplatine et d'étoposide, largement utilisée dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules de stade avancé est associée à une anémie de grade 3 ou 4 chez 16 à 55 % des patients (n=519). En revanche, une anémie de même sévérité est observée pour 2 à 5% seulement des patients atteints de cancer colorectal avancé et traités par l'association 5-FU - leucovorine (n=516) (Groopman et coll., 1999 ; Demetri et coll., 2001).

Groopman et Itri (1999) ont exposé les différentes incidences de l'anémie selon la localisation de la tumeur et la chimiothérapie utilisée. Les tableaux suivants synthétisent quelques uns de ces résultats, notamment au cours des traitements combinés et chez les patients non prétraités. Compte tenu de la grande diversité des protocoles utilisés ; seuls les protocoles les plus fréquemment utilisés en France ont été retenus à titre d'illustration. Il est également intéressant de noter qu'il existe des différences de résultats dans l'incidence de l'anémie pour une même tumeur et un même protocole.

Ce fait peut s'expliquer par différents points :

- l'anémie chez le patient cancéreux, effet indésirable des chimiothérapies, est un effet indésirable étudié depuis peu, et les données dans la littérature ne sont pas nombreuses
- dans ces études, de faibles effectifs ont parfois été utilisés n'apportant une puissance méthodologique suffisante
- par une variabilité individuelle puisque l'étiologie de l'anémie est multifactorielle.

1) Le cancer bronchique

L'anémie est très fréquente dans le cancer bronchique et constitue un facteur majeur de l'altération de la qualité de vie de patients. Son origine est variée et peut être liée à l'envahissement médullaire métastatique ou être d'origine inflammatoire. Dans ces deux cas, aucun traitement spécifique, hormis la chimiothérapie, n'est efficace. La chimiothérapie est, en revanche un facteur aggravant de l'anémie, soit par action myélosuppressive, soit par action néphrotoxique.

Les combinaisons à base de sels de Platine sont largement utilisées dans le traitement du cancer bronchique. Or, ces produits présentent une forte myélo- et néphrotoxicité car ils diffusent dans les tissus et s'éliminent essentiellement par le rein. Ainsi, une corrélation significative a été établie entre le taux d'hémoglobine et la dose accumulée de cisplatine dans le cancer du poumon (Groopman et coll., 1999).

Ainsi, l'association paclitaxel-carboplatine (7,5 px / 24 h) est la chimiothérapie qui entraîne la plus grande fréquence d'anémie. Près de 60% des patients recevant ce traitement développent une anémie de grade 1 et 2, et 34% d'entre eux présenteront une anémie de grade 3 ou 4 (Groopman et coll., 1999).

Tableau 5 : Incidence de l'anémie chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules et recevant une chimiothérapie

Chimiothérapie (traitements combinés – patients non prétraités)	Nombre de patients	Grades de l'anémie	
		Grades 1-2 (%)	Grades 3-4 (%)
Paclitaxel – carboplatine (AUC 6)	12 à 16	10-25	5-7 (grade 3)
Paclitaxel – carboplatine (7,5 px / 24 h)	53	59	34
Paclitaxel – cisplatine	20 à 328	45-60	5-23
Etoposide – cisplatine	59	73	20-42
Gemcitabine – cisplatine	39 à 50	NR	13,4-28
Vinorelbine – cisplatine	204	NR	24
Mitomycine C – vinblastine – cisplatine (MVP)	113	61	9
Vinblastine – cisplatine	131	NR	13

Tableau 6 : Incidence de l'anémie chez des patients atteints de cancer bronchique à petites cellules et recevant une chimiothérapie

Chimiothérapie (traitements combinés – patients non prétraités)	Grades de l'anémie	
	Grades 1-2 %	Grades 3-4 %
Cisplatine – étoposide	59	16-55
Carboplatine – étoposide	39	54
Cyclophosphamide – doxorubicine – vincristine (CDE)	13-54 (grades 1-4)	-
Ifosfamide – carboplatine – étoposide (ICE)	77-78	6-11
Etoposide – ifosfamide – cisplatine (VIP)	NR	23-52
Carboplatine – paclitaxel – étoposide (CPE)	NR	32-35

2) Le cancer du sein

Indépendamment du traitement utilisé, l'anémie est fréquente chez les patientes présentant un cancer du sein. Le traitement du cancer du sein pouvant comporter de la chirurgie, de la radiothérapie, de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie, l'incidence de l'anémie chez ces patientes est variable en fonction de leur prise en charge thérapeutique.

Dans le cas du traitement du cancer du sein par chimiothérapie, une baisse modérée du taux d'hémoglobine est fréquente. Selon les situations et les associations, elle se voit chez 25% des patientes traitées en chimiothérapie adjuvante, et jusqu'à 30 à 80% des patientes au stade métastatique. En revanche, une anémie de grade 3 ou 4 est rare en situation adjuvante et en première ligne métastatique. L'augmentation des doses d'anthracycline (FEC 50 *versus* FEC 100), l'association d'une taxane et d'une anthracycline semble augmenter significativement ce risque.

Tableau 7 : Incidence de l'anémie chez des patients atteints de cancer du sein et recevant une chimiothérapie

Chimiothérapie (traitements combinés – patients non prétraités)	Grades de l'anémie	
	Grades 1-2 %	Grades 3-4 %
Cyclophosphamide – doxorubicine – 5 FU – méthotrexate (FAC-M)	27	1 (grade 3)
Cyclophosphamide – méthotrexate – 5 FU – vincristine (CMFV)	25	2 (grade 3)
Paclitaxel – doxorubicine	78-84	8-11
5-FU – épirubicine 50 mg/m ² – cyclophosphamide (FEC 50) <i>en chimio adjuvante</i>	13-26%	0%
5-FU – épirubicine 100 mg/m ² – cyclophosphamide (FEC 100) <i>en chimio adjuvante</i>	69%	7%

3) Le cancer de l'ovaire

Dans les cancers de l’ovaire de stade avancé, les chimiothérapies à base de sels de platine sont utilisées en première intention et les monothérapies sont principalement utilisées chez les patients en récurrence.

Tableau 8 : Incidence de l’anémie chez des patients atteints de cancer de l’ovaire et recevant une chimiothérapie

Chimiothérapie (traitements combinés – patients non prétraités)	Grades de l’anémie	
	Grades 1-2 %	Grades 3-4 %
Paclitaxel – cisplatine	58	8
Paclitaxel – carboplatine	51	2 (grade 3)
Paclitaxel – cisplatine – cyclophosphamide	17	5 (grade 3)
Carboplatine – cyclophosphamide	41-98	3-42 (grade 3)
Cisplatine – cyclophosphamide (CP)	32-97	2-29
Cyclophosphamide – cisplatine – doxorubicine (CAP)	6 (grade 1-3)	NR

Selon les protocoles, une anémie de grade 3 et 4 est retrouvée dans 2 à 42 % des cas.

4) Le cancer colorectal

Dans le cancer colorectal, l’incidence des anémies de grade 3 et 4 est faible (0 à 5 %). Chez des patients prétraités (5 FU, irinotécan, oxaliplatine) recevant l’association raltitrexed-mitomycine-C, l’incidence de l’anémie de grade 3 et 4 s’élève à 9,5% (Rosati et coll., 2003).

Tableau 8 : Incidence de l'anémie chez des patients atteints de cancer colorectal et recevant une chimiothérapie

	Grades de l'anémie	
	Grades 1-2 %	Grades 3-4 %
Chimiothérapie (traitements combinés – patients non prétraités)		
5 FU – leucovorine	6-53	2-5
UFT (tegafur- uracile) – leucovorine	3-21	0

5) Le cancer ORL

Tableau 9 : Incidence de l'anémie chez des patients atteints de cancer ORL et recevant une chimiothérapie

	Grades de l'anémie	
	Grades 1-2 %	Grades 3-4 %
Chimiothérapie (traitements combinés – patients non prétraités)		
5 FU – cisplatine	55-74	5-12
5 FU – carboplatine	42	14
Paclitaxel – 5 FU – cisplatine	35	12 (grade 3)
<i>Paclitaxel – ifosfamide – cisplatine</i>	<i>NR</i>	12
Paclitaxel – carboplatine	24	2 (grade 4)

Une anémie de grade 3 ou 4 est retrouvée dans 2 à 14 % des cas.

6) Hémopathies malignes

L'anémie en onco-hématologie est à la fois symptôme et complication de la maladie, mais elle peut également apparaître comme l'un des effets secondaires des traitements entrepris.

- Lymphome Non Hodgkinien (LNH) et maladie de Hodgkin

Au cours des LNH, et avec les protocoles couramment utilisés (CHOP, MACOP-B, ProMACE), le pourcentage de patients ayant une anémie de grade 3/4, est très variable allant de 10 à 80% selon l'intensité et la dose du protocole. Dans l'étude de Coiffier, 66% des patients présentant un LNH étaient anémiques après le 6^{ème} cycle de chimiothérapie (Littlewood et Mandelli, 2002).

Dans la maladie de Hodgkin, avec les protocoles classiques de type MOPP ou ABVD, l'incidence d'anémie de grade 3/4 est plus faible de 0 à 12%.

Tableau 10 : incidence de l'anémie chez des patients atteints de Lymphome non-Hodgkinien et recevant une chimiothérapie

Chimiothérapie (traitements combinés – patients non prétraités)	Grades de l'anémie	
	Grades 1-2 %	Grades 3-4 %
Procarbazine-méthotrexate-leucovorine-doxorubicine-cyclophosphamide-étoposide (ProMACE + MOPP)	63	9
Méthotrexate-leucovorine-doxorubicine-cyclophosphamide-vincristine-prednisone-bléomycine (MACOP-B)	55	10
Cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone (CHOP)	49	17-79 (grade 3)

Tableau 11 : incidence de l'anémie chez des patients atteints de maladie de Hodgkin et recevant une chimiothérapie

	Grades de l'anémie	
	Grades 1-2	Grades 3-4
Chimiothérapie (traitements combinés – patients non prétraités)	%	%
Mechlorethamine-vincristine- procarbazine-prednisone (MOPP)	31	12
Etoposide – vinblastine - doxorubicine	59 (grade 2)	13
Doxorubicine – bléomycine – vinblastine – dacarbazine (ABVD)	5	0

- Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)

L'anémie des patients atteints de LLC est due à plusieurs mécanismes : hémolyse, infiltration de la moelle, séquestration splénique des globules rouges. L'anémie est un des critères dans la classification des LLC au moment du diagnostique. Dans la classification de Rai, un taux d'hémoglobine < 11 g/dl indique un stade III de la maladie et un faible pronostic. Environ, 25% des patients sont diagnostiqués à des stades avancés (stade III et IV).

- Myélome Multiple

L'anémie est un élément fréquent du myélome multiple, entrant dans sa classification avec un effet péjoratif en dessous de 8,5 g/dl. Sa fréquence, du fait de traitements plus agressifs, peut représenter jusqu'à 60% des patients traités.

- Syndromes Myélodysplasiques (MDS)

Les myélodysplasies représentent un groupe de maladies caractérisées par une hématopoïèse inefficace et dont un nombre non négligeable de patients va évoluer vers une leucémie secondaire, le plus souvent réfractaires aux traitements usuels. Environ 90% des patients avec une myélodysplasie sont anémiques au diagnostic et la majorité développera un besoin transfusionnel au cours du traitement (Greenberg, 1994)

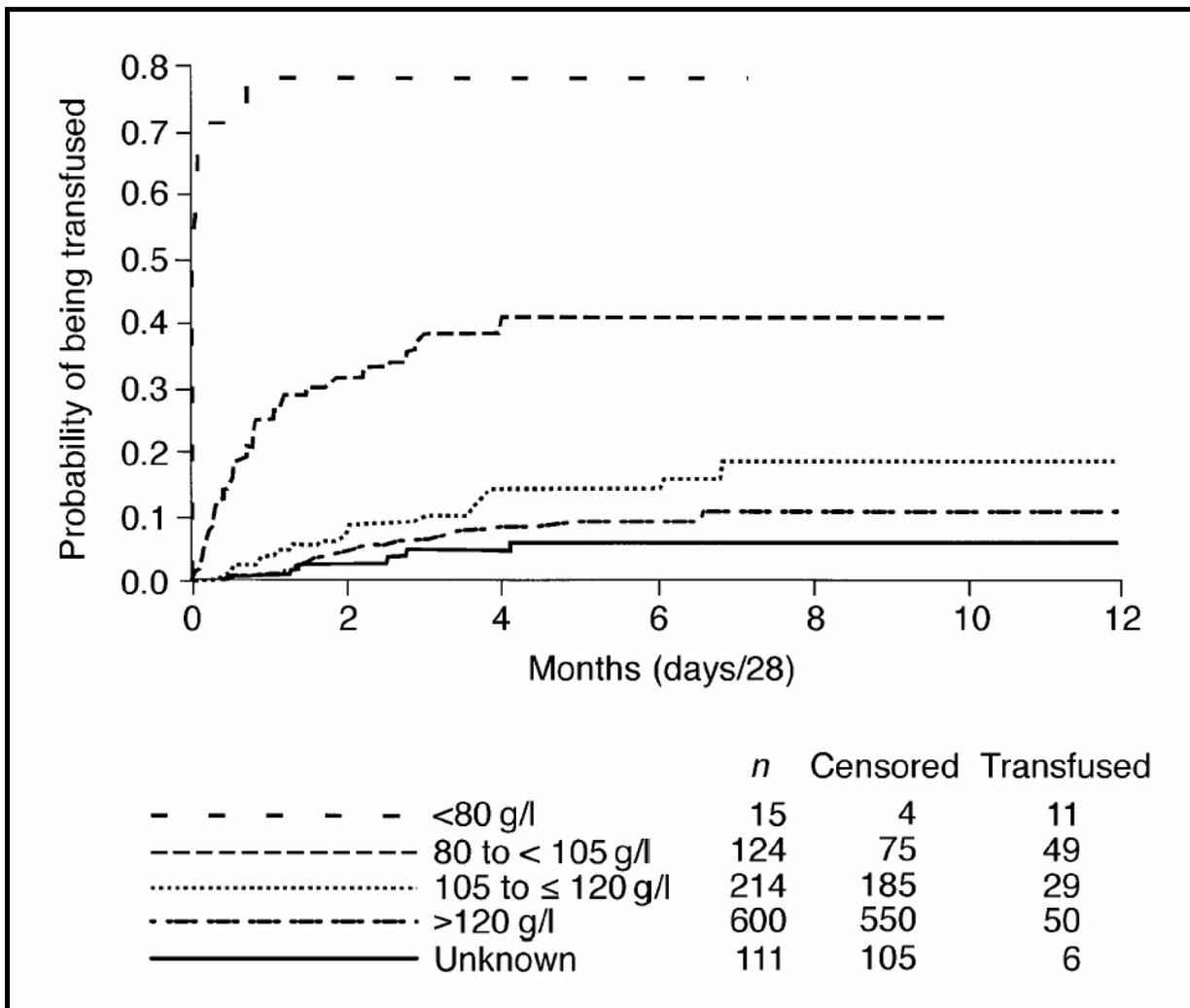
V.3 Incidence selon l'intensité de la chimiothérapie

Par ailleurs, outre le type de chimiothérapie, le nombre de cures est aussi un facteur déterminant. Les données issues d'une analyse rétrospective menée chez 1064 patients, recevant des chimiothérapies ne contenant pas de sels de platine (37 % des patients étant anémiés avant le traitement, toutes tumeurs confondues), montrent qu'au début du second cycle de chimiothérapie 48 % des patients sont anémiés et qu'à partir du 3^{ème} cycle, l'incidence atteint 54 % des patients et reste à plus de 50 % au 4^{ème} cycle. La prolongation de la durée de la chimiothérapie tend donc à augmenter la probabilité de voir se développer une anémie modérée ou sévère. Après 2 mois de traitement, environ 30 % des patients ont eu au moins un épisode d'anémie modérée ou sévère. Cette prévalence augmente approximativement jusqu'à 43 % des patients après 8 mois de traitement (Coiffier et coll., 2001).

La sévérité de l'anémie dépend aussi des traitements antérieurs. Ainsi, dans le cancer bronchique non à petites cellules, une étude a montré que chez 47 % des patients ayant eu une radiothérapie antérieure, des transfusions ont été nécessaires alors que seulement 20 % de ceux n'ayant pas été irradiés avaient eu besoin de transfusions (Del Mastro et coll., 1999).

En plus de la pathologie elle-même, de nombreux facteurs liés au traitement interviennent dans la fréquence et la sévérité des anémies chez le patient cancéreux. Selon la combinaison d'agents cytotoxiques utilisée ou le rythme des protocoles, l'anémie peut donc toucher près de 3 patients sur 4 atteints de cancer et recevant une chimiothérapie.

Figure 5 : incidence des patients ayant une anémie modérée à sévère après le début de la chimiothérapie (Coiffier et coll., 2001)



V.4

Incidence en radiothérapie

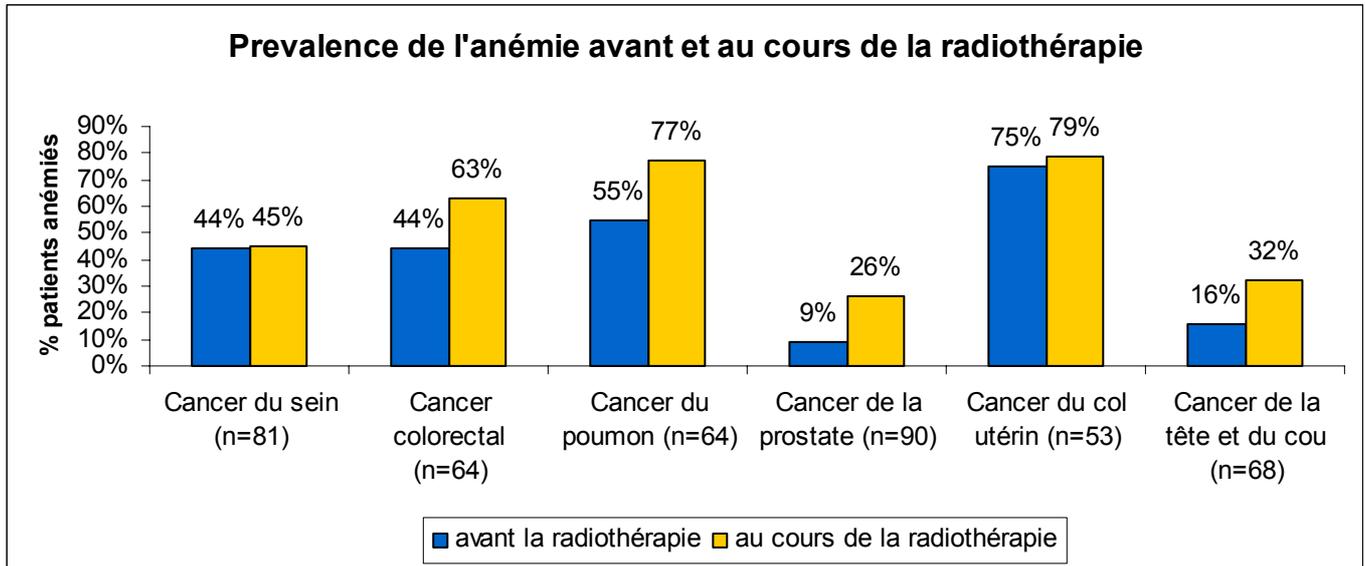
Comme la chimiothérapie, la radiothérapie est non seulement un traitement important et fréquent pour le patient cancéreux mais a un impact important dans la survenue d'une anémie. La survenue d'une anémie après radiothérapie est donc fréquente.

Dans une étude réalisée par Harrison et al, 41 % des 574 patients devant recevoir une radiothérapie pour tumeur solide étaient anémiques (Hb < 12 g/dl) avant le traitement. Ce résultat est passé à 54 % à la fin du traitement. Les femmes sont sensiblement plus exposées à l'anémie (54 % *versus* 28 % pour les hommes avant radiothérapie ; 63 % *versus* 43 % pour les hommes pendant le traitement). Ceci montre que l'anémie est un problème concernant la majorité des patients qui suivent une radiothérapie (Harrison et coll., 2000 ; Harrison et coll., 2001 ; Harrison et coll., 2002).

L'étude ECAS appuie ces résultats. A l'inclusion, 28% des patients devant recevoir une radiothérapie et 45% des patients devant recevoir une chimiothérapie/radiothérapie combinée étaient anémiques (Ludwig et coll., 2004).

Harrison *et al.* ont également étudié la prévalence de l'anémie selon le type de cancer. Les patients ayant un cancer de la prostate, colorectal, broncho-pulmonaire, du col utérin et ORL présentent une aggravation de leur anémie au cours de leur traitement par radiothérapie (figure 5). La diminution moyenne du taux d'hémoglobine varie de 0,75 g/dl pour les patients atteints du cancer du sein à 1,8 g/dl pour les patients présentant un cancer ORL. Dans la plupart des cas et quelle que soit la localisation, il s'agissait d'une anémie légère à modérée avec un taux d'hémoglobine ≥ 10 g/dl (Harrison et coll., 2000 ; Harrison et coll., 2001 ; Harrison et coll., 2002).

Figure 6 : prévalence de l'anémie avant et pendant la radiothérapie et par site tumoral (Harrison et coll., 2002)



VI SYMPTOMATOLOGIE ET COMPLICATIONS DE L'ANEMIE

VI.1 Généralités

La sévérité des symptômes de l'anémie varie considérablement d'un individu à l'autre. La tachycardie, l'hypotension orthostatique et la dyspnée sont caractéristiques d'une hémorragie aiguë. Des mécanismes de compensation, tels que l'augmentation du rythme cardiaque ou le déplacement de la courbe de dissolution de l'hémoglobine, peuvent cependant influencer et retarder l'apparition de ces symptômes chez les patients ayant une anémie chronique. La capacité à mettre en place de tels mécanismes de compensation est probablement réduite chez les patients atteints de cancer (Mercadante et coll., 2000).

VI.2 Conséquences physiopathologiques de l'anémie en onco-hématologie

La principale fonction des globules rouges consiste à lier, à transporter et à délivrer l'oxygène aux tissus périphériques. Pour cela, le globule rouge est parfaitement adapté car il a une bonne plasticité pour circuler à travers les microvaisseaux et possède un stock énergétique qui lui permet de survivre un peu plus de 100 jours. Un équilibre constant est nécessaire entre le renouvellement des globules rouges par érythropoïèse et la destruction des cellules plus âgées. L'hémoglobine contenue dans les globules rouges est composée de 4 chaînes de globine dans lesquelles sont enchâssées 4 molécules d'hème. L'oxygène est transporté par le fer de l'hème, l'ensemble formant l'oxyhémoglobine. L'affinité de l'oxygène pour l'hème dépend de la pression partielle d'oxygène, du pH, du taux de métabolite intermédiaire 2-3-diphosphoglycérate (issu d'une voie annexe à la glycolyse, principale voie du métabolisme des globules rouges), du taux d'adénosine triphosphate, de la pCO₂ et de la température.

Au cours de l'anémie, le faible taux d'hémoglobine entraîne une diminution de la pression partielle d'oxygène. Si chez les sujets sains, 100 ml de sang artériel contiennent jusqu'à 20 ml d'oxygène, cette quantité passe à 10 ml d'oxygène chez les patients anémiques dont les concentrations en hémoglobine sont inférieures à 7,5 g/dl.

Il existe plusieurs mécanismes par lesquels l'organisme va essayer de contrebalancer les effets de l'anémie

Tout d'abord, en cas d'anémie, il y a une diminution de l'activité de la voie principale de la glycolyse et une augmentation de la production de 2-3-diphosphoglycérate, ce qui conduit à une diminution de l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine et donc à une augmentation de la libération de l'oxygène dans les tissus. Cette modification de la courbe de dissociation de l'oxygène peut compenser jusqu'à la moitié du déficit en oxygène résultant de l'anémie.

Le déficit périphérique en oxygène dû à l'anémie se traduit par une augmentation du débit cardiaque, système de compensation très efficace mais énergétiquement coûteux.

La fréquence respiratoire s'élève de façon à améliorer l'oxygénation sanguine et la masse de globules rouges peut augmenter par une hyperproduction d'érythropoïétine. Enfin, le sang est redistribué préférentiellement vers les organes et tissus vitaux, sensibles à l'hypoxie (muscles, myocarde, cerveau, reins) aux dépens des organes non vitaux. Diminution du pH et vasodilatation peuvent également augmenter l'apport en oxygène vers les organes vitaux.

Certains de ces mécanismes de compensation peuvent conduire aux symptômes de l'anémie, telles que palpitations, pâleur et froideur de la peau, ou dyspnée. Toutefois, une diminution importante de la capacité de transport de l'oxygène ne pourra être compensée et sera à l'origine d'autres symptômes, en lien direct avec la privation en oxygène.

VI.3

Fonctions affectées par l'anémie et symptômes associés

L'anémie est responsable de nombreux symptômes et déficiences qui peuvent affecter presque tous les organes et tissus de l'organisme humain (Ludwig et coll., 2001).

Lorsqu'une anémie légère à modérée s'installe, certains patients sont asymptomatiques. Cependant divers troubles tels qu'une fatigue, une diminution de la tolérance à l'effort, une diminution de l'appétit ou du bien être général, sont fréquemment observés (Mercadante et coll., 2000).

Tableau 12 : l'anémie altère différentes fonctions de l'organisme (Ludwig et coll., 2001 ; Koeller, 1998)

Système nerveux central	<ul style="list-style-type: none">• Fonctions cognitives• Humeur
Système cardiorespiratoire	<ul style="list-style-type: none">• Dyspnée d'effort• Dyspnée de repos• Faiblesse générale• Tachycardie• Décompensation cardiaque
Peau	<ul style="list-style-type: none">• Réduction de la vascularisation• Froideur• Pâleur
Fonction rénale	<ul style="list-style-type: none">• Réduction du débit urinaire• Rétention hydrique
Tractus gastro-intestinal	<ul style="list-style-type: none">• Irrégularité du péristaltisme
Sphère génitale	<ul style="list-style-type: none">• Dysménorrhée• Impuissance et perte de la libido
Système immunitaire	<ul style="list-style-type: none">• Déficit immunitaire (diminution des fonctions des lymphocytes B et T, diminution de la sécrétion d'interleukine-2 par les mononucléaires périphériques)

La sévérité des symptômes dépend de divers facteurs tels que le degré de l'anémie, la rapidité de son installation, les mécanismes de compensation mis en jeu, la pathologie maligne sous-jacente, les comorbidités ou pathologies associées (notamment cardiovasculaire et respiratoire) ainsi que l'âge et l'état physiologique et nutritionnel du patient (Ludwig et coll., 2001 ; Gordon, 2002).

Comme nous l'avons vu dans le chapitre « Définitions », deux classifications sont couramment utilisées pour évaluer la sévérité de l'anémie en onco-hématologie : celle du NCI et celle de l'OMS.

1) Impact de l'anémie sur le système cardiorespiratoire

Au cours de l'anémie, la diminution de la viscosité et de l'oxygène sanguins conduit à une hypoxie des tissus périphériques et à une augmentation de la production de lactates. Il en résulte une accumulation de substances vaso-actives à l'origine d'une vasodilatation et d'une diminution des résistances périphériques. Au final, ces mécanismes périphériques aboutissent à une augmentation de la charge de travail du cœur et ultérieurement à une hyperactivité cardiaque qui constitue le plus important mécanisme de compensation de l'anémie. L'importance de la compensation cardiaque dépend du degré de l'anémie ainsi que d'autres facteurs tels que pathologies cardiaque, pulmonaire ou vasculaire.

Dans l'anémie légère, le rythme cardiaque peut seulement être anormal au cours des exercices physiques, mais avec l'aggravation de l'anémie la tachycardie persiste même au repos. Le débit cardiaque, l'index cardiaque et la rapidité du flux sanguin augmentent, d'où un raccourcissement significatif du temps de circulation. Les patients qui présentent ce syndrome d'hyperactivité cardiaque peuvent se plaindre de palpitations, parfois associées à un pouls rapide et une aggravation significative des pathologies sous-jacentes tels que angor, claudication intermittente ou ischémie cérébrale.

L'anémie sévère, notamment si le taux d'hémoglobine chute en dessous de 50 % de la normale, peut entraîner une décompensation cardiaque, avec insuffisance cardiaque congestive par augmentation maximale du débit sanguin coronaire. Ceci pose un problème chez les patients qui souffrent d'une pathologie cardiaque préexistante, car le stress circulatoire supplémentaire imposé par les transfusions sanguines peut entraîner une insuffisance cardiaque fatale. L'hypoxémie cardiaque expose aussi le patient à un risque de fibrillation auriculaire, ou d'autres troubles du rythme. En-dehors des signes électrocardiographiques typiques de ces anomalies, d'autres modifications peuvent être observées (sous-décalage du segment ST...) (Ludwig et coll., 2001).

A l'examen, sont retrouvés une tachycardie importante avec un pouls périphérique rapide et parfois un souffle systolique d'éjection secondaire à l'augmentation du flux sanguin. Dans l'anémie sévère, le souffle peut signifier une insuffisance mitrale ou tricuspide, résultant de la dilatation cardiaque. Les patients se plaignent de fatigue, de dyspnée et de palpitations, notamment pendant et après les exercices physiques.

Un autre mécanisme de compensation physiologique de l'anémie consiste en une augmentation de la fréquence respiratoire afin d'obtenir une amélioration de l'oxygénation sanguine. Si la fréquence respiratoire dépasse un certain niveau, le patient va se plaindre de dyspnée, symptôme fréquemment développé au cours de l'effort lorsque l'hypoxie sanguine nécessite un apport d'oxygène supplémentaire pour les muscles en exercice.

Les patients ayant une anémie sévère peuvent se plaindre aussi de dyspnée de repos. A ce stade, la ventilation par minute et l'air résiduel sont augmentés, mais le volume expiratoire forcé est réduit. De plus, les poumons peuvent aussi être directement affectés par l'anémie. Si l'augmentation de la charge de travail cardiaque entraîne une pathologie cardiaque congestive, un œdème pulmonaire peut survenir par augmentation de la pression sanguine pulmonaire. Cela conduit à une dyspnée sévère et peut mettre en jeu le pronostic vital du patient (Ludwig et coll., 2001)

Les effets de l'anémie sur le système cardiovasculaire et les tissus périphériques, incluant les muscles squelettiques, réduisent souvent la capacité à l'exercice physique.

L'exercice musculaire nécessitant un apport supplémentaire en oxygène, les patients anémiés se plaignent de dyspnée, de lassitude et de fatigue musculaire au cours des efforts physiques.

Le coût supplémentaire en oxygène de l'exercice physique et les ajustements cardio-pulmonaires à l'effort ont été étudiés chez les patients ayant une anémie ferriprive. Il a été trouvé que dans l'anémie, non seulement le besoin en oxygène au cours de l'effort est plus élevé que la normale, mais qu'il faut aussi plus de temps pour que le rythme cardiaque et le volume respiratoire par minute retrouvent leurs valeurs de préexercice.

La correction de l'anémie est corrélée à une amélioration de la forme physique et à une réduction marquée de l'hypertrophie ventriculaire gauche (Ludwig et coll., 2001) (Daneryd et coll. 1998 ; Koeller, 1998).

2) Impact de l'anémie sur le système nerveux central

L'hypoxie cérébrale de l'anémie peut conduire à la survenue de symptômes tels que céphalées, vertiges, acouphènes et étourdissements.

Une altération des fonctions cognitives et une augmentation de la fréquence des dépressions ont été observées en corrélation avec la baisse du taux d'hémoglobine. Certaines études ont montré que la correction de l'anémie améliore de façon significative les fonctions cognitives mesurées à l'aide de différentes échelles.

L'anémie sévère peut être responsable occasionnellement de lésions rétiniennes à type de taches cotonneuses ou laineuses, d'exsudats ou d'hémorragies, non corrélées au degré de l'anémie et plus fréquentes chez les hommes (Ludwig et coll., 2001).

3) Impact de l'anémie sur la peau et les muqueuses

La peau des patients souffrant d'anémie modérée ou sévère apparaît habituellement pâle et froide du fait de la redistribution du volume sanguin vers les organes vitaux et d'une vasoconstriction cutanée.

La pâleur, toutefois, n'est pas spécifique de l'anémie et peut avoir d'autres causes comme une pâleur « habituelle » de la peau, un myxoœdème, une dysrégulation vasovagale ou un œdème. Par ailleurs, jaunisse, cyanose, pigmentation cutanée innée et dilatation des vaisseaux périphériques peuvent masquer la pâleur de l'anémie.

La pâleur des muqueuses, en particulier celles de la bouche et du pharynx, des conjonctives, des lèvres et du lit des ongles, est plus spécifique de l'anémie car ces téguments sont moins affectés par les facteurs précédemment cités. Ainsi, la paume des mains apparaît usuellement pâle, mais les plis gardent une couleur rosée. Si le taux d'hémoglobine descend en dessous de 7 g/dl, les plis vont prendre la couleur de la peau environnante, ce qui peut être considéré comme un signe d'anémie sévère.

Une perte de l'élasticité normale de la peau et des ongles fragiles ou cassants peut également être observée chez les patients anémiques (Ludwig et coll., 2001).

4) Impact de l'anémie sur la fonction rénale

Dans l'anémie légère à modérée, la fonction rénale peut ne pas être affectée, car le sang est dirigé des tissus périphériques vers les reins. Cependant, dans les anémies chroniques sévères, le flux sanguin rénal peut diminuer et compromettre la fonction rénale. Il en résulte une rétention hydrique avec un œdème rénal qui peut, en retour, aggraver l'insuffisance cardiaque.

Un des signes cliniques commun à la fois à l'insuffisance rénale et à l'insuffisance cardiaque est l'œdème des membres inférieurs. Une légère protéinurie est aussi couramment retrouvée chez les patients anémiques.

Les reins font aussi partie des organes impliqués dans la compensation de l'anémie par une augmentation de la sécrétion d'érythropoïétine (EPO) déclenchée par une baisse du taux d'hémoglobine.

Inversement, une insuffisance rénale sévère va entraîner un déficit de production en EPO. Ce déficit de production peut être à l'origine d'une anémie (Ludwig et coll., 2001).

5) Impact de l'anémie sur le système gastro-intestinal

Les perturbations gastro-intestinales sont courantes au cours de l'anémie. Certaines d'entre-elles, ulcère duodéal, carcinomes du tractus gastro-intestinal, glossites et atrophie des papilles linguales dans l'anémie pernicieuse, peuvent être les manifestations des pathologies sous-jacentes à l'anémie.

Toutefois, la réduction de la perfusion des muqueuses intestinales (redistribution sanguine aux dépens des territoires vasculaires mésentérique et iliaque) peut être à l'origine de nausées, anorexie et malabsorption. La malabsorption associée à l'augmentation du métabolisme peut conduire à un déclin de l'état nutritionnel. Des troubles du péristaltisme intestinal et des indigestions sont aussi rapportés chez les patients anémiques (Ludwig et coll., 2001).

6) Impact de l'anémie sur le système génito-urinaire

Les symptômes génito-urinaires, sont relativement fréquents chez les patients porteurs d'une anémie et peuvent en partie être la conséquence d'une insuffisance de sécrétion des hormones sexuelles.

Ménorragies, cycles menstruels irréguliers et aménorrhée font partie des symptômes les plus couramment rapportés par les femmes.

Les hommes peuvent souffrir d'impuissance. Une perte ou des perturbations de la libido aussi bien pour les hommes que pour les femmes peuvent contribuer à altérer significativement la qualité de vie de ces patients. La correction de l'anémie peut améliorer significativement ces symptômes (Ludwig et coll., 2001 ; Koeller, 1998).

7) Impact de l'anémie sur le système immunitaire

Chez les patients ayant une anémie ferriprive, une altération du système immunitaire a été observée, caractérisée par une diminution des fonctions des cellules B et T.

Des études réalisées *in vitro* ont montré que la sécrétion d'interleukines-2 par les cellules sanguines mononucléées des patients anémiques était significativement réduite et que la correction de l'anémie pouvait restaurer plusieurs paramètres de la fonction immunitaire.

Par ailleurs, la diminution de la perfusion de la peau et des muqueuses au cours de l'anémie contribue à augmenter la fréquence des infections, ce qui prouve que les compartiments anatomiques peu perfusés sont plus exposés aux infections. Les infections chroniques ou répétées résultant du déficit immunitaire peuvent aggraver à leur tour l'anémie. Il faut rappeler qu'un état subfébrile, voire une fièvre légère, peuvent être induits uniquement par l'augmentation du métabolisme observé dans l'anémie (Ludwig et coll., 2001).

Particulièrement fréquente chez les patients souffrant de cancer, l'anémie est susceptible d'altérer toutes les fonctions de l'organisme ainsi que la qualité de vie des patients.

VI.4

Impact des symptômes de l'anémie sur la qualité de vie des patients

La fatigue représente le signe clinique le plus fréquent de l'anémie et a fait l'objet de nombreuses études (Demetri et coll., 2001 ; Cella, 1997).

Dans une étude publiée en 2000, évaluant la prévalence et la durée de la fatigue chez 379 patients atteints de cancer traités par chimiothérapie avec ou sans radiothérapie, 76 % d'entre eux se sont déclarés fatigués. Ils ont décrit une sensation générale de fatigue ou de perte d'énergie. Parmi ces patients, 91 % ont estimé que la fatigue les empêchait de mener une vie « normale » avec altération de leur vie quotidienne dans 88 % des cas. Parmi les 177 patients de cette population ayant un emploi professionnel, 75 % ont dû changer leurs conditions de travail (Curt et coll., 2000).

Ces signes et symptômes s'accompagnent d'un déclin de la sensation de bien-être et d'une altération des activités de la vie quotidienne : diminution de la tolérance à l'effort, de la capacité à travailler, des relations sociales et du plaisir à pratiquer des activités de loisir (Demetri et coll., 2001 ; Yellen et coll., 1997).

Au cours d'autres études, la fatigue a été considérée par les patients plus handicapante que les nausées/vomissements ou que la douleur liée au cancer. Pour 61 % des patients, la fatigue était plus invalidante que la douleur liée au cancer (Vogelzang et coll., 1997 ; Stone et coll., 2000).

L'anémie et la fatigue restent encore aujourd'hui insuffisamment reconnues et prises en charge. La fatigue est un symptôme sous-évalué car subjectif et difficile à quantifier. Des échelles d'évaluation fonctionnelle ont donc été élaborées et constituent un moyen pratique d'évaluation de la fatigue.

Il existe des échelles de qualité de vie spécifiques pour les patients souffrant de cancer : le FACT-F (Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue) et le FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia). Ces deux échelles ont inclus des items spécifiques de la fatigue et de l'anémie (Demetri et coll., 2001)

(Cella et coll., 1997) (Gordon, 2002). Cette échelle de fatigue FACT-An se trouve en annexe 1.

Une corrélation significative a été établie entre le taux d'hémoglobine et les scores de l'échelle de fatigue chez les patients souffrant de cancer. Les résultats montrent clairement que les patients ayant un taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dl sont moins fatigués. Ils présentent, outre la fatigue, moins de symptômes liés à l'anémie et se sentent mieux sur les plans physique et fonctionnel. Ces patients ont un niveau de qualité de vie meilleur que celui des patients dont le taux d'hémoglobine est inférieure à 12 g/dl (Cella et coll., 1997 ; Demetri et coll., 2001).

Figure 7 : échelle de qualité de vie des patients atteints de cancer FACT-An en fonction du taux d'hémoglobine (Gordon, 2002)

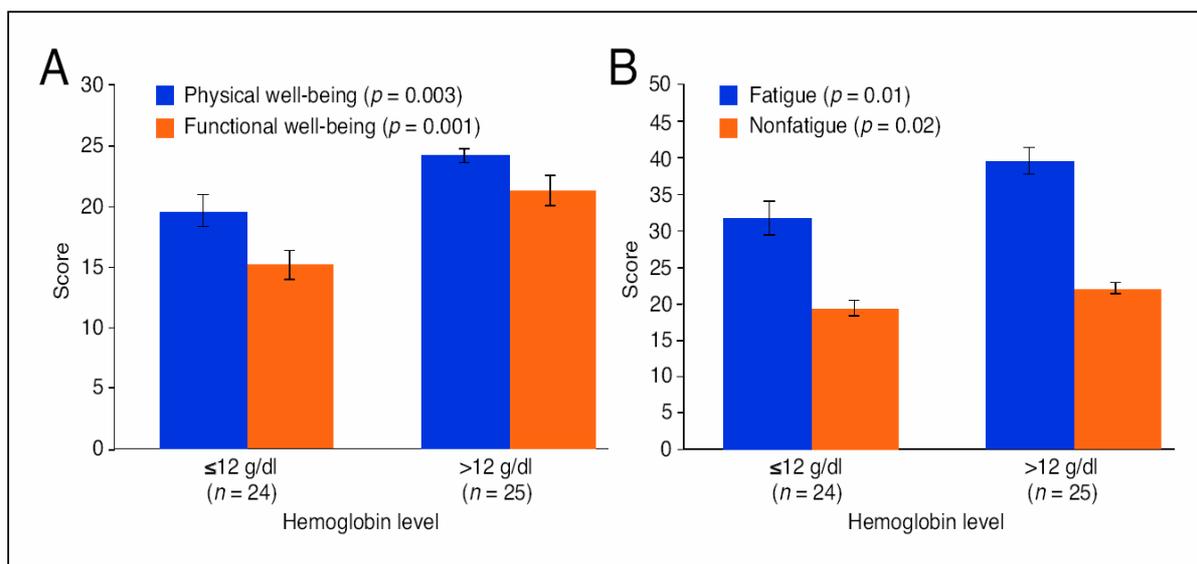


Figure 2. FACT-An subscale physical and functional well-being scores (A) and FACT-An subscale fatigue and nonfatigue scores (B) according to low (≤ 12 g/dl) and high (≥ 12 g/dl) hemoglobin levels in cancer patients. A higher score represents higher well-being in A and lower levels of fatigue in B. Reprinted with the permission of W.B. Saunders & Company from Cella et al. [8].

Outre l'altération de différentes fonctions de l'organisme et de la qualité de vie, l'anémie en oncologie peut avoir un impact défavorable sur l'efficacité thérapeutique de la radiothérapie par le biais de l'hypoxie qu'elle engendre, voire peut-être aussi sur l'efficacité de la chimiothérapie, mais ce dernier point reste encore à être étudié (Spaëth, 2002).

VI.5 Impact de l'anémie sur la survie et le contrôle locorégional

Comme nous venons de le voir, il est établi que les patients présentant une anémie peuvent ressentir une altération de leur qualité de vie. Ce sont les symptômes de l'anémie qui entraîne cette altération de la qualité de vie. Selon des études récentes, l'anémie aurait également des répercussions supplémentaires, qui pourraient remettre en cause la prise en charge actuelle de l'anémie des patients cancéreux.

L'hypoxie est un facteur réduisant notablement la radiosensibilité, et de nombreuses études rétrospectives ont mis en évidence le rôle défavorable de l'anémie aiguë sur le contrôle tumoral, de tumeurs solides traitées par radiothérapie exclusive. L'anémie chronique semble moins péjorative ; ce fait a été démontré principalement pour les cancers du col utérin, pour les cancers ORL, pour les cancers bronchiques et cancers vésicaux.

Les résultats, à la fois d'études prospectives et rétrospectives chez des patients atteints d'un cancer ORL et recevant un traitement par radiothérapie ou une combinaison de traitements, ont mis en évidence le rôle péjoratif de l'anémie sur la survie sans progression, et du contrôle locorégional. La survie sans progression est définie par le temps écoulé avant la progression tumorale, accroissement de la taille de la tumeur de 25%.

En 1998, Lee rapporte les résultats d'une étude randomisée portant sur 451 patients atteints de carcinomes de la tête et du cou (ou HNSCC). Les patients étaient atteints de carcinomes de la tête et du cou de stade III et IV et recevaient une radiothérapie, avec ou sans un traitement par étanidazole. A l'inclusion, 162 patients avaient un taux d'hémoglobine considéré comme normal ($\geq 14,5$ g/dl pour les hommes et ≥ 13 g/dl pour les femmes) et 289 patients étaient considérés comme anémiques. La figure 7 compare les taux de survie et de contrôle locorégional de la maladie au cours du temps chez les patients « non anémiques » et « anémiques ». Les taux de survie sans progression à 5 ans étaient 35,7% et 21,7% respectivement pour le groupe « non anémique » et « anémique » ($p=0,0016$). Les taux de récurrence

locorégionale à 5 ans étaient 51,6% et 67,8% respectivement pour ces mêmes groupes ($p=0,00028$).

Figure 8 : Impact de l'anémie sur la survie sans régression et sur la récurrence locorégionale chez des patients atteints de cancer de la tête et du cou et recevant un traitement par radiothérapie (Gordon, 2002)

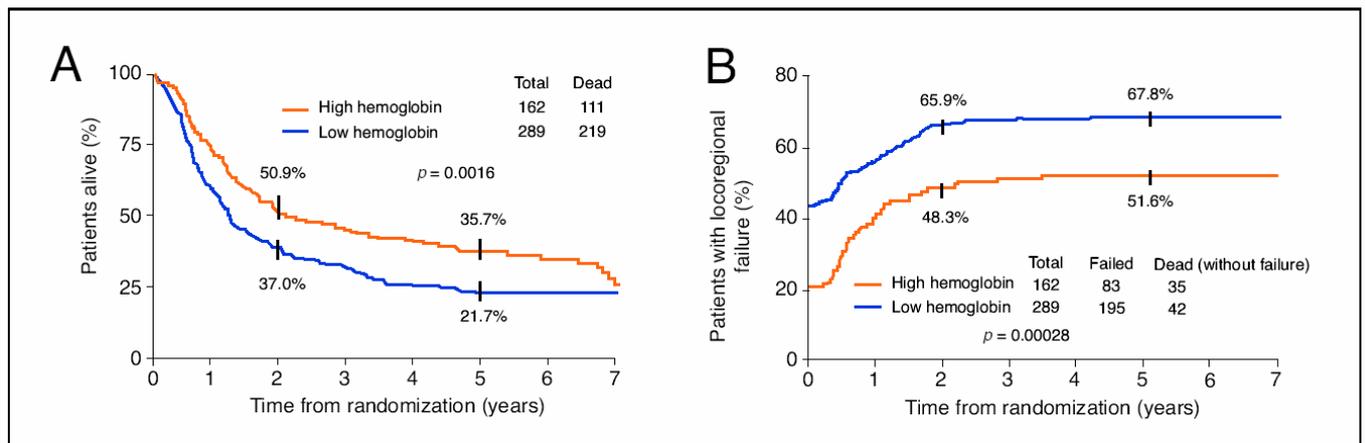


Figure 1. Overall survival (A) and locoregional failure (B) according to hemoglobin level in a prospective study of 451 patients with advanced head and neck cancer treated with radiation therapy. Reprinted with the permission of Elsevier Science from Lee et al. [12].

Il a donc été suggéré que l'anémie puisse être un facteur pronostique indépendant chez les patients cancéreux recevant un traitement par radiothérapie.

Dubray et coll. ont ainsi montré, qu'un taux d'hémoglobine bas (<13,5 g/dl chez l'Homme et < 12 g/dl chez la Femme) était un des facteurs indépendants de survie. En effet, à 5 ans, le contrôle local des patients présentant une anémie n'est que de 50%, contre 76% pour les patients non anémiques ($p<0,0001$). Le risque relatif de décès pour les patients anémiques étaient 1,7 ($p=0,04$) (Dubray et coll., 1996).

La majorité des études portant sur l'effet de l'anémie sur la réponse au traitement et sur les résultats cliniques a été menée chez des patients atteints de cancer de la tête et du cou. D'autres données dans différents types de cancer sont également disponibles.

Une étude menée chez des patients atteints de cancer colorectal a récemment démontré qu'un taux d'hémoglobine < 11 g/dl était associé à une diminution de la survie globale après une thérapie combinée (Gordon, 2002).

Une étude rétrospective, menée par Obermair, chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire a démontré qu'un taux d'hémoglobine < 12 g/dl à l'inclusion était un facteur pronostique indépendant chez les patientes atteintes de cancer de stade I et II.

Enfin, concernant les cancers du col utérin, l'impact de l'anémie avant traitement a souvent été étudié et démontré péjoratif en termes de contrôle local et de survie. Il semble également que les patients non anémiques en début de traitement et qui le deviennent au cours de la radiothérapie aient un pronostic aussi péjoratif que la population initialement anémique (Grogan et coll., 1999).

La radiothérapie est de plus en plus fréquemment combinée à des chimiothérapies de façon concomitante ou séquentielle. L'incidence de l'anémie lors des traitements par radiothérapie a donc nettement augmenté ces dernières années au risque de voir le bénéfice, en terme de contrôle local de l'association, en partie altéré par la réduction d'efficacité de l'irradiation, du fait de l'augmentation de l'hypoxie tumorale.

VII PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE EN CANCEROLOGIE

VII.1 Objectifs de la prise en charge de l'anémie

Corriger l'anémie ne permet seulement d'améliorer ou de normaliser les paramètres hématologiques mais également de lutter contre les symptômes et complications liés à la diminution du taux d'hémoglobine. La correction de l'anémie permet d'améliorer la qualité de vie des patients et, peut-être, d'influencer le cours évolutif de leur affection néoplasique et l'efficacité des traitements anticancéreux.

I.1.1 Lutter contre les effets défavorables de l'hypoxie

Comme nous venons de l'étudier dans le chapitre précédent, l'anémie est un facteur pronostique important et indépendant du contrôle local des tumeurs solides. Le mécanisme, le plus probable, par lequel l'anémie influence le pronostic est une majoration de l'hypoxie tumorale.

Dès 1953, Gray a mis en évidence un lien entre pression partielle tumorale en oxygène et contrôle local (Gray et coll., 1953). Alors que la pression partielle en oxygène des tissus sains varie de 40 à 100 mm Hg, des zones hypoxiques sont retrouvées dans la quasi-totalité des tumeurs solides. Il faut distinguer hypoxie aiguë et chronique. Cette dernière est due à la distance entre le compartiment cellulaire et les capillaires au sein des tumeurs (on estime qu'au-delà de 70 à 100 µm des capillaires, la pression partielle en oxygène est très faible), à l'augmentation de la pression interstitielle et à une éventuelle anémie associée. Contrairement à l'hypoxie chronique, l'hypoxie aiguë est une notion plus récente et liée à des occlusions transitoires des vaisseaux tumoraux.

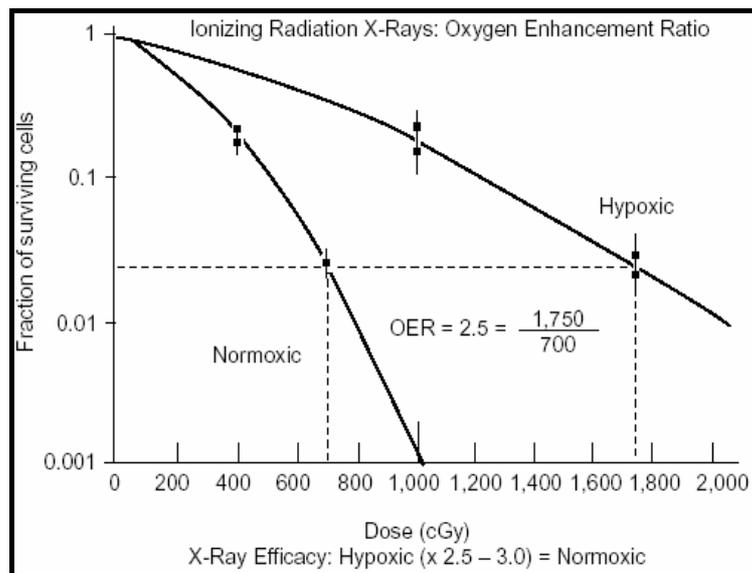
Des mesures intratissulaires directes par polarographie ont permis de quantifier cette hypoxie chez l'animal et chez l'Homme. Les tumeurs les plus étudiées sont celles du col utérin et des voies aérodigestives supérieures. Ces mesures ont permis de mettre en évidence des valeurs très basses (< 5 mmHg) dans la quasi-totalité des tumeurs animales ou humaines indépendamment du stade tumoral, avec une importante variabilité intratumorale. L'hypoxie tumorale a été retrouvée comme un facteur de mauvais pronostic du contrôle local chez des patients traités par radiothérapie pour des tumeurs des voies aérodigestives supérieures et du col utérin.

En effet, **l'hypoxie est un facteur majeur de radiorésistance**. Chez des cellules soumises à une irradiation, la cassure double brin de l'hélice d'ADN représente l'événement létal. Ces cassures peuvent se produire de manière « directe » par dépôt d'énergie sur les brins d'ADN ou, le plus souvent, de manière indirecte par la production de radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau avec les rayonnements à faible transfert d'énergie linéique (TEL) utilisés en clinique. L'oxygène va intervenir au sein de cette cascade radicalaire en permettant la création de radicaux libres à durée de vie plus longue, à l'origine de l'effet cytotoxique de l'irradiation. Le rapport de dose nécessaire pour obtenir le même effet biologique (mort cellulaire) en absence ou en présence d'oxygène est de 3 avec les rayonnements à faible TEL. Ce rapport n'est plus que de 2 pour des valeurs de pression partielle en oxygène de 3 mmHg, et devient égal à 1 pour des valeurs de l'ordre de 20 à 30 mmHg. Comme l'indique la figure 9, dans un environnement hypoxique, très peu de radicaux libres sont formés d'où une diminution de la propension aux lésions radio-induites et des doses d'irradiation plus élevées sont nécessaires pour éradiquer les cellules malignes (Kumar, 2000).

Une relation directe entre anémie et hypoxie tumorale a pu être établie. Becker et coll. (2000) ont montré que la médiane de la pression partielle en oxygène tumorale et ganglionnaire des tumeurs ORL est significativement corrélée au taux d'hémoglobine (Becker et coll., 2000). Dans cette étude, les patients ayant un taux d'hémoglobine < 11 g/dl avaient des valeurs médianes de pression partielle en oxygène inférieures à celles des patients ayant un taux > 11 g/dl ($p = 0,0001$). De

même, les proportions de valeurs inférieures à 5 mmHg étaient respectivement de 55% (Hb < 11 g/dl) contre 30 à 32% (Hb > 11 g/dl) ($p = 0,0001$). Dans cette étude, l'anémie était le seul facteur influençant l'oxygénation tumorale (en analyse multivariée).

Figure 9 : courbes de survie de cellules mammaires exposées à la radiothérapie en milieu hypoxique ou normoxique (Kumar, 2000)



Des données récentes suggèrent que **l'hypoxie tumorale est également un facteur de résistance à la chimiothérapie** en induisant un arrêt du cycle cellulaire en phase G1/S, en induisant la surexpression du gène MDR (Multi Drug Resistance) et en sélectionnant des cellules résistantes aux inducteurs de l'apoptose. Teicher et al. ont montré que, pour un modèle de fibrosarcome murin, les cellules hypoxiques sont 2 à 6 fois plus chimiorésistantes que les cellules normoxiques (Teicher et coll., 1990)

La majoration de l'hypoxie n'est pas le seul mécanisme expliquant le mauvais pronostic des patients anémiques. Ainsi, l'anémie peut être un facteur pronostique plus important que l'hypoxie, suggérant l'existence d'autres mécanismes par lesquels l'anémie influence le pronostic. Ceux-ci pourraient être immunologiques, via une moindre production de cytokines chez les patients anémiques, mais ces mécanismes restent à élucider.

Pour éviter l'impact négatif de l'hypoxie sur l'efficacité de la radiothérapie, il semble que le taux d'hémoglobine à atteindre soit supérieur à 13 g/dl chez l'Homme et à 12 g/dl chez la Femme. La nécessité d'un taux élevé d'hémoglobine existe tout autant avant, pendant, et à la fin du traitement. Des travaux suggèrent que la correction de l'hypoxie pourrait permettre une meilleure efficacité des traitements cytotoxiques. Ces hypothèses restent à confirmer.

I.1.2 Améliorer la qualité de vie des patients

De nombreuses études démontrent l'impact de l'augmentation du taux d'hémoglobine sur les paramètres de qualité de vie des patients souffrant de cancer et traités par chimiothérapie.

Comme le montre la figure 9, l'amélioration de ces paramètres de qualité de vie semble directement corrélée à la correction de l'anémie et indépendante de la réponse au traitement anticancéreux (Demetri et coll., 2001).

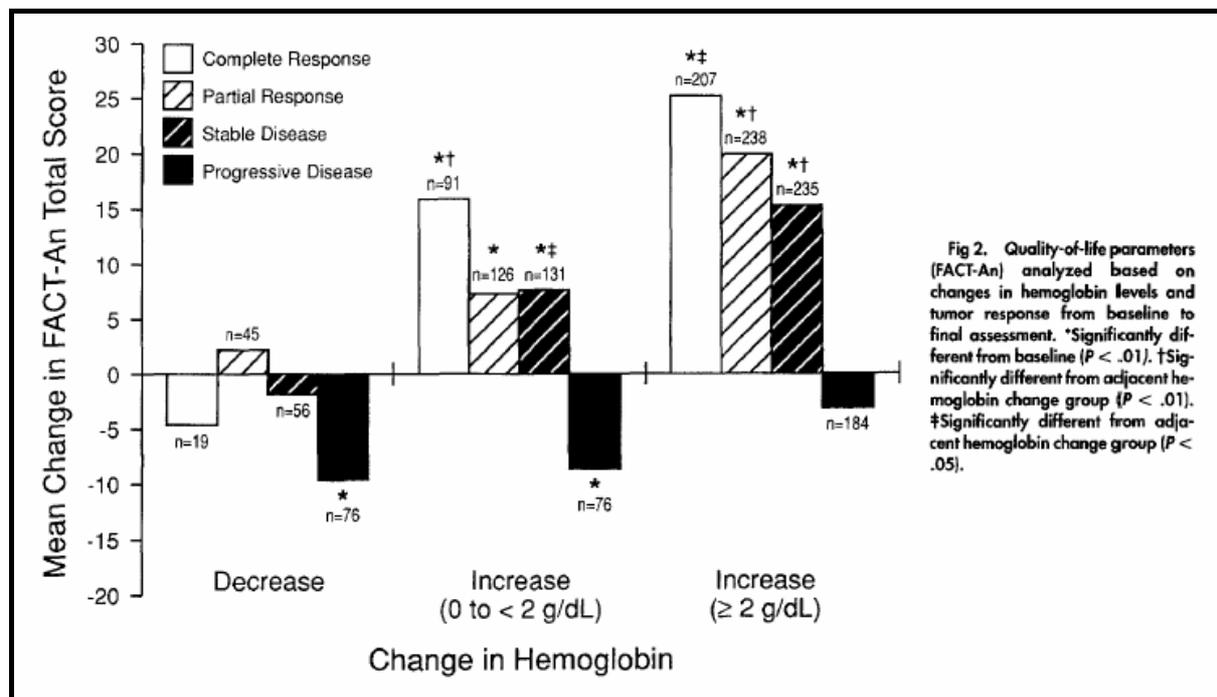
En 1998, Demetri et coll. ont démontré à travers une étude réalisée auprès de 2117 patients, que les patients n'ayant pas d'augmentation de leur taux d'hémoglobine ne présentent pas d'amélioration de leur qualité de vie, quelle que soit l'efficacité du traitement antitumoral (Demetri et coll., 1998).

Cependant, en cas de pathologie évolutive, si les bénéfices de la correction de l'anémie restent perçus par les patients, l'amplitude de l'effet s'avère moindre.

Deux études ont démontré que l'amélioration la plus importante de la qualité de vie survenait lorsque le taux d'hémoglobine passe de 11 g/dl à 12 g/dl. Ces résultats montrent bien l'effet d'une augmentation, même minime, de l'hémoglobine et mettent en évidence qu'une diminution, même faible de l'hémoglobine, sous les valeurs normales affecte les paramètres de qualité de vie. Encore trop souvent, seules les

anémies sévères sont prises en compte (Glaspy et coll., 1997 ; Demetri et coll., 2001).

Figure 10 : impact de la correction de l'anémie sur les scores de l'échelle de fatigue FACT-An



Outre les domaines de qualité de vie explorés par les instruments de mesure validés en ce domaine, il est possible que la correction de l'anémie puisse améliorer les fonctions cognitives des patients, c'est à dire leur capacité à percevoir, connaître, comprendre et se représenter le monde extérieur pour interagir avec lui (mémoire, attention, concentration, raisonnement...). Ces fonctions peuvent être altérées chez les patients pendant leur traitement, et ces dysfonctionnement perdurer longtemps après la fin des thérapeutiques. Une étude randomisée en double aveugle contre placebo (O' Shaughnessy, 2002) a montré, chez les patients traités par EPO, un meilleur maintien du taux d'activité et une amélioration des fonctions cognitives. Ceci pourrait s'expliquer non seulement par la correction de l'hypoxie, mais également par un effet neuroprotecteur propre de l'EPO. Cet effet est bien documenté sur des modèles d'ischémie cérébrale (Ehrenreich, 2002).

VII.2

Moyens de prendre en charge l'anémie en onco-hématologie

Comme l'indique les différentes recommandations internationales, la première étape de la prise en charge de l'anémie en onco-hématologie vise à préciser l'étiologie de l'anémie. La compréhension de cette étiologie permet de mettre en œuvre le traitement optimal et d'obtenir la correction de l'anémie : compensation d'une carence en fer, en folates, en vitamine B12, arrêt de médicaments hématotoxiques, tarissement d'un foyer hémorragique, traitement étiologique du cancer...

Outre les traitements étiologiques, la prise en charge de l'anémie en oncologie peut s'effectuer à l'aide de transfusions sanguines et/ou par l'administration d'agents stimulant l'érythropoïèse.

I.1.3 Les transfusions sanguines

La transfusion a été longtemps le seul moyen de corriger l'anémie. La transfusion conserve pleinement sa place dans l'arsenal thérapeutique puisque c'est le seul moyen qui permet une correction rapide de l'anémie.

- Indications

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire en Produits de Santé a édité des recommandations d'utilisation concernant les produits dérivés du sang (Recommandations de l'AFSSAPS, 2002).

Les transfusions de globules rouges –pour augmenter le transport artériel de l'O₂ aux tissus- sont indiquées en onco-hématologie lorsque la réparation spontanée de l'anémie ne peut être espérée à court terme. Le seuil critique d'hémoglobine,

recommandé par la Commission d'Évaluation du Collège Français des Hématologistes, se situe alors à 8 g/dl.

La valeur de ce seuil peut être révisée dans certains cas en fonction de l'état général du patient et de la tolérance cardiaque et respiratoire de l'anémie.

Chez les patients âgés de plus de 55 ans, il peut être licite de maintenir un seuil plus élevé, de 9 à 10 g/dl.

Dans toutes circonstances qui augmentent de façon substantielle la consommation d'O₂, telles que les infections sévères, les broncho-spasmes, les complications pulmonaires, les complications cardiaques réduisant la réserve cardiaque, ce seuil peut être maintenu au dessus de 8g/dl.

- Incidents transfusionnels (Rapport d'Hémovigilance, 2003)

La transfusion a pour intérêt de permettre une compensation rapide de l'anémie. Son recours se justifie quand il y a un risque vital. Malgré les progrès réalisés en termes de sécurisation, la transfusion sanguine n'est pas dénuée de risques : 5700 incidents transfusionnels sont notifiés en moyenne par an en France. Les principaux incidents identifiés sont les réactions fébriles non hémolytiques et les allergies pour les incidents immédiats (74,1%), et l'incompatibilité immunologique pour les incidents retardés (25,9%).

La réaction fébrile non-hémolytique (RFNH) représente en moyenne 31,6% des incidents transfusionnels. C'est une réaction fébrile post-transfusionnelle avec augmentation de la température d'au moins 1°C, sans aucun signe clinique et/ou biologique d'hémolyse, et après élimination des autres étiologies possibles. Elle constitue un risque de 1 incident pour 1400 transfusions de produits sanguins labiles (PSL) distribués.

La réaction « allergique » est une complication fréquente de la transfusion : un incident sur 4 avec un risque de 1 pour 1800 transfusion de PSL. Il s'agit de toute

manifestation allergique, allant de l'urticaire simple à la réaction anaphylactoïde ou au choc anaphylactique. Ces incidents sont rarement graves.

Les complications immunologiques restent, malgré toutes les mesures de précaution, un risque immédiat mais aussi retardé des transfusions de produits sanguins labiles, qu'il s'agisse de transfusions de concentrés de globules rouges ou de plaquettes. Elles représentent le principal motif des notifications des incidents immédiats et retardés (29%). Depuis 1999, on assiste à une diminution du nombre des incidents ABO notifiés (**incompatibilités immunologiques immédiates ABO**). L'analyse systématique de chaque incident signalé et les importantes actions de formation menées au niveau de tous les acteurs ont probablement contribué à cette évolution. Il y a en moyenne 23,5 cas d'incompatibilité immunologique immédiate, soit un risque d'environ 1 incident pour 100000 transfusions de PSL. Le réseau national d'Hémovigilance a recensé, entre 2000 et 2003, 1119 incidents **d'incompatibilités immunologiques immédiates hors ABO**. Cette incompatibilité se rapporte à une incompatibilité immunologiques immédiate dans des systèmes autres que le système ABO (Rhésus et autres systèmes érythrocytaires, leucocytaires, plaquettaires, immunisation vis-à-vis des protéines plasmatiques, auto-anticorps non spécifiques). Il y a donc en moyenne 280 cas par an de ce type d'incidents, soit un risque de 1 incident pour 9100 transfusions de PSL. Les risques immunologiques restent des effets secondaires significatifs puisqu'ils représentent environ 70% des incidents transfusionnels retardés. La présence d'anticorps anti-érythrocytaires peut avoir des conséquences majeures sur l'avenir transfusionnel des patients. Il y a en moyenne 1341 cas **d'incompatibilité immunologique retardée (RAI)** sur les années 2000 à 2003, soit un risque de 1 incident pour 1875 PSL

La surcharge volémique reste depuis la mise en place du système d'hémovigilance la première cause de décès directement imputable à la transfusion. 183 surcharges volémiques sont signalées chaque année sur la période 2000-2003, soit une moyenne de 1 incident pour 13850 dons.

Outre les risques immunologiques, les autres effets indésirables tardifs secondaires sont de deux ordres : infectieux et métaboliques.

Accident redoutable, la contamination bactérienne d'un produit sanguin labile est suivie d'une multiplication des bactéries lors de la conservation et peut entraîner un choc septique ou un choc endotoxinique chez le patient transfusé. Entre 2000 et 2003, le nombre de suspicions par contamination bactérienne signalées varie autour de 28 par an. Parmi celles-ci, environ la moitié révèlent une culture positive, soit une moyenne de 15 par an.

Tableau 13 : les risques de la transfusion (moyenne sur 2000-2003)

Risques	Moyenne du nombre d'incidents par an	Risque par unité de transfusion de produit sanguin labile	Répartition des incidents transfusionnels
RFNH	1799	1 / 1 400	31,6%
Allergie	1420	1 / 1 800	24,9%
Incompatibilités immunologiques immédiates			
• ABO	23,5	1 / 106 680	0,4%
• Hors ABO	280	1 / 9 100	4,9%
Incompatibilité immunologique retardée (RAI)	1341	1 / 1 875	23,5%
Surcharge volémique	183	1 / 1 850	3,2%
Syndrome de détresse respiratoire		1 / 152 200	
Infections bactériennes Avec culture positive du PSL	28	1 / 178 100	0,5%
Infection Virale	126		2,2%
Hépatite A		1 / 1 000 000	
Hépatite B		1 / 640 000	
Hépatite C		1 / 10 000 000	
HIV		1 / 3 150 000	
HTLV types I et II		proche de zéro	
Etiologie inconnue	391	1 / 6 450	6,9%

Le risque sérologique post-transfusionnel existe avec différents virus, dont l'hépatite B et C, VIH et CMV (cytomégalovirus). La diminution continue de ces risques est

en grande partie due à l'évolution des techniques de qualification biologique des dons, avec des limites de détection de plus en plus faibles. Le dépistage génomique viral pour le VIH et le VHC a été mis en place depuis le 31 juillet 2001. Les risques de transmission virale par transfusion ont donc considérablement diminués. Les évaluations publiées par l'INVS sur la base de données épidémiologiques sur les donneurs de sang pour 2001/2003 indiquent un risque résiduel de 1/10.000.000 dons pour le VHC, de 1/640.00 dons pour le VHB, de 1/3.150.00 dons pour le VIH et proche de zéro pour l'HTLV.

Même si les transfusions n'offrent pas les garanties équivalentes en terme de sécurité virale par rapport aux autres alternatives thérapeutiques, elles n'en restent pas moins des produits sûrs et de qualité. Leur utilisation s'avère indispensable dans les situations d'urgence où le taux d'hémoglobine descend en dessous de 8 g/dl.

La transfusion est pleinement justifiée en cas de risque vital, malheureusement son bénéfice est souvent de courte durée (Spaëth, 2002).

I.1.4

Les activateurs de l'érythropoïèse

La mise à disposition de l'érythropoïétine recombinante humaine (r-HuEPO) a complètement renouvelé la prise en charge de l'anémie chez les insuffisants rénaux au début des années 1990 puis en oncologie quelques années plus tard.

1) Les r-HuEPO

a) Structure de la r-HuEPO et molécules commercialisées

Les érythropoïétines humaines recombinantes présentent une structure similaire à celle de l'érythropoïétine humaine endogène, avec toutefois quelques différences.

Comme l'indique la figure 11, l'érythropoïétine est une hormone glycoprotéique d'environ 30400 daltons. Elle est composée de deux parties :

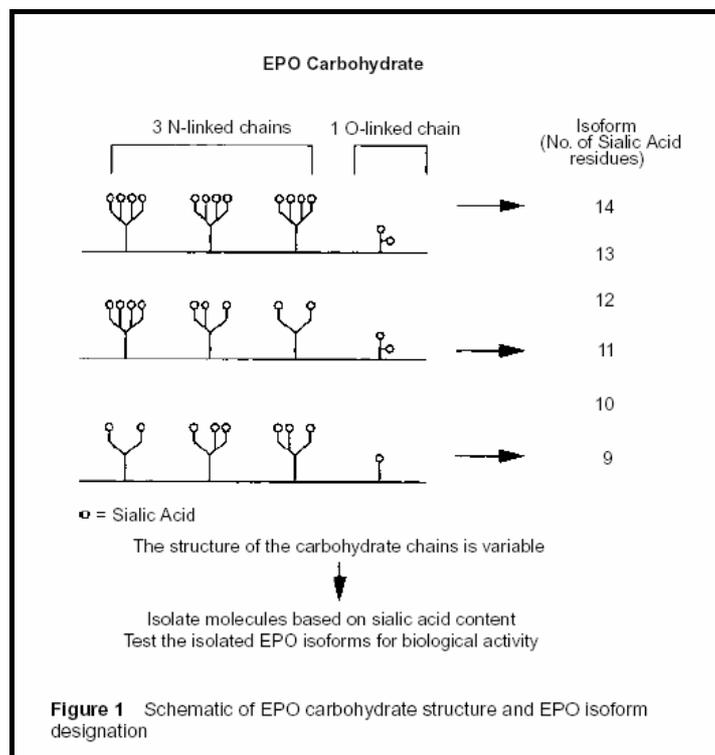
- une partie protéique constante (60%) : chaîne de 165 acides aminés avec 2 ponts di-sulfures
- une partie glucidique variable (40%) : 3 chaînes N-glycosylées et 1 chaîne O-glycosylée, portant un nombre variable de branches se terminant chacune par un résidu d'acide sialique.

En raison de cette variabilité, le nombre de résidus d'acide sialique varie en fonction de la molécule d'érythropoïétine, et définit l'isoforme. Les époétines alfa et bêta, tout comme l'érythropoïétine endogène, contiennent chacune un mélange d'isoformes portant un maximum de 14 résidus d'acides sialiques.

Deux molécules possèdent actuellement une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France en cancérologie : l'époétine alfa (Laboratoires Janssen-Cilag) et

l'époétine bêta (Laboratoires ROCHE). La différence entre ces deux molécules se situe au niveau de la composition des chaînes N-glycosylées. A l'heure actuelle, il ne semble pas exister de différence majeure en termes d'utilisation clinique entre l'époétine alda et l'époétine bêta, si ce n'est au regard des effets indésirables (cas d'érythroblastopénies).

Figure 11 : schéma de la structure de l'érythropoïétine humaine recombinante (Egrie, 2001)



b) Evaluation clinique et indications des r-HuEPO

Il existe une littérature très abondante rapportant de nombreux essais cliniques effectués en oncologie, dans les affections hématologiques non myéloïdes (lymphome, myélome, leucémie lymphoïde chronique) et les myélodysplasies. La plupart de ces études concernent la correction de l'anémie des patients recevant une chimiothérapie. Le tableau en annexe 2 récapitule les principaux essais.

Dans ces études, les critères utilisés permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement par érythropoïétine sont le taux de réponse, le délai pour obtenir la réponse, l'augmentation du taux d'hémoglobine, la réduction des besoins transfusionnels et parfois des critères de qualité de vie.

Il ressort des deux méta-analyses d'études, de trois grandes études ouvertes et de deux études randomisées menées avec l'époétine alfa ou bêta, les résultats suivants :

- Le taux de réponse à la r-HuEPO :

Le taux de réponse à l'EPO est le plus souvent définie par :

- une augmentation ≥ 2 g/dl du taux d'hémoglobine par rapport au taux à l'inclusion sans recours à la transfusion
- ou par augmentation de l'hématocrite ≥ 6 %
- ou la proportion de patients dont le taux d'hémoglobine atteint ou dépasse 12 g/dl.

Le taux de réponse se situe entre 50 et 70 %. Bien qu'il n'y ait pas de différence significative, il tend à se situer vers la borne supérieure de cette fourchette en cas de chimiothérapie à base de sels de platine et vers la borne inférieure dans le cas d'anémie liée au cancer lui-même (Spaeth, 2002 ; Demetri et coll., 2001 ; Gordon, 2002).

Les études prévoyaient généralement un doublement de la dose de r-HuEPO à 4 semaines en l'absence de signes de réponse.

- Délai médian pour obtenir la réponse :

Chez les répondeurs, les modifications hématologiques commencent à se voir après 2 semaines : crise érythrocytaire et augmentation du taux d'hémoglobine. Le délai médian d'obtention de la réponse est toutefois de 40 à 50 jours, et certaines réponses sont progressives et ne sont effectives qu'à 90 jours.

- Augmentation du taux d'hémoglobine :

L'augmentation moyenne du taux d'hémoglobine pour les patients recevant un traitement par r-HuEPO est d'environ 2 g/dl (répondeurs et non-répondeurs confondus). Chez les patients répondeurs, cette augmentation du taux d'hémoglobine est plus importante, et peut aller jusqu'à 2,7 g/dl.

- Réduction des besoins transfusionnels :

La méta-analyse de 12 études montre, pour les patients recevant un traitement par r-HuEPO, un risque relatif d'être transfusé de 0,38 soit une diminution de 62% du risque de transfusion.

Le nombre de transfusions réellement évitées et de culots de globules rouges non transfusés dépend bien sûr de l'importance de l'anémie et de son risque d'accroissement au cours de l'étude et dans la population considérée. On peut globalement estimer que mettre 4,4 patients sous traitement par r-HuEPO permet à l'un d'entre eux d'éviter une transfusion (Spaëth, 2002).

- Amélioration de la qualité de vie

Les patients sous traitement par érythropoïétine ont une meilleure qualité de vie, cette amélioration étant notamment corrélée à l'amélioration des critères hématologiques ; une amélioration des fonctions cognitives sous EPO est également suggérée.

Dans une analyse rétrospective de plus de 4000 patients anémiés atteints de tumeurs cancéreuses et traités par chimiothérapie et une érythropoïétine recombinante humaine, il a été montré une corrélation nettement significative entre l'amélioration de la qualité de vie et l'augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 points. L'amélioration la plus importante survient quand le taux d'hémoglobine passe de 11 à 12 g/dl. (Glaspy et coll., 1997 ; Demetri et coll., 1998).

L'époétine alfa est donc indiquée dans le traitement de l'anémie et 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 pré-existante au début de la chimiothérapie).

L'époétine bêta est aujourd'hui indiquée :

- dans la prévention et le traitement de l'anémie des adultes atteints de tumeurs solides et traités par chimiothérapie à base de sels de platine susceptible d'entraîner une anémie (cisplatine, carboplatine)
- dans le traitement de l'anémie 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.

c) Posologie et mode d'administration

Si le taux de réponse à la r-HuEPO dans la correction de l'anémie est variable selon les études publiées, il est certain qu'il existe une relation dose-réponse.

La plupart des études publiées ont utilisé des doses importantes de l'ordre de 300 à 900 UI/kg par semaine (par voie sous-cutanée ou intra-veineuse). La réponse n'est pas immédiate après la mise sous traitement. Les premiers signes de réponse n'apparaissent que vers la 2^{ème} semaine de traitement et l'effet maximal n'est observé qu'au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} mois de traitement.

Le schéma thérapeutique donné par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) française consiste à débiter le traitement à la dose de 150 UI/kg par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine. A la 4^{ème} semaine, si les réticulocytes ont augmenté au moins de 40 000/ μ l ou si l'hémoglobine a augmenté de 1 g/dl, la dose reste la même. Dans le cas contraire, la posologie est doublée, passe à 300 UI/kg et le traitement est poursuivi encore 4 semaines. Si à la 4^{ème} semaine le traitement est insuffisant (jugé sur les mêmes critères), il est alors arrêté. Si le traitement est efficace, le médicament est administré pendant toute la durée de la chimiothérapie et poursuivi le mois suivant.

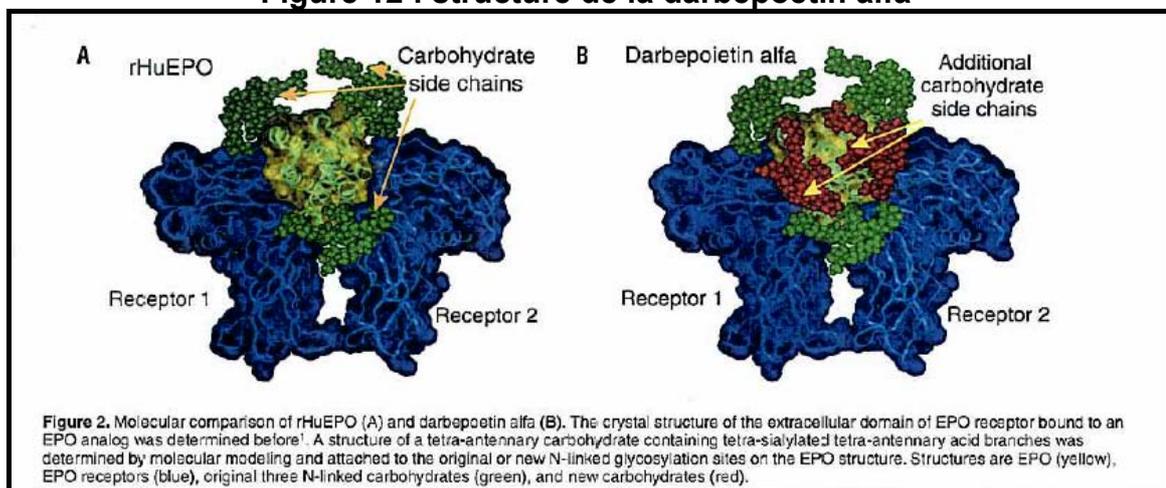
2) Les activateurs de longue durée de l'érythropoïèse

a) Structure de la darbepoétin alfa

Ayant constaté une corrélation entre l'augmentation du nombre de résidus d'acide sialique et l'augmentation de l'activité biologique *in vivo* chez l'animal, les chercheurs du laboratoire AMGEN ont voulu tester l'hypothèse selon laquelle l'augmentation du nombre de résidus d'acide sialique sur le squelette peptidique de la molécule d'EPO, permettrait d'augmenter l'activité biologique de la molécule.

Les chercheurs ont donc abouti à la conception de la darbepoétin alfa, érythropoïétine spécialement modifiée afin de pouvoir être davantage glycosylée. La darbepoétin alfa ou NESP, Novel Erythropoiesis Stimulating Protein, représente une nouvelle génération d'activateurs de l'érythropoïèse..

Figure 12 : structure de la darbepoétin alfa



Aranesp® contient 5 chaînes N-glycosylées au lieu de 3 pour la r-HuEPO soit jusqu'à 8 résidus d'acide sialique supplémentaires portés par la molécule. La darbepoétin alfa porte jusqu'à 22 résidus d'acide sialique, alors que la r-HuEPO n'en porte que 9 à 14. En raison de cette plus grande teneur glucidique, la darbepoétin alfa a une

demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Évaluée dans un modèle animal, cette puissance pharmacologique a permis une augmentation plus rapide et un plateau plus élevé de l'hématocrite (Egrie, 2001).

b) Evaluation clinique et indications thérapeutiques

En clinique, la darbepoétin alfa a été évaluée au cours de 2 études pivotales prospectives, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo. L'objectif de ces 2 études était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la darbepoétin alfa respectivement en oncologie et en hématologie.

Vansteenskiste *et al.* ont évalué l'efficacité et la tolérance de la darbepoétin alfa auprès de 314 patients anémiques, atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine.

La darbepoétin alfa a permis d'obtenir une réduction significative des besoins transfusionnels ($p < 0,001$) (RCP Aranesp). Cette réduction de l'incidence des transfusions de la semaine 5 à la fin du traitement (27% *versus* 52% dans le groupe placebo, $p < 0,001$) est également retrouvée quand sont intégrées dans l'analyse les données concernant les 4 premières semaines de traitement ($p = 0,001$). Elle s'accompagne d'une réduction significative du nombre moyen de culots globulaires transfusés (0,67 *versus* 1,93 dans le groupe placebo, $p < 0,001$) (Vansteenskiste et coll., 2002).

Le traitement par darbepoétin alfa a également permis d'obtenir une réponse chez 2 patients sur 3. La réponse hématopoïétique est définie dans cette étude par un taux d'hémoglobine augmentant de 2 g/dl ou atteignant 12 g/dl en l'absence de toute transfusion de culots globulaires (Vansteenskiste et coll. , 2002).

Hedenus et coll. (2003) ont évalué l'efficacité et la tolérance de la darbepoétin alfa auprès de 344 patients anémiques, atteints d'hémopathies malignes et recevant une chimiothérapie.

Une réponse hématopoïétique, définie par une augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl, a également été mise en évidence au cours de cette étude chez 2 patients sur 3. (Hedenus et coll., 2003).

On y a également observé une réduction significative des besoins transfusionnels ($p < 0,001$) et une augmentation du taux d'hémoglobine (+2,66 g/dl *versus* +0,69 g/dl dans le groupe placebo après 12 semaines de traitement) ($p < 0,001$).

Dans cette étude, l'efficacité de la darbepoétin a été mise en évidence chez les patients atteints de lymphome (maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien), de leucémie lymphoïde chronique et chez ceux atteints de myélome quel que soit le taux d'érythropoïétine endogène (Hedenus et coll., 2003).

La darbepoétin alfa est donc indiquée dans le traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie. Contrairement aux autres molécules, elle peut être administrée, quel que soit le type de tumeur solide ou d'hémopathie lymphoïde, quel que soit le taux basal d'érythropoïétine endogène et quel que soit le type de chimiothérapie. (Hedenus et coll., 2003)

c) Posologie et mode d'administration

En raison de sa demi-vie prolongée, la darbepoétin alfa s'administre, après sa première autorisation de mise sur le marché, à raison d'une injection par semaine, par voie sous-cutanée. Les études de recherche de dose ont montré une même efficacité en une injection d'une double dose une fois toutes les 2 semaines, sans augmenter la quantité totale de produit. (RCP Aranesp)

Une étude récente a cependant évalué l'efficacité de la darbepoétin alfa administrée selon des schémas différents. Kotasek et coll. (2003) ont démontré l'efficacité et la tolérance de la darbepoétin alfa, administrée toutes les 3 semaines, auprès de 249 patients anémiques, atteints de tumeurs solides et recevant une chimiothérapie.

La darbepoétin alfa est aujourd'hui indiquée à la posologie de 6,75 µg/kg toutes les 3 semaines (RCP Aranesp). Il est intéressant de noter que l'unité utilisée pour la darbepoétin alfa est différente de celle utilisée pour la r-HuEPO (UI). Ceci peut s'expliquer par la différence moléculaire. Selon plusieurs études et l'expérience clinique, le rapport de dose serait de 1µg de darbepoétin alfa pour 200 UI de r-HuEPO.

3) Les facteurs et critères de réponse au traitement

Ces traitements doivent toutefois être optimisés car environ 40 à 50 % des patients ne vont pas répondre à la r-HuEPO. Le délai d'obtention de la réponse peut également conduire à une interruption prématurée du traitement. Aussi est-il important de connaître les facteurs prédictifs et les facteurs précoces de non-réponse à la r-HuEPO. (Demetri et coll., 2002 ; Gordon, 2002)

Le principal facteur prédictif de non-réponse à la r-HuEPO est un taux sérique préthérapeutique élevé d'érythropoïétine (> 100 ou 200 mUI/ml ou taux d'EPO observé/prédit > 0,8) (Spaëth, 2002).

Les facteurs précoces de non-réponse à la r-HuEPO sont, à 2 semaines, un taux élevé d'érythropoïétine, l'absence d'élévation de l'hémoglobine (< 0,5 g/dl par rapport à la valeur préthérapeutique), l'absence de crise réticulocytaire (< 40000/microlitre), l'absence d'élévation du nombre des récepteurs sériques de la transferrine, un taux de ferritine sérique supérieur à 400 ng/ml et l'absence d'élévation de la transferrine sérique (< 100mUI/ml) (Spaeth, 2002 ; Demetri, 2001)

Les facteurs prédictifs et les facteurs précoces peuvent être combinés pour augmenter la sensibilité et la spécificité. Ainsi, un taux d'érythropoïétine préthérapeutique supérieur ou égal à 100 mUI/ml et une absence d'augmentation de l'hémoglobine à deux semaines prédisent une non réponse à 93 %. En revanche, si le taux d'érythropoïétine est inférieur 100 mUI/ml et que le taux d'hémoglobine augmente d'au moins 0,5 g/dl en deux semaines, la probabilité de réponse est de 95 % (Demetri et coll., 2001).

Afin d'optimiser les traitements par érythropoïétine, il est donc possible d'identifier les patients qui ont plus de chance d'être répondeurs et ne pas traiter tous les patients : **le dosage de l'érythropoïétine endogène** permettrait de déconseiller l'administration de r-HuEPO à des patients présentant un taux supérieur à 100 mU/mL.

4) Tolérance des érythropoïétines humaines recombinantes

Commercialisée initialement en 1988 aux Etats-Unis, la r-HuEPO est aujourd'hui largement utilisée en néphrologie et en cancérologie. Son utilisation au cours des études cliniques ou après sa commercialisation, a permis de démontrer que la r-HuEPO est un produit bien toléré. Ces différentes études ont permis de répertorier les effets indésirables suivants :

- hypertension artérielle, chez environ 20 % des patients insuffisants rénaux, se corrigeant souvent spontanément. Bien que l'insuffisance rénale soit un terrain favorisant, la prudence et une surveillance étroite de la tension artérielle et du taux d'hémoglobine s'imposent en cas d'hypertension artérielle préexistante, notamment instable ;
- crises comitiales : exceptionnelles, décrites en néphrologie et non retrouvées en cancérologie ;

- symptômes grippaux (céphalées, arthralgies, myalgies, sensation de faiblesse), vertiges et asthénie peuvent survenir, en particulier en début de traitement ;
- douleur au point d'injection et réactions cutanées localisées ;
- œdème périphérique (darbepoetine alfa) ;
- fréquence légèrement accrue des accidents thrombo-emboliques au cours des études cliniques, sans relation précise de cause à effet ;
- diminution de la ferritinémie chez certains patients, nécessitant une supplémentation en fer ferreux ;
- quelques cas d'hyperkaliémie et d'hyperphosphatémie décrits en néphrologie ;
- bien que la stimulation cellulaire soit théoriquement très sélective sur la lignée érythroblastique, il existe une possibilité théorique, jusqu'à ce jour non vérifiée, de stimulation tumorale, en particulier dans les hémopathies myéloïdes.
- à titre accessoire, les tests antidopage des sujets sportifs peuvent se positiver sous EPO.

Comme pour tous les facteurs recombinants, il est important de noter que l'administration d'un traitement par érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) peut entraîner l'apparition d'anticorps neutralisants et **une érythroblastopénie**. Quelques rares cas ont été publiés depuis la mise sur le marché de la r-HuEPO en 1988. Cependant, on a observé un excès anormal de cas depuis 1999. L'ensemble de ces cas est répertorié dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14 : nombre de cas d'érythroblastopénie confirmé depuis la commercialisation des érythropoïétines recombinantes

Agent érythropoïétique	Production et commercialisation	Nombre de cas confirmés
EPREX (Epoetin alfa)	Produit par Ortho-Biologics (filiale de Johnson & Johnson) et commercialisé par Janssen-Cilag hors des Etats-Unis depuis 1990	184
NEORECORMON (Epoetin beta)	Produit et commercialisé par ROCHE en Europe depuis 1998	8

EPOGEN (Epoetin alfa)	Produit et commercialisé par AMGEN aux Etats-Unis depuis 1989	5
PROCRIT (Epoetin alfa)	Produit par AMGEN et commercialisé par Ortho-Biothec (filiale de Johnson & Johnson) aux Etats-Unis depuis 1989	2
ARANESP (darbepoetin alfa)	Produit et commercialisé par AMGEN aux Etats-Unis, en Europe, au Canada et en Australie depuis 2001	1

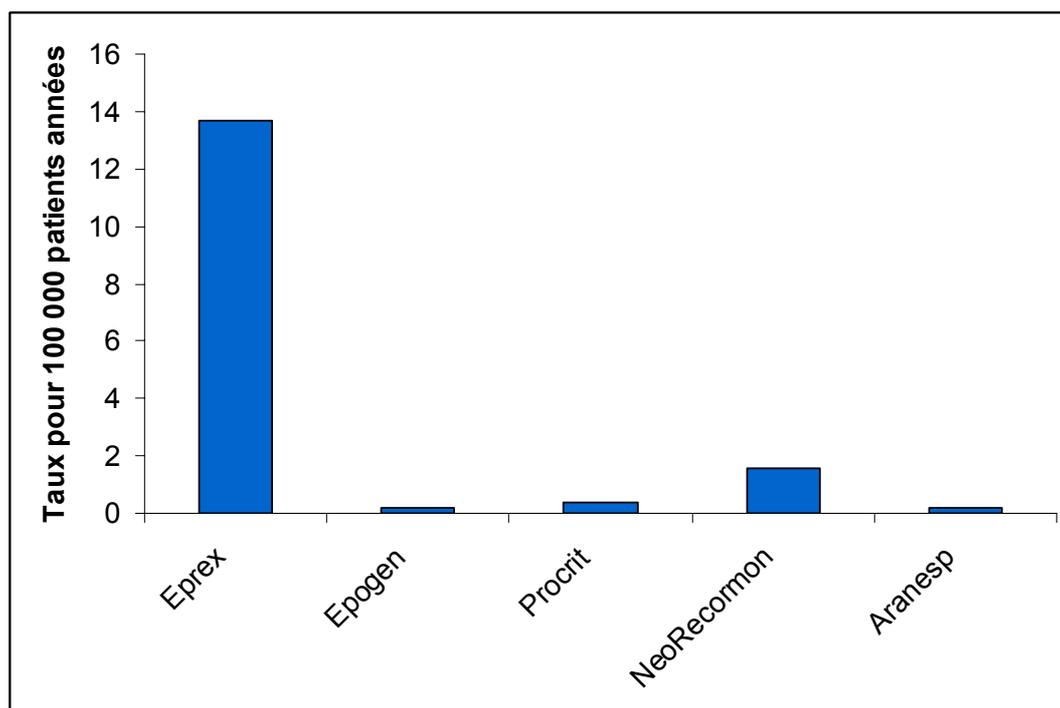
L'incidence plus importante de cas d'érythroblastopénie a donc été associée à Eprex. Après étude de ces différents cas, cette augmentation du nombre de cas semble liée à une modification du processus de fabrication survenue en 1998.

Depuis, même avec une surveillance particulière, cette augmentation de l'incidence de cas d'érythroblastopénie n'a pas été observée avec les autres produits.

Mis à part Eprex et comme le montre la figure 13, les taux de cas rapportés semblent similaires en fonction des différentes molécules. Par exemple, avec un cas d'érythroblastopénie confirmé sous Aranesp, le taux pour 100 000 patients années (0,2 [0-0,9]) entre 2001 et 2005 est similaire de celui d'Epogen (0,2 [0,1-0,4]). Epogen étant commercialisé aux Etats-Unis depuis 1989.

La majorité des cas d'érythroblastopénie était donc associée à des anticorps neutralisants anti-rHuEPO et a été observée après administration d'époétine alfa (Eprex®) par voie sous-cutanée. Il existe cependant quelques cas associés à l'injection d'époétine bêta (NeoRecormon®) par la voie sous-cutanée

Figure 13 : taux d'érythroblastopénie en fonction des différentes érythropoïétines recombinantes



Un avertissement quant à l'apparition possible d'érythroblastopénie, effet indésirable subséquent au traitement par les érythropoïétines recombinantes, figure désormais dans l'information professionnelle des préparations distribuées. De plus, en raison de l'augmentation des cas recensés mondialement, le distributeur d'Eprex® a rendu les milieux concernés attentifs à ce problème à plusieurs reprises. Cette communication a été réalisée par le biais de "Dear-Doctor- Letters", en annexe 3, avec les autorités françaises et européennes. En décembre 2002, il a donc été décidé dans l'Union Européenne et en Suisse, que l'injection par voie sous-cutanée d'Eprex® est contre-indiquée pour le traitement de l'anémie de patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Pour le moment, l'injection par voie sous-cutanée n'est pas contre-indiquée pour les autres érythropoïétines.

À ce jour, il n'a pas été décrit de cas dans le traitement de l'anémie du cancer.

5) Importance de la supplémentation martiale

Un déficit martial patent ou latent et donc fréquemment présent chez les patients anémiques. Il peut compromettre la réponse médullaire à la stimulation par un activateur de l'érythropoïèse.

L'expérience du traitement par r-HuEPO dans l'insuffisance rénale chronique a montré l'existence fréquente d'un déficit fonctionnel en fer : bien qu'il n'y ait pas de déplétion martiale au sens strict, la demande en fer pour l'érythropoïèse stimulée par l'érythropoïétine est très importante et supérieure au flux de fer libéré des réserves. Cette insuffisance de la disponibilité du fer obère alors la qualité de la réponse. Compte tenu du coût modique du traitement martial et de son habituelle bonne tolérance, une supplémentation martiale systématique peut être envisagée pendant les premières semaines du traitement par r-HuEPO. Les auteurs anglo-saxons ont tendance à recommander un traitement IV, dont la biodisponibilité serait meilleure (Glaspy, 1999).

Une étude randomisée appuie ces résultats. Cette étude a montré que la supplémentation martiale systématique par fer IV est plus efficace que le traitement par fer *per os*, lui-même meilleur que l'absence de traitement martial, en termes de taux d'hémoglobine atteint, de taux de réponse (68% versus 36% versus 25%) et de qualité de vie des patients. (Auberach et coll., 2004)

6) Intérêt de la r-HuEPO pour la prévention de l'anémie

La r-HuEPO en prévention de l'anémie dispose d'une bibliographie encore peu étoffée. Seulement trois études randomisées portant sur des patients atteints de tumeurs solides (poumon et sein), traités par chimiothérapie, ont évalué l'intérêt d'administrer de la r-HuEPO en prévention de l'anémie.

Elle est efficace en termes hématologiques (taux d'hémoglobine, transfusions) mais le taux d'hémoglobine de départ étant plus élevé, les besoins transfusionnels sont inférieurs dans les bras sans r-HuEPO et de ce fait la variation absolue du gain en concentrés érythrocytaires ou en taux de patients non transfusés est moindre. L'impact sur la qualité de vie des patients n'est pas démontré.

Aucune étude publiée ne fait actuellement état d'un impact éventuel sur l'efficacité thérapeutique ou la survie. Cependant, l'étude de Leylandjones et coll. (2003) rapporte l'arrêt d'un essai thérapeutique mené pour évaluer l'impact de la r-HuEPO administrée en prévention sur la survie de patientes atteintes de cancer du sein métastatique et traitées par une chimiothérapie de première ligne. Cette étude ne montrerait pas d'amélioration liée à l'administration préventive de r-HuEPO et laisserait même redouter un effet délétère (progression tumorale, accidents thrombo-emboliques) ayant motivé l'arrêt de l'essai. L'administration de r-HuEPO en prévention de l'anémie mérite de plus amples investigations et l'inclusion de patients dans ce champ de recherche doit être encouragée.

Seule l'époétine bêta est, aujourd'hui, indiquée dans la prévention de l'anémie des adultes atteints de tumeurs solides et traités par chimiothérapie à base de platine susceptible d'entraîner une anémie (cisplatine : 75 mg/m² par cycle, carboplatine : 350 mg/m² par cycle) (SOR, 2003).

Etant donné le manque d'études et de données d'efficacité en hématologie, les r-HuEPO n'ont pas d'AMM dans la prévention de l'anémie chez des patients présentant une hémopathie maligne.

7) Place de la r-HuEPO pour les patients atteints de myélodysplasie

La majorité des patients atteints de myélodysplasie est anémique au diagnostic ou le deviendra au cours du traitement.

L'EPO est donc un traitement envisageable (hors AMM). Son efficacité sur les paramètres hématologiques (augmentation du taux d'Hb, diminution des besoins transfusionnels) a été évaluée à travers un essai randomisé sur 87 patients atteints de myélodysplasie. Il rapporte un taux de réponse significatif en faveur la r-HuEPO (37 % *versus*. 11 % ; $p = 0.007$). Les patients sous r-HuEPO ont reçu une dose fixe hebdomadaire à raison de 1500 U/kg. Près de 50 % des patients de chaque bras étaient atteints d'une anémie réfractaire simple. Dans une analyse en sous-groupe s'intéressant aux patients présentant une anémie réfractaire, 50 % des patients sous r-HuEPO ont répondu contre 6 % dans le groupe contrôle ($p = 0,0007$). Une réponse était définie comme une augmentation du taux d'hémoglobine comprise entre 1 et 2 g/dl (Italian Coopérative, 1998).

Ces résultats suggèrent qu'il faut identifier les patients qui ont le plus de chance de répondre et de ne pas traiter tous les patients : le dosage de l'érythropoïétine endogène permettrait de déconseiller l'administration de r-HuEPO à des patients présentant un taux > 200 mU/mL. Cependant, les groupes d'experts recommande de retenir le seuil de 500 mU/ml pour ne pas exclure des patients qui auraient une chance de répondre entre 200 et 500 mU/ml.

VII.3

Anémie et radiothérapie

Compte tenu de la forte prévalence et de la significativité pronostique de l'anémie, même légère à modérée, au cours du traitement par radiothérapie, les tentatives visant à augmenter le taux d'hémoglobine, constituent actuellement une approche clinique rationnelle afin d'optimiser l'efficacité de la radiothérapie ou des chimio-radiothérapies (Shasha, 2001).

Différentes approches thérapeutiques ont été proposées : agents cytotoxiques pour sensibiliser les cellules hypoxiques (mitomycine C), oxygène hyperbare pour lutter contre l'hypoxie tumorale, transfusions sanguines et érythropoïétine pour corriger l'anémie.

Bush *et al.*, dans une étude publiée en 1986, ont rapporté que la transfusion corrige le mauvais pronostic des patientes anémiques traitées par radiothérapie pour un cancer du sein (Bush et coll., 1986)

L'administration d'un activateur de l'érythropoïèse peut s'inscrire dans cette stratégie thérapeutique et pourrait inverser l'impact négatif de l'anémie sur le pronostic en radiothérapie (taux de réponse complète, contrôle locorégional et survie à long terme). La r-HuEPO associée à la radiothérapie, a fait la preuve à travers de nombreuses études cliniques de sa capacité à augmenter et à maintenir le taux d'hémoglobine avant et au cours du traitement par radiothérapie (Shasha, 2001 ; Harrisson et coll., 2002).

In vivo, l'administration de r-HuEPO permet de corriger l'anémie, d'améliorer l'hypoxie tumorale et l'efficacité de la radiothérapie (Thews et coll., 2001 ; Stuben et coll., 2003).

Plusieurs études semblent le confirmer. Un meilleur résultat thérapeutique est suggéré chez les patients traités par r-HuEPO et recevant une radiothérapie ou une radio-chimiothérapie, notamment pour les cancers de la tête et du cou et les tumeurs pelviennes (Glaser et coll., 2001 ; Blohmer et coll., 2002 ; Antonadou et coll., 2001).

Cependant, la publication dans le Lancet en octobre 2003, des résultats de l'étude Henke, randomisée et en double aveugle, évaluait l'efficacité du traitement par epoétine bêta chez 351 patients anémiques porteurs d'une tumeur ORL et traités par radiothérapie adjuvante ou exclusive : les résultats ont suggéré une survie sans progression locorégionale moins bonne dans le bras EPO. Dans cette étude, le nombre important de perdus de vue fragilise la portée de ces résultats : l'analyse en *per protocol* ne rapporte pas de résultats statistiquement significatifs.

La majorité des études rétrospectives évoquent très fortement un avantage thérapeutique à corriger l'anémie par transfusion ou EPO avant ou pendant la radiothérapie. La seule étude prospective randomisée, celle de Henke, n'a pas confirmé cette hypothèse et suggère même un effet inverse pour certains sous-groupes de patients. Compte tenu des imperfections méthodologiques de l'étude Henke, il n'est toutefois pas possible de porter une conclusion définitive.

Il est donc nécessaire de poursuivre les travaux fondamentaux afin d'éclaircir la relation entre anémie, traitement par r-HuEPO et radiothérapie. La place de la r-HuEPO en radiothérapie reste à préciser dans le cadre d'études prospectives randomisées d'envergure. Ces dernières devraient permettre de confirmer ou d'infirmer l'intérêt de cette stratégie. (SOR, 2003)

VII.4

Recommandations françaises pour la pratique clinique

La Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) et les Centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC), en collaboration avec des partenaires des secteurs public (CHU, CHG), privé et certaines sociétés savantes ont entrepris, depuis 1993, d'élaborer des recommandations pour la pratique clinique en oncologie : les Standards, Options et Recommandations (SOR). L'objectif de cette opération est d'améliorer la qualité des soins délivrés aux patients atteints de cancer en fournissant aux praticiens une aide à la décision facilement utilisable. La méthodologie d'élaboration des SOR repose sur une revue et une analyse critique des données de la littérature scientifique par un groupe pluridisciplinaire d'experts, permettant de définir, sur la base du niveau de preuve scientifique et du jugement argumenté des experts, des « Standards », des « Options » et des « Recommandations ». Avant publication, les SOR sont revus par des experts indépendants.

L'élaboration des SOR pour l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante dans la prise en charge de l'anémie en oncologie, a suivi deux objectifs principaux :

- mettre à jour les Recommandations de pratique clinique SOR pour l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante (époétine alfa et bêta, darbepoétine alfa, EPO) dans la prise en charge de l'anémie en oncologie.
- définir les situations cliniques dans lesquelles l'administration de r-HuEPO peut être proposée dans la prise en charge de l'anémie en oncologie et les situations où elle ne doit pas être proposée en dehors d'études cliniques motivées.

L'élaboration de ces recommandations s'est faite sur la base d'une revue de la littérature, d'une analyse critique des données actuelles de la science et de l'accord d'experts

Publiées initialement en mars 1997, les Recommandations pour la pratique clinique, Standards, Options et Recommandations pour l'utilisation de l'érythropoïétine

recombinante (époétine alfa et bêta, darbepoétine alfa, EPO) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie ont été mises à jour en novembre 2003.

Dans cette mise à jour, les experts ont donc établi plusieurs groupes de recommandations, décrites synthétiquement ci-dessous, et un arbre décisionnel en annexe 3.

Les différentes recommandations sont :

1. Prise en charge de l'anémie chez le patient atteint de cancer

- Affirmer l'anémie par l'évaluation du taux d'hémoglobine
- Recherche étiologique et instauration d'un traitement étiologique si nécessaire
- Si taux d'Hb < 8 g/dl, la transfusion est recommandée
- Si taux d'Hb > 14 g/dl, la prescription d'un activateur de l'érythropoïèse n'est pas recommandée

2. Utilisation de la r-HuEPO dans la prise en charge de l'anémie en oncologie médicale et en hématologie (Hb < 12 g/dL)

- Pour un taux d'hémoglobine situé entre 8 et 10 g/dl et en cas de nécessité d'une correction rapide (moins de 3 semaines), il faut commencer par une compensation par transfusion. Si un traitement carcinologique est en cours ou programmé, un traitement par r-HuEPO doit être instauré
- Si le taux d'hémoglobine est compris entre 8 et 10 g/dl et qu'aucun traitement carcinologique n'est en cours ou envisagé, un traitement par r-HuEPO est possible (hors AMM) dans les tumeurs hématologiques non myéloïdes
- Pour un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl, il est possible de recourir de suite à un traitement par r-HuEPO ou bien d'attendre une chute de ce taux en dessous de 10 g/dl

3. Place de la r-HuEPO dans la prévention de l'anémie chez l'adulte (Hb > 12 g/dL)

L'administration de r-HuEPO pour la prévention de l'anémie chez l'adulte atteint de cancer n'a de place que dans le cadre d'essais prospectifs randomisés

4. Utilisation de la r-HuEPO en oncologie pédiatrique

- L'utilisation de la r-HuEPO en oncologie pédiatrique est une option qui doit être considérée au cas par cas, lorsqu'il existe une contre-indication relative ou absolue à la transfusion (facteurs culturels ou religieux, groupes sanguins exceptionnels, patients immunisés, etc.)
- Lorsque l'administration de r-HuEPO est envisagée, il est recommandé de privilégier la voie intraveineuse.
- L'administration de r-HuEPO en oncologie pédiatrique doit être évaluée dans le cadre d'essais prospectifs randomisés d'envergure

5. Utilisation de la r-HuEPO lors de la radiothérapie

- Dans les tumeurs ORL traitées par radiothérapie seule, l'époétine n'est pas actuellement une option thérapeutique.
- Lors d'un traitement par radiothérapie seule, effectuée à visée curative, il est conseillé de compenser toute anémie en dessous de 10 g/dL par transfusion plutôt que par une érythropoïétine recombinante.
- Il est recommandé d'inclure les patients anémiques dans les essais cliniques en cours, et de préciser l'impact éventuel en termes de contrôle local et de survie.
- Pour un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dL, le recours d'emblée à la r-HuEPO est une option pour les programmes de radio-chimiothérapie, en cas de chimiothérapie très anémiante :

- si le(s) cycle(s) précédent(s) de chimiothérapie a(ont) entraîné une chute importante du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur préthérapeutique,
- si le score Elypse (modèle prédictif du risque de transfusion chez des patients adultes traités par chimiothérapie) calculé est élevé,
- si l'anémie à ce grade faible est déjà symptomatique,
- si le recours éventuel à une transfusion est à éviter le plus possible en raison d'une interdiction culturelle ou religieuse à la transfusion ou de facteurs de risque transfusionnel (forte immunodépression, antécédent d'immunisation transfusionnelle, groupe sanguin rare).

6. Place de la r-HuEPO en traitement préopératoire

- La r-HuEPO peut être administrée dans le cadre d'un programme autologue de transfusion en cas de chirurgie carcinologique lourde programmée.
- L'administration de r-HuEPO en préopératoire est d'autant plus recommandée qu'il est prévu que la chirurgie soit suivie d'une chimiothérapie.
- L'administration de r-HuEPO en traitement préopératoire doit être évaluée dans le cadre d'essais prospectifs randomisés d'envergure.

7. Coadministration du fer avec la r-HuEPO

- Une supplémentation martiale par voie orale ou par voie intraveineuse peut être proposée pendant la durée du traitement par r-HuEPO.
- Il est recommandé d'effectuer un bilan martial avant et pendant le traitement par r-HuEPO.
- Des essais cliniques comparant l'association r-HuEPO/fer à la r-HuEPO seule sont recommandés dans ce domaine.

En fournissant aux médecins une aide à la décision, ces recommandations permettent d'améliorer et d'uniformiser la prise en charge de l'anémie chez le patient

cancéreux. Cependant, les stratégies d'emploi (doses, schémas, adaptation de doses, traitement martial, emploi de facteurs pronostiques et prédictifs précoces de réponse) et les champs d'application (radiothérapie, prévention) de la r-HuEPO nécessitent encore un effort important de recherche clinique et la participation aux études sur ces thèmes doit être vivement encouragée.

VIII CONCLUSION

Très fréquente chez le patient cancéreux, l'anémie est délétère pour la qualité de vie des patients et doit être corrigée, d'autant plus qu'elle pourrait avoir un impact négatif sur les résultats thérapeutiques, notamment en radiothérapie et en radiochimiothérapie concomitante. Aujourd'hui, près de 60% des patients cancéreux présentant une anémie ne sont pas traités pour cette maladie.

Pourtant, l'ensemble des études montre un bénéfice à corriger l'anémie chez des patients adultes atteints de cancer et recevant une chimiothérapie en termes d'augmentation du taux d'hémoglobine, de diminution du nombre de patients transfusés et d'amélioration de la qualité de vie. Cette analyse semble valide quels que soient les types de tumeurs (solide ou hématologique) ou de chimiothérapie (avec ou sans sels de platine) considérés.

Lorsque la décision de traiter l'anémie est prise, en fonction notamment du degré de sévérité et de la durée attendue de celle –ci, deux options s'offrent aux cliniciens : procéder à une **transfusion sanguine** ou administrer de **l'érythropoïétine recombinante**, chacune de ces stratégies présentant des avantages et des inconvénients.

Premier traitement de l'anémie, la transfusion reste indispensable lorsque l'anémie doit être corrigée rapidement ou en cas d'échec de la r-HuEPO. L'intérêt principal de la transfusion est d'obtenir un effet immédiat dans la correction de l'anémie. Son coût direct peut être faible en l'absence de complications. Cependant, ce traitement possède de nombreux inconvénients : risque transfusionnel, « coût » psychologique, le coût de l'hospitalisation, les coûts en cas de complications, la déplétion immunitaire et les complications encore inconnues. Une sélection rigoureuse des dons et une politique transfusionnelle adaptée au patient permettent aujourd'hui de contenir partiellement ces risques, mais n'autorisent pas une utilisation immodérée

de la transfusion, et notamment de viser à la normalisation du taux d'hémoglobine par ce seul moyen (aire sous la courbe moins importante).

Autre traitement, la r-HuEPO est une alternative valide à la transfusion. Elle peut permettre, contrairement à celle-ci, une correction complète de l'anémie et même sa prévention (aire sous la courbe plus importante). Etant un traitement ambulatoire et ayant peu de complications, le traitement par érythropoïétine présente d'importants avantages. Cependant, son délai d'action est un inconvénient et son coût peut être un facteur limitant. Des patients placés sous r-HuEPO et répondeurs peuvent terminer en bonne forme un traitement conduisant autrement à un épuisement progressif. Des points restent à préciser : le schéma optimal de traitement par r-HuEPO, les gains éventuels apportés à l'efficacité thérapeutiques, l'impact médico-économique.

Les modalités pratiques d'administration des r-HuEPO selon les conditions actuellement précisées dans les AMM, 3 injections sous-cutanées par semaine, restent une contrainte importante. Les schémas en dose unique hebdomadaire sont aussi efficaces et tendent à se généraliser en France. Le seul obstacle est qu'ils dérogent à l'AMM actuelle, pour l'époétine alfa et pour l'époétine bêta en oncologie. Seules l'époétine bêta dans les hémopathies malignes et la darbepoetin alfa peuvent être administrées selon des schémas moins fréquents. L'époétine bêta peut être administrée une fois par semaine dans le traitement de l'anémie des patients atteints de certaines hémopathies malignes. La darbepoetin alfa permet aujourd'hui une administration hebdomadaire, voire toutes les trois semaines, quel que soit le type de tumeurs solides ou hématologiques.

Il est intéressant de noter que les trois molécules disponibles en France possèdent des indications différentes. La darbepoetin alfa possède l'indication la plus large, puisqu'elle peut être administrée quel que soit le type de pathologies malignes non myéloïdes (tumeur solide et hémopathie lymphoïde), quel que soit le type de chimiothérapie (avec ou sans sels de platine) et que le soit le taux d'érythropoïétine endogène.

D'autre part, l'ensemble des études semble montrer un bénéfice à administrer la r-HuEPO pour compenser une anémie avant de débuter une radiothérapie, en termes d'augmentation du taux d'hémoglobine per- et post-irradiation. Pour les patients atteints de tumeurs de la tête et du cou et traités par radio-chimiothérapie néoadjuvante, différentes études rapportent des résultats divergents avec l'étude de Henke (2003). Sur la base de ces études, le bénéfice de la r-HuEPO en radiothérapie ne peut pas être considéré comme démontré. Pour les patients atteints d'autres types de tumeurs et traités par radiothérapie (col, tumeurs solides diverses, tumeurs hématologiques), la faible qualité méthodologique des études sélectionnées et l'utilisation de critères d'évaluation intermédiaires ne permettent pas de retenir actuellement comme bénéfique l'administration de r-HuEPO. La place de la r-HuEPO en radiothérapie reste donc à être précisée dans le cadre d'études prospectives randomisées d'envergure. Inclure les patients anémiques dans les essais cliniques en cours permettra de préciser l'impact éventuel en termes de contrôle local et de survie.

Les facteurs prédictifs de réponse à la r-HuEPO, s'ils étaient parfaitement connus, devraient permettre d'éviter de poursuivre l'administration de la r-HuEPO, voire d'en doubler les doses, aux patients qui ne vont pas répondre (environ un tiers). Les facteurs prédictifs et facteurs précoces peuvent être combinés entre eux pour accroître la spécificité et la sensibilité. La combinaison la plus simple et la plus spécifique de non réponse est : un taux d'érythropoïétine préthérapeutique > 100 mU/ml et une absence d'élévation de l'hémoglobine à 2 semaines. Evaluer la réponse après quinze jours de traitement est donc intéressant et permet éventuellement de stopper le traitement par r-HuEPO s'il n'y a pas de réponse hématologique. Aujourd'hui, il n'existe pas de consensus sur l'utilisation des facteurs prédictifs et le dosage de l'érythropoïétine endogène avant la mise sous traitement. La recherche des facteurs prédictifs et des tests précoces de réponse à la r-HuEPO doit être amplifiée et validée par des études prospectives.

La r-HuEPO en prévention de l'anémie dispose d'une bibliographie encore peu étoffée. Elle est efficace en termes hématologiques (taux d'hémoglobine,

transfusions) mais le taux d'hémoglobine de départ étant plus élevé, les besoins transfusionnels sont inférieurs dans les bras sans r-HuEPO et de ce fait la magnitude absolue du gain en concentrés érythrocytaires ou en taux de patients non transfusés est moindre. De plus, l'impact sur la qualité de vie des patients n'est pas démontré et aucune étude publiée ne fait actuellement état d'un impact éventuel sur l'efficacité thérapeutique ou la survie. L'étude publiée par Leylandjones (2003) rapporte l'arrêt d'un essai thérapeutique construit pour évaluer l'impact de la r-HuEPO administrée en prévention sur la survie de patientes atteintes de cancers du sein métastatiques et traitées par une chimiothérapie de première ligne. Cette étude ne montrerait pas d'amélioration liée à l'administration préventive de r-HuEPO et laisserait même redouter un effet délétère (progression tumorale, accidents thrombo-emboliques) ayant motivé l'arrêt de l'essai. L'administration de r-HuEPO en prévention de l'anémie mérite de plus amples investigations et l'inclusion de patients dans ce champ de recherche doit être encouragée.

Concernant l'utilisation de la r-HuEPO en oncologie pédiatrique, les études randomisées publiées semblent indiquer un bénéfice à administrer un traitement par r-HuEPO. En pratique, quotidienne en oncologie pédiatrique, l'intérêt de prescrire la r-HuEPO est de réduire l'incidence des transfusions chez l'enfant. En l'absence d'indication et jusqu'à l'obtention de celle-ci, les experts recommandent de limiter son utilisation au cadre des essais cliniques. Cependant, lorsque l'administration de r-HuEPO peut être envisagée au cas par cas : lorsqu'il existe une contre-indication relative ou absolue à la transfusion (facteurs culturels ou religieux, groupes sanguins exceptionnels, patients immunisés, ...). Il est alors recommandé de privilégier la voie intra-veineuse.

De nombreuses études cliniques ont confirmé l'impact bénéfique de l'érythropoïétine sur la qualité de vie des patients. Cette stratégie se caractérise par un coût d'acquisition beaucoup plus important. Dans un contexte global de tentative de maîtrise des dépenses de santé, il est pertinent de s'interroger, d'un point de vue économique, sur le bien fondé de son utilisation. Peu d'évaluations médico-économiques ont toutefois été consacrées, à ce jour, à cette problématique.

Deux études américaines ont comparé le coût des transfusions sanguines et de l'érythropoïétine administrée dans le traitement des anémies chimio-induites. Une telle comparaison doit, en principe, tenir compte des multiples éléments influençant le coût des stratégies thérapeutiques : coût direct (acquisition, administration), coût indirect (perte de temps pour le malade, les membres de la famille et les donneurs) et coût intangible (conséquences psychologiques). Sheffield et coll. (1997) montre ainsi que le coût médical direct, pour le système de santé américain, de la transfusion sanguine est sensiblement inférieur à celui de l'érythropoïétine chez des patients traités pendant six mois pour anémie chimio-induite. Cette étude ne tient cependant pas compte des coûts indirects et intangibles, qui peuvent être plus importants chez un patient transfusé. Aucune de ces études n'a été réalisée dans un contexte français, ce qui rend difficile la transposition et l'interprétation des données pour la pratique dans notre pays.

L'approche économique des stratégies de prévention et de traitement de l'anémie constitue un champ de recherche particulièrement intéressant pour l'économiste en santé. Ce dernier se voit, en effet, confronté à de nombreuses difficultés d'ordre méthodologique qui constituent autant de défis pour les années à venir : estimation du coût total des stratégies thérapeutiques (incluant les coûts directs, indirects et intangibles), recours à la modélisation pour prendre en compte les complications à long terme de la transfusion, difficulté de définir un indicateur d'efficacité pertinent dans le cadre des évaluations médico-économiques, ...

Aussi est-il primordial, dans le cadre du système de santé français, de pouvoir déterminer le surcoût réel de l'usage de la r-HuEPO, et d'essayer d'approcher la mesure en terme de rapport coût / efficacité. Cette dernière est difficile à apprécier, car il s'agit, non seulement d'éviter l'anémie, les transfusions et leurs complications immédiates, mais également de prendre en considération les complications tardives connues et inconnues (pathologies virales, immunisations, pathologies encore inconnues ou mal connues à ce jour, prions), le coût d'une éventuelle dépression immunitaire post-transfusionnelle et l'éventuel impact qu'elle pourrait avoir sur l'évolution de la pathologie tumorale, et chiffrer la différence de bien être.

Il serait possible de consacrer une partie complète sur ces notions de coût-utilité, coût-efficacité. Il s'agit même de notions que le prescripteur souhaiterait pouvoir

oublier mais qui, sous la pression des budgets, des organismes payeurs et dans un souci global de pratiquer une médecine responsable devant la société et soucieuse d'avancer sur des faits avérés, ne peuvent être évitées. Dans le cas des érythropoïétines, il s'agit même d'un point central, car s'agissant d'un médicament à la tolérance excellente, sans danger, efficace chez une majorité de patients, permettant d'améliorer la qualité de vie et permettant de réduire les besoins transfusionnels... qui ne prétendrait ne pas vouloir l'utiliser si le problème économique ne se posait pas ?

La r-HuEPO est donc un traitement de plus en plus utilisé dans le traitement de l'anémie en onco-hématologie, d'autant plus que les mécanismes de l'anémie et ses répercussions cliniques sont mieux comprises. Il serait seulement nécessaire de pouvoir prescrire un tel traitement avec une probabilité d'efficacité maximale, c'est à dire pouvoir savoir très rapidement si le traitement va être efficace, connaître au mieux si les chances de succès du traitement antinéoplasique entrepris seront plus importantes, disposer de modalités d'administration plus simples, et savoir si cette prescription est un luxe inabordable ou au contraire une démarche qui en termes de coût-utilité ou coût-efficacité est acceptable.

A bien y regarder, les deux traitements, transfusions sanguines et érythropoïétine, semblent se compléter plutôt que s'opposer : prévention et maintien d'un taux d'hémoglobine acceptable sous r-HuEPO et correction immédiate d'une anémie importante ou en cas d'échec de la r-HuEPO pour la transfusion. Pour un taux d'hémoglobine situé entre 8 et 10 g/dl, en cas de nécessité d'une correction rapide (moins de trois semaines), il faut commencer par une compensation par transfusion. Si un traitement carcinologique est en cours ou programmé, un traitement par r-HuEPO peut être envisagé. Pour un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl, il est possible de recourir d'emblée à la r-HuEPO. Si le taux d'hémoglobine est compris entre 8 et 10 g/dl et qu'aucun traitement carcinologique n'est en cours ou envisagé, un traitement par r-HuEPO est possible (hors AMM) dans les tumeurs hématologiques (selon un accord d'experts).

Les stratégies d'emploi (doses, schémas, adaptation des doses, traitement martial, emploi de facteurs pronostiques et prédictifs de réponse) et les champs d'application (radiologie, prévention et pédiatrie) de la r-HuEPO nécessitent encore un effort important de recherche clinique. Bien des questions restent donc ouvertes et les efforts doivent être poursuivis pour essayer d'y répondre. Participer aux essais de recherche clinique au plan national et international est sans doute la meilleure façon d'y parvenir.

IX BIBLIOGRAPHIE

- Abels R. Erythropoietin for anemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 1993;29A(Suppl 2):S2-8.
- Antonadou D et al. randomized phase III of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(4):915-22
- Auberach M et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia : a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1301-7
- Becker A et al. Severe Anemia is associated with poor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:459-66.
- Bernardo G, Aglietta M, Amadori D *et al.* Prevalence of anemia in oncologic patients treated with chemotherapy. Italian survey at the national level. *Recenti Prog Med* 2001;92(10):580-8.
- Blohmer JU et al. Sequential adjuvant chemo-radiotherapy with vs without erythropoietin for patients with high-risk cervical cancer-second analysis of prospective, randomised, open and controlled AGO and NOGO intergroup study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:206a (abstract 823)
- Bush RS. Et al. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(11):2047-50
- Casadevall N. Erythropoïétine et prélèvement autologue différé : de la sécrétion physiologique au rationnel de la supplémentation exogène. *Nouv Rev Fr Hematol* 1995;37(suppl 1):S11-S15
- Casadevall N. Physiologie de l'érythropoïétine et utilisation thérapeutique. *Ann Pharmaceutiques Françaises* 1996;54:151-6
- Cazzola M, Messinger D, Battistel V *et al.* Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma : dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995;86(12):4446-53.

- Cella D. The functional assessment of cancer therapy-anemia (FACT-An) scale : a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997;34(3 Suppl 2):13-9.
- Coiffier B, Guastalla JP, Pujade-Lauraine E *et al.* Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. *Eur J Cancer* 2001;37:1617-23.
- Crawford J. Recombinant human erythropoietin in cancer-related anemia. *Oncol* 2002 ; 16(9 suppl 10) : 41-53.
- Curt GA, Breitbart W, Cella D *et al.* Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients : new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000;5(5):353-60.
- Daneryd P, Svanberg E, Korner U *et al.* Protection of metabolic and exercise capacity in unselected weight-losing cancer patients following treatment with recombinant erythropoietin: a randomized prospective study. *Cancer Res* 1998;58(23):5374-9.
- Del Mastro L, Gennari A, Donati S. Chemotherapy of non-small-cell lung cancer: role of erythropoietin in the management of anemia. *Ann Oncol* 1999; 10(suppl 5):S91-4.
- Demetri GD, Kris M, Wade J *et al.* Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is dependant of disease response of tumor type : results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1998;16:3412-25.
- Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001;84(suppl 1):31-7.
- Dubray B, Mosseri V, Brunin F *et al.* Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 1996;20:553-8.
- Egrie J. The cloning and production of recombinant human erythropoietin. *Pharmacotherapy* 1990;10(Pt 2):3S-8S
- Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001; 84(suppl 2):3-10
- Ehrenreich H *et al.* Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial . *Mol Med* 2002;8(8):495-505

- Fisher W. James. Erythropoietin: Physiology and Pharmacology Update 2003. Society for Experimental Biology and Medicine.
- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients : improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 2875-2885.
- Glaser CM et al. Impact of haemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Phys* 2001;50(3):705-15
- Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D *et al.* Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997;15:1218-34.
- Glaspy J. Role of iron in optimizing responses of anemic cancer patients to erythropoietin. *Oncology* 1999;13(4):461-72.
- Glaspy J, Singh Jadeja J, Justice G *et al.* A dose-finding and safety study of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia in patients receiving multicycle chemotherapy. *Br J Cancer* 2001;84(suppl 1):17-23.
- Gordon MS. Managing anemia in the cancer patient : old problems, future solutions. *The Oncologist* 2002;7:331-41.
- Greenberg PL. The myelodysplastic syndromes. In : Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, eds. *Hematology: Basic Principles and practice. 2nd ed.* New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 1098-1121.
- Grogan M, Thomas GM, Melamed I *et al.* The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:1528-36.
- Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-34
- Harrison LB, Shasha D, White C *et al.* Radiotherapy-associated anemia: the scope of the problem. *The Oncologist* 2000;5(suppl 2):1-7.
- Harrison L, Shasha D, Shiao L *et al.* Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol* 2001;28(2 suppl 8):54-9.

- Harrison LB, Shasha D, Homel P. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiotherapy: prognostic significance and treatment. *Oncology* 2002;63(suppl 2):11-8.
- Hedenus M et al. Efficacy and safety of darbepoetin alpha in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003;122:1-10.
- Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase KD, Schilcher B et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362(9392):1255-1260.
- Italian Cooperative Study Group for r-HuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Italian Cooperative Study Group for r-HuEpo in Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol* 1998;103(4):1070-1074.
- Koeller JM. Clinical guidelines for the treatment of cancer-related anemia. *Pharmacotherapy* 1998;18(1):156-69.
- Kotasek et al. Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Eur Journ of Canc* 2003;39:2026-2034.
- Kumar P. Impact of Anemia in Patients With Head and Neck Cancer. *The Oncologist* 2000;5(suppl2):13-18.
- Lee WR et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:1069-1075.
- Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003;4(8):459-460.
- Littlewood T and Mandelli F. The effects of Anemia in Hematologic Malignancies: more than a symptom. *Sem in Oncology* 2002;29(3)S8:40-44.
- Loney Molly, Anemia. *Oncology Nursing Forum* 2000. Vol 27, 6; 951-964

- Ludwig H, Sundal E, Pecherstorfer M *et al.* Recombinant human erythropoietin for the correction of cancer associated anemia with and without concomitant cytotoxic chemotherapy. *Cancer* 1995;76(11):2319-29.
- Ludwig *et al.* Epoetin in cancer-related anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14 (suppl 2): 85-92.
- Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 8):7-14.
- Ludwig H *et al.*+. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40(15): 2293-2306
- Marieb. Anatomie et physiologie humaine. 2ème édition. DeBoeck Université 1993 ;578-603
- Mercadante S. *et al.* Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Canc Treat rev* 2000; 26:303-311
- O'Shaughnessy JA. Effect of epoetin alfa on cognitive function, mood, asthenia, and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2002;8(8):S116-20
- Österborg A, Boogaerts MA, Cimino R *et al.* Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. A randomized multicenter study. *Blood* 1996;87(7):2675-82.
- Rapport annuel d'hémovigilance 2003. AFFSAPS
- Recommandations de l'AFSSAPS – transfusions de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Août 2002. www.afssaps.sante.fr
- Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations (SOR) 2003 pour l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante (époetine alfa et bêta, darbepoetine alfa, EPO) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie, mise à jour (rapport intégral). Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer 2003. <http://www.fnclcc.fr/>.
- Résumé des caractéristiques du produit (RCP) ARANESP®
- Rizzo JD, Seidenfeld J, Piper M *et al.* Erythropoietin : a paradigm for the development of practice guidelines. *Hematology* 2001:10-30.

- Rosati G, Rossi A, Germano D et al. Raltitrexed and mitomycin-C as third-line chemotherapy for colorectal cancer after combination regimens including 5-fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin: a phase II study. *Anticancer Res.* 2003;23(3C):2981-5.
- Schneider. European Cancer Anaemia Survey (ECAS) : how big is the problem ? *Bull Cancer* 2003;90(6):509
- Shasha D. The negative impact of anemia on radiotherapy and chemoradiation outcomes. *Semin Hematol* 2001;38(suppl 7)8-15.
- Sheffield RE et al. Cost comparison of recombinant human erythropoietin and blood transfusion in cancer chemotherapy-induced anemia. *Ann Pharmacolther* 1997 ;31 :15-22.
- Smith R. Applications of darbepoietin-a, a novel erythropoiesis-stimulating protein, in oncology. *Current Opinion in Hematology* 2002, 9:228-233.
- Spaeth D. principes généraux du traitement de l'anémie des patients cancéreux. *Bull Cancer* 2002 ;89(11) : 935-47.
- Stone P, Richardson A, Ream E *et al.* Cancer-related fatigue : inevitable, unimportant and untreatable ? Results of a multicentre patient survey. *Ann Oncol* 2000;11:971-5.
- Stuben G et al. Erythropoietin restores the anemia-induced reduction in radiosensitivity of experimental human tumors in nude mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1358-62
- Tchekmedyain S et al. Anemia in Cancer Patients: significance, Epidemiology, and Current Therapy. *Oncology* 2002;16(9):17-24.
- Teicher BA et al. Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations in vivo in the FSaIIc murine fibrosarcoma. *Cancer Res* 1990;50:3339-44.
- Thews O et al. Erythropoietin restores the anemia-induced reduction in cyclophosphamide cytotoxicity in rat tumors. *Cancer Res* 2001;61(4):1358-68
- Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B *et al.* Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002 ;94(16).
- Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D *et al.* Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue : results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol* 1997;34(3 Suppl 2):4-12.

- Yellen SB, Cella DF, Webster K *et al.* Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13(2):63-74.

Sites Internet

- Site de l'Agence Nationale d'Accréditation des Etablissements de Santé (ANAES), www.anaes.fr
- Site du National Anemia Action Council, www.anemia.org
- Site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), www.afssaps.sante.fr
- Site de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), www.invs.sante.fr
- Site d'AMGEN, www.amgen.com
- Site de l'Institut de l'anémie, www.institutdelanemie.ca

X LISTE DES FIGURES

Figure 1

Schéma de l'érythropoïèse.....13

Figure 2

Régulation de la masse globulaire en fonction du taux d'EPO.....15

Figure 3

Relation entre le taux d'érythropoïétine et le taux d'hématocrite chez des patients anémiques (sans insuffisance rénale, sans anémie, sans anémie inflammatoire)17

Figure 4

Principaux types de cancers associés à l'anémie.....24

Figure 5

Incidence de l'anémie modérée à sévère après le début de la chimiothérapie.....36

Figure 6

Prévalence de l'anémie avant et pendant la radiothérapie et par site tumoral.....38

Figure 7

Echelle de qualité de vie des patients atteints de cancer FACT-An en fonction du taux d'hémoglobine.....49

Figure 8

Impact de l'anémie sur la survie sans régression et sur la récurrence locorégionale chez des patients atteints de cancer de la tête et du cou et recevant un traitement par radiothérapie.....51

Figure 9

Courbes de survie de cellules mammaires exposées à la radiothérapie en milieu hypoxique ou normoxique.....55

Figure 10

Impact de la correction de l'anémie sur les scores de l'échelle de fatigue

FACT-An.....57

Figure 11

Schéma de la structure de l'érythropoïétine humaine recombinante.....64

Figure 12

Structure de la darbepoétin alfa.....68

Figure 13

Taux d'érythroblastopénie en fonction des différentes érythropoïétines recombinantes.....75

XI LISTE DES ANNEXES

Annexe 1

Echelle de qualité de vie des patients souffrant de cancer : FACT- An 104

Annexe 2

Tableau des principaux essais cliniques des R-HuEPO 109

Annexe 3

Communiqués de presse de l'AFSSAPS : Traitement par érythropoïétine (Eprex®) - Nouvelles recommandations d'administration suite à des notifications de cas d'érythroblastopénie 111

Annexe 4

Arbre de décisions : Stratégie d'utilisation de la r-HuEPO dans la prise en charge de l'anémie chez le patient atteint de cancer 118

mes questions (My doctor is available to answer my questions) 19 – Au regard de ces 2 questions, à quel niveau diriez-vous que la relation avec votre médecin affecte votre qualité de vie ? (Looking at the above 2 questions, how much would you say your relationship with the doctor affects your quality of life)	0	1	2	3	4
Bien-être émotionnel (Emotional well-being) 20 – Je me sens triste (I feel sad) 21 – Je suis fier(e) de la façon dont je fais face à la maladie (I am proud of how I am coping with my illness) 22 – Je perds espoir dans le combat contre la maladie (I am losing hope in the fight against my illness) 23 – Je me sens nerveux(se) (I feel nervous) 24 – J’ai peur de mourir (I worry about dying) 25 – J’ai peur que mon état s’aggrave (I worry that my condition will get worse) 26 – Au regard de ces 6 questions, à quel niveau diriez-vous que votre bien-être émotionnel affecte votre qualité de vie ? (Looking at the above 6 questions, how much would you say your emotional well-being affects your quality of life?)	0	1	2	3	4
Bien-être fonctionnel (Functional well-being) 27 – Je suis capable de travailler (y compris à la maison) (I am able to work (include work	0	1	2	3	4

Annexe 2 : Tableau des principaux essais cliniques des r-HuEPO

Auteurs	Patients Diagnostic nombre (n)	Dose de r-HuEPO	Critères d'efficacité
Ludwig et al.	Myélome multiple n = 13	150-250 UI/Kg 3 fois par semaine 6 mois	Augmentation du taux d'Hb \geq 2 g/dl
Miller et al.	Tumeurs solides n = 21	25-200 UI/Kg 5 fois par semaine 4 semaines	Augmentation significative du taux d'Hb par rapport au taux initial
Abels et al.	Tumeurs solides – Myélome multiple - LNH n = 289	150 UI/Kg 3 fois par semaine 12 semaines	Augmentation du taux d'Hb Diminution des transfusions par rapport au placebo
Case et al.	Tumeurs solides – Myélome multiple - LNH n = 153	150 UI/Kg 3 fois par semaine 12 semaines	Augmentation du taux d'hématocrite Diminution des transfusions par rapport au placebo
Cascinu et al.	Tumeurs solides n = 99	100 UI/Kg 3 fois par semaine 9 semaines	Diminution des transfusions par rapport au placebo
Cazzola et al.	Myélome multiple (n = 84) - LNH (n=62)	1000 UI/j – 2000 UI/j 5000 UI/j – 10000 UI/j ou rien 8 semaines	Augmentation du taux d'Hb par rapport à l'absence de traitement
Henry et al.	Tumeurs solides – Hémopathies non myéloïdes n = 413	150 UI/Kg 3 fois par semaine 16 semaines	Augmentation du taux d'Hb Diminution des transfusions par rapport au placebo
Osterborg et al.	Myélome multiple – LNH n = 281	10000 ou 20000 UI/j ou rien 24 semaines	Augmentation du taux d'Hb par rapport à l'absence de traitement
Glaspay et al.	Tumeurs solides – Hémopathies non myéloïdes	150-250 UI/Kg 3 fois par semaine	Augmentation du taux d'Hb

	n = 2030	(adaptation des doses) 16 semaines	Diminution des transfusions par rapport au taux initial
Demetri et al.	Tumeurs solides – Hémopathies non myéloïdes n = 2289	10000 UI 3 fois par semaine (adaptation des doses) 16 semaines	Augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dl ou taux d'Hb > 12 g/dl
Oberhoff et al.	Tumeurs solides n = 189	5000 UI/j 12 semaines	Augmentation du taux d'Hb Diminution des transfusions par rapport au placebo

Annexe 3 : communiqués de presse de l'AFSSAPS : Traitement par érythropoïétine (Eprex®) Nouvelles recommandations d'administration suite à des notifications de cas d'érythroblastopénie

**AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS
DE SANTE**

Le point sur

Traitement par érythropoïétine (Eprex®)

**Nouvelles recommandations d'administration
suite à des notifications de cas d'érythroblastopénie.**

Mise à jour : 26 décembre 2002

Eprex® est un médicament stimulant la formation d'hématies (globules rouges) à partir des cellules souches de la moelle osseuse. Eprex® est une érythropoïétine commercialisée en France par les laboratoires Janssen-Cilag, et est indiquée dans le traitement de certaines situations d'anémie (manque de globules rouges).

En novembre 2001, l'attention des prescripteurs a été attirée sur la survenue de très rares cas d'érythroblastopénie (ralentissement ou arrêt de la formation des globules rouges) chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par Eprex®.

A la suite des notifications de ces cas d'érythroblastopénie, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) **a recommandé**, en juillet 2002, l'utilisation préférentielle de la voie intraveineuse par rapport à la voie sous-cutanée pour l'administration d'Eprex® chez les patients en insuffisance rénale chronique.

En décembre 2002, la réévaluation du profil de sécurité d'emploi d'Eprex® par voie sous-cutanée dans l'indication de l'insuffisance rénale chronique a conduit l'Afssaps, après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché et en lien avec l'ensemble des Etats membres de l'Union européenne, **à contre-indiquer** l'administration d'Eprex® par voie sous-cutanée chez les insuffisants rénaux chroniques (en pré-dialyse, dialyse péritonéale et en hémodialyse).

Cette mesure ne concerne pas les autres indications (maladies hématologiques, cancers, tumeurs solides, lymphomes malins ou myélomes multiples, programmes de transfusion autologue, chirurgie orthopédique majeure programmée).

Communiqués de presse

[Communiqué du 2 décembre 2002](#)

[Communiqué du 19 juillet 2002](#)

Lettres aux prescripteurs diffusé par le laboratoire en accord avec l'Afssaps

[EPREX® : information importante de pharmacovigilance](#)

[EPREX® : érythroblastopénie, insuffisance rénale chronique, nouvelles recommandations](#)

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Posologie, effets secondaire, contre indications...

[RCP DE : EPREX/ERYPO 10 000 UI/ml, solution injectable en seringue pré remplie !\[\]\(39ab4c9d39faf0724832e6b9cfe29f85_img.jpg\)123ko](#)

[RCP DE : EPREX 40 000 UI/1ML, solution injectable en flacon !\[\]\(b0e7a7b8fec1b510e4fa85163d24e00d_img.jpg\)150ko](#)

[Questions/Réponses sur le traitement par érythropoïétine](#)

COMMUNIQUE DE PRESSE

Information des professionnels de santé
Communiqué de presse du 19/07/02
Lettre aux prescripteurs du 17 décembre 2002
Point sur: Traitement par érythropoïétine (Eprex®)

2 décembre 2002

EPREX® : contre-indication de la voie sous-cutanée chez les insuffisants rénaux chroniques

A la suite de la notification de cas d'érythroblastopénie chez des patients traités par EPREX®, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a recommandé, en juillet 2002, l'utilisation préférentielle de la voie intraveineuse par rapport à la voie sous-cutanée chez les patients en insuffisance rénale chronique traités par EPREX®. Selon une procédure européenne d'urgence notifiée le 12 juillet 2002, l'information contenue dans le Résumé des Caractéristiques du Produit EPREX® aux rubriques Posologie et mode d'administration, Mises en garde et précautions particulières d'emploi et Effets indésirables avait été modifiée.

Au 30 septembre 2002, 179 cas suspectés d'érythroblastopénie ont été répertoriés dans le monde chez des insuffisants rénaux chroniques traités par EPREX® par voie sous-cutanée. 165 cas ont été confirmés par biopsie médullaire, et 112 patients présentent des anticorps anti-érythropoïétines. Cet effet indésirable est rare mais sévère puisque sa survenue contre-indique ensuite tout traitement par une autre érythropoïétine.

Des cas d'érythroblastopénie ont été observés avec d'autres érythropoïétines mais avec une incidence nettement plus faible qu'avec Eprex®.

La réévaluation du profil de sécurité d'emploi d'EPREX® par voie sous-cutanée dans l'indication de l'insuffisance rénale chronique conduit aujourd'hui l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché et en lien avec l'ensemble des Etats membres de l'Union européenne, à contre-indiquer l'administration d'EPREX® par voie sous-cutanée chez les insuffisants rénaux chroniques (en pré-dialyse, dialyse péritonéale et en hémodialyse).

Cette mesure ne concerne pas les autres indications (maladies hématologiques, cancers, tumeurs solides, lymphomes malins ou myélomes multiples, programmes de transfusion autologue, chirurgie orthopédique majeure programmée).

Cette disposition ne prendra effet qu'à l'issue de la procédure européenne de mesure de restriction urgente (urgent safety restriction) qui sera initiée à la demande de la France le mardi 3 décembre 2002. Une lettre validée par l'Afssaps sera diffusée dans les prochains jours par le laboratoire Janssen-Cilag aux prescripteurs concernés et aux pharmaciens hospitaliers. Elle précisera la date d'effet et les modalités de mise en œuvre de cette contre-indication.

D'ores et déjà, l'Afssaps recommande aux néphrologues d'informer les patients de la modification prochaine de leur traitement, aux pharmaciens hospitaliers de relayer l'information auprès des prescripteurs concernés. Par ailleurs, les patients sont invités à contacter leur médecin prescripteur ou leur centre de traitement.

Contact :

Henriette Chaibriant

01 55 87 30 18

Email : henriette.chaibriant@afssaps.sante.fr

COMMUNIQUE DE PRESSE

19 juillet 2002

Information urgente sur EPREX® et notification de cas d'érythroblastopénie

EPREX® est une érythropoïétine, stimulant la formation d'hématies à partir des cellules souches de la moelle osseuse. Elle est commercialisée en France par les laboratoires Janssen-Cilag, et est indiquée dans le traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique, l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels des patients adultes traités par chimiothérapie (tumeurs solides, lymphomes malins ou myélomes multiples), les programmes de transfusion autologue, et la chirurgie orthopédique majeure programmée.

En novembre 2001, à la suite de la notification d'une quarantaine de cas d'érythroblastopénie dans le monde chez des patients traités par EPREX®, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) avait déjà informé les professionnels de santé d'un risque possible de survenue d'érythroblastopénie chez des patients insuffisants rénaux chroniques, traités par EPREX®. Dans la plupart des cas, les patients présentaient après plusieurs mois de traitement un échappement thérapeutique avec apparition d'une anémie sévère, et une érythroblastopénie liée à la production d'anticorps anti-érythropoïétine.

Au 31 mai 2002, 141 cas d'érythroblastopénie au total ont été répertoriés dans le monde chez des insuffisants rénaux chroniques traités par EPREX®, le plus souvent par voie sous-cutanée. 114 cas ont été confirmés par biopsie médullaire, et 66 des 80 patients testés présentent des anticorps anti-érythropoïétines. L'incidence des cas suspectés d'érythroblastopénie a été estimée à 0,67 pour 100 000 patients-année

pour la voie intraveineuse, contre 20,06 pour 100 000 patients-année pour la voie sous-cutanée. Cet effet indésirable est rare mais sévère puisque sa survenue contre-indique ensuite tout traitement par une autre érythropoïétine, et que malgré l'arrêt du traitement, la plupart des patients deviennent transfusion-dépendants.

Bien que quelque cas d'érythroblastopénie aient aussi été observés avec d'autres érythropoïétines commercialisées (moins d'une dizaine de cas dans le monde), la grande majorité de ces cas ont été rapportés avec EPREX®. Il n'y a pas d'explication à ce jour qui permette d'expliquer de façon satisfaisante l'émergence de ces cas avec EPREX® depuis 1998, alors que l'Eprex® est utilisé chez les insuffisants rénaux chroniques depuis 1988 et il n'est pas exclu que l'origine de ces anémies sévères soit plurifactorielle.

D'autre part, la littérature scientifique suggérant que toutes les protéines exogènes ont un potentiel immunogène plus important lorsqu'elles sont administrées par voie sous-cutanée, et compte tenu des données cliniques disponibles et de l'évaluation du groupe européen de pharmacovigilance, réuni les 9 et 10 juillet 2002, l'AFSSAPS a décidé de recommander :

- l'utilisation préférentielle de la voie intraveineuse par rapport à la voie sous-cutanée chez des patients insuffisants rénaux chroniques traités par EPREX®,
- lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser la voie intraveineuse, de réévaluer le traitement par EPREX® en tenant compte des risques liés à une administration sous-cutanée et des alternatives thérapeutiques disponibles.

Selon une procédure européenne d'urgence notifiée le 12 juillet 2002, l'information contenue dans le Résumé des Caractéristiques du Produit EPREX® aux sections Posologie et mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde et précautions particulières d'emploi et effets indésirables a été modifiée.

Une lettre d'information reprenant ces éléments a été envoyée le 17 juillet 2002 par ORTHO-BIOTECH, division de Janssen-Cilag aux professionnels de santé : néphrologues, hématologues, médecins internistes (hôpital et ville) et pharmaciens

hospitaliers. Cette lettre ainsi qu'un ensemble de questions / réponses sont disponibles sur le site Internet de l'AFSSAPS. www.afssaps.sante.fr.

Contact :

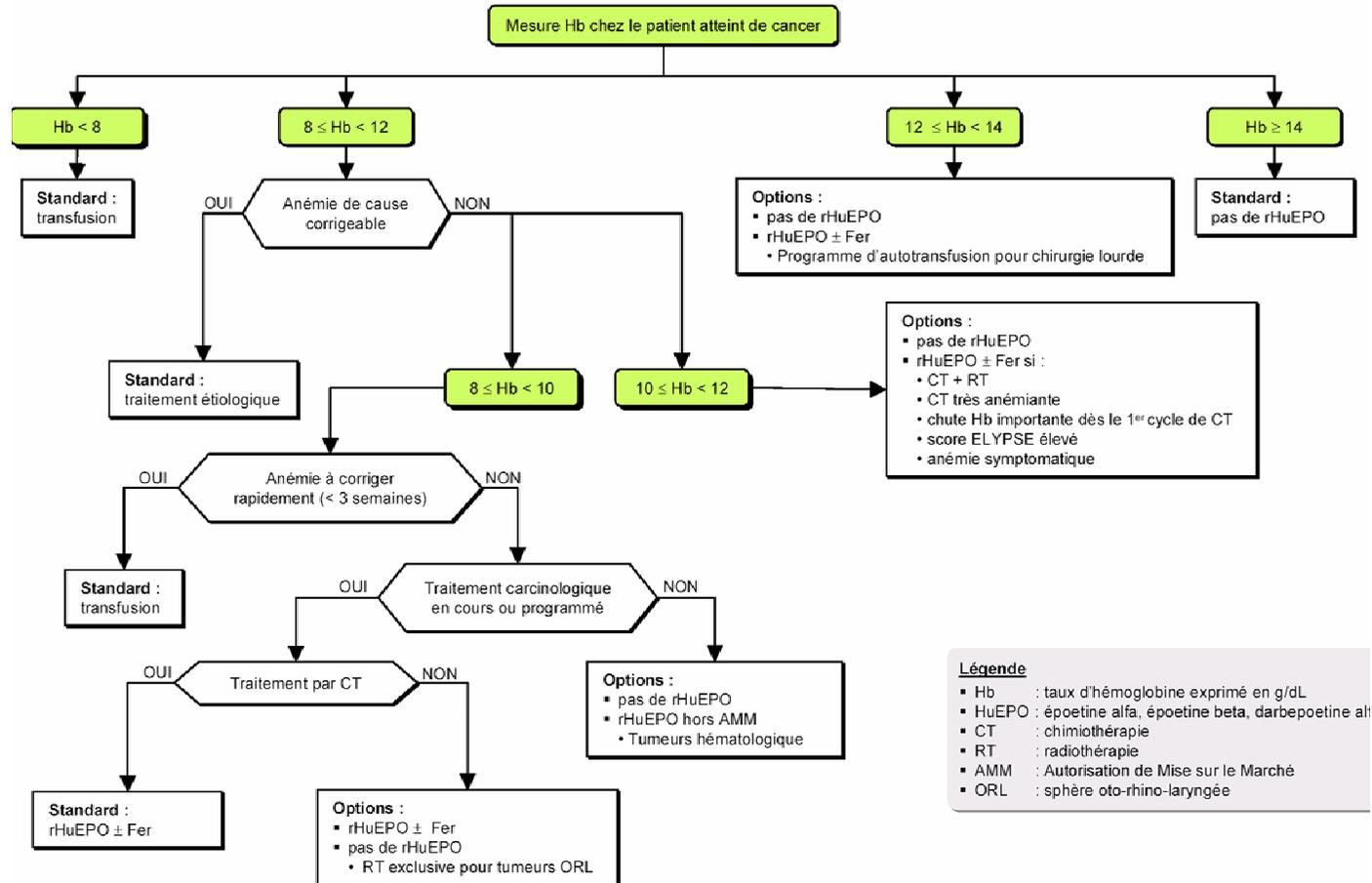
Henriette Chaibriant

01 55 87 30 18

Email : henriette.chaibriant@afssaps.sante.fr

Annexe 3 : Arbre de décisions : Stratégie d'utilisation de la r-HuEPO dans la prise en charge de l'anémie chez le patient atteint de cancer

Stratégie d'utilisation de la rHuEPO dans la prise en charge de l'anémie chez le patient atteint de cancer
Arbre de décision



Nom – Prénoms : HOCDE Thierry, Paul, Dominique

Titre de la Thèse : L'anémie en onco-hématologie : de la physiopathologie à la prise en charge.

Résumé de la thèse :

L'anémie est une complication commune chez les patients atteints de cancer et d'autant plus qu'ils reçoivent un traitement par chimiothérapie. Elle a une incidence aussi bien sur la qualité de vie des patients que sur l'évolution de la maladie. Si le traitement de l'anémie passe tout d'abord par le traitement de la maladie causale, la synthèse de l'EPO recombinante humaine a considérablement amélioré la prise en charge des patients anémiques, augmentant les taux d'hémoglobine et réduisant les besoins transfusionnels. Alors, dans un contexte global de précautions sanitaires et de maîtrise des dépenses de santé, la mise à disposition de l'érythropoïétine et sa large utilisation aujourd'hui sont des vecteurs puissants d'interrogations sur les pratiques, transfusionnelles et d'utilisation de la r-HuEPO. Par conséquent, cela nous entraîne à faire une révision complète et approfondie sur l'anémie : physiopathologie, fréquence, symptomatologie et retentissement clinique.

MOTS-CLES : Anémie, Cancer, Erythropoïétine.

JURY

PRESIDENT : Monsieur Alain Truchaud, Professeur de Technologie biomédicale,
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Madame Sylvie HERMOUET, MCU-PH, Laboratoire d'Hématologie
Madame Bernadette CORET, Pharmacien

Adresse de l'auteur :

18, rue Le Peletier, 75009 PARIS.