

ANNEE 2006

N°12

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Anne-Laure BUTREAU

Présentée et soutenue publiquement le 23 mars 2006

L'érythropoïétine humaine recombinante : son utilisation dans la prise en charge de l'anémie chez le patient atteint de tumeur solide et traité par chimiothérapie.

Président : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de conférences en Pharmacologie

Membres du Jury : Mme Geneviève PERROCHEAU, Pharmacien, Chef du Centre d'Evaluation Clinique au Centre René Gauducheau

Mme Dominique BERTON-RIGAUD, Médecin oncologue au Centre René Gauducheau

Mme Sylvie ROCHARD, Pharmacien, Gérant de la pharmacie du Centre René Gauducheau

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION.....	9
PARTIE I L'ÉRYTHROPOÏÈSE.....	10
I La lignée érythroblastique.....	10
II La régulation de l'érythropoïèse.....	11
II.1 La régulation positive.....	11
II.1.1 La structure de l'érythropoïétine	12
II.1.2 La synthèse de l'érythropoïétine	13
II.1.3 Le mode d'action de l'érythropoïétine	14
II.1.4 La structure du récepteur de l'érythropoïétine	14
II.1.5 La transduction du signal induit par l'érythropoïétine.....	15
II.1.5.1 La première voie d'activation par l'érythropoïétine : la protéine STAT.	16
II.1.5.2 La deuxième voie d'activation par l'érythropoïétine : la protéine RAS.	16
II.1.5.3 La troisième voie d'activation par l'érythropoïétine : la protéine PI-3 kinase.....	17
II.1.5.4 Le rôle des protéines SHP1 et SHP2 dans la transduction du signal	17
II.2 La régulation négative	18
III Les facteurs exogènes nécessaires à l'érythropoïèse	19
III.1 Le fer.....	19
III.2 L'acide folique et la vitamine B12	20
IV La synthèse et la fonction de l'hémoglobine	20
PARTIE II L'ANÉMIE CHEZ LE PATIENT CANCÉREUX.....	22
I La définition de l'anémie.....	22
II Les étiologies de l'anémie chez le patient cancéreux avant traitement.....	23
II.1 L'anémie inflammatoire	23
II.2 L'anémie liée à l'envahissement médullaire	24
III L'anémie induite par la chimiothérapie.....	24
III.1 Les caractéristiques de l'anémie induite par la chimiothérapie	24
III.2 Les facteurs prédictifs des besoins transfusionnels.....	24

III.2.1	<i>Le type de chimiothérapie</i>	25
III.2.1.1	La toxicité particulière des sels de platine	26
III.2.1.2	L'anémie causée par une hémolyse aiguë	28
III.2.1.3	Les anémies secondaires	28
III.2.2	<i>Le type de tumeurs</i>	28
III.2.3	<i>Les caractéristiques du patient</i>	29
III.2.3.1	L'influence de l'âge du patient	29
III.2.3.2	L'influence du sexe du patient	30
III.2.3.3	L'influence d'un traitement antérieur	30
III.2.3.4	L'influence du taux initial d'hémoglobine et de l'importance de sa chute après la première cure	30
IV	Les conséquences physiopathologiques de l'anémie	31
IV.1	Les mécanismes physiologiques de compensation de l'anémie	31
IV.2	Les symptômes rencontrés lors de l'anémie	31
IV.2.1	<i>Les anomalies cardiorespiratoires</i>	33
IV.2.2	<i>Les anomalies du système nerveux central</i>	35
IV.2.3	<i>Les anomalies cutanées</i>	35
IV.2.4	<i>Les anomalies rénales</i>	36
IV.2.5	<i>Les anomalies gastro-intestinales</i>	36
IV.2.6	<i>Les anomalies du système génito-urinaire</i>	36
IV.2.7	<i>Les anomalies du système immunitaire</i>	37
IV.3	L'anémie et la qualité de vie	37
IV.4	L'anémie : facteur prédictif de nombreux cancers	38
PARTIE III LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L'ANÉMIE CHEZ LE		
PATIENT ATTEINT DE TUMEUR SOLIDE ET TRAITE PAR		
CHIMIOTHÉRAPIE		40
I	La correction des facteurs étiologiques	40
I.1	La carence martiale	40
I.2	La carence en vitamine B₁₂	41
I.3	La carence en acide folique	41
II	La compensation de l'anémie par la transfusion érythrocytaire	41
II.1	Les concentrés de globules rouges	41

II.2	Les conditions de réalisation de la transfusion de concentrés de globules rouges.....	43
II.3	Les risques transfusionnels.....	43
<i>II.3.1</i>	<i>Les accidents immédiats.....</i>	<i>43</i>
II.3.1.1	L'hémolyse intra-vasculaire aiguë par incompatibilité ABO	43
II.3.1.2	Le syndrome frisson-hyperthermie	44
II.3.1.3	Les manifestations allergiques	44
II.3.1.4	Le choc septique.....	44
II.3.1.5	Les accidents de surcharge.....	45
II.3.1.6	Le syndrome d'hémodilution	45
<i>II.3.2</i>	<i>Les accidents différés</i>	<i>45</i>
II.3.2.1	La transfusion globulaire inefficace.....	45
II.3.2.2	La réaction du greffon contre l'hôte.....	46
II.3.2.3	L'œdème lésionnel pulmonaire.....	46
II.3.2.4	Les complications infectieuses différées.....	46
<i>II.3.3</i>	<i>Les complications tardives</i>	<i>47</i>
II.3.3.1	L'hémochromatose post-transfusionnelle	47
II.3.3.2	Les maladies infectieuses à révélation tardive	47
III	L'utilisation de l'érythropoïétine humaine recombinante (rHuEPO)	48
III.1	Les propriétés pharmacologiques des différentes érythropoïétines humaines recombinantes disponibles.....	48
<i>III.1.1</i>	<i>Structure et synthèse.....</i>	<i>48</i>
<i>III.1.2</i>	<i>Pharmacodynamie et pharmacocinétique</i>	<i>49</i>
III.1.2.1	Pharmacodynamie	49
III.1.2.2	L'influence des chaînes polysaccharidiques sur l'activité de la rHuEPO....	50
III.1.2.3	La pharmacocinétique de chaque produit.....	52
III.1.2.3.1	La pharmacocinétique de l'époétine alfa.....	52
III.1.2.3.2	La pharmacocinétique de l'époétine bêta	52
III.1.2.3.3	La pharmacocinétique de la darbépoétine alfa.....	53
III.1.2.3.4	L'influence de la pharmacocinétique sur activité biologique de l'érythropoïétine humaine recombinante	54
III.2	La place de l'érythropoïétine humaine recombinante dans la prise en charge de l'anémie chez l'adulte en onco-médical.....	57
<i>III.2.1</i>	<i>L'impact de l'érythropoïétine humaine recombinante sur les paramètres hématologiques.....</i>	<i>58</i>

III.2.1.1	Le taux de réponse à l'érythropoïétine humaine recombinante	58
III.2.1.2	Le temps nécessaire pour obtenir une réponse.....	58
III.2.1.3	La réduction du nombre de transfusions et de patients transfusés	59
III.2.2	<i>Les facteurs prédictifs de la réponse.....</i>	59
III.2.3	<i>L'impact de l'érythropoïétine humaine recombinante sur la qualité de vie</i>	60
III.2.4	<i>L'impact de l'érythropoïétine humaine recombinante sur l'efficacité de la chimiothérapie.....</i>	61
III.3	La place de l'érythropoïétine humaine recombinante dans la prévention de l'anémie chez l'adulte et ses effets sur la survie	62
 PARTIE IV UTILISATION DE L'ÉRYTHROPOÏÉTINE HUMAINE		
	RECOMBINANTE EN ONCOLOGIE : MODALITÉS PRATIQUES.....	68
I	Les recommandations pour la pratique clinique : une aide apportée aux cliniciens	68
II	Présentation des produits disponibles	69
II.1	Les formes et les présentations des érythropoïétines recombinantes commercialisées	69
II.2	Les conditions de conservation de ces spécialités	71
III	Les indications thérapeutiques d'Eprex[®], du NeoRecormon[®] et d'Aranesp[®] en oncologie.....	72
IV	L'initiation du traitement, la posologie et la fin du traitement.....	73
IV.1	L'initiation du traitement.....	73
IV.2	La posologie et la fin du traitement	74
IV.2.1	<i>Les données réglementaires concernant la posologie.....</i>	74
IV.2.2	<i>Les tendances à la prescription en dose fixes et à l'espacement des prises</i>	77
IV.2.3	<i>Adéquations des présentations commercialisées de chacun des produits avec les différents schémas d'administration.....</i>	79
IV.2.4	<i>Les recommandations de pratique clinique concernant la posologie.....</i>	85
V	Le mode d'administration	87
VI	Les contre-indications	87
VII	Les mises en garde et précautions d'emploi.....	88
VIII	Les interactions médicamenteuses.....	90
IX	Les effets indésirables	90
X	La question de la supplémentation en fer.	92

XI	Les avis de la Commission de la Transparence sur ces spécialités dans leur utilisation chez les patients atteints de tumeurs solides	92
XI.1	L'avis de la Commission de la Transparence sur Eprex®	92
XI.2	L'avis de la Commission de la Transparence sur NeoRecormon®	93
XI.3	L'avis de la Commission de la Transparence sur Aranesp®	94
XII	Les conditions de prescription, de délivrance et de prise en charge de ces spécialités	95
XII.1	La présentation des réformes	96
<i>XII.1.1</i>	<i>Le décret n° 2004-546</i>	96
XII.1.1.1	Premier point : réexamen des conditions de prescription et de délivrance des médicaments réservés à l'usage hospitalier	96
XII.1.1.2	Deuxième point : la rétrocession	98
<i>XII.1.2</i>	<i>Le plan hôpital 2007 : la Tarification A l'Activité (T2A)</i>	98
XII.2	Les conséquences de ces réformes sur le statut de prescription, de délivrance et de prise en charge des érythropoïétines	100
<i>XII.2.1</i>	<i>Le statut de prescription des érythropoïétines</i>	100
<i>XII.2.2</i>	<i>Le statut de délivrance des érythropoïétines</i>	100
<i>XII.2.3</i>	<i>La prise en charge par l'assurance maladie des érythropoïétines</i>	101
XIII	Les spécifications économiques	101
XIII.1	Le prix des différentes présentations d'Eprex®	102
XIII.2	Le prix des différentes présentations du NeoRecormon®	103
XIII.3	Le prix des différentes présentations d'Aranesp®	104
XIII.4	Comparaison des coûts de traitement pour les trois produits	105
XIV	Les érythropoïétines à l'officine : modalités pratiques	108
XIV.1	L'approvisionnement et la conservation	108
XIV.2	La délivrance	108
<i>XIV.2.1</i>	<i>La première délivrance</i>	109
<i>XIV.2.2</i>	<i>Le renouvellement</i>	110
XIV.3	Les conseils donnés au patient lors de la délivrance	111
	CONCLUSION	112
	ANNEXE	113
	TABLE DES TABLEAUX	120
	TABLE DES FIGURES	121
	BIBLIOGRAPHIE	122

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucéique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARN : acide ribonucléique
ASCO : American Society of Clinical Oncology
ASH : American Society of Hematology
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
BEST : Breast cancer Erythropoietin Survival Trial
BFU-E : Burst Forming Unit-Erythroid
CFU-E : Colony Forming Unit-Erythroid
CMV : Cytomégalovirus
EORTC : Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer
EPO : érythropoïétine
FDA : Food and Drug Administration
FIT : Fiche d'Information Thérapeutique
FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
GDP : guanosine diphosphate
GTP : guanosine triphosphate
Hb : hémoglobine
HTLV : Human T cell Leukemia/lymphoma Virus
IC : intervalle de confiance
IL : interleukine
JO : Journal Officiel
NCI : National Cancer Institute
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PPTTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RHuEPO : érythropoïétine humaine recombinante
RTG : Rendement Transfusionnel Globulaire
SMR : Service Médical Rendu
TAA (T2A) : Tarification A l'Activité
TGF : Transforming Growth Factor
TNF : Tumor Necrosis Factor

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Parmi les complications rencontrées chez le patient cancéreux, l'anémie fait partie des plus fréquentes. Elle est responsable du dysfonctionnement de certains systèmes de l'organisme ainsi que d'une fatigue physique et psychique. De ce fait, son traitement n'est pas un traitement de confort mais il répond à des propositions thérapeutiques adaptées que sont la transfusion et l'administration de l'érythropoïétine humaine recombinante.

Cette thèse a pour but de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur l'utilisation de l'érythropoïétine humaine recombinante pour traiter l'anémie du patient atteint de tumeur solide et traité par chimiothérapie. Pour ceci, nous présenterons, dans un premier temps, les raisons qui font que le patient cancéreux est sujet à cette complication ainsi que ses conséquences pour le patient. Puis, nous aborderons sa prise en charge via la transfusion et l'administration de l'érythropoïétine humaine recombinante en mettant en évidence les apports de cette dernière par rapport à la thérapeutique ancienne de la transfusion. Enfin, nous aborderons les modalités pratiques de l'utilisation de l'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de tumeur solide et traités par chimiothérapie.

PARTIE I L'ÉRYTHROPOÏÈSE

L' érythropoïèse est l'ensemble des mécanismes qui aboutissent à la formation des globules rouges. C'est un phénomène permanent puisque chaque jour 1/120^e des globules rouges arrivent au terme de leur vie normale et sont détruits. Il est également adaptatif et peut être accru en cas de besoin.

I La lignée érythroblastique

La lignée érythroblastique est l'ensemble des cellules qui se différencient pour aboutir aux globules rouges. Chez l'homme, elle est localisée dans la moelle osseuse et représente 8 à 30 % des cellules médullaires. On distingue par ordre de maturité de croissance : le proérythroblaste, l'érythroblaste basophile, l'érythroblaste polychromatophile, l'érythroblaste acidophile, le réticulocyte, l'hématie ou globule rouge ou érythrocyte. Plus les cellules sont avancées dans la lignée plus leur taille diminue, plus le cytoplasme initialement basophile et riche en ARN devient acidophile et riche en hémoglobine et plus le noyau se condense jusqu'à son expulsion qui transforme l'érythroblaste acidophile en réticulocyte (cf Figure 1)¹.

Toutes les cellules myéloïdes dérivent de cellules souches communes dites totipotentes. La cellule souche totipotente possède l'aptitude à s'auto-répliquer ou à se différencier en des formes plus matures dont l'aptitude à l'auto-réplication est limitée. Elle possède plusieurs potentiels de différenciation. L'auto-réplication, la différenciation et la maturation des cellules souches sont régulées par des facteurs. Quand une cellule souche s'auto-réplique à la suite d'une stimulation, elle donne naissance à deux autres cellules souches. L'une de ces cellules se différencie en une cellule sanguine mature sous l'influence de facteurs de croissance hématopoïétiques. Les cellules souches qui demeurent dans la moelle osseuse conservent leur aptitude à s'auto-répliquer¹.

Les érythrocytes matures proviennent de cellules progénitrices érythroïdes : CFU-E Colony Forming Unit-Erythroid et BFU-E Burst Forming Unit-Erythroid. Elles prolifèrent et se différencient en proérythroblaste. Celui-ci se différencie en érythroblaste polychromatophile qui accumule de l'hémoglobine et se différencie en érythroblaste acidophile. Celui-ci perd son aptitude à synthétiser l'ADN et devient donc incapable de proliférer. Il perd son noyau. Cette cellule pénètre ensuite dans la circulation sanguine et est

appelée réticulocyte. Celui-ci perd totalement son ARN en un ou deux jours et devient un érythrocyte totalement mature dont la durée de vie est de 120 jours¹.

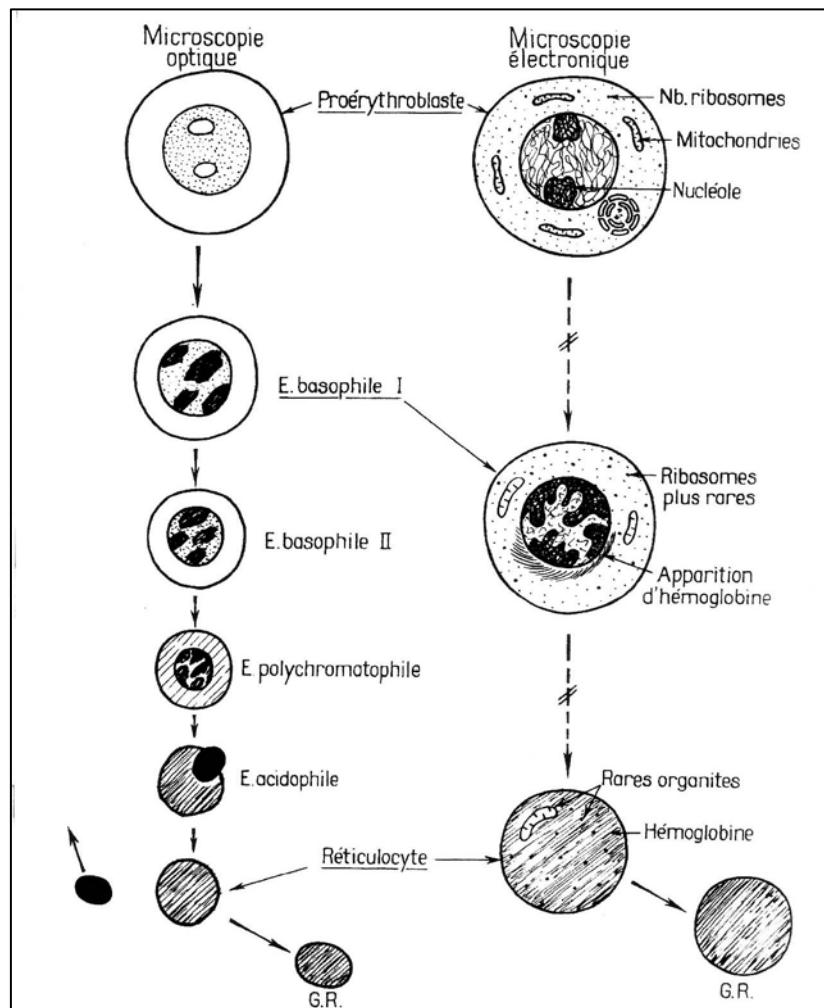


Figure 1 : La lignée érythroblastique¹.

II La régulation de l'érythropoïèse

II.1 La régulation positive

La régulation positive de l'érythropoïèse se fait essentiellement grâce à l'érythropoïétine (EPO).

II.1.1 La structure de l'érythropoïétine

L'érythropoïétine est une glycoprotéine formée par une seule chaîne polypeptidique invariable comprenant 165 acides aminés et comportant deux ponts disulfures (cf Figure 2)². Elle comporte trois sites de N-glycosylation et un site de O-glycosylation^{3,4}. La structure des chaînes polysaccharidiques n'est pas identique pour toutes les molécules d'EPO. En effet, elles peuvent comporter 2, 3 ou 4 antennes, chacune terminée le plus souvent par un résidu d'acide sialique. Comme chacune des trois chaînes N-glycosylées de l'EPO naturelle peut contenir jusqu'à quatre résidus d'acide sialique et celle O-glycosylée de 0 à 2 résidus, une molécule d'EPO peut présenter un maximum de 14 résidus d'acide sialique (cf Figure 3)². Ceci entraîne l'existence dans le sang d'une population hétérogène de molécules d'EPO⁴. Chaque isoforme est définie en fonction du nombre de résidus d'acide sialique (cf Figure 4). Cette glycosylation est strictement nécessaire à son activité biologique in vivo. En effet, si l'EPO perd ses résidus d'acide sialique, elle est captée par les récepteurs hépatiques et est métabolisée. Elle devient donc inactive in vivo mais reste active in vitro. Par contre, si elle perd toute sa partie glucidique, elle devient inactive in vivo et in vitro³.

Sa demi-vie in vivo chez l'homme est de l'ordre de cinq heures. Elle est produite essentiellement au niveau du rein (90 % de la production) et accessoirement par le foie (10 % de la production). La production rénale est assurée par des cellules interstitielles péri-tubulaires.

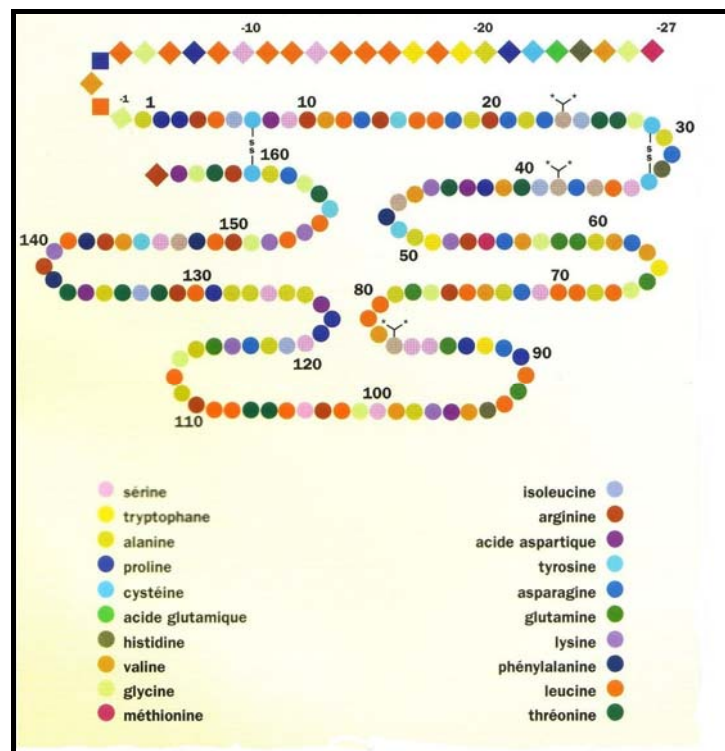


Figure 2 : La structure polypeptidique de l'érythropoïétine⁵.

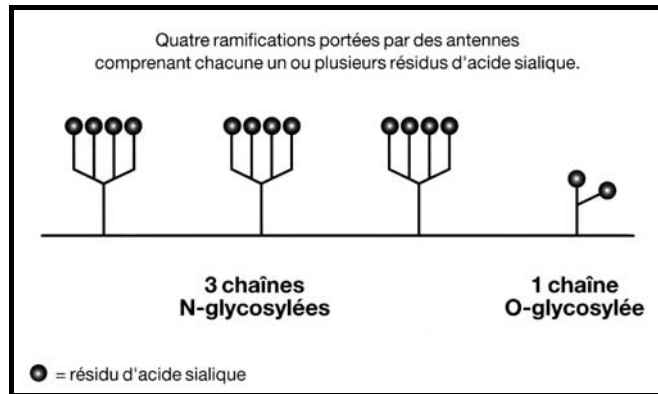


Figure 3 : La forme prépondérante de l'EPO humaine urinaire (85% de l'EPO circulante)³

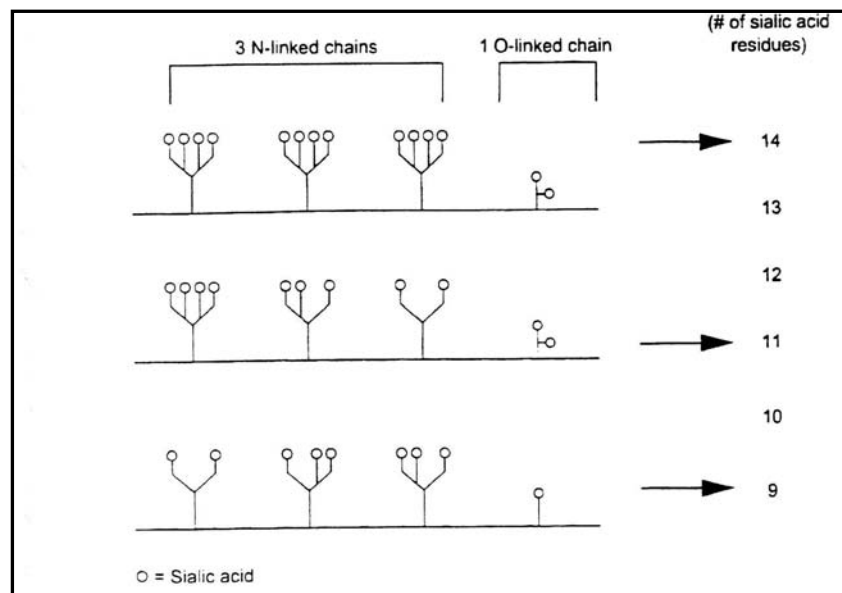


Figure 4 : Les différentes isoformes de l'EPO humaine⁶.

II.1.2 La synthèse de l'érythropoïétine

La synthèse de l'EPO dépend du niveau d'oxygénation tissulaire. 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 entraîne une concentration sérique plusieurs centaines de fois supérieure aux conditions normales⁵. La régulation de la production est très fine et très rapide. Trois à six heures après l'hypoxie, l'ARN messager de l'EPO augmente dans le rein et la synthèse de la protéine est détectable dans les deux heures suivantes. Il n'y a pas de réserve intracellulaire d'EPO au niveau du rein.

II.1.3 Le mode d'action de l'érythropoïétine

Une fois produite, l'érythropoïétine est libérée dans la circulation et se comporte comme une véritable hormone⁷. Elle agit en se fixant spécifiquement sur son récepteur présent à la surface des progéniteurs et des précurseurs érythroblastiques (BFU-E, CFU-E, érythroblastes). Elle induit leur prolifération, leur différenciation et leur maturation terminale. Ces progéniteurs sont strictement dépendants de l'EPO. En son absence, ils sont incapables de se différencier en érythroblastes matures et meurent en apoptose. Au cours de la phase EPO-dépendante de l'érythropoïèse, le devenir d'un progéniteur est restreint à deux possibilités : soit survivre et se différencier, soit mourir par apoptose⁸.

II.1.4 La structure du récepteur de l'érythropoïétine

Le récepteur de l'EPO est un polypeptide constitué de 507 acides aminés. Seuls quelques centaines ou quelques milliers sont exprimés à la surface des cellules érythroïdes. Son expression diminue quand la maturation érythroïde augmente. En effet, les récepteurs sont principalement exprimés au niveau des CFU-E, alors que les réticulocytes et les érythrocytes en sont dénués^{9,10}.

Ce récepteur fait partie de la famille des récepteurs aux cytokines. Les récepteurs de cette famille sont caractérisés par la présence de quatre cystéines formant deux ponts disulfures et d'un motif tryptophane-sérine-x-tryptophane-sérine (WSXWS) au niveau du domaine extracellulaire^{10,11}.

Il est constitué d'un domaine extracellulaire de 230 acides aminés, d'un seul passage transmembranaire et d'un domaine cytoplasmique de 230 acides aminés dénué d'activité enzymatique. Au niveau du domaine extracellulaire, la séquence WSXWS apparaît nécessaire pour que la protéine soit correctement « repliée » au niveau du réticulum endoplasmique et qu'elle soit transportée au niveau de la surface cellulaire. En effet, des mutations au niveau de cette séquence ont pour conséquence une diminution ou une inhibition de l'expression des récepteurs à la surface des cellules. Le domaine intracellulaire est riche en proline, glutamate et aspartate. Il est constitué de trois régions : la box 1, constituée des résidus 257 à 264, la box 2, constituée des résidus 303 à 313, et d'une région intermédiaire, constituée des résidus 265 à 302. Ces régions sont impliquées dans l'association du récepteur à la protéine tyrosine kinase JAK 2. Une mutation au niveau de la région intermédiaire entraîne une diminution de l'activation de la protéine JAK 2 par le récepteur de l'EPO (cf Figure 5)^{10,12}.

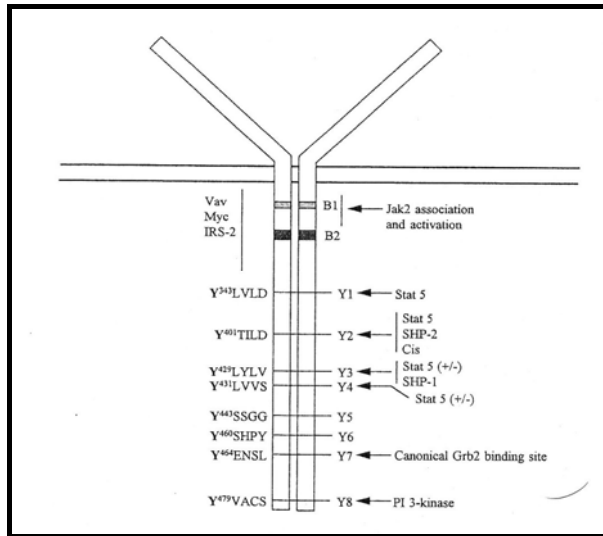


Figure 5 : Représentation schématique du domaine intracellulaire du récepteur de l'érythropoïétine⁹

II.1.5 La transduction du signal induit par l'érythropoïétine

La fixation de l'EPO sur son récepteur entraîne la dimérisation de celui-ci. Ceci permet aux protéines tyrosine kinases JAK 2, associées au domaine intracellulaire du récepteur de l'EPO, de se rapprocher. Elles sont activées par une phosphorylation réciproque et elles phosphorylent à leur tour de nombreuses protéines cytoplasmiques au niveau de leurs résidus tyrosines. Parmi ces protéines, il y a le récepteur de l'EPO lui même. En effet, huit tyrosines localisées au niveau de son domaine cytoplasmique sont phosphorylées après la stimulation par l'EPO. Ces tyrosines phosphorylées s'accouplent avec des sites de protéines intracellulaires contenant des domaines SH2 (Src homology 2). Suite à cette liaison, les protéines subissent une tyrosine-phosphorylation et sont activées (cf Figure 6)¹¹.

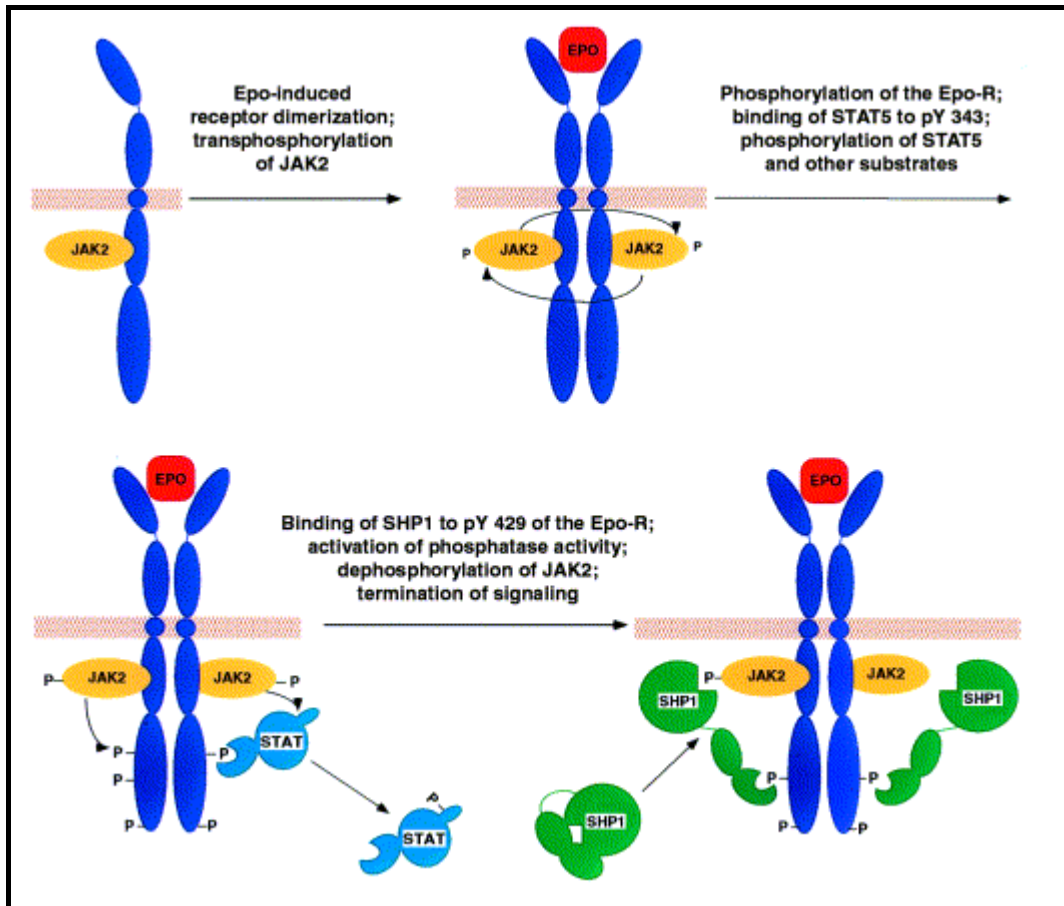


Figure 6 : Représentation schématique de l'activation et de l'inactivation du récepteur de l'érythropoïétine¹²

II.1.5.1 La première voie d'activation par l'érythropoïétine : la protéine STAT.

Après sa fixation au récepteur de l'EPO phosphorylé, la protéine STAT 5 (Signal Transducer and Activator of Transcription) est phosphorylée par la protéine JAK 2. La protéine STAT 5 se dissocie alors du récepteur et forme des dimères par interaction réciproque des domaines SH2. Les dimères de la protéine STAT 5 se transloquent dans le noyau où ils activent des gènes cibles non identifiés à ce jour (cf Figure 7)¹¹.

II.1.5.2 La deuxième voie d'activation par l'érythropoïétine : la protéine RAS.

L'EPO active la protéine RAS de différentes manières.

Tout d'abord, la protéine SHC est phosphorylée par la protéine JAK 2 sous l'action de l'EPO. La protéine SHC phosphorylée se lie alors aux protéines Grb2 et Sos. Ceci entraîne la translocation de la protéine Sos vers la protéine Ras qui est reliée à la membrane plasmique. La protéine Ras est alors activée et elle entraîne la conversion de GDP (guanosine diphosphate) en GTP (guanosine triphosphate).

L'activation de la protéine Ras peut également provenir de la phosphorylation de la protéine Vav (cf Figure 7)¹¹.

II.1.5.3 La troisième voie d'activation par l'érythropoïétine : la protéine PI-3 kinase.

L'unité 85 KD de la protéine PI-3 kinase est également activée après la fixation de l'EPO sur son récepteur. Elle serait alternativement activée par une voie comprenant la phosphorylation de la protéine IRS 2 et par une voie comprenant l'interaction entre le récepteur et la protéine GAB 1. La protéine GAB 1 serait capable d'associer l'activation du récepteur à la stimulation de différentes voies faisant intervenir les protéines Grb 2, SHC, SHP 2 et SHP 1. Les cibles en aval de la protéine PI-3 kinase seraient les protéines AKT et p70^{s6k}. Elles entraîneraient la phosphorylation d'une protéine ribosomale qui joue un rôle important dans la transcription, la progression du cycle cellulaire et l'inhibition de l'apoptose après la stimulation par des cytokines tels que l'IL3 et IGF 1 (cf Figure 7)¹¹.

II.1.5.4 Le rôle des protéines SHP1 et SHP2 dans la transduction du signal

Les protéines SHP1 et SHP2 sont deux tyrosines phosphatases qui jouent un rôle dans le signal induit par l'EPO. La protéine SHP2 est phosphorylée en réponse à l'EPO et s'associe avec la seconde tyrosine du récepteur de l'EPO. Elle semble avoir un rôle positif dans la stimulation de la prolifération cellulaire. Au contraire, la protéine SHP1 semble jouer un rôle négatif dans la transduction du signal. Son association avec la tyrosine 429 du récepteur de l'EPO conduit à la déphosphorylation de la protéine JAK2 et à la fin du signal¹¹.

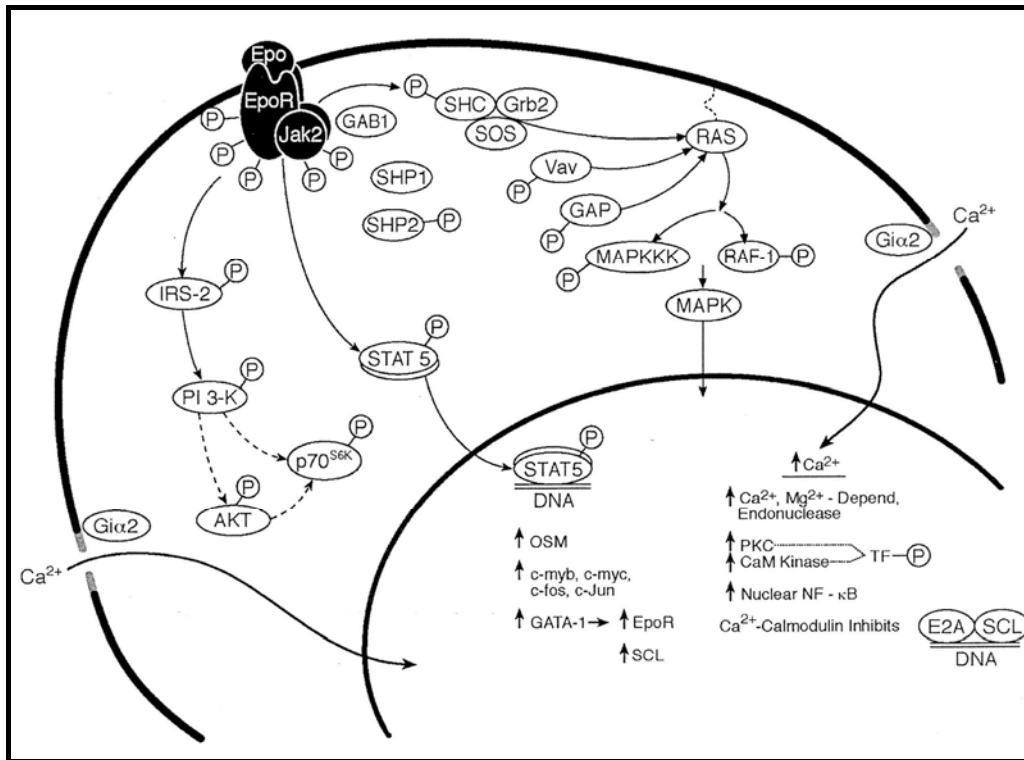


Figure 7 : Les différentes voies de la transduction du signal induit par l'érythropoïétine¹¹

II.2 La régulation négative

L'hypothèse d'un feed-back négatif des érythroblastes matures sur les érythroblastes immatures via le système Fas/Fas-L a été évoquée³. Les érythroblastes matures expriment à leur surface le ligand Fas-L. Il interagit avec le récepteur Fas exprimé à la surface des érythroblastes immatures. Cette interaction conduit à la mort cellulaire des érythroblastes immatures et permet ainsi le contrôle de la production des globules rouges³. Ce feed-back négatif est bloqué de façon dose-dépendante par des concentrations croissantes d'EPO entraînant une augmentation de la production des globules rouges.

Il existe ainsi un équilibre entre la quantité d'érythroblastes matures et les taux d'EPO. En cas de besoin, malgré une forte production d'érythroblastes matures, des taux élevés d'EPO permettront la différenciation érythroblastique.

III Les facteurs exogènes nécessaires à l'érythropoïèse

L'érythropoïèse nécessite simultanément la synthèse d'ADN et la synthèse d'hémoglobine. Pour la synthèse d'ADN, l'organisme doit disposer d'une quantité suffisante de vitamine B₁₂ et d'acide folique. Pour la synthèse de l'hémoglobine, il consomme du fer¹³.

III.1 Le fer

Dans l'organisme, le fer est réparti dans trois compartiments :

- le fer fonctionnel est contenu essentiellement dans l'hémoglobine (65 % du fer total),
- le fer de transport est lié dans le plasma à la transferrine (moins de 0,1 % du fer total),
- le fer de réserve est présent sous forme de ferritine dans les macrophages du foie, de la rate, de la moelle osseuse et dans les hépatocytes (30 % du fer total).

La transferrine assure le transport du fer entre les divers compartiments de l'organisme :

- pour les 4/5^{ème}, le transport est un flux unidirectionnel du fer libéré par la lyse de l'hémoglobine lors de la destruction des érythrocytes dans les macrophages spléniques, hépatiques et médullaires. La transferrine apporte le fer aux précurseurs érythroïdes pour la production de l'hémoglobine.
- pour 1/5^{ème}, ce transport est bidirectionnel entre le fer plasmatique et les compartiments tissulaires, essentiellement hépatique.

De ce fait, l'immense majorité du métabolisme du fer se fait en circuit fermé. Moins de 0,05 % du fer de l'organisme est éliminé chaque jour. Dans les conditions normales, cette élimination est compensée par l'absorption intestinale d'une part minime du fer alimentaire. Par conséquent, l'alimentation normale couvre aisément les besoins physiologiques en fer. Cependant, ces besoins sont accrus chez la femme en raison des pertes menstruelles et chez l'enfant en phase de croissance. Dans ces circonstances, c'est l'accroissement des apports alimentaires de fer qui pallie ces besoins.

III.2 L'acide folique et la vitamine B12

L'acide folique agit sous forme d'acide tétrahydrofolique comme donneur de groupes méthyles nécessaires à la synthèse de l'acide thymidilique. Les besoins en acide folique sont relativement importants, de l'ordre de 50 µg par jour. Dans le plasma, les folates sont liés à des protéines de transport non spécifiques. Les réserves sont réparties dans tous les tissus mais elles sont faibles, épuisables en cas de carence d'apport en deux semaines à quatre mois.

La vitamine B₁₂ a un mode d'action non élucidé. Elle interviendrait soit dans la régénération de la forme active des folates, soit dans la pénétration des folates dans la cellule, soit dans la transformation en forme active des folates de transport. Les besoins quotidiens sont de l'ordre de 1 µg. Les réserves, essentiellement hépatiques, sont considérables.

IV La synthèse et la fonction de l'hémoglobine

L'hémoglobine est la raison d'être du globule rouge. Elle y est enfermée pour être protégée de l'oxydation et être efficacement distribuée aux tissus. Elle est parfaitement adaptée à sa fonction principale qui est le transport de l'oxygène.

Elle est constituée de quatre chaînes de globines et de quatre molécules d'hème⁸. L'hème est une porphyrine contenant un atome de fer. La globine est un ensemble de quatre chaînes polypeptidiques semblables deux à deux. Il existe quatre types de chaînes polypeptidiques : α , β , δ et γ . Ceci conduit à la formation de trois formes d'hémoglobine normales : l'hémoglobine A $\alpha_2\beta_2$, l'hémoglobine A2 $\alpha_2\delta_2$ et l'hémoglobine F $\alpha_2\gamma_2$. L'hémoglobine de l'adulte sain est constituée à 97-99 % de la forme A, 1 à 3,5% de la forme A2 (cf Figure 8). La forme F n'est présente qu'à l'état de traces .

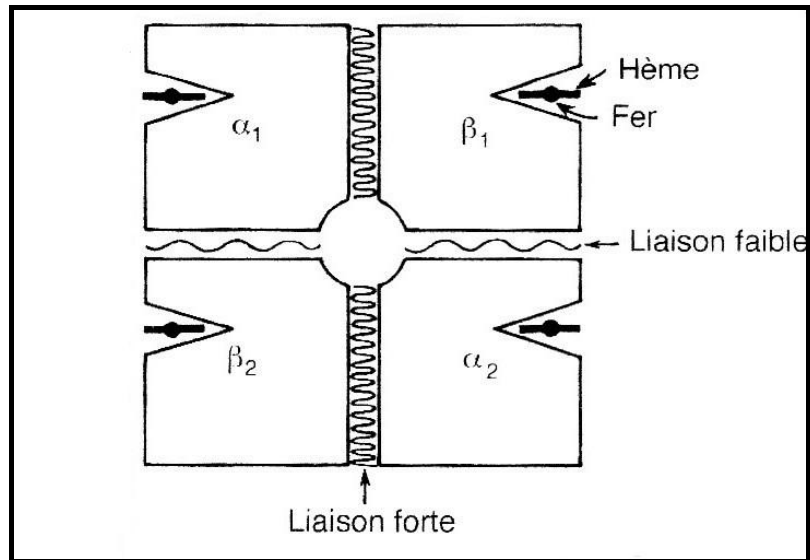


Figure 8 : Schéma de la molécule complète d'hémoglobine¹³

La synthèse de l'hème se fait dans les mitochondries des érythroblastes où toutes les enzymes nécessaires sont réunies. A partir de la glycine et de l'acide succinique, une série de précurseurs intermédiaires est synthétisée : les porphyrines. La synthèse de la globine se fait selon le schéma général de la synthèse des protéines. Il existe une synchronisation normale de la synthèse des chaînes α et des chaînes non- α . La synchronisation entre la synthèse de l'hème et celle de la globine se fait par l'intermédiaire de l'hème qui stimule la synthèse des chaînes de globine.

L'hémoglobine assure plusieurs fonctions dont la principale est le transport de l'oxygène des poumons aux tissus. Chaque molécule d'hémoglobine fixe quatre molécules d'oxygène sur le fer et constitue l'oxyhémoglobine. La saturation en oxygène en fonction de la pression partielle d'oxygène se fait selon une courbe sigmoïde. Ceci assure un maximum d'efficacité tant pour la fixation de l'oxygène dans les poumons que pour la libération de celui-ci dans les tissus. Une autre fonction est le transport du gaz carbonique des tissus aux poumons. Une partie seulement du gaz carbonique est transportée sous cette forme.

PARTIE II L'ANÉMIE CHEZ LE PATIENT CANCÉREUX

L'anémie est une pathologie fréquemment rencontrée au cours de l'évolution de la maladie cancéreuse. Elle est retrouvée chez 30 % des patients cancéreux avant toute thérapeutique myélo-suppressive.

I La définition de l'anémie.

L'anémie est définie par la diminution du taux de l'hémoglobine par unité de volume de sang au-dessous des valeurs physiologiques. On parle d'anémie au-dessous de :

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

Deux classifications sont couramment utilisées pour évaluer la sévérité de l'anémie en onco-hématologie :

- celle du National Cancer Institute (NCI), version 3.0¹⁴,
- celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Le degré de l'anémie peut être classé en léger, modéré, sévère ou à risque vital en fonction du taux d'hémoglobine (cf Tableau 1)¹⁵.

Tableau 1 : Les classifications du niveau de sévérité de l'anémie en onco-hématologie¹⁶

Sévérité	Grade 0	Grade 1 (léger)	Grade 2 (modéré)	Grade 3 (sévère)	Grade 4 (risque vital)
OMS	≥ 11,0 g/dl	9,5-10 ,9 g/dl	8,0-9,4 g/dl	6,5-7,9 g/dl	< 6,5 g/dl
NCI	Dans les limites de la normale	10,0 g/dl - normale	8,0-9,9 g/dl	6,5-7,9 g/dl	< 6 ,5 g/dl

II Les étiologies de l'anémie chez le patient cancéreux avant traitement.

Parfois à l'origine de la découverte du cancer, l'anémie a souvent une origine multifactorielle. Elle pose ainsi un véritable problème de diagnostic étiologique. En effet, elle peut être due à un état inflammatoire chronique, à un éventuel envahissement médullaire, à des facteurs nutritionnels (anorexie globale, diminution sélective des aliments riches en fer), à des saignements chroniques. Seuls les mécanismes spécifiques à la pathologie cancéreuse seront développés par la suite.

II.1 L'anémie inflammatoire

L'anémie inflammatoire est une des causes les plus fréquentes d'anémie associée au cancer. Elle est de type normochrome normocytaire avec hyposidérémie, hypoplasie médullaire sur la lignée érythroblastique et diminution de la durée de vie des hématies en rapport avec une diminution des taux d'érythropoïétine.

Tout d'abord, ces troubles seraient liés à la libération de protéines de liaison du fer comme la lactoferrine par les polynucléaires neutrophiles en réponse aux cytokines de l'inflammation telles que l'interleukine 1¹⁷. Ces protéines sidérophiles transportent préférentiellement le fer dans les macrophages et empêchent la synthèse de l'hémoglobine.

De plus, la réponse des progéniteurs érythrocytaires médullaires à l'EPO, par rapport à ceux de la moelle du sujet sain, est diminuée. Ceci est lié à la production par les macrophages de certaines cytokines de l'inflammation : IL1, IL6, interféron γ et TNF α ¹⁸. Le TNF α et l'IL1 peuvent entraîner une baisse de la réponse médullaire à l'EPO¹⁹ et une inhibition de la production d'érythropoïétine. Cette diminution de réponse des progéniteurs érythrocytaires médullaires à l'EPO vient majorer le fait que l'anémie du cancer s'accompagne fréquemment d'un taux bas d'érythropoïétine endogène inapproprié²⁰. En effet, il a été montré que les cytokines de l'inflammation IL1, TGF β , TNF α étaient capables de moduler la production d'érythropoïétine. Ces cytokines inhibent de façon dose-dépendante sa production en agissant au niveau de l'ARN messager.

II.2 L'anémie liée à l'envahissement médullaire

La tumeur peut contribuer directement au développement de l'anémie via l'infiltration de la moelle osseuse par des métastases. Ces dernières peuvent déplacer ou détruire les cellules souches ou les progéniteurs. Ainsi, dans le cancer du sein, les métastases provoquent fréquemment un envahissement médullaire qui entraîne une diminution de l'espace libre de la moelle osseuse et une réaction fibrotique de la structure médullaire. Ce phénomène est également retrouvé dans 15 à 30 % des cancers bronchiques à petites cellules.

III L'anémie induite par la chimiothérapie

La plupart des protocoles de chimiothérapie induisent une toxicité hématologique à court et à long terme. En général, ils aggravent une anémie déjà existante. Cette toxicité hématologique est due à une destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation.

III.1 Les caractéristiques de l'anémie induite par la chimiothérapie

Elle survient généralement en 8 à 21 jours. On observe une régénération en 36 jours en moyenne mais elle peut durer plusieurs mois. L'anémie tend à devenir de plus en plus sévère au fur et à mesure de la répétition des cycles de chimiothérapie²¹.

III.2 Les facteurs prédictifs des besoins transfusionnels

Les facteurs permettant de prédire les besoins transfusionnels chez les patients atteints de cancer sont peu identifiés dans la littérature scientifique. Certains comme l'âge, le type de cancer, le type de chimiothérapie, sont décrits mais non validés. Seuls le taux initial d'hémoglobine et sa chute après la première cure semblent être réellement confirmés.

III.2.1 Le type de chimiothérapie

L'incidence et la sévérité de l'anémie induite par la chimiothérapie dépendent du type, de la dose et de l'intensité de la chimiothérapie. Les traitements préalablement reçus et la notion de radiothérapie concomitante interviennent également.

Le tableau suivant indique l'incidence des anémies de grades 3 et 4 en fonction du type de molécule prescrite (cf Tableau 2). Dans le cadre des mono-chimiothérapies, les molécules les plus responsables d'anémies de grade 3 et 4 sont les agents intercalants dérivés de la camptothécine (le topotécan et l'irinotécan), l'étoposide et la vinorelbine. Nous remarquons également que la proportion d'anémie de grade 3 et 4 se majore en cas d'association de drogues, notamment avec les protocoles comportant des sels de platine, l'étoposide et l'ifosfamide²².

Tableau 2 : L'incidence des anémies de grades 3 et 4 pour les mono et polychimiothérapies²²

Traitements	Posologies moyennes (mg/m ²)	Anémies grades 3 et 4 (%)
<u>Monochimiothérapies</u>		
Anthracyclines	75/21j	6
Sels de platines	100-AUC 6/21j	4
Paclitaxel	200/21j	5
Docétaxel	100/21j	6
Vinorelbine	30/8j	8
Gemcitabine	1000/8j	5
Irinotecan	350/21j	8
Topotécan	1,5x5j/21j	40
Ifosfamide	900/21j	5
Etoposide	50/21j	13
5-fluoro-uracile	500x5j/28j	5
Méthotrexate	40/8j	3

Traitements	Posologies moyennes (mg/m ²)	Anémies grades 3 et 4 (%)
<u>Polychimiothérapies</u>		
Cisplatine-paclitaxel	50-175/21j	5
Carboplatine-paclitaxel	AUC6-175/21j	7
Cisplatine-étoposide	100-50x21/28j	42
Carboplatine-étoposide	125x3-200x3/21j	54
ICE (cyclophosphamide-carboplatine-étoposide)	5000-300	11
VIP (étoposide-ifosfamide-cisplatine)	50x4-1200x4	52
FAC (5FU-adriamycine-cyclophosphamide)	500-50-500/21j	11
TAC (adriamycine-docétaxel-cyclophosphamide)	50-75-500/21j	10
Cisplatine-cyclophosphamide	75-750/21j	8
CAP (cisplatine-adriamycine-cyclophosphamide)	500-50-90/21j	6
CHOP (cyclophosphamide-adriamycine-Oncovin®)	750-50-1,4/21j	75
MOPP-ABVD	6-1,4-100/25-10	13
5FU-acide folinique	500x5-20x5/28j	3
Cisplatine-5FU	100-1000x4/21j	12
Carboplatine-5FU	300-1000x4/21j	14
5FU-oxaliplatine	1000x2-130/15j	11
5FU-irinotécan	1000x2-180/15j	10
cisplatine-gemcitabine	100-1000x3	25

III.2.1.1 La toxicité particulière des sels de platine

Les données compilées des études nord-américaines randomisées rapportées par Henry *et al*²³ montrent un pourcentage de patients transfusés plus important dans le groupe recevant des chimiothérapies comprenant des sels de platine (43 % versus 25 %) en début de traitement. Cette différence disparaît au bout de six mois. De plus, la sévérité de l'anémie chez les patients traités par sels de platine est liée à la dose reçue : 10 % de transfusions pour

une dose totale de 300 mg/m² de cisplatine contre plus de 30 % à 500 mg/m² ²⁴. Cette anémie concerne le cisplatine et le carboplatine.

Ces anémies sont généralement progressives et cumulatives, elles s'aggravent avec le nombre de cycles de chimiothérapie comprenant un dérivé du platine. Elles ne sont pas régénératives et conduisent à une nécessité transfusionnelle au quatrième cycle en moyenne²⁵.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont évoqués pour expliquer la toxicité importante des dérivés du platine sur la lignée érythrocytaire :

- une myélotoxicité directe semble être une hypothèse insuffisante puisque les leucopénies et les thrombopénies sont rares²⁶.
- des anémies hémolytiques aiguës avec un test de Coombs positif par allo-immunisation antiplatine ont été décrites mais sont rares²⁷.
- une toxicité directe du platine sur la lignée sanguine érythrocytaire par l'intermédiaire de glutathion a été démontrée. Le cisplatine est inactivé par des molécules riches en radicaux thiols comme le glutathion intracellulaire. Celui-ci et le système enzymatique associé sont une source de détoxification cellulaire, en particulier au niveau des cellules sanguines érythrocytaires. Il a été démontré que le platine interagit avec la glutathion peroxydase. Ceci entraîne une diminution de la consommation de glutathion²⁸. Cette inhibition enzymatique pourrait expliquer en partie la pathogénie des anémies induites par le platine.
- actuellement, le mécanisme principal incriminé serait l'inefficacité et l'insuffisance de production de l'érythropoïétine²⁹. En effet, le cisplatine est un médicament néphrotoxique provoquant une atteinte essentiellement intersticielle. L'érythropoïétine étant sécrétée par les cellules intersticielles péri-tubulaires rénales, il y aurait un déficit de production de celle-ci secondaire à l'atteinte de ces cellules³⁰. En fait, l'hypothèse prédominant actuellement est plutôt celle de l'inefficacité de l'érythropoïétine au niveau médullaire. La lignée érythroïde ne serait plus stimulée par l'érythropoïétine³¹. Le mécanisme par lequel les dérivés du platine entraîneraient une dépression de la production médullaire reste méconnu.

III.2.1.2 L'anémie causée par une hémolyse aiguë

Les anémies causées par une hémolyse aiguë sont plus rares. Il s'agit d'une toxicité spécifique de deux agents anticancéreux : l'elliptinium et la mitomycine C.

L'elliptinium est un inhibiteur de la topo-isomérase II. Il est responsable de l'apparition d'anticorps anti-elliptinium. Cette toxicité est fréquente, notamment en cas de schéma d'administration hebdomadaire. Elle peut toucher 40 % des patients³².

La mitomycine C est responsable de micro-angiopathies thrombotiques après administration systémique et d'une hémolyse intravasculaire apparaissant à dose cumulative de 60 mg/m²³³.

La gemcitabine a été incriminée dans la genèse d'un syndrome hémolytique et urémique peu sévère chez un patient atteint d'un cancer du pancréas. Cependant, cet effet secondaire reste peu fréquent.

III.2.1.3 Les anémies secondaires

A plus long terme, les traitements cytotoxiques anticancéreux peuvent également induire des syndromes de dysmyélopoïèse secondaires. Cette myélodysplasie survient un à dix ans après la chimiothérapie comportant notamment des alkylants associés à une radiothérapie²².

III.2.2 *Le type de tumeurs*

Le type de tumeur constitue également un facteur prédictif.

Dans les études publiées, les patients traités pour une leucémie ou un lymphome sont, de manière générale, plus transfusés que les patients atteints de tumeurs solides (23 à 46 % de patients pour les hémopathies malignes contre 15 à 23 % pour les tumeurs solides)³⁴.

Pour les patients présentant une tumeur solide, il semblerait que les cancers pulmonaires et ovariens présentent un risque transfusionnel plus important³⁴. Au contraire, les cancers du cerveau présenteraient un risque transfusionnel de 2 % (cf Tableau 3)³⁴.

Tableau 3 : Pourcentage de patients transfusés selon la localisation tumorale

Localisation tumorale	Patients transfusés
Leucémies	78 %
Poumon	34 %
Lymphome	25 %
Génito-urinaire	23 %
Gynécologique	16 %
Sein	13 %
Tête et cou	9 %
Tube digestif	3 %
Cerveau	2 %
Autres	19 %

III.2.3 Les caractéristiques du patient

Un certain nombre de caractéristiques propres au patient, tels que l'âge, le sexe, le taux initial d'hémoglobine et l'existence d'un traitement antérieur, influent sur l'incidence de l'anémie.

III.2.3.1 L'influence de l'âge du patient

L'étude de Skilling *et al*³⁴ a montré que les patients âgés de plus de 65 ans reçoivent plus de transfusions que les jeunes (24 % contre 17 %). Une des raisons évoquées est l'importance des pathologies cardio-vasculaires chez les patients âgés qui induisent une moindre tolérance à l'anémie.

III.2.3.2 L'influence du sexe du patient

Une seule étude retrouve une corrélation entre la transfusion sanguine et le sexe après chimiothérapie conventionnelle. Elle indique que 11 % des femmes ont été transfusées contre 8,5 % des hommes²².

III.2.3.3 L'influence d'un traitement antérieur

Une étude montre que la sévérité de l'anémie serait liée à l'existence d'un traitement antérieur. En effet, 47 % des patients préalablement traités par chimiothérapie ont nécessité une transfusion contre 20 % des patients n'ayant bénéficié que d'une radiothérapie antérieure³⁵.

III.2.3.4 L'influence du taux initial d'hémoglobine et de l'importance de sa chute après la première cure

La valeur initiale de l'hémoglobine et l'importance de sa chute après la première cure de chimiothérapie sont deux critères prédictifs majeurs de transfusions érythrocytaires. L'étude de Skilling *et al*³⁴ montre que la diminution du taux de l'hémoglobine peut apparaître à n'importe quel cycle. Cependant, en moyenne, elle est présente au deuxième cycle. Cette étude montre également qu'un patient avec un taux initial d'hémoglobine à 11g/dl qui perd 2 g/dl pendant son traitement présente un risque transfusionnel de 86 %.

Tableau 4 : Valeur initiale de l'hémoglobine et taux de transfusion (d'après Skilling *et al*³⁴, Ray-Coquard *et al*³⁶, Del Mastro *et al*³⁷)

Valeur initiale de l'hémoglobine	Patients transfusés
>12 g/dl	4-8 %
10-12 g/dl	14-26 %
8-10 g/dl	41-66 %
<8 g/dl	93-100 %

IV Les conséquences physiopathologiques de l'anémie

IV.1 Les mécanismes physiologiques de compensation de l'anémie

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 augmentation de l'activité de la voie principale de la glycolyse et une augmentation de la production de 2-3-diphosphoglycérate. Ceci 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. Ceci peut compenser jusqu'à la moitié du déficit en oxygène résultant de l'anémie^{15,38,39}.

De plus, le déficit périphérique en oxygène dû à l'anémie se traduit par une augmentation du débit cardiaque. Ce système de compensation est très efficace mais très coûteux sur le plan énergétique^{15,38,39}.

Enfin, la fréquence respiratoire s'élève de façon à améliorer l'oxygénation sanguine. La masse de globules rouges peut augmenter par une hyperproduction d'érythropoïétine^{15,38,39}. Le sang est redistribué préférentiellement vers les organes vitaux sensibles à l'hypoxie (muscles, myocarde, cerveau, reins) aux dépens des organes non vitaux^{15,38,39}. La réduction du pH et la vasodilatation peuvent aussi augmenter l'apport en oxygène vers les organes vitaux^{15,38}.

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

IV.2 Les symptômes rencontrés lors de l'anémie

L'anémie peut affecter chacun des organes et tissus de l'organisme et être responsable de nombreux symptômes et déficiences (cf Tableau 5).

Tableau 5 : Les effets de l'anémie sur les différentes fonctions de l'organisme^{15,38}

Fonctions de l'organisme	Effets de l'anémie
Système nerveux central	Fonctions cognitives Humeur
Système cardiovasculaire	Tachycardie Faiblesse générale Décompensation cardiaque
Système cardiorespiratoire	Dyspnée d'effort Dyspnée de repos
Peau	Réduction de la vascularisation Pâleur Froideur
Fonction rénale	Réduction de la perfusion Rétention hydrique
Tractus gastro-intestinal	Irrégularités du péristaltisme
Sphère génitale	Dysménorrhée Perte de la libido Impuissance
Système immunitaire	Déficit immunitaire

Ces différents symptômes vont se manifester en fonction du degré de sévérité de l'anémie et en fonction de l'état sous-jacent du patient (cf Tableau 6)³⁸. En effet, les symptômes sont d'autant plus sévères que l'anémie survient rapidement ou qu'il existe un terrain fragilisé (insuffisance cardio-pulmonaire, sujets âgés...).

Tableau 6 : Les symptômes de l'anémie en fonction de son degré de sévérité³⁸

Systèmes	Anémie légère (8-12 g/dl)	Anémie sévère (< 7,5 g/dl)
Général	Fatigue, souvent asymptomatique	Fatigue Intolérance à l'exercice
Système nerveux central		Etourdissement Céphalées Irritabilité Troubles du sommeil Troubles de la concentration
Cardiovasculaire	Tachycardie Palpitations à l'effort	Tachycardie Palpitations au repos Souffle d'éjection systolique
Pulmonaire	Dyspnée à l'effort	Dyspnée de repos
Gastro-intestinal		Anorexie Indigestion
Génito-urinaire		Troubles menstruels Impuissance
Peau		Pâleur Hypersensibilité au froid

IV.2.1 Les anomalies cardiorespiratoires

Au cours de l'anémie, la diminution de la viscosité et de l'oxygène sanguins conduisent à une hypoxie des tissus périphériques et à une augmentation de la production de lactates. Il en résulte une accumulation de substances vasoactives 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 les pathologies cardiaques, pulmonaires ou vasculaires¹⁵.

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 telles que l'angor, la claudication intermittente ou l'ischémie cérébrale^{15,38}.

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 coronaire¹⁵. Ceci pose un problème chez les patients souffrant d'une pathologie cardiaque pré-existante. En effet, 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 rythme¹⁵.

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 sanguine¹⁵.

Si la fréquence respiratoire dépasse un certain niveau, le patient va se plaindre de dyspnée. Ce symptôme est fréquemment développé au cours de l'effort quand 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.

Enfin, 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 d'efforts physiques¹⁵.

IV.2.2 Les anomalies du système nerveux central

L'hypoxie cérébrale de l'anémie peut conduire à la survenue de symptômes tels que des céphalées, des vertiges, des acouphènes et des étourdissements^{15,38}.

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

L'anémie sévère peut être responsable occasionnellement de lésions rétinienne à type de taches cotonneuses ou laineuses, d'exsudats ou d'hémorragies. Ces lésions ne sont pas corrélées au degré de l'anémie et sont plus fréquentes chez les hommes.

IV.2.3 Les anomalies cutanées

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. Toutefois, la pâleur n'est pas spécifique de l'anémie et peut avoir d'autres causes comme une pâleur « habituelle » de la peau, un myxoedème, une dysrégulation vasovagale ou un œdème. Par ailleurs, une jaunisse, une cyanose, une pigmentation cutanée innée et une 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. Ceci peut être considéré comme un signe d'anémie sévère.

Une perte d'élasticité normale de la peau et des ongles fragiles ou cassants peuvent aussi être observés chez les patients anémiques¹⁵.

IV.2.4 Les anomalies rénales

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 en retour peut aggraver l'insuffisance cardiaque¹⁵.

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 de l'érythropoïétine déclenchée par un taux bas d'hémoglobine. Inversement, une insuffisance rénale sévère va entraîner un déficit de production en EPO, elle-même pouvant être à l'origine d'une anémie.

IV.2.5 Les anomalies gastro-intestinales

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

Toutefois, les muqueuses intestinales subissent une réduction de la perfusion car la redistribution sanguine se fait aux dépens des territoires vasculaires mésentérique et iliaque. Ceci peut être à l'origine de nausées, d'anorexie et de 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 anémiques¹⁵.

IV.2.6 Les anomalies du système génito-urinaire

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

Ménorrhagies, 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 dans les deux sexes peuvent contribuer à altérer significativement la qualité de vie des patients^{15,38}.

IV.2.7 Les anomalies du 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 T¹⁵.

Des études réalisées in vitro ont montré que la sécrétion d'interleukine 2 par les cellules sanguines mononuclées 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 observée dans l'anémie.

IV.3 L'anémie et la qualité de vie

Les différents symptômes de l'anémie 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 loisirs⁴⁰. Ce n'est que récemment qu'il a été montré que l'anémie avait un impact négatif sur la qualité de vie des patients. Les études menées avec des instruments de mesure de la qualité de vie chez les patients anémiques ont montré que la fatigue, la dépression et l'altération des fonctions cognitives expliquaient la plupart des symptômes qui diminuent la qualité de vie¹⁵. En particulier, la fatigue a été identifiée comme le symptôme le plus fréquent associé avec l'anémie et celui qui avait le plus gros impact sur la qualité de vie des patients traités pour cancer⁴⁰.

S'il est admis qu'une anémie sévère est à l'origine de fatigue, l'influence d'une anémie chronique modérée sur la qualité de vie n'est pas clairement établie. Une étude prospective et

descriptive a été menée pour préciser la corrélation entre la fatigue des malades cancéreux et leur taux d'hémoglobine. Les résultats mettent en évidence le fait que les malades avec un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl souffrent plus de fatigue que ceux avec un taux supérieur. De plus, les malades avec les plus bas taux d'hémoglobine montraient plus de signes de dépression que ceux avec des taux plus élevés⁴¹.

Une étude évaluant la prévalence et la durée de la fatigue, chez des patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie +/- radiothérapie, a rapporté que 76 % des patients se déclaraient fatigués⁴². Ils décrivaient une sensation générale de fatigue ou une perte d'énergie. Parmi eux, 91 % ont estimé que leur fatigue les empêchait de mener une « vie normale » avec altération de la vie quotidienne dans 88 % des cas. Parmi les patients ayant un emploi, 75 % ont dû changer de statut professionnel. Au cours d'autres études, la fatigue a été considérée par les patients comme plus handicapante que les nausées et vomissements ou que la douleur liée au cancer^{43,44}.

IV.4 L'anémie : facteur prédictif de nombreux cancers

L'anémie est aujourd'hui considérée comme un facteur pronostic défavorable pour de nombreuses pathologies malignes. En effet, les patients présentant un taux d'hémoglobine bas montrent une mauvaise tolérance de leur chimiothérapie et une diminution de leur taux de survie.

Tout d'abord, l'hypoxie générée par l'anémie entraîne une accélération du cycle glucidique et augmente la formation d'acide lactique et la sortie d'ions hydrogène cellulaire qui conduit à une sévère acidose extracellulaire alors que le pH intracellulaire reste presque normal. Les études in vitro révèlent que l'hypoxie induit aussi un arrêt du cycle cellulaire en phase G1. Cette action n'est pas spécifique aux tissus tumoraux. Les cellules restent viables malgré une hypoxie sévère et prolifèrent de nouveau dès réoxygénation. L'hypoxie entraîne aussi une augmentation du VEGF Vascular Endothelial Growth Factor qui stimule la formation de néovaisseaux pouvant contribuer à la croissance et à la dissémination tumorale. De plus, les cellules hypoxiques ont une surréplication d'ADN avec un taux de métastases et de mutations spontanées augmenté. Les mutations de p53 y sont fréquentes et provoquent des phénomènes d'apoptose. Ainsi, l'hypoxie contribue directement au potentiel agressif tumoral par sélection de lignées résistantes et par augmentation des formes métastatiques⁴⁵. Plus la cinétique de croissance d'une tumeur est rapide et son volume élevé, plus le syndrome

inflammatoire qui l'accompagne est marqué et l'anémie profonde. Cela explique la faible fréquence de l'anémie inflammatoire dans les cancers colorectaux à l'inverse des cancers bronchiques par exemple.

De plus, outre son rôle sur la prolifération tumorale, l'oxygénation tissulaire intervient sur l'efficacité des traitements, radiothérapie et chimiothérapie⁴⁶. Les tissus bien oxygénés ont une radiosensibilité environ trois fois plus élevée que les tissus tumoraux anoxiques⁴⁷. En effet, les lésions induites par l'irradiation sont liées à la formation de radicaux libres qui réagissent avec les bases de l'ADN et ainsi inhibent la réplication cellulaire. La présence d'oxygène stabilise le lien entre les bases et les radicaux libres. De même, in vitro, plusieurs études ont montré que l'action cytotoxique des chimiothérapies dépend de la pO_2 tumorale locale.

Pour conclure, l'anémie chez les patients cancéreux est une complication fréquente et ce, indépendamment de toute thérapeutique. Elle touche entre 20 et 50 % des patients. Elle peut révéler la maladie et majorer l'atteinte de la qualité de vie, en particulier quand elle est d'instauration rapide. L'anémie et l'hypoxie cellulaire qu'elle entraîne influent sur l'agressivité tumorale. L'anémie est donc un facteur pronostic défavorable dans de nombreuses tumeurs et diminue l'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie. C'est pourquoi il importe de la corriger, ne serait-ce que pour améliorer la qualité de vie des patients et leur tolérance aux thérapeutiques. Sa correction permettra d'améliorer l'efficacité des traitements et peut-être aussi de réduire le potentiel métastatique.

PARTIE III LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L'ANÉMIE

CHEZ LE PATIENT ATTEINT DE TUMEUR SOLIDE ET

TRAITE PAR CHIMIOTHÉRAPIE

Comme nous l'avons vu précédemment, la correction de l'anémie est justifiée par son impact sur l'efficacité des traitements, son rôle pronostic dans certains cancers et son influence sur la qualité de vie des patients. Les anémies dues à une carence martiale ou vitaminique doivent faire l'objet d'un traitement étiologique. Outre les traitements étiologiques, la prise en charge de l'anémie peut recourir à la transfusion érythrocytaire et/ou à l'emploi de l'érythropoïétine humaine recombinante.

I La correction des facteurs étiologiques

En dehors de l'urgence transfusionnelle et avant d'instituer un traitement par EPO, il faut préciser le mécanisme de l'anémie et estimer quels moyens d'action peuvent être utilisés pour corriger sa cause. Il peut s'agir de compenser une carence en fer, une carence en folates, une carence en vitamine B₁₂, d'arrêter si possible la prise de médicaments hématotoxiques, le tarissement d'un foyer hémorragique.

I.1 La carence martiale

Le traitement de l'anémie par carence martiale consiste en l'administration de fer soit par voie orale, soit par voie parentérale⁴⁸.

Tout d'abord, lors de la prescription de fer par voie orale, il est important est de prescrire une dose suffisante, c'est à dire 100 à 200 mg de fer par jour. Il est préférable de fractionner cette dose et de prescrire le fer au milieu des repas afin de limiter ses effets indésirables. En effet, il peut être responsable de nausées, douleurs épigastriques, constipation ou diarrhées. Ces anomalies se corrigent souvent au cours du traitement. Le traitement doit être poursuivi suffisamment longtemps pour reconstituer les réserves, c'est à dire trois à quatre mois. Au bout de cette durée, un examen doit confirmer la normalisation des constantes biologiques.

Enfin, le fer injectable (intraveineux) a pour seule indication l'inefficacité du traitement martial per os ou son intolérance absolue. Il se résorbe lentement et ne corrige pas l'anémie aussi vite que le fer per os. De plus, il existe un risque de pigmentation indélébile aux points d'injection.

I.2 La carence en vitamine B₁₂

Le traitement étiologique consiste en l'administration de vitamine B₁₂ par voie parentérale, généralement à vie, à l'exception des carences d'apport qui sont traitées par un apport oral⁴⁹.

I.3 La carence en acide folique

Elle est généralement traitée par de l'acide folique per os. Les grandes malabsorptions, les alimentations strictement parentérales et les anémies dues à un traitement antifolique par inhibiteur de la dihydrofolate réductase sont les seules justifications à l'utilisation de la forme injectable⁵⁰.

II La compensation de l'anémie par la transfusion érythrocytaire

II.1 Les concentrés de globules rouges

Ces produits sanguins labiles résultent du fractionnement d'un don de sang total. Le volume est d'environ 250 mL et le milieu comprend une solution anticoagulante à base de citrate ainsi qu'une réserve en adénine destinée à préserver la durée de vie des hématies.

Il existe plusieurs qualifications concernant ces produits^{51,52} :

- le concentré de globules rouges standard : il respecte la seule compatibilité ABO et Rh D.
- le concentré de globules rouges « phénotypé » : il respecte la compatibilité des antigènes C, c, E, e du système Rhésus et de l'antigène K du système Kell. Ils sont indiqués chez les femmes de leur naissance jusqu'à la fin de

leur capacité procréatrice, chez les patients présentant des allo-anticorps anti-érythrocytaires et chez les patients polytransfusés ou transfusés au long cours. L'intérêt est de limiter les accidents hémolytiques chez des patients ayant des anticorps anti-érythrocytaires et de prévenir l'immunisation anti-érythrocytaire chez les patients à risque.

- le concentré de globules rouges « compatibilisé » : il s'agit de rechercher une incompatibilité in vitro entre un échantillon du concentré et le sérum du patient. Cette précaution est obligatoire en cas d'allo-immunisation anti-érythrocytaire, de grossesse et chez les polytransfusés.
- le concentré de globules rouges « CMV négatif » : il est recueilli auprès de donneurs séronégatifs pour le cytomégalovirus. Son emploi est réservé aux patients immunodéprimés, aux patients « CMV négatifs ».

Ils peuvent également subir plusieurs transformations^{51,52} :

- les concentrés de globules rouges « irradiés » : l'irradiation a pour but de bloquer la potentialité de mitose des leucocytes, empêchant ainsi une réaction de type greffon contre l'hôte susceptible de survenir chez des patients immunodéprimés incapables d'éliminer les lymphocytes transfusés.
- le concentré de globules rouges déleucocyté : son utilisation est obligatoire en France depuis avril 1998 en raison des multiples avantages liés à la déplétion en leucocytes du concentré. En effet, ceci permet une meilleure conservation et une meilleure qualité des concentrés de globules rouges, une réduction probable des réactions frissons-hyperthermie, une prévention de la transmission du cytomégalovirus, la prévention de la transmission d'autres virus (l'Epstein-Barr, l'HTLV, le VIH, le parvovirus B19), une diminution de la transmission de bactéries, un effet favorable sur l'allo-immunisation anti-HLA et une réduction des effets immunosuppresseurs de la transfusion sanguine.
- le concentré de globules rouges « déplasmatisé » : il s'agit d'éliminer les protéines plasmatiques résiduelles à l'origine de réactions allergiques.

II.2 Les conditions de réalisation de la transfusion de concentrés de globules rouges

Durant ces vingt dernières années, le taux à partir duquel on avait recours à la transfusion a diminué du fait de la connaissance des risques de transmission d'infection virale. Aujourd'hui, les équipes transfusent lorsque le taux d'hémoglobine se situe entre 7 et 9 g/dl (le plus souvent 8 g/dl). Toutefois, dans certaines situations où l'adaptation de l'organisme à une anémie prolongée, voire chronique n'est pas possible, un seuil transfusionnel de 10 g/dl est envisageable. Il s'agit des patients avec une insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, une insuffisance coronarienne ou une artériopathie⁵².

La quantité de concentrés de globules rouges à transfuser varie selon l'importance de l'anémie, sa tolérance, le niveau du taux d'hémoglobine souhaité. Un concentré de globules rouges contient environ 50 g d'hémoglobine, ce qui, en fonction de la corpulence et donc du volume sanguin total, peut faire varier l'augmentation du taux d'hémoglobine de 0,5 à 1,5 g par concentré de globules rouges.

II.3 Les risques transfusionnels⁵¹

II.3.1 Les accidents immédiats

II.3.1.1 L'hémolyse intra-vasculaire aiguë par incompatibilité ABO

Dans ce cas, les immunoglobulines de type M naturelles anti-A et/ou anti-B peuvent susciter une hémolyse rapide, intravasculaire et ceci indépendamment de toute antécédent transfusionnelle. L'accident survient généralement pendant la transfusion du concentré de globules rouges et sa gravité est potentiellement extrême. En effet, quelques millilitres peuvent suffire à déclencher un accident mortel.

Sur le plan clinique, cet accident peut se caractériser de façon diverse :

- malaise, frissons, hyperthermie, céphalées, oppression thoracique, douleurs lombaires violentes, angoisse, sensation de chaleur du visage, brûlure dans la veine d'injection ;

- chute de la tension artérielle, tachycardie, polypnée, sueurs, syndrome hémorragique.

Secondairement, ce tableau se complique par un collapsus cardiovasculaire, la poursuite du syndrome hémorragique, des urines couleur porto puis une anurie et un éventuel ictère.

II.3.1.2 Le syndrome frisson-hyperthermie

Il s'agit d'un incident fréquent, qui associe de la fièvre et des frissons au décours de la transfusion (jusqu'à 6 heures après) sans état de choc. Il est parfois associé à une éruption urticarienne avec prurit. L'évolution est rapidement favorable. Plus rarement, on peut observer une dyspnée asthmatiforme, un choc anaphylactique voire un œdème lésionnel pulmonaire.

II.3.1.3 Les manifestations allergiques

Elles sont dues à des anticorps anti-IgA développés chez les patients ayant un déficit congénital en IgA. Les résidus plasmatiques des produits sanguins cellulaires transfusés apportent des IgA pouvant être à l'origine de manifestations allergiques graves (choc anaphylactique).

II.3.1.4 Le choc septique

Il peut être lié à une bactériémie chez le donneur, une faute d'asepsie lors du don, une poche perméable, de mauvaises conditions de conservation. Cet accident est gravissime et impose d'arrêter la transfusion, de prendre les mesures de réanimation nécessaires, de réaliser des hémocultures, de prescrire une antibiothérapie à large spectre, d'effectuer des examens bactériologiques et rechercher des endotoxines dans les poches transfusées. Le centre de transfusion sera alerté afin de prendre les mesures conservatoires concernant d'autres poches potentiellement infectées.

II.3.1.5 Les accidents de surcharge

Tout d'abord, une surcharge circulatoire peut survenir après une transfusion trop rapide et massive, surtout chez un patient insuffisant cardiaque. Le post partum constitue également un terrain à risque. Sur le plan clinique, on retrouve un œdème pulmonaire, une dyspnée, une toux, une cyanose et des crépitations.

De plus, une surcharge en citrate peut avoir lieu. Elle est liée aux produits anticoagulants qui suscitent une chélation du calcium sérique. Elle se rencontre essentiellement lors de transfusions massives et se manifeste par des crises tétaniques, voire des troubles du rythme cardiaque. La prévention repose sur l'apport concomitant de gluconate de calcium par voie intraveineuse.

Enfin, des complications métaboliques comme l'hyperkaliémie et l'hyperammoniémie peuvent survenir en cas de transfusions massives.

II.3.1.6 Le syndrome d'hémodilution

La transfusion massive et exclusive de concentrés de globules rouges finit par conduire à une dilution et une consommation de plaquettes et de facteurs de la coagulation. Ceci peut être à l'origine d'un syndrome hémorragique. La prévention passe par l'apport concomitant de plasma et de concentrés plaquettaires.

II.3.2 *Les accidents différés*

II.3.2.1 La transfusion globulaire inefficace

Elle s'évalue par le rendement transfusionnel globulaire (RTG) :

$$\text{RTG} = \frac{(\text{taux d'Hb 24 heures post-tr} - \text{taux d'Hb 24h pré-tr}) \times 100}{\text{Quantité d'Hb transfusée} / \text{Volume de sang du patient}}$$

On parle d'inefficacité transfusionnelle si le RTG est inférieur à 80 %. Les causes possibles peuvent être un syndrome hémorragique, une hémolyse auto-immune ou infectieuse, une prescription globulaire insuffisante, des concentrés de globules rouges proches de la date de péremption. Il faut également s'interroger sur l'éventualité d'une incompatibilité immunologique en rapport avec une allo-immunisation. Il peut également s'agir d'une erreur ABO passée inaperçue ou d'une allo-immunisation naturelle.

II.3.2.2 La réaction du greffon contre l'hôte

Cette réaction est rare mais gravissime. Elle résulte du fait que les cellules immunocompétentes (lymphocytes T) contenues dans les produits sanguins labiles transfusés à un organisme immunodéficient et stimulés par les antigènes HLA de ce dernier, peuvent en se multipliant coloniser et aggraver des tissus du receveur reconnus comme étrangers. L'irradiation des concentrés de globules rouges permet d'éviter ce problème.

II.3.2.3 L'œdème lésionnel pulmonaire

Cet accident est également rare mais grave. L'apport transfusionnel passif d'anticorps anti-granuleux du donneur ou la présence d'allo-anticorps anti-granuleux chez le patient peuvent conduire à la libération par les polynucléaires de cytokines toxiques. Elles entraînent une altération des cellules endothéliales pulmonaires. Sur le plan clinique, on retrouve une pneumopathie interstitielle.

II.3.2.4 Les complications infectieuses différées

Ces complications surviennent en quelques jours voire en quelques semaines.

Tout d'abord, il peut s'agir de l'infection par le Parvovirus B19. Elle est généralement bénigne. Il existe tout de même deux terrains à risque : les patients immunodéprimés et les patients ayant une anémie chronique. En effet, ils pourront développer une érythroblastopénie.

De plus, une infection par le cytomégalo virus peut survenir. Elle est responsable d'un syndrome mononucléotique. Elle ne présente un risque grave que chez les patients immunodéprimés. Ces patients doivent faire l'objet de dons provenant de donneurs séronégatifs pour le cytomégalo virus.

Aussi, la transmission de plasmodium, responsable du paludisme, est possible. La prévention repose sur l'éviction des donneurs ayant séjourné depuis moins de quatre mois en zone d'endémie et le contrôle de la sérologie palustre en cas de séjour datant de moins de trois ans.

II.3.3 Les complications tardives

II.3.3.1 L'hémochromatose post-transfusionnelle

L'accumulation tissulaire de fer au long cours apporté par les concentrés de globules rouges peut être à l'origine de plusieurs complications : cirrhose, insuffisance cardiaque, endocrinopathies. Ceci ne concerne que les patients polytransfusés de longue date.

II.3.3.2 Les maladies infectieuses à révélation tardive

Les virus transmissibles par transfusion sont nombreux et pas nécessairement identifiés. Le risque résiduel actuel est devenu infime pour les virus identifiés. Les virus systématiquement recherchés sont le VIH, le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite B (VHB) et l'HTLV-I. Le risque résiduel est respectivement de 1/1 350 000 pour le VIH, 1/375 000 pour le VHC, 1/220 000 pour le VHB et ~0 pour l'HTLV-I.

Toute personne ayant reçu des produits sanguins labiles doit bénéficier trois mois plus tard d'un contrôle sérologique : VIH, VHB, VHC (mesure médico-légale). Il est conseillé de vacciner contre le virus de l'hépatite B toute personne séronégative susceptible de recevoir des produits sanguins labiles au long cours.

Le risque de contamination par des agents transmissibles non conventionnels (prions) n'est pas à ce jour clairement établi. Les mesures prophylactiques contre ce risque consistent à

écarter du don de sang toute personne ayant des antécédents personnels ou familiaux de maladie neurologique non expliquée, ayant reçu des hormones de croissance d'origine humaine et ayant séjourné plus de un an au total en Angleterre. La déleucocytation systématique des concentrés de globules rouges constitue également un moyen de réduire la charge infectieuse contaminante.

III L'utilisation de l'érythropoïétine humaine recombinante (rHuEPO)

III.1 Les propriétés pharmacologiques des différentes érythropoïétines humaines recombinantes disponibles

Actuellement, trois produits possèdent en France une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en cancérologie : l'époétine alfa, l'époétine bêta, et la darbépoétine alfa.

III.1.1 Structure et synthèse

Les époétines alfa et bêta ont la même composition en aminoacides et en hydrates de carbone que l'érythropoïétine endogène⁵³. Elles présentent donc trois chaînes N-glycosylées et une chaîne O-glycosylée (cf Figure 9). Comme nous l'avons vu précédemment, ces chaînes sont terminées par des résidus d'acide sialique et une molécule peut contenir au maximum 14 résidus d'acide sialique.

La darbépoétine alfa possède cinq chaînes N-glycosylées (cf Figure 9). Par conséquent, elle peut avoir jusqu'à 22 résidus d'acide sialique. La séquence en acides aminés de la darbépoétine alfa diffère de celle de l'érythropoïétine humaine au niveau de cinq positions (Ala30Asn, His32Thr, Pro87Val, Trp88Asn et Pro90 Thr). Ceci permet l'addition d'oligosaccharides au niveau des résidus d'asparagine situés en position 30 et 88.

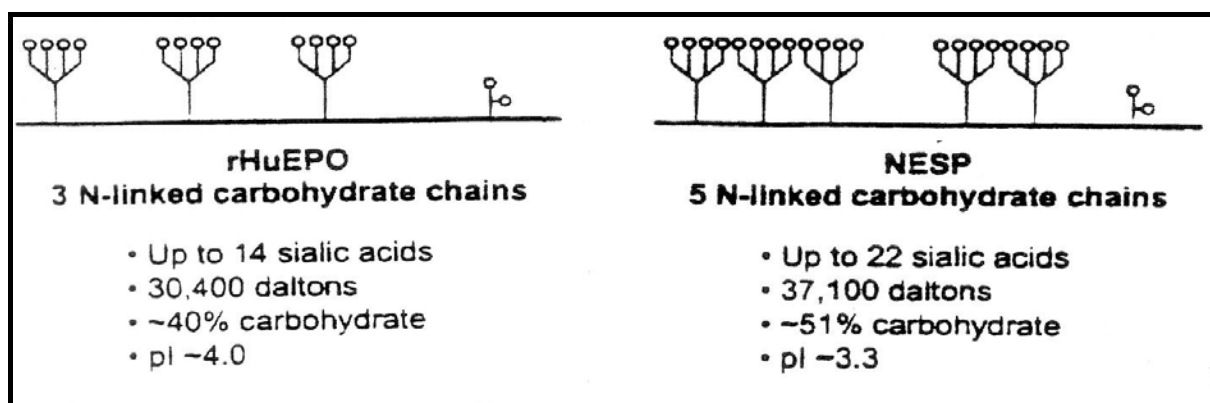


Figure 9 : Structure schématique des différentes érythropoïétines humaines recombinantes

Ces trois érythropoïétines humaines recombinantes sont produites par génie génétique à partir de cellules cancéreuses d'ovaire de hamster chinois établies en lignées (cellules CHO). L'érythropoïétine fait partie des protéines complexes (ponts disulfures et glycosylations indispensables à l'activité biologique). Seules les cellules de mammifères en culture peuvent réaliser ces modifications post-traductionnelles. C'est pourquoi les cellules CHO ont été sélectionnées. Le gène de l'érythropoïétine est transfecté dans les cellules CHO à l'aide d'un vecteur d'expression. Les cellules sont alors mises en culture. Le surnageant, contenant l'EPO recombinante, est ensuite séparé des cellules. La protéine est alors isolée par plusieurs étapes de chromatographie puis purifiée.

III.1.2 Pharmacodynamie et pharmacocinétique

III.1.2.1 Pharmacodynamie

La rHuEPO et l'érythropoïétine endogène ont les mêmes propriétés pharmacodynamiques, elles agissent de la même manière.

III.1.2.2 L'influence des chaînes polysaccharidiques sur l'activité de la rHuEPO

Il a été montré que les parties carbohydrates de différentes glycoprotéines avaient une influence sur leur biosynthèse et leur sécrétion, leur protection du système immunitaire, leur conformation, leur stabilité, leur solubilité et leur activité biologique⁵⁴.

Concernant la rHuEPO, on a montré que les parties carbohydrates étaient nécessaires à sa sécrétion et qu'elles augmentaient sa solubilité⁵⁵. De plus, les résidus d'acide sialiques sont nécessaires à son activité biologique *in vivo*⁵⁶. Leur suppression est responsable d'une augmentation de son activité *in vitro* mais d'une diminution de son activité *in vivo*. Ceci est probablement dû à une capture des molécules par les récepteurs hépatiques.

Dans le but de définir le rôle des parties carbohydrates sur l'activité biologique de la rHuEPO, une expérience a été menée⁶. La rHuEPO, produite par des cellules ovariennes d'hamsters chinois, a été purifiée de façon à obtenir les différentes isoformes (de 4 à 14). L'efficacité *in vivo* de chaque isoforme a été testée sur des souris. On a injecté à chaque groupe de souris une dose équimolaire d'une isoforme, trois fois par semaine pendant un mois. L'efficacité est évaluée en mesurant l'hématocrite. Les résultats de cette expérience montrent une différence frappante d'activité biologique entre les différentes isoformes : celles qui ont la plus forte teneur en acide sialique ont une plus grande efficacité *in vivo* (cf Figure 10). En effet, au 30^{ème} jour, le groupe de souris traité par l'isoforme 14 présente une augmentation de l'hématocrite de $26,2 \pm 2,7$ points alors que le groupe traité par l'isoforme 8 ne présente une augmentation de l'hématocrite que de $6,3 \pm 3,5$ points.

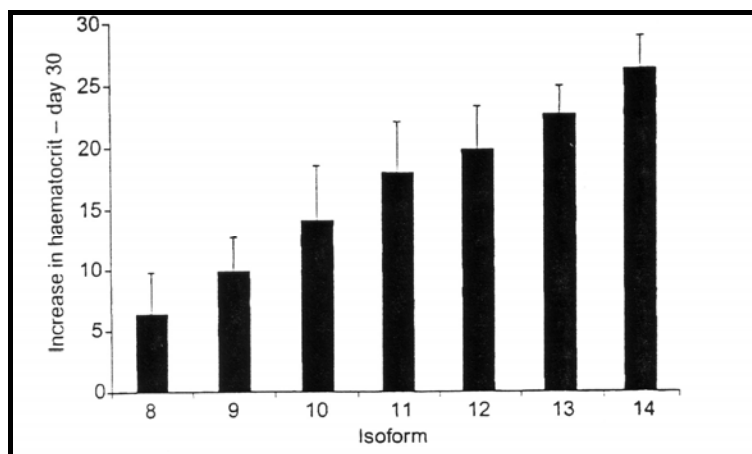


Figure 10 : L'influence des différentes isoformes de la rHuEPO sur l'hématocrite⁶

Deux hypothèses ont été données pour expliquer ces résultats : la plus active des isoformes doit avoir une demi-vie plasmatique plus longue et/ou une plus forte affinité pour son récepteur. Afin de tester ces hypothèses, on a étudié la pharmacocinétique et la liaison au récepteur des différentes isoformes sur le rat. Ces études montrent que les isoformes contenant une proportion importante d'acide sialique ont une demi-vie plasmatique plus longue que les autres isoformes (cf Figure 11). En effet, la demi-vie de l'isoforme 14 est 3,2 fois plus longue que celle de l'isoforme 6. De plus, la clairance des isoformes augmente quand la teneur en acide sialique diminue. En ce qui concerne l'affinité au récepteur, ces études ont montré que l'isoforme ayant la plus grande teneur en acide sialique a la plus faible affinité pour le récepteur. En effet, l'affinité de l'isoforme 6 pour son récepteur est sept fois plus importante que celle de l'isoforme 14.

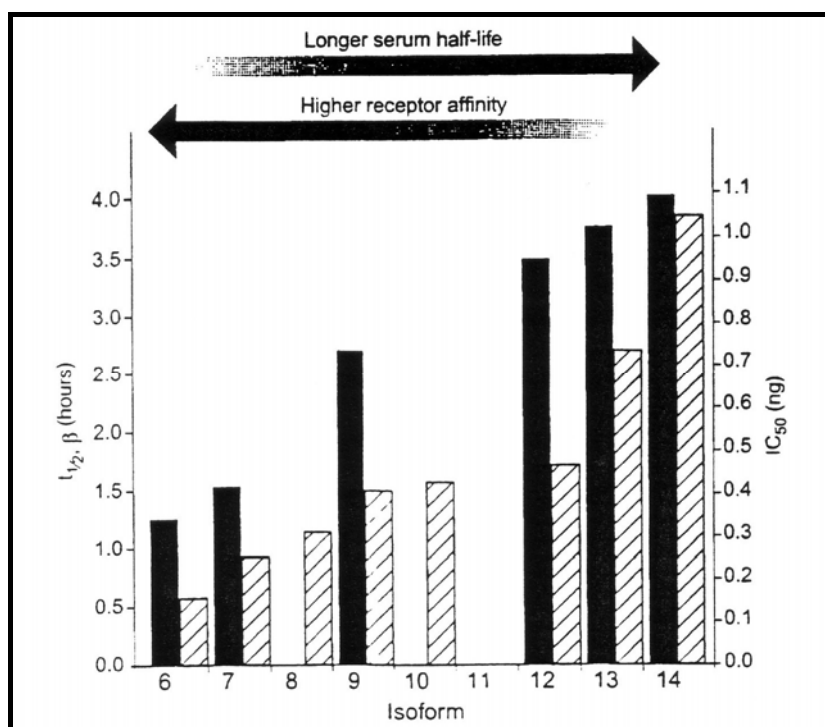


Figure 11 : L'influence des différentes isoformes de la rHuEPO sur la demi-vie plasmatique et l'affinité au récepteur⁶

En conclusion, la teneur en carbohydrate de la molécule de rHuEPO a des effets sur l'activité biologique de l'hormone en modulant son affinité au récepteur et sa clairance. Il y a donc une relation directe entre la teneur en acide sialique et l'activité biologique in vivo ainsi que la demi-vie plasmatique, mais une relation inversement proportionnelle avec l'affinité au récepteur. Ces observations démontrent que l'activité in vivo de la molécule dépend de la clairance et non de l'affinité au récepteur.

III.1.2.3 La pharmacocinétique de chaque produit

III.1.2.3.1 La pharmacocinétique de l'époétine alfa

Par voie intraveineuse, le pic sérique est atteint en 30 minutes. La demi-vie est comprise entre 4 et 7 heures chez le volontaire sain, et entre 8 et 11 heures chez l'insuffisant rénal, traité par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Le volume apparent de distribution est de 40 à 60 mL par kilo de poids corporel, la clairance est de 4 à 8 mL/kg/mn.

Par voie sous-cutanée, le pic sérique apparaît entre 5 et 18 heures après la première injection. Il atteint 40 à 70 % de celui observé avec la voie intraveineuse. La biodisponibilité moyenne est de 21,5 %. Il n'y a pas d'accumulation du produit. La demi-vie est estimée à 24 heures⁵⁷.

III.1.2.3.2 La pharmacocinétique de l'époétine bêta

La pharmacocinétique de l'époétine bêta a été étudiée chez des volontaires sains, des patients hémodialysés et des patients en dialyse péritonéale ainsi que chez des patients ayant des degrés d'insuffisance rénale différents. Aucune relation n'a été établie entre la pharmacocinétique et le degré d'insuffisance rénale⁵⁷.

Après injection intraveineuse en bolus, la demi-vie est comprise entre 4 et 12 heures. Le volume de distribution égale une ou deux fois celui du plasma. Dans certains cas, la demi-vie se réduit lors d'administrations répétées. En effet, Neumayer a comparé les données pharmacocinétiques après trois mois de traitement avec 80 UI/kg, 3 fois par semaine : la demi-vie initiale de 8,7h a été réduite à 6,8h⁵⁸.

Les données pharmacocinétiques révèlent des différences notables entre l'administration sous-cutanée et l'administration intraveineuse. En effet, l'administration sous-cutanée se caractérise par une résorption et une élimination prolongées conduisant à des concentrations maintenues en plateau (les taux sériques sont maximaux après 12 à 28 heures). La demi-vie d'élimination est de 13 à 28 heures. La biodisponibilité est comprise entre 22 et 49 %. Enfin, l'absorption de l'époétine bêta après administration sous-cutanée dans la cuisse est plus rapide que celle obtenue par une injection dans le haut du bras ou dans l'abdomen⁵⁹.

III.1.2.3.3 La pharmacocinétique de la darbépoutine alfa

Les analyses de pharmacocinétique menées sur les deux modèles animal et humain ont montré que la demi-vie de la darbépoutine alfa est deux à trois fois plus longue que celle de l'époétine alfa et de l'époétine bêta.

Il a été montré, chez des patients en dialyse péritonéale, que la demi-vie de la darbépoutine alfa après une administration unique en intraveineux est de 25,3 heures. Lors d'une administration sous cutanée, elle est de 48,8 heures. La biodisponibilité de cette molécule est de 36,9 % et son volume de distribution est similaire à celui des époétines (il est approximativement équivalent à celui du volume plasmatique)⁶⁰.

Les propriétés pharmacocinétiques de cette molécule ont également été déterminées lors d'administrations chroniques par voies intraveineuse⁶¹ et sous-cutanée⁶². Ces études ont montré que sa demi-vie est trois fois plus longue que celle de l'époétine alfa et de l'époétine bêta lorsqu'elles sont administrées par voie intraveineuse (cf Figure 12). De plus, par cette voie d'administration la pharmacocinétique de la darbépoutine alfa est à la fois dose et temps dépendante. Ceci n'est pas le cas lors de l'administration en sous-cutanée. Enfin, il n'y a pas d'accumulation du produit dans l'organisme.

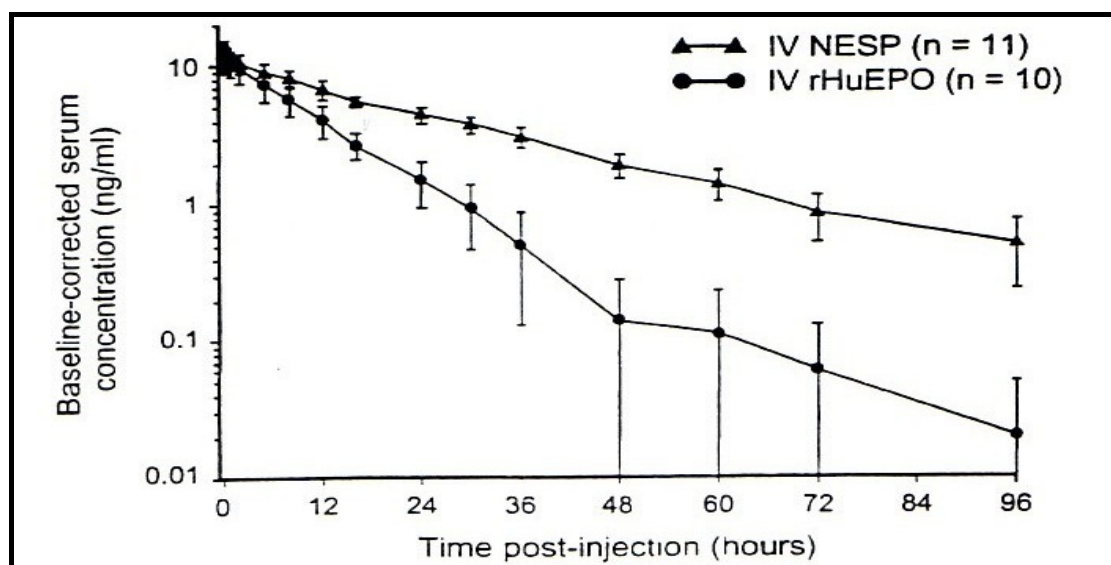


Figure 12 : Comparaison des profils pharmacocinétiques de la darbépoutine alfa et des époétines⁶⁰

III.1.2.3.4 L'influence de la pharmacocinétique sur activité biologique de l'érythropoïétine humaine recombinante

Nous venons de voir que la teneur en acide sialique de la molécule conditionne sa pharmacocinétique, principalement sa demi-vie d'élimination. Nous allons voir à présent que des expériences fondamentales chez la souris ont montré que l'activité biologique in vivo de la molécule dépend de sa demi-vie d'élimination.

Des études pharmacodynamiques comparatives entre la darbépoétine alfa et les époétines alfa et bêta ont été réalisées chez la souris en utilisant différentes fréquences et voies d'administration. Ces études avaient pour but de déterminer si l'augmentation de la demi-vie plasmatique et de l'activité in vivo pouvaient entraîner un bénéfice clinique en permettant de diminuer la fréquence d'administration.

Les premières expériences se sont focalisées sur la comparaison de l'efficacité des trois molécules quand elles sont administrées trois fois par semaine. Elles montrent que l'administration de trois doses de 1,25 µg/kg de darbépoétine alfa par semaine par voie intraveineuse provoque une augmentation de l'hématocrite des souris de 75% en six semaines. Une augmentation comparable de l'hématocrite avec les époétines alfa et bêta, à cette fréquence d'administration, requiert une posologie de 5 µg/kg. Après l'examen de toutes les données de l'étude, on a déterminé que la darbépoétine alfa était 3,6 fois plus efficace que les époétines quand elle est administrée trois fois par semaine et ce quelque soit la voie d'administration (cf Figure 13)⁶.

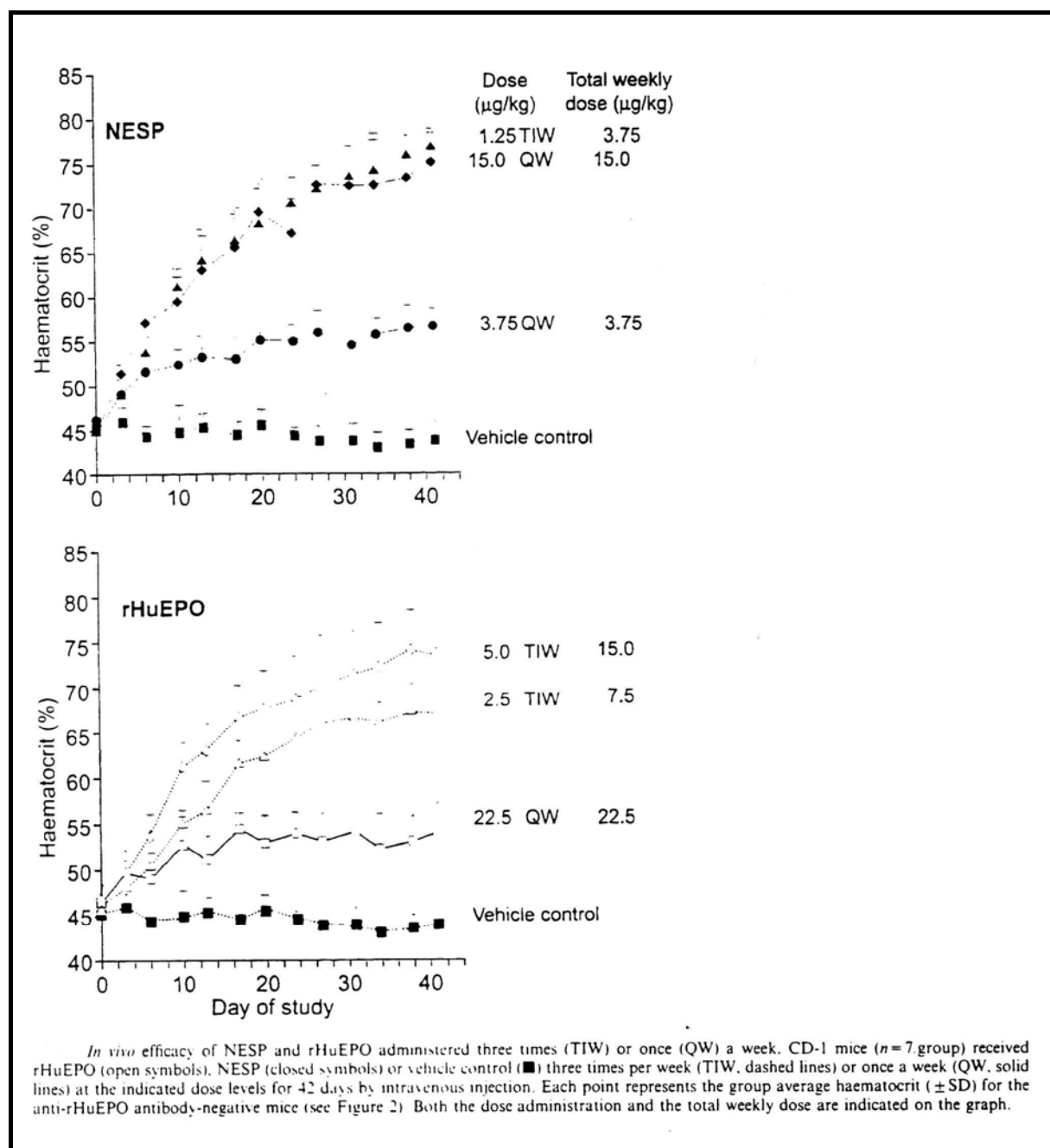


Figure 13 : Comparaison de l'efficacité de la darbépôétine alfa avec celle des épôétines alfa et bêta lors d'une administration trois fois par semaine⁶

De plus, la darbépôétine alfa peut également faire augmenter l'hématocrite des souris quand elle est administrée une fois par semaine. En effet, une dose hebdomadaire de 15 µg/kg de darbépôétine alfa produit une réponse biologique chez les souris équivalente à une dose de 1,25 µg/kg administrée trois fois par semaine (soit 3,75 µg/kg au total). Ceci démontre que pour la darbépôétine alfa, il faut, pour passer de trois à une injection par semaine, administrer une dose égale à 4 fois la dose reçue en une semaine lors du schéma de trois injections par semaine, chez le modèle animal⁶. Il est important de noter que cette différence de dose

n'apparaît pas lors des études réalisées chez l'homme. Cette différence entre les deux modèles est certainement due à la différence de durée de vie des globules rouges chez ces deux espèces⁶³. On a montré qu'une administration par semaine d'époétine alfa ou d'époétine bêta était beaucoup moins efficace qu'une administration par semaine de darbépoétine alfa. En effet, une dose de darbépoétine alfa de 3,75 µg/kg administrée une fois par semaine entraîne une augmentation de l'hématocrite de 12 points alors qu'une dose six fois plus élevée d'époétine alfa ou d'époétine bêta fait augmenter l'hématocrite de seulement 7 points. Une fois que toutes les données de l'étude ont été analysées, il a été établi que la darbépoétine alfa était 13 à 14 fois plus efficace que les époétines quand elles sont administrées une fois par semaine (cf Figure 13)⁶.

Enfin, ces expériences ont montré que la darbépoétine alfa administrée une fois par semaine est aussi efficace que la même dose totale d'époétine alfa ou d'époétine bêta répartie en trois administrations par semaine. Elles démontrent que pour une même dose hebdomadaire, la darbépoétine alfa peut être administrée moins fréquemment que les époétines pour obtenir la même réponse biologique (cf Figure 14).

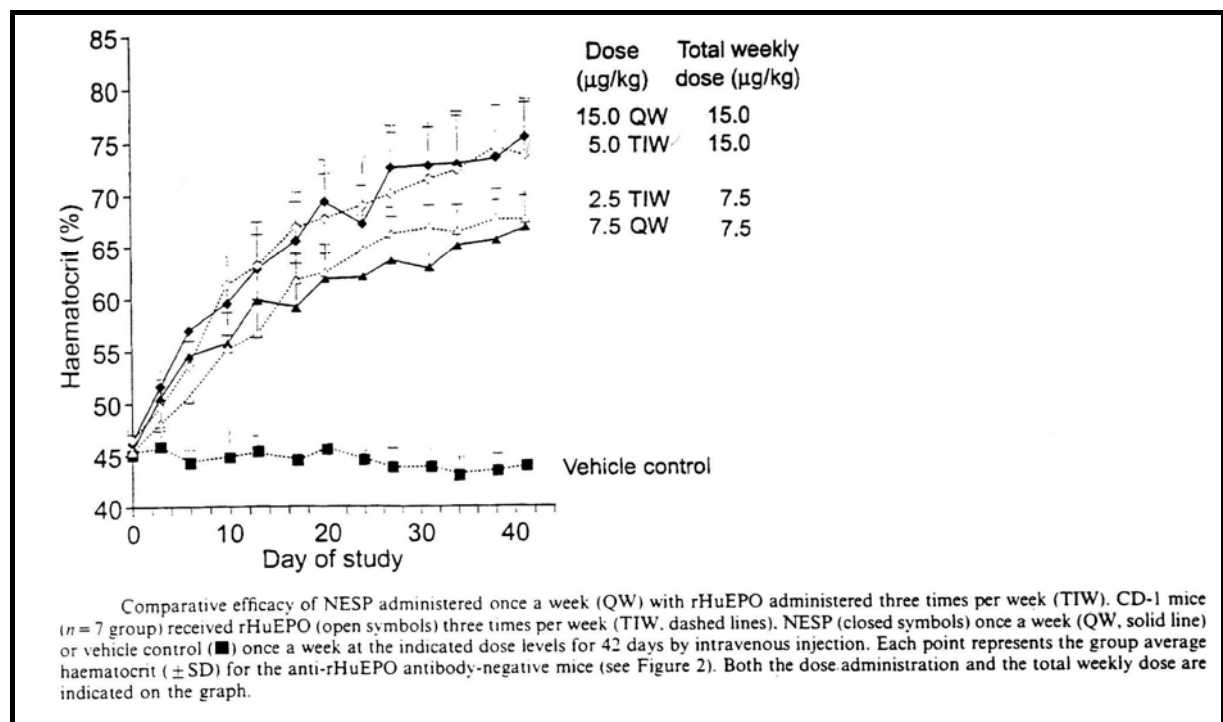


Figure 14 : Comparaison de l'efficacité de la darbépoétine alfa administrée une fois par semaine à celle des époétines administrées trois fois par semaine⁶

Il est également important de noter qu'au cours de l'insuffisance rénale, on a démontré que la réponse érythropoïétique dépendait plus du niveau auquel était maintenue la concentration d'érythropoïétine que du pic de concentration⁶⁴. D'où la nécessité d'un

maintien prolongé des taux sériques efficaces. L'efficacité de l'érythropoïétine recombinante dépend donc de son temps de présence dans le plasma au-delà d'une concentration minimale efficace. La demi-vie d'élimination constitue donc un facteur déterminant de l'efficacité.

Pour conclure, seules les différences de pharmacocinétique entre ces molécules peuvent être avancées pour expliquer leur différence d'efficacité. L'efficacité relative de la darbépoétine alfa et des époétines change en fonction de la fréquence d'administration. Ainsi, quand chacune des molécules est administrée 3 fois par semaine, la darbépoétine alfa est 3,6 fois plus efficace que les époétines et quand elles sont administrées une fois par semaine, la darbépoétine alfa est 13 à 14 fois plus efficace.

Ainsi, les schémas initiaux d'administration de ces produits prévoyaient trois injections par semaine pour l'époétine alfa (450 UI/kg/semaine en trois injections), trois à sept injections par semaine pour l'époétine bêta (450 UI/kg/semaine en trois à sept injections) et une injection par semaine pour la darbépoétine alfa (2,25 µg/kg/semaine en une injection). Nous verrons par la suite que ces schémas posologiques ont montré leur efficacité dans la prise en charge de l'anémie chez le patient cancéreux (cf III.2). Par ailleurs, ces schémas d'administration ont connu des évolutions récentes. De nouveaux schémas d'administration viennent s'ajouter à ceux-ci et ont été validés par des études d'efficacité. Ils seront présentés dans la dernière partie de ce travail (cf IV.2).

III.2 La place de l'érythropoïétine humaine recombinante dans la prise en charge de l'anémie chez l'adulte en onco-médical

Dans les développements suivants, nous allons aborder la question de l'efficacité de l'érythropoïétine humaine recombinante dans la prise en charge de l'anémie chez le patient atteint de tumeur solide. Pour ceci, nous nous appuierons sur des études cliniques dans lesquelles les trois érythropoïétines ont été évaluées à leur posologie adoptée initialement (c'est à dire 450 UI/kg/semaine en trois injections pour l'époétine alfa, 450 UI/kg/semaine en trois à sept injections pour l'époétine bêta et 2,25 µg/kg/semaine en une injection pour la darbépoétine alfa). L'efficacité de schémas posologiques adoptés récemment sera présentée dans la dernière partie.

III.2.1 L'impact de l'érythropoïétine humaine recombinante sur les paramètres hématologiques

III.2.1.1 Le taux de réponse à l'érythropoïétine humaine recombinante

La réponse est le plus souvent définie comme une augmentation de 2 g/dl du taux d'hémoglobine par rapport au point de départ, sans recours à la transfusion ou par une augmentation de l'hématocrite de 6 %.

Pour les patients adultes atteints exclusivement de tumeurs solides, le taux de réponse sous rHuEPO varie de 34,7 % pour Oberhoff *et al*⁶⁵ à 82 % pour Cascinu *et al*⁶⁶. Les études les plus récentes et de grand effectif rapportent un taux de réponse sous rHuEPO de 66% avec une augmentation moyenne du taux d'hémoglobine de 2,3 g/dl à 28 semaines^{67,68}.

De manière globale, l'ensemble des études tend à montrer que le taux de réponse se situe dans une fourchette allant de 50 à 70 %. Bien qu'il n'y ait pas de différence significative, le taux de réponse semble se situer vers le haut de cette fourchette pour les patients soumis à une chimiothérapie comportant des sels de platine, vers le milieu lorsque la chimiothérapie est sans platine, vers le bas chez les patients présentant une anémie liée au cancer lui-même, sans facteur thérapeutique associé. Aucune étude ne permet cependant d'affirmer que la rHuEPO est plus efficace pour un type de chimiothérapie en particulier. L'augmentation médiane du taux d'hémoglobine pour les patients recevant de l'érythropoïétine est de 2 g/dl, répondeurs et non répondeurs confondus. Il est donc plus important que cela pour les répondeurs. Il faut également noter que ces études prévoyaient un doublement de la dose d'érythropoïétine à quatre semaines en l'absence de réponse satisfaisante. Le pourcentage de patients rendus répondeurs après majoration posologique va de 36⁶⁹ à 44 %⁷⁰.

III.2.1.2 Le temps nécessaire pour obtenir une réponse

Chez les répondeurs, les modifications hématologiques commencent à se voir après deux semaines. Le temps médian d'obtention de la réponse est de quarante à cinquante jours. Certaines réponses sont très progressives et ne sont effectives qu'à 90 jours⁷¹.

III.2.1.3 La réduction du nombre de transfusions et de patients transfusés

Deux méta-analyses se sont intéressées au risque transfusionnel avec ou sans érythropoïétine humaine recombinante : Quirt *et al*⁷² et Seindenfeld *et al*⁷³.

La méta-analyse de Quirt *et al*⁷² comprend huit essais réalisés chez des patients (adultes et enfants) atteints de tumeurs non hématologiques. Une réduction statistiquement significative du risque de transfusion a été observée sous érythropoïétine humaine recombinante. En effet, la proportion de patients transfusés a été diminuée de 36% (risque relatif = 0,64, IC_{95%}[0,53-0,78]).

La méta-analyse de Seindenfeld *et al*⁷³ comprend douze essais réalisés chez des patients (adultes ou enfants) anémiques (anémie liée au traitement anticancéreux) ou non anémiques. Cette méta-analyse montre que le risque relatif pour un patient sous érythropoïétine d'être transfusé est 0,38 (IC_{95%}[0,28-0,51]).

Les résultats de ces deux méta-analyses sont convergents et indiquent que l'érythropoïétine humaine recombinante réduit significativement le nombre de patients transfusés. Le nombre de transfusions réellement évitées dépend évidemment de l'importance de l'anémie et de son risque d'accroissement au long de l'étude dans la population considérée. On peut cependant estimer que mettre cinq patients sous érythropoïétine permet à l'un d'entre eux d'éviter toute transfusion qui aurait été autrement inévitable.

III.2.2 *Les facteurs prédictifs de la réponse*

Les facteurs prédictifs de la réponse du patient à l'érythropoïétine ne sont pas parfaitement connus aujourd'hui. Pourtant, leur connaissance permettrait d'éviter de poursuivre l'administration de ce produit, voire d'en doubler les doses, aux patients qui ne vont pas répondre. En effet, on estime que un tiers des patients sont des non-répondants.

On distingue les facteurs prédictifs de réponse ou de non réponse à l'érythropoïétine (disponibles avant l'initiation du traitement) et les facteurs indicateurs précoces de réponse ou de non réponse (disponibles après deux semaines de traitement).

Le facteur prédictif principal de la non-réponse est un taux sérique préthérapeutique élevé d'érythropoïétine, c'est-à-dire un taux supérieur à 200 mU/ml^{71,74,75}. Un taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm³ témoigne d'une insuffisance de production médullaire et est également considéré comme un facteur prédictif de non-réponse⁷⁶.

Il existe plusieurs facteurs précoces de non-réponse :

- un taux élevé d'érythropoïétine à deux semaines (supérieur à 100 mU/ml)^{18,74},
- l'absence d'élévation de l'hémoglobine à deux semaines (augmentation inférieure à 0,5 g/dl)^{18,74,76},
- l'absence de crise réticulocytaire à deux semaines (taux de réticulocytes inférieur à 40 000/microlitre)^{18,74},
- l'absence d'élévation du nombre de récepteurs solubles sériques de la transferrine à deux semaines⁷⁴,
- un taux de ferritine sérique à deux semaines supérieur à 400 ng/ml à 88 %^{18,74},
- l'absence d'élévation de la transferrine sérique à deux semaines^{74,76}.

Ces facteurs prédictifs et facteurs précoces peuvent être combinés entre eux pour en accroître la spécificité et la sensibilité. La combinaison la plus simple et la plus spécifique est décrite par Ludwig⁷¹ : un taux d'érythropoïétine préthérapeutique supérieur à 100 mU/ml et une absence d'élévation de l'hémoglobine à deux semaines prédit une non-réponse à 93 %. Inversement, si le taux d'érythropoïétine est inférieur à 100 mU/ml et que le taux d'hémoglobine augmente de plus de 0,5 g/dl, la probabilité de réponse est de 95 %⁴⁰. La présence d'un seul de ces deux items donne une probabilité de réponse de 80 %.

D'après les dernières recommandations de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC), concernant l'utilisation des protéines érythropoïétiques au cours de l'anémie des affections malignes, il n'existerait pas de facteurs prédictifs de la réponse aux protéines érythropoïétiques applicables à la pratique quotidienne. Un taux faible d'érythropoïétine sérique (notamment au cours des affections hématologiques malignes) serait le seul facteur prédictif avéré qui ait une certaine importance et sa valeur doit être interprétée en fonction du degré de l'anémie au moment du dosage⁷⁷.

III.2.3 L'impact de l'érythropoïétine humaine recombinante sur la qualité de vie

Comme nous l'avons vu précédemment, ce n'est que récemment qu'il a été montré que l'anémie avait un impact négatif sur la qualité de vie des patients. C'est pourquoi,

l'appréciation de la qualité de vie des patients est devenue une spécialité à part entière et des instruments nécessaires à l'évaluation de la qualité de vie ont été développés. Il s'agit des questionnaires FAQ Fatigue Assessment Questionnaire, Hospital Anxiety and Depression Scale, l'index de Karnofsky, le questionnaire Fact-An orienté vers les conséquences de l'anémie, le CLAS Cancer Linear Analog Scale, le LASA Linear Analog Scale Assessment.

Tout d'abord, on sait que la transfusion elle-même améliore certains domaines de la qualité de vie des patients en soins palliatifs. Cependant, ce bénéfice est de courte durée^{78,79}.

Des études randomisées de phase III ont confirmé les données de publications antérieures en montrant que les patients sous érythropoïétine présentent une meilleure qualité de vie par rapport aux patients sans érythropoïétine^{67,80,81,82}. Cette amélioration est directement proportionnelle à l'évolution des critères hématologiques. Ceci a également été confirmé par trois études regroupant plus de 7000 patients^{69,70,83}. Elles montrent en particulier que l'amélioration de la qualité de vie la plus grande est obtenue lorsque les patients passent de 11 à 12 g/dl d'hémoglobine⁸⁴.

Ainsi, le bénéfice de l'érythropoïétine ne se limite pas à restreindre la proportion de patients transfusés, il se traduit également par un mieux-être qui est indépendant de l'évolution tumorale des patients⁷⁰. Ainsi, les recommandations de l'EORTC indiquent que les deux objectifs majeurs du traitement par une érythropoïétine doivent être l'amélioration de la qualité de vie et la prévention des transfusions⁷⁷.

III.2.4 L'impact de l'érythropoïétine humaine recombinante sur l'efficacité de la chimiothérapie

En terme d'impact sur l'efficacité de la chimiothérapie, une étude randomisée érythropoïétine contre placebo chez 375 patients anémiques traités par chimiothérapie a montré une tendance non significative en faveur du bras EPO en terme de survie globale. Toutefois, l'étude n'avait pas été construite pour étudier ce paramètre⁶⁷.

Une autre étude, menée sur des patients atteints de tumeurs du poumon, signale des différences non significatives en survie médiane (46 semaines dans le bras EPO versus 34 semaines dans le bras placebo) et en survie sans progression (22 semaines dans le bras EPO versus 20 semaines dans le bras placebo)⁶⁸.

Dans ce domaine, des études prospectives sont en cours pour préciser cet impact possible, qui pour l'instant ne peut être retenu comme une donnée fiable. Ceci est confirmé par les recommandations de l'EORTC qui préconisent de ne pas utiliser les protéines érythropoïétiques dans le but d'améliorer la réponse au traitement car il n'existe pas à ce jour de preuve pour l'étayer⁷⁷.

Sur un plan plus expérimental, le cisplatine s'est avéré plus efficace en combinaison avec l'EPO que seul sur des tumeurs ovariennes greffées sur des souris immunodéficientes⁸⁵.

III.3 La place de l'érythropoïétine humaine recombinante dans la prévention de l'anémie chez l'adulte et ses effets sur la survie

Plusieurs études ont été initiées pour évaluer l'efficacité d'une initiation précoce du traitement par érythropoïétine afin de maintenir le taux d'hémoglobine, de réduire les transfusions et de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie des patients cancéreux n'étant pas encore anémiques.

Une étude randomisée portant sur 108 patients cachectiques atteints de tumeurs solides, traités uniquement par anti-inflammatoires, a évalué le bénéfice à administrer de la rHuEPO pour maintenir un taux normal d'hémoglobine. Cinquante-huit patients ont été randomisés dans le bras contrôle et cinquante dans le bras rHuEPO. La rHuEPO a été administrée en 3 injections sous-cutanées. Une différence significative entre le bras rHuEPO et le bras contrôle a été observée. Dans le bras contrôle, le taux d'hémoglobine chute en dessous de 12 g/dL dès le 2^{ème} mois de l'étude, jusqu'à atteindre 10,8 g/dL en moyenne entre le 10^{ème} et le 30^{ème} mois. Les patients sous rHuEPO restent au-dessus de 12 g/dl durant toute la période de suivi, jusqu'à atteindre 13,0 g/dL en moyenne entre le 10^{ème} et le 30^{ème} mois. Il a également été apporté un bénéfice significatif à administrer de la rHuEPO en termes d'amélioration des fonctions physiques et métaboliques. Cependant, aucune différence en termes de survie n'a été mise en évidence chez ces patients cachectiques⁸⁶.

L'étude de Delmastro *et al*³⁷ avait pour objet de donner de la rHuEPO, à titre prophylactique, à des patientes recevant une chimiothérapie adjuvante accélérée pour un cancer du sein (situation où l'anémie est peu fréquente). Soixante-deux patientes ont été randomisées entre un bras contrôle et un bras rHuEPO. Les patientes sous rHuEPO ont

commencé leurs injections au début du premier cycle de chimiothérapie et les ont poursuivies jusqu'à deux semaines après le dernier cycle (3 injections de 150 IU/kg par semaine). Les résultats montrent une diminution significativement plus importante du taux moyen d'hémoglobine dans le bras contrôle que dans le bras rHuEPO sur l'ensemble des cycles de chimiothérapie. 52 % des patientes du bras contrôle ont vu leur taux d'hémoglobine chuter en dessous de 10 g/dL contre 0 % dans le bras rHuEPO ($p=0,0001$). Deux patientes du bras contrôle ont eu recours à la transfusion contre aucune dans le bras rHuEPO ; cependant, aucun calcul statistique n'a été effectué sur ce critère.

L'étude de Kunikane *et al*⁸⁷ a évalué l'administration rHuEPO en prévention de l'anémie chez des patients atteints de tumeurs du poumon non à petites cellules traités par chimiothérapie à base de sels de platine. Soixante-douze patients ont été inclus et répartis par randomisation en trois groupes (1^{er} groupe : rHuEPO 100 IU/kg, 2^{ème} groupe : rHuEPO 200 IU/kg, 3^{ème} groupe : placebo). L'administration de la rHuEPO ou du placebo a débuté deux semaines après le début de la chimiothérapie à raison de trois injections par semaine pendant six semaines. Le taux d'hémoglobine des patients sous placebo a chuté alors que celui des patients sous rHuEPO a augmenté entre le début et la fin de la chimiothérapie. Aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux bras rHuEPO. Trois patients sous rHuEPO ont eu recours à la transfusion mais aucun calcul statistique n'a été effectué sur ce critère. Ces résultats doivent être considérés avec prudence car le nombre de patients par bras est faible.

L'étude de Thatcher *et al*⁸⁸ a évalué l'impact de l'époétine alfa pour prévenir l'anémie et diminuer le nombre de transfusions chez des patients traités par chimiothérapie essentiellement à base de sels de platine pour un cancer du poumon à petites cellules. Cent trente patients ont été randomisés en trois bras : 150 IU/kg d'époétine alfa trois fois par semaine (1^{er} bras), 300 IU/kg d'époétine alfa trois fois par semaine (2^{ème} bras) et groupe contrôle (3^{ème} bras). Le traitement par l'époétine alfa a été initié un jour après le début de chaque cycle de chimiothérapie et interrompu trois jours avant le début du cycle suivant. 70 % des patients du bras contrôle ont vu leur taux d'hémoglobine chuter en dessous de 10 g/dl contre 48 % dans le bras époétine alfa 150 IU/kg ($p<0,05$) et 39 % dans le bras époétine alfa 300 IU/kg ($p=0,005$). De plus, 59 % des patients du bras contrôle ont été transfusés contre 45 % des patients du bras époétine alfa 150 IU/kg ($p<0,05$) et 20 % dans le bras époétine alfa 300 IU/kg ($p<0,005$). Cette différence observée entre les deux bras époétine alfa est significative ($p<0,005$). Le nombre de poches transfusées sur la totalité des cycles de

chimiothérapie est aussi significativement plus faible dans le bras époétine alfa. Cette étude rapporte également des résultats sur la qualité de vie : seule la mesure finale de qualité de vie globale du bras époétine alfa 150 IU/kg semble supérieure à la mesure initiale ($p < 0,05$). Aucune différence entre les trois groupes n'a été détectée sur la qualité de vie.

Les données d'une étude randomisée démontrent qu'une intervention précoce avec l'époétine alfa permet d'augmenter le taux d'hémoglobine ainsi que le taux de réponse à l'érythropoïétine, de diminuer le nombre de transfusions et de maintenir la qualité de vie comparativement à une intervention plus tardive (c'est-à-dire pour un taux d'hémoglobine à 10,5 g/dl). Cependant, aucune étude n'a pu à ce jour évaluer l'impact de l'époétine alfa sur la survie⁸⁹.

En contraste avec ces résultats positifs, la publication de deux études récentes ayant mises en évidence une mortalité supérieure chez les patients cancéreux traités précocement par l'érythropoïétine a apporté un sérieux doute sur la tolérance de ces produits. Il s'agit de l'étude Breast Cancer Erythropoietin Survival Trial (BEST) et de l'étude Henke *et al*⁹⁰.

L'étude BEST a été publiée pour la première fois en 2003 sous la forme d'un rapport préliminaire⁹¹, puis elle a fait l'objet d'une publication plus détaillée en 2005⁹². Cette étude a inclus 939 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, patientes issues de vingt pays. Son but était d'évaluer l'effet sur la survie et la qualité de vie du maintien du taux d'hémoglobine entre 12 et 14 g/dl de l'administration d'époétine alfa chez des femmes ayant un cancer du sein métastatique et recevant une chimiothérapie de première ligne. Contrairement à la plupart des autres études sur l'utilisation de l'érythropoïétine chez les patients cancéreux, celle-ci avait pour critère principal l'étude de la survie. Dans cette étude, les patientes pour lesquelles le taux d'hémoglobine était inférieur à 13 g/dl étaient traitées soit par l'époétine alfa soit par un placebo pendant douze mois avec un taux d'hémoglobine cible compris entre 12 et 14 g/dl. Il s'agissait donc d'administrer l'époétine alfa en préventif. La survie devait être évaluée à douze mois de traitement. Cette étude a été précocement interrompue par un comité de surveillance des données de tolérance à cause d'une plus faible survie dans le bras recevant de l'érythropoïétine par rapport au bras placebo. Du fait du nombre limité de données collectées de façon prospective dans cette étude, une revue rétrospective et indépendante a été menée pour essayer d'éclaircir ces résultats. Celle-ci a

confirmé que le taux de survie était inférieur dans le bras traité pas l'époétine alfa pour des raisons peu claires⁹³.

On pense que la plupart des morts excédentaires dans cette étude résulterait d'une progression précoce de la maladie. Presque tous les décès excédentaires dans le bras recevant de l'érythropoïétine ont eu lieu dans les quatre premiers mois de l'essai. Ainsi, la plupart des décès excédentaires ont eu lieu à un moment où il est difficile d'imaginer comment l'érythropoïétine pouvait être un facteur déterminant de ces événements. Jusqu'ici la revue indépendante des données n'a révélé aucune cause tangible pour ces événements⁹³.

L'étude Henke *et al*⁹⁰ a inclus 351 patients anémiques ayant un cancer de la tête ou du cou traité par radiothérapie et recevant soit l'époétine bêta (300 UI/kg trois fois par semaine) soit un placebo. Le critère d'évaluation principal a été un critère combiné : aggravation locorégionale ou décès. Sur ce critère, l'évolution a été plus souvent défavorable sous époétine bêta (64,4 % versus 53,8 %). Le risque relatif est 1,62. Les différences sont aussi statistiquement significatives, en défaveur de l'époétine bêta pour chacune des composantes de ce critère combiné. Le risque relatif est de 1,39 pour la mortalité et de 1,69 pour l'aggravation locorégionale.

D'un point de vue mécanistique, comment l'érythropoïétine pourrait affecter la survie des patients cancéreux ? Les résultats cliniques représenteraient un équilibre complexe entre les effets en aval de l'érythropoïétine sur l'anémie, les effets indésirables spécifiques attribuables à la substance (comme les troubles thromboemboliques) et les effets directs de l'érythropoïétine sur les cellules cancéreuses. Des données *in vitro* soutiennent plusieurs possibilités. L'oxygénation tumorale peut être augmentée avec la correction de l'anémie ; ceci augmenterait l'efficacité de la chimiothérapie qui dépend du taux d'oxygénation du microenvironnement tumoral ou arrêterait l'angiogénèse, qui favorise la croissance tumorale et les métastases. Au contraire, diverses lignées de cellules cancéreuses possèdent des récepteurs à l'érythropoïétine. Celle-ci a des effets sur des signaux intracellulaires qui pourraient être importants dans l'altération des capacités biologiques des cellules tumorales comme l'inhibition de l'apoptose. Un rôle immunomodulateur de l'érythropoïétine a également été proposé, basé sur les recherches effectuées chez la souris.

Parce que certains des effets de l'érythropoïétine augmenteraient la croissance tumorale et d'autres l'inhiberaient, l'intégralité des ses effets chez les patients cancéreux ne pourra être élucidée que par des essais cliniques appropriés⁹³.

Dans l'évaluation des risques et des bénéfices des érythropoïétines, il semblerait important de considérer que l'époétine alfa, l'époétine bêta et la darbépoétine alfa ne sont pas des molécules identiques. Elles ont une pharmacocinétique, des profils de réponse et de toxicité uniques. Des effets distincts sur la survie seraient attendus. La dose et le rythme d'administration de l'érythropoïétine pourraient aussi avoir de l'importance, ainsi que le taux d'hémoglobine à atteindre et l'importance de l'augmentation de ce taux. En effet, la majorité des patients inclus dans l'étude BEST ont terminé l'étude avec un taux d'hémoglobine supérieur à celui préconisé dans les recommandations. On peut également penser que l'effet de l'érythropoïétine soit lié à certains types de tumeur : certaines seraient plus sensibles au taux d'oxygénation que d'autres ou seraient plus souvent traitées par une chimiothérapie dont le mécanisme d'action est oxygène-dépendant ou auraient des signaux intracellulaires activés par l'érythropoïétine⁹³.

En août 2004, aux Etats-Unis, la Food and Drugs Administration (FDA) a adressé une lettre aux oncologues, hématologues et autres professionnels de santé sur la tolérance de l'époétine alfa. Les nouvelles recommandations de prescription qui y étaient associées recommandent que le taux d'hémoglobine cible chez les patients cancéreux doit être déterminé pour chaque patient de façon individuelle, que ce taux d'hémoglobine cible ne doit pas dépasser 12 g/dl, que les doses d'époétine alfa soient suspendues si le taux d'hémoglobine dépasse les 13 g/dl et que les doses d'époétine alfa soient suspendues ou modifiées en cas d'augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 1 g/dl en deux semaines. Des recommandations similaires ont été données pour la darbépoétine alfa en décembre 2004 par précaution. Ces recommandations devraient être appliquées à l'ensemble de ces molécules⁹³.

L'EORTC ne recommande pas l'utilisation prophylactique des érythropoïétines pour prévenir l'anémie chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie et/ou une radiothérapie et dont les taux d'hémoglobine sont normaux en début de traitement⁷⁷.

Il est à noter que jusqu'au 13 juillet 2005, l'indication de l'époétine bêta dans les tumeurs solides incluait la prévention de l'anémie des adultes atteints de tumeurs solides. Ceci a été modifié le 13 juillet 2005 et l'indication actuelle de cette érythropoïétine dans les tumeurs solides est « le traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs solides et traités par chimiothérapie »⁹⁴. De plus, une mise en garde a été rajoutée au Résumé des Caractéristiques du Produit des trois érythropoïétines concernant l'éventuel effet de ces produits sur la progression tumorale, courant 2005^{94,95,96}.

Idéalement, une étude adéquate au sein d'un groupe bien équilibré de patients atteints de cancer, avec comme objectif primaire l'étude de la survie, serait la démarche pour connaître l'influence des érythropoïétines sur la survie. Du fait des effets biologiques distincts de ces différentes molécules, plus d'un essai avec différents taux d'hémoglobine cibles et les différentes érythropoïétines devront être menés.

PARTIE IV UTILISATION DE L'ÉRYTHROPOÏÉTINE HUMAINE **RECOMBINANTE EN ONCOLOGIE : MODALITÉS** **PRATIQUES**

Cette partie a pour but de présenter l'utilisation des érythropoïétines humaines recombinantes en oncologie dans la pratique courante ainsi que les évolutions récentes concernant ces produits notamment en terme de schéma posologique.

I Les recommandations pour la pratique clinique : une aide apportée aux cliniciens

Les cliniciens sont aujourd'hui confrontés à un éventail de plus en plus large de protéines érythropoïétiques et à une profusion de données relatives au schéma posologique approprié, aux indications approuvées et à la sécurité d'emploi. De plus, le coût de ces traitements est significatif et les patients n'y répondent pas tous. Il est donc essentiel pour les cliniciens de disposer de recommandations pour leur utilisation. En raison de l'évolution rapide de la prise en charge de l'anémie au cours des affections malignes et à mesure que de nouveaux médicaments obtiennent l'autorisation de mise sur le marché, les recommandations thérapeutiques doivent être révisées et régulièrement mises à jour.

Des propositions de recommandations cliniques pour le traitement de l'anémie liée au cancer ont été publiées pour la première fois en 1998 par un groupe américain. Les dernières recommandations en date sont celles élaborées conjointement par la société américaine d'hématologie (American Society of Hematology, ASH) et la société américaine d'oncologie clinique (American Society of Clinical Oncology, ASCO), publiées en 2005⁹⁷ (il s'agit d'une mise à jour des recommandations émises conjointement par ces deux sociétés en 2002) et celles élaborées par l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC), publiées en 2004⁷⁷.

Au niveau français, la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)⁹⁸ a également publié des recommandations pour l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie dont la dernière mise à jour est datée de novembre 2003. Ces recommandations n'ayant pas été actualisées depuis la publication des deux études sur l'éventuel effet de l'érythropoïétine recombinante sur la progression tumorale, les recommandations de l'ASCO-ASH et celles de l'EORTC sont donc à prendre en compte de façon préférentielle.

Il sera fait fréquemment référence à ces recommandations dans les développements suivants.

II Présentation des produits disponibles

II.1 Les formes et les présentations des érythropoïétines recombinantes commercialisées

L'époétine alfa, l'époétine bêta et la darbépoétine alfa sont chacune commercialisées sous un nom de marque et par trois laboratoires pharmaceutiques différents.

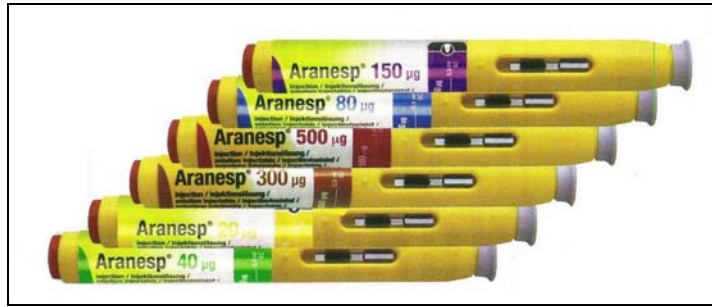
L'époétine alfa est commercialisée sous le nom de marque Eprex[®]. Le titulaire de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est le laboratoire pharmaceutique JANSSEN CILAG SA. Le laboratoire pharmaceutique ROCHE commercialise l'époétine bêta sous le nom de marque NeoRecormon[®]. Enfin, la darbépoétine alfa est commercialisée sous le nom de marque Aranesp[®] par le laboratoire pharmaceutique AMGEN EUROPE BV. Ces trois produits ont été enregistrés selon une procédure européenne.

La première des érythropoïétines recombinantes à être arrivée sur le marché en France est Eprex[®], en 1988, puis NeoRecormon[®] et Aranesp[®] ont suivi respectivement en 1990 et 2001.

Aranesp[®] est aujourd'hui disponible en officine sous forme de :

- solution injectable en seringue préremplie à 10 µg, 15 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 80 µg, 100 µg, 150 µg, 300 µg et 500 µg (en boîte de une seringue) ;
- solution injectable en stylo prérempli Sureclick à 20 µg, 40 µg, 60 µg, 80 µg, 100 µg et 150 µg (en boîte de un stylo)^{99,100}.

La commercialisation de la forme stylo prérempli Sureclick est récente, elle a été effectuée début janvier 2006. Les dosages 300 µg et 500 µg de cette forme seront prochainement commercialisés.



Eprex[®] est disponible en officine sous forme de :

- solution injectable en seringue préremplie à 1 000 UI, 2 000 UI, 3 000 UI, 4 000 UI, 5 000 UI, 6 000 UI, 8 000 UI et 10 000 UI (en boîte de six seringues) ;
- solution injectable en flacon à 1 000 UI, 2 000 UI, 4 000 UI, 10 000 UI (en boîte de six flacons) ;
- solution injectable en flacon à 40 000 UI (en boîte de un flacon)^{99,100}.



NeoRecormon[®] est disponible en ville sous forme de :

- solution injectable en seringue préremplie à 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI, 3 000 UI, 4 000 UI, 5 000 UI, 6 000 UI, 10 000 UI, 20 000 UI (en boîte de six seringues) ;
- solution injectable en seringue préremplie à 30 000 UI (en boîte de quatre seringues) ;
- poudre et solvant en cartouche bicompartimentée pour une injection sous-cutanée à l'aide du stylo RecoPen à 10 000 UI, 20 000 UI et 60 000 UI (en boîte de une cartouche)^{99,100}.



A l'hôpital, d'autres présentations du NeoRecormon[®] sont disponibles :

- poudre pour solution injectable (boîte de 10 flacons de poudre + 10 ampoules de solvant), dosée à 500 UI,
- poudres pour solution injectable en flacon multidose (boîte de un flacon + une ampoule de solvant avec conservateur + un dispositif de reconstitution et de prélèvement + une aiguille + une seringue), dosées à 50 000 UI ou 100 000 UI.

Les deux présentations Aranesp[®] Sureclick et NeoRecormon[®] en cartouche pour RecoPen permettent aux patients autonomes d'effectuer eux-même leurs injections.

Dans chacune des trois gammes, l'écart est faible entre les présentations les moins dosées (une présentation toutes les 1 000 UI pour les époétines alfa et bêta, et tous les 10 µg pour la darbépoétine alfa) et il est grand entre les présentations les plus dosées (une présentation toutes les 10 000 UI pour l'époétine bêta, pas de présentation intermédiaire entre celles à 10 000 UI et 40 000 UI pour l'époétine alfa et une présentation tous les 150 µg pour la darbépoétine alfa).

En pratique, seules certaines présentations dans chacune des gammes sont adaptées à l'usage en cancérologie. En effet, pour Eprex[®], les présentations couramment utilisées en oncologie sont la solution injectable en seringue préremplie à 10 000 UI et en flacon à 10 000 et 40 000 UI. Pour NeoRecormon[®], les présentations les plus utilisées en oncologie sont la solution injectable en seringue préremplie à 10 000 UI, 20 000 UI et 30 000 UI et les cartouches du stylo RecoPen à 10 000 UI, 20 000 UI et 60 000 UI. Enfin, pour Aranesp[®], les formes les plus utilisées en oncologie sont la solution injectable en seringue préremplie à 150 µg, 300 µg et 500 µg ainsi que la solution injectable en stylo prérempli à 150 µg.

II.2 Les conditions de conservation de ces spécialités

Ces produits doivent être conservés entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur) et dans leur conditionnement extérieur, à l'abri de la lumière. Ils ne doivent pas être congelés^{94,95,96}.

Pour l'usage ambulatoire, les deux formes d'Aranesp[®] peuvent être sorties de leurs conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de sept jours à température ambiante (ne dépassant pas 25°C)⁹⁶.

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut conserver NeoRecormon[®] en dehors du réfrigérateur et à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) durant une période unique pouvant aller :

- jusqu'à trois jours pour la seringue préremplie ;
- jusqu'à cinq jours pour la cartouche avant insertion dans le RecoPen ; après insertion de la cartouche dans le RecoPen, la chaîne du froid ne peut être interrompue que lors de l'administration du produit ;
- jusqu'à cinq jours pour le flacon multidose (à condition que la solution ne soit pas reconstituée) ; après reconstitution, le temps passé hors du réfrigérateur doit être limité au temps nécessaire pour la préparation des injections.

Le patient peut conserver la solution de NeoRecormon[®] reconstituée au réfrigérateur durant une période pouvant aller jusqu'à un mois pour la cartouche et le flacon multidose⁹⁴.

III Les indications thérapeutiques d'Eprex[®], du NeoRecormon[®] et d'Aranesp[®] en oncologie

L'indication thérapeutique d'Eprex[®] en oncologie est le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie préexistante au début de la chimiothérapie)⁹⁵.

Le NeoRecormon[®] possède deux indications en oncologie⁹⁴ :

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

L'indication d'Aranesp[®] en oncologie est le traitement de l'anémie symptomatique chez les patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie⁹⁶.

Par la suite, seule l'utilisation de ces produits chez les patients atteints de tumeur solide et traités par chimiothérapie sera développée.

IV L'initiation du traitement, la posologie et la fin du traitement

IV.1 L'initiation du traitement

L'initiation du traitement de l'anémie chez le patient cancéreux par l'érythropoïétine recombinante dépend de son taux d'hémoglobine. Trouver un consensus sur ce taux initial suscite de nombreuses réflexions.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit des trois spécialités stipule que le traitement doit être instauré lorsque le taux d'hémoglobine du patient est inférieur à 11 g/dl^{94,95,96}.

Les recommandations de l'ASH et de l'ASCO⁹⁷ préconisent de commencer le traitement par l'érythropoïétine recombinante chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dl. Lorsque le taux d'hémoglobine est compris entre 10 et 12 g/dl, la décision d'utiliser immédiatement l'érythropoïétine humaine recombinante ou d'attendre que le taux d'hémoglobine descende sous les 10 g/dl pour le faire doit être déterminée selon les circonstances cliniques (état du patient).

Les recommandations de l'EORTC⁷⁷ rapportent que de nombreuses études cliniques, portant sur l'administration de l'érythropoïétine chez les patients cancéreux, ont comme critère d'inclusion un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10,5 g/dl. Cependant, aucune étude n'a encore comparé l'effet de différents taux d'hémoglobine à l'entrée de l'étude sur la réponse au traitement.

Les recommandations de la FNCLCC⁹⁸ envisagent davantage de situations cliniques. En effet, elles préconisent une compensation par la transfusion lorsque le taux d'hémoglobine est situé entre 8 et 10 g/dl et qu'il est nécessaire de corriger l'anémie rapidement (en moins de trois semaines). Un traitement par érythropoïétine sera ensuite instauré si un traitement carcinologique est programmé. Si l'anémie ne doit pas être corrigée rapidement et si un traitement par chimiothérapie est en cours ou programmé, l'érythropoïétine peut être instaurée. Si le taux d'hémoglobine est compris entre 8 et 10 g/dl, si l'anémie ne doit pas être

corrigée rapidement et qu'aucun traitement carcinologique n'est programmé, l'érythropoïétine ne doit pas être instaurée. Si le taux d'hémoglobine est compris entre 10 et 12 g/dl, l'érythropoïétine ne peut être administrée qu'en cas de chimiothérapie concomitante à une radiothérapie, de chimiothérapie très anémiant, d'une chute importante du taux d'hémoglobine dès le premier cycle de chimiothérapie ou d'une anémie symptomatique.

Comme nous venons de le voir, l'instauration du traitement par l'érythropoïétine recombinante dépend bien entendu du taux d'hémoglobine du patient mais aussi de la façon dont le patient tolère cette anémie et donc de la rapidité avec laquelle cette anémie doit être prise en charge ainsi que de la programmation éventuelle de traitements anticancéreux. C'est pourquoi il n'est pas simple de déterminer un taux d'hémoglobine à partir duquel on doit commencer à traiter le patient par érythropoïétine. Toutefois, on peut retenir comme ordre de grandeur un taux d'hémoglobine voisin de 10–11 g/dl. Il est à noter que les différentes recommandations pour la pratique clinique sont plus sévères sur ce taux que les AMM des trois produits concernés.

IV.2 La posologie et la fin du traitement

Dans les lignes qui suivent nous allons voir que bien que les AMM des trois spécialités indiquent une posologie en fonction du poids, la pratique actuelle des cliniciens tend d'avantage à une prescription en doses fixes. D'autre part, nous verrons qu'une autre tendance actuelle en matière de posologie est l'espacement des prises avec une augmentation des doses à chaque prise.

IV.2.1 Les données réglementaires concernant la posologie

La dose initiale prévue par l'AMM est de 450 UI/kg par semaine pour Eprex[®] et NeoRecormon[®], administrée en trois injections par semaine pour Eprex[®] et fractionnée en 3 à 7 injections pour NeoRecormon[®]. Pour Aranesp[®], la dose initiale est de 2,25 µg/kg administrée une fois par semaine. Ces posologies sont celles pour lesquelles l'efficacité de ces produits dans le traitement de l'anémie des patients atteints de tumeurs solides a initialement été démontrée (cf Partie III). De nouveaux schémas posologiques ont été adoptés pour ces trois produits dans la prise en charge de l'anémie chez les patients atteints de tumeurs solides.

En effet, Eprex[®] et NeoRecormon[®] peuvent également être administrés à la dose initiale de 450 UI/kg une fois par semaine et Aranesp[®] à la dose initiale est de 6,75 µg/kg une fois toutes les trois semaines^{94,95,96}.

Les AMM prévoient de doubler la dose administrée au bout de quatre semaines si le malade ne présente pas de réponse satisfaisante au traitement, c'est-à-dire une augmentation du taux d'hémoglobine inférieure à 1 g/dl et une augmentation des réticulocytes inférieure à 40 000/µl par rapport aux valeurs initiales. La dose passe alors à 300 UI/kg trois fois par semaine pour Eprex[®], 900 UI/kg par semaine pour NeoRecormon[®] et à 4,50 µg/kg une fois par semaine pour Aranesp[®] (uniquement chez les patients recevant Aranesp[®] une fois par semaine). Si le patient présente une réponse satisfaisante au traitement au bout des quatre premières semaines, il faut maintenir la posologie initiale. Si le malade ne présente pas de réponse satisfaisante au traitement quatre semaines après le doublement de la posologie, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace et le traitement doit être arrêté. Par contre, si le patient présente une réponse satisfaisante au traitement quatre semaines après le doublement de la posologie, il faut maintenir cette posologie. Les AMM du NeoRecormon[®] et d'Aranesp[®] indiquent qu'une fois l'objectif thérapeutique atteint pour le patient, la dose doit être réduite de 25 à 50 % de façon à maintenir l'hémoglobine à ce niveau et que si nécessaire, une réduction de la dose peut être appliquée de façon à ce que le niveau d'hémoglobine ne dépasse pas 13 g/dl. Il est mentionné, pour les trois produits, que si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl en quatre semaines, la dose doit être réduite de 25 à 50 %.

D'autre part, l'administration doit se poursuivre pendant trois semaines après la fin de la chimiothérapie pour NeoRecormon[®] et pendant quatre semaines pour les deux autres spécialités.

L'équivalence de dose entre la darbépoétine alfa et les deux autres molécules répond à la formule suivante : dose (µg) pour une semaine = dose totale (UI) sur une semaine / 200.

Enfin, les trois AMM indiquent que le taux d'hémoglobine à ne pas dépasser sous érythropoïétine humaine recombinante est de 13 g/dl. L'AMM d'Eprex[®] fait état d'un taux d'hémoglobine à atteindre d'environ 12 g/dl et indique que si le taux d'hémoglobine dépasse les 13 g/dl, il faut interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux s'abaisse à 12 g/dl et reprendre le traitement par l'époétine alfa à une dose de 25 % inférieure à la dose précédente.

Il est à noter que les avis de la Commission de la Transparence pour ces trois produits font également état d'un taux d'hémoglobine cible à 12 g/dl¹⁰¹.

Bien que les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les trois spécialités ne soient pas tout à fait uniformes sur la partie dédiée à la posologie, on retrouve une posologie exprimée en unités de poids corporel pour les trois, une adaptation posologique similaire avec notamment le doublement de la posologie au bout de quatre semaines de traitement en l'absence de réponse satisfaisante et au contraire une réduction de 25 à 50 % de la posologie en cas d'augmentation trop importante du taux d'hémoglobine sur quatre semaines et enfin un taux d'hémoglobine à ne pas dépasser qui est de 13 g/dl. Le taux d'hémoglobine à atteindre est de l'ordre de 12 g/dl. Les RCP font également état d'une des tendances actuelles en matière de posologie qui est d'espacer les prises en augmentant la dose reçue à chaque prise (cf nouveau schéma posologique pour Eprex[®] et Aranesp[®]).

La figure suivante représente de façon simplifiée l'adaptation posologique des ces produits.

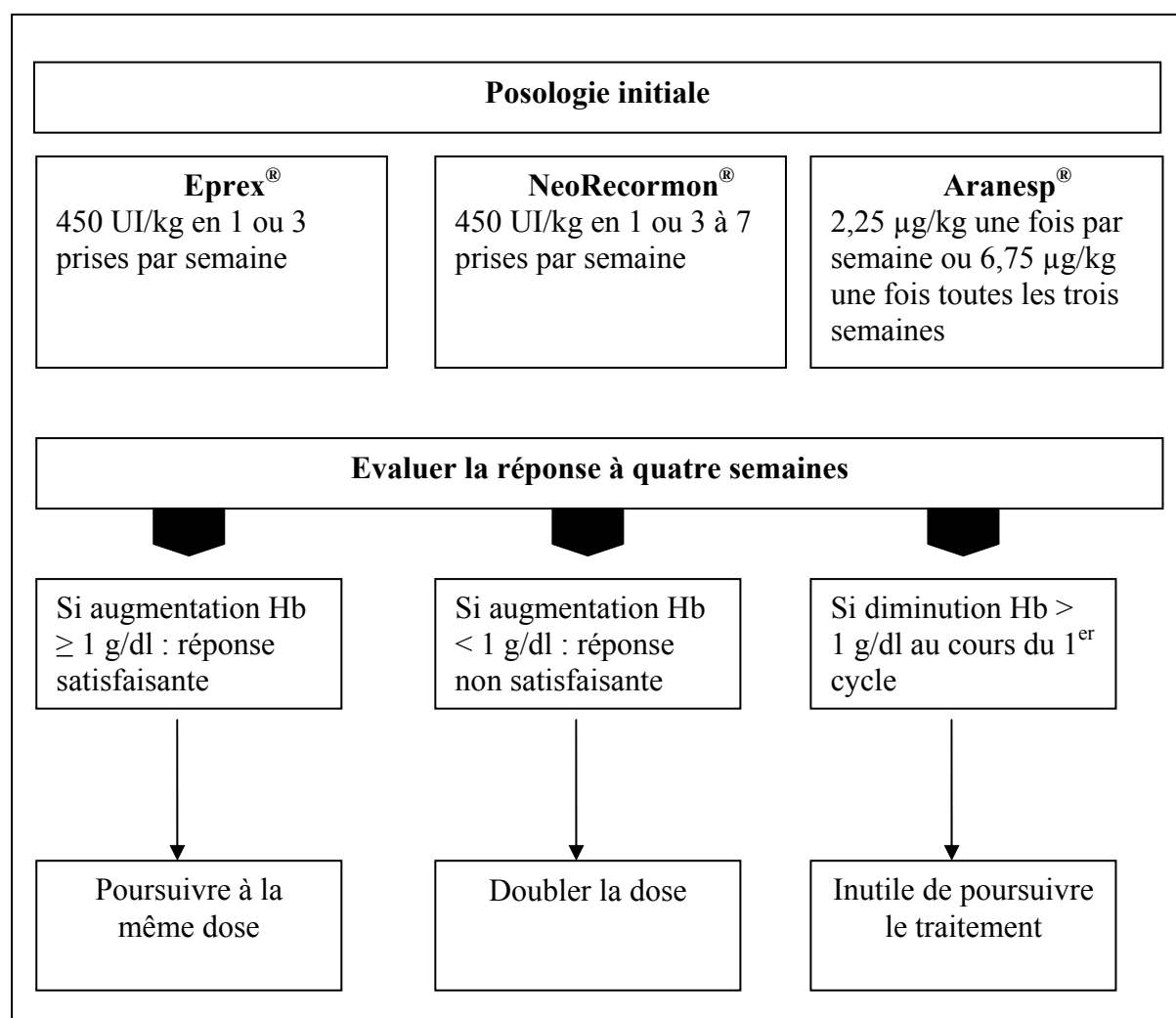


Figure 15 : Représentation schématique de l'adaptation posologique

IV.2.2 Les tendances à la prescription en dose fixes et à l'espacement des prises

Bien que, comme nous venons de le voir, les posologies des trois érythropoïétines soient exprimées en unités de poids corporel au niveau de leur AMM, les cliniciens s'orientent davantage vers une prescription en doses fixes et les schémas posologiques deviennent alors ceux-ci :

- pour Eprex[®], 10 000 UI trois fois par semaine ou 40 000 UI une fois par semaine ;
- pour NeoRecormon[®], 30 000 UI par semaine en une seule injection ;
- pour Aranesp[®], 150 µg une fois par semaine ou 500 µg en une injection toutes les trois semaines.

En cas de non réponse au bout de quatre semaines de traitement, on double la posologie d'Eprex[®] administré trois fois par semaine, celle du NeoRecormon[®] administré une fois par semaine et celle d'Aranesp[®] administré une fois par semaine. Pour les deux schémas posologiques Eprex[®] 40 000 UI une fois par semaine et Aranesp[®] 500 µg toutes les trois semaines, la posologie n'est pas doublée au bout de quatre semaines en cas de non réponse. En effet, on regarde la réponse du patient à 9 ou 12 semaines de traitement et en cas de non réponse, le traitement est arrêté, la posologie n'est pas doublée. Un doublement de la posologie du NeoRecormon[®] administré à 30 000 UI une fois par semaine reste possible en cas de non réponse au traitement au bout de quatre semaines puisque le patient peut recevoir au maximum 900 UI/kg par semaine.

Il faut noter que ce schéma posologique à doses fixes a été élaboré pour un poids voisin de 70 kg⁹⁷ et que bien évidemment se pose le problème des personnes ayant un poids assez éloigné de cette valeur pour lesquelles un tel schéma posologique peut entraîner l'administration de doses inadaptées. Au niveau de la population américaine, il a été estimé que 70 % des patients ont une variation raisonnable de la dose reçue selon le schéma de dose fixe par rapport à la dose qu'ils auraient reçue selon le schéma de dose par unités de poids corporel⁹⁷.

Le schéma d'administration de l'époétine alfa réduisant le nombre de prises à une par semaine a été étudié afin d'offrir une plus grande commodité aux patients et aux cliniciens. Le schéma prévoyant une administration d'époétine alfa à 40 000 UI par semaine a récemment été approuvé aux Etats-Unis chez les patients présentant une anémie liée au cancer. Deux études ont évalué l'efficacité de l'époétine alfa ainsi administrée, chez plus de 3300 patients

cancéreux ayant un taux d'hémoglobine avant traitement inférieur à 11 g/dl et recevant une chimiothérapie associée ou non à la radiothérapie. Les résultats ont été similaires à ceux obtenus dans les études qui avaient étudié l'administration de cette molécule trois fois par semaine. En effet, le taux d'hémoglobine a augmenté de 1,8 et 1,9 g/dl dans ces deux études. Une augmentation significative de l'hémoglobine après deux à quatre semaines de traitement a été mise en évidence. Cette augmentation a été évaluée à 1,1 g/dl après quatre semaines de traitement. Le nombre de patients qui ont nécessité des transfusions et le nombre d'unités transfusées ont diminué de plus de moitié par rapport à la ligne de base après quatre mois de traitement⁸⁹.

Une autre étude a également montré que l'administration de l'époétine alfa une fois par semaine avait permis d'augmenter le taux d'hémoglobine de 3,1 g/dl après douze semaines de traitement et d'améliorer la qualité de vie de 100 patients cancéreux anémiques qui ne recevaient ni de chimiothérapie ni de radiothérapie⁸⁹.

Dans une autre étude récemment publiée, randomisée, en double aveugle, multicentrique, 344 patients cancéreux et anémiques sous chimiothérapie recevaient soit de l'époétine alfa à 40 000 UI une fois par semaine ou un placebo pendant seize semaines. Les patients qui recevaient l'époétine alfa recevaient également une supplémentation en fer. Après le premier mois de traitement, la dose d'époétine alfa était augmentée à 60 000 UI par semaine si le taux d'hémoglobine n'avait augmenté de plus de 1 g/dl ou si le patient nécessitait une transfusion. Dans le groupe recevant l'époétine alfa, les patients ont vu leur taux d'hémoglobine augmenté en moyenne de 2,8 g/dl (augmentation significative par rapport au groupe placebo). Ils ont également eu moins recours aux transfusions (25,3 % versus 39,6 %). Cependant, dans cette étude, aucune différence significative sur la qualité de vie a été mise en évidence entre le groupe traité et le groupe placebo⁸⁹.

Concernant le schéma d'administration du NeoRecormon® à 30 000 UI par semaine en une seule prise, l'étude de son efficacité à ce jour a seulement été réalisée chez des patients atteints de pathologies cancéreuses lymphoprolifératives. Ce schéma d'administration a démontré son efficacité dans cette indication. Cependant, l'étude qui a établi son efficacité à cette posologie est critiquée par certains auteurs. En effet, plusieurs déficiences au niveau de sa méthodologie ont été mises en évidence. Néanmoins, ce schéma d'administration a récemment reçu l'accord des autorités européennes pour la prise en charge de l'anémie des patients cancéreux atteints de pathologies lymphoprolifératives (il est à noter que l'AMM fait toujours mention d'une dose fonction du poids et non pas d'une dose fixe comme il l'était réalisé dans cette étude)⁸⁹.

D'autre part, concernant l'autorisation par les autorités européennes du schéma d'injection en une seule prise toutes les trois semaines pour Aranesp[®], certains auteurs estiment que des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité et la tolérance de ce schéma⁸⁹.

Enfin, des nouveaux schémas d'administration sont en cours d'investigation et des études préliminaires sont en train d'évaluer si l'administration de doses initiales plus fortes suivies d'un espacement des prises pourraient diminuer le temps de réponse et augmenter le taux de réponse tout en permettant d'améliorer la commodité de l'administration de ces produits à la fois pour le patient et pour le clinicien. A ce propos, plusieurs études évaluent actuellement l'efficacité de l'époétine alfa administrée à 60 000 UI par semaine en une prise suivi de l'administration d'une dose comprise entre 60 000 et 120 000 UI toutes les deux ou trois semaines. La darbépoétine alfa est également concernée par de telles études. En effet, un schéma d'administration comprenant une dose initiale de 4,5 µg/kg ou 325 µg une fois par semaine jusqu' à ce que le taux d'hémoglobine atteigne 12 g/dl puis une dose d'entretien plus basse ou moins fréquente a été évalué. Ce schéma apparaît être efficace. Le taux d'hémoglobine atteint durant la phase correctrice est généralement maintenu durant la phase d'entretien⁸⁹.

IV.2.3 Adéquations des présentations commercialisées de chacun des produits avec les différents schémas d'administration

Nous allons, pour trois poids différents et pour chaque schéma posologique, déterminer quelles présentations des érythropoïétines le patient devrait recevoir. Ceci va nous permettre de voir si les présentations commercialisées pour les trois produits sont adaptées aux schémas posologiques.

Tableau 7 : Adéquation des présentations commercialisées des érythropoïétines aux schémas posologiques pour un patient de 50 kg.

Produit	Schéma posologique	Dose nécessaire	Présentations adaptées
Eprex®	450 UI/kg/sem en 3 prises	22 500 UI/sem 7 500 UI/prise	3 seringues préremplies à 8 000 UI par semaine
	450 UI/kg/sem en 1 prise	22 500 UI/sem 22 500 UI/prise	Aucune présentation adaptée – Absence de présentation entre 10 000 et 40 000 UI
	10 000 UI 3 fois par semaine	30 000 UI/sem 10 000 UI/prise	3 seringues préremplies (ou flacons) à 10 000 UI par semaine
	40 000 UI/sem en 1 prise	40 000 UI/sem 40 000 UI/prise	1 flacon à 40 000 UI par semaine
NeoRecormon®	450 UI/kg/sem en 3 prises	22 500 UI/sem 7 500 UI/prise	Aucune présentation adaptée – Absence de présentation entre 6 000 et 10 000 UI
	450 UI/kg/sem en 1 prise	22 500 UI/sem 22 500 UI/prise	1 seringue préremplie à 20 000 UI
	30 000 UI/sem en 1 prise	30 000 UI/sem 30 000 UI/prise	1 seringue préremplie à 30 000 UI par semaine
Aranesp®	2,25 µg/kg/sem en 1 prise	112,5 µg/sem 112,5 µg/prise	1 seringue (ou stylo) préremplie à 100 UI par semaine
	6,75 µg/kg toutes les trois semaines en 1 prise	337,5 µg toutes les trois semaines en une prise	1 seringue (ou stylo) préremplie à 300 µg toutes les trois semaines
	150 µg/sem en 1 prise	150 µg/sem en 1 prise	1 seringue (ou stylo) préremplie à 150 µg par semaine
	500 µg toutes les 3 semaines en 1 prise	500 µg toutes les 3 semaines en 1 prise	1 seringue préremplie à 500 µg toutes les 3 semaines

Pour un patient de 50 kg, on se rend compte que les présentations commercialisées d'Eprex[®] sont adaptées au schéma posologique exprimé en unités de poids corporel lorsque celui-ci prévoit trois prises par semaine. Par contre, elles ne le sont pas quand le nombre de prises est réduit à une par semaine. En effet, il n'y a aucune présentation commercialisée d'Eprex[®] entre les dosages 10 000 UI et 40 000 UI. Par ailleurs, les présentations commercialisées d'Eprex[®] sont adaptées au schéma posologique à doses fixes. Cependant, si nous comparons les doses administrées pour les deux schémas prévoyant une seule injection par semaine, le patient recevra une dose fixe qui est presque le double de la dose qu'il aurait reçue si elle avait été déterminée en fonction de son poids. Or, les présentations commercialisées d'Eprex[®] ne permettent pas la prescription de doses calculées selon le poids pour un patient de 50 kg et pour lequel on souhaite réaliser qu'une injection par semaine.

Chez un patient de 50 kg, les présentations commercialisées du NeoRecormon[®] sont adaptées aux doses déterminées selon le poids du patient lorsqu'une seule injection par semaine est réalisée. Ce n'est pas le cas pour le schéma posologique qui prévoit trois injections par semaine. En effet, il n'existe aucune présentation commercialisée entre les dosages 6 000 UI et 10 000 UI. Par contre, les présentations commercialisées sont adaptées aux doses fixes. Mais là encore, le patient de 50 kg recevra une dose fixe nettement supérieure à la dose calculée en fonction de son poids. Toute fois, les présentations commercialisées du NeoRecormon[®] permettent de diminuer cette différence de dose comparativement à la différence de dose observée avec Eprex[®].

Pour Aranesp[®], les présentations commercialisées sont adaptées aux deux types de schéma posologique pour un patient de 50 kg. Mais là encore, le patient de 50 kg reçoit une dose fixe supérieure à la dose calculée en fonction de son poids. Si on convertit les doses d'Aranesp[®] en UI, on se rend compte que la différence entre la dose fixe et celle calculée en fonction du poids, pour le schéma posologique prévoyant une injection par semaine, est similaire à l'écart de dose constaté avec le NeoRecormon[®].

Tableau 8 : Adéquation des présentations commercialisées des érythropoïétines aux schémas posologiques pour un patient de 70 kg.

Produit	Schéma posologique	Dose nécessaire	Présentations adaptées
Eprex®	450 UI/kg/sem en 3 prises	31 500 UI/sem 10 500 UI/prise	3 seringues préremplies (ou flacons) à 10 000 UI par semaine
	450 UI/kg/sem en 1 prise	31 500 UI/sem 31 500 UI/prise	Aucune présentation adaptée – Absence de présentation entre 10 000 et 40 000 UI
	10 000 UI 3 fois par semaine	30 000 UI/sem 10 000 UI/prise	3 seringues préremplies (ou flacons) à 10 000 UI par semaine
	40 000 UI/sem en 1 prise	40 000 UI/sem 40 000 UI/prise	1 flacon à 40 000 UI par semaine
NeoRecormon®	450 UI/kg/sem en 3 prises	31 500 UI/sem 10 500 UI/prise	3 seringues préremplies (ou cartouches) à 10 000 UI par semaine
	450 UI/kg/sem en 1 prise	31 500 UI/sem 31 500 UI/prise	1 seringue préremplie à 30 000 UI par semaine
	30 000 UI/sem en 1 prise	30 000 UI/sem 30 000 UI/prise	1 seringue préremplie à 30 000 UI par semaine
Aranesp®	2,25 µg/kg/sem en 1 prise	157,5 µg/sem 157,5 µg/prise	1 seringue préremplie (ou stylo) à 150 UI par semaine
	6,75 µg/kg toutes les trois semaines, en 1 prise	472,5 µg toutes les trois semaines, en une prise	1 seringue préremplie (ou stylo) à 500 µg toutes les trois semaines
	150 µg/sem en 1 prise	150 µg/sem en 1 prise	1 seringue préremplie (ou stylo) à 150 µg par semaine
	500 µg toutes les 3 semaines, en 1 prise	500 µg toutes les 3 semaines, en 1 prise	1 seringue préremplie à 500 µg toutes les 3 semaines

Pour un patient de 70 kg, les présentations commercialisées d'Eprex[®] appellent les mêmes commentaires que pour un patient de 50 kg à la différence qu'un patient qui reçoit trois injections par semaine reçoit la même dose qu'elle soit fixe ou fonction du poids. Par contre, un patient recevant une injection par semaine reçoit une dose fixe supérieure à la dose calculée en fonction du poids car aucune présentation d'Eprex[®] dosée à 30 000 UI n'est commercialisée.

Les présentations disponibles du NeoRecormon[®] sont aussi bien adaptées aux posologies dépendantes du poids qu'aux posologies fixes et la dose reçue sur une semaine est similaire pour les deux schémas d'administration.

Pour Aranesp[®], les présentations commercialisées sont encore une fois adaptées aux deux types de schéma posologique et les différences de dose administrée entre le schéma à dose fixe et le schéma dont la dose est calculée en fonction du poids sont très faibles.

Tableau 9 : Adéquation des présentations commercialisées des érythropoïétines aux schémas posologiques pour un patient de 90 kg.

Produit	Schéma posologique	Dose nécessaire	Présentations adaptées
Eprex [®]	450 UI/kg/sem en 3 prises	40 500 UI/sem 13 500 UI/prise	Aucune présentation adaptée – Absence de présentation entre 10 000 et 40 000 UI
	450 UI/kg/sem en 1 prise	40 500 UI/sem 40 500 UI/prise	1 flacon à 40 000 UI par semaine
	10 000 UI 3 fois par semaine	30 000 UI/sem 10 000 UI/prise	3 seringues préremplies (ou flacons) à 10 000 UI par semaine
	40 000 UI/sem en 1 prise	40 000 UI/sem 40 000 UI/prise	1 flacon à 40 000 UI par semaine
NeoRecormon [®]	450 UI/kg/sem en 3 prises	40 500 UI/sem 13 500 UI/prise	Aucune présentation adaptée – Absence de présentation entre 10 000 et 20 000 UI
	450 UI/kg/sem en 1 prise	40 500 UI/sem 40 500 UI/prise	Aucune présentation adaptée
	30 000 UI/sem en 1 prise	30 000 UI/sem 30 000 UI/prise	1 seringue préremplie à 30 000 UI par semaine
Aranesp [®]	2,25 µg/kg/sem en 1 prise	202,5 µg/sem 202,5 µg/prise	Aucune présentation adaptée

Produit	Schéma posologique	Dose nécessaire	Présentations adaptées
Aranesp [®]	6,75 µg/kg toutes les trois semaines, en 1 prise	607,5 µg toutes les trois semaines, en une prise	Aucune présentation adaptée
	150 µg/sem en 1 prise	150 µg/sem en 1 prise	1 seringue préremplie (ou stylo) à 150 µg par semaine
	500 µg toutes les 3 semaines, en 1 prise	500 µg toutes les 3 semaines, en 1 prise	1 seringue préremplie à 500 µg toutes les 3 semaines

Pour un patient de 90 kg, les présentations commercialisées d'Eporex[®] sont adaptées aux doses calculées en fonction du poids seulement quand le schéma posologique prévoit une injection par semaine. Par contre, elles sont adaptées aux doses fixes. Lors du schéma posologique prévoyant une injection par semaine, la dose fixe reçue est semblable à la dose calculée en fonction du poids. Ce qui n'est pas le cas dans le schéma où trois injections par semaine sont effectuées car dans ce cas, la dose fixe est nettement inférieure à la dose calculée selon le poids. Ces observations montrent que la présentation d'Eporex[®] à 40 000 UI (destinée à être utilisée en dose fixe) a été conçue pour un poids de 90 kg alors que l'ensemble des doses fixes sont calculées sur la base d'un poids de 70 kg. Par conséquent, un patient sous Eprex[®] auquel on va prescrire des doses fixes une fois par semaine, va recevoir plus de doses qu'un patient auquel on prescrit NeoRecormon[®] ou Aranesp[®].

Les présentations commercialisées du NeoRecormon[®] ne sont pas adaptées aux doses calculées en fonction du poids pour un patient de 90 kg. Elles sont adaptées aux doses fixes. Mais là encore, la dose fixe reçue par le patient est inférieure à la dose calculée selon son poids.

Pour Aranesp[®], les présentations commercialisées ne sont pas adaptées aux doses calculées selon le poids. Elles sont adaptées aux doses fixes et là encore, la dose fixe reçue sera inférieure à la dose calculée selon le poids.

En résumé, ce cas pratique a mis en évidence le fait que les présentations commercialisées des trois produits sont plus adaptées aux doses fixes, ce qui conduit les cliniciens à utiliser ce schéma posologique en pratique. Cependant, ces doses fixes sont adaptées aux patients dont le poids est proche de 70 kg. Des écarts importants entre la dose fixe et la dose calculée selon le poids sont observés pour les personnes dont le poids est éloigné de 70 kg (les personnes dont le poids est inférieur reçoivent une dose fixe trop importante et inversement). De plus, si on regarde les schémas posologiques à dose fixe, on s'aperçoit que pour Eprex[®], l'espacement des prises de trois fois par semaine à une fois par

semaine conduit à une augmentation de la dose administrée car aucune présentation dosée à 30 000 UI de ce produit n'est disponible. Or, les autorités européennes ont accepté un schéma posologique à une prise par semaine pour Eprex à une dose de 450 UI/kg par semaine. Cette dose exprimée en unités de poids correspond à une dose fixe de 31 500 UI par semaine. La présentation à 40 000 UI commercialisée par la firme JANSSEN correspond au schéma posologique validé aux Etats-Unis mais pas celui validé par les autorités européennes. En outre, ceci peut avoir des conséquences non négligeables sur le coût de traitement compte tenu du prix élevé de ces médicaments.

IV.2.4 Les recommandations de pratique clinique concernant la posologie.

Tout d'abord, les recommandations de la FNCLCC⁹⁸ de 2003 n'apportent rien de plus que les AMM sur la posologie puisqu'elles reprennent les données réglementaires. Il faut tout de même signaler qu'elles sont aujourd'hui obsolètes puisqu'elles font état d'un taux d'hémoglobine à ne pas dépasser de 14 g/dl au lieu de 13 g/dl aujourd'hui. En effet, le taux d'hémoglobine à ne pas dépasser a été revu à la baisse dans les AMM des trois spécialités depuis 2003.

L'ASCO et l'ASH recommandent une posologie initiale de 150 UI/kg trois fois par semaine (ou 2,25 µg/kg par semaine) pendant au minimum quatre semaines et de doubler la dose pendant 4 à 8 semaines supplémentaires pour les patients ne présentant pas de réponse satisfaisante au bout de quatre semaines de traitement. Ces recommandations sont donc semblables aux données des AMM. Ces deux sociétés mentionnent que l'administration d'une dose fixe de 40 000 UI d'érythropoïétine une fois par semaine constitue une pratique clinique courante et qu'elle peut être prise en considération. Toutefois, elles précisent que l'augmentation des doses avec ce schéma d'administration doit être inférieure à celle réalisée avec le schéma des trois injections par semaine⁹⁷.

Concernant l'augmentation des doses à quatre semaines de traitement, elles précisent qu'aucune étude randomisée comparant deux bras, un bras avec des doses augmentées et un bras sans augmentation de dose, n'a été menée⁹⁷. Ceci est également confirmé par l'EORTC qui précise que la décision d'augmenter les doses ne peut faire l'objet d'une recommandation générale et doit être examinée au cas par cas⁷⁷.

De plus, elles précisent que continuer le traitement par érythropoïétine au-delà de six à huit semaines en l'absence de réponse n'apparaît pas comme bénéfique et que le traitement

doit donc être arrêté. Elles recommandent la recherche d'une éventuelle progression tumorale ou d'une carence en fer chez les patients non répondeurs⁹⁷.

Aussi, elles considèrent que le taux d'hémoglobine à atteindre est de 12 g/dl et qu'il faut donc adapter le traitement par érythropoïétine pour maintenir ce taux, voire de l'arrêter et de le reprendre quand le taux d'hémoglobine sera descendu sous les 10 g/dl⁹⁷. Cette valeur du taux d'hémoglobine à atteindre est également reprise par l'EORTC qui précise que de nombreuses études cliniques ont défini la concentration cible à atteindre de 12 à 13 g/dl. Cependant, aucune de ces études n'a posé spécifiquement la question de la corrélation entre le taux cible de l'hémoglobine et le bénéfice clinique⁷⁷.

Concernant l'administration hebdomadaire de l'époétine alfa à 40 000 UI, l'EORTC considère que bien que cette pratique soit d'usage courant, il n'existe pas de preuve pour étayer ce schéma posologique. L'EORTC considère également qu'il n'existe actuellement que des preuves limitées permettant d'étayer l'administration de la darbépoétine alfa toutes les deux, trois ou quatre semaines⁷⁷.

Concernant l'administration de l'érythropoïétine à une fréquence inférieure à trois fois par semaine en augmentant les doses à chaque prise, l'EORTC considère que ce schéma d'administration est efficace pour le traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie (il permet de diminuer les besoins transfusionnels et une augmentation de la qualité de vie des patients en comparaison à des témoins non traités) mais que le recours à des posologies initiales plus élevées des érythropoïétines ne peut être actuellement recommandé⁷⁷.

Enfin, concernant le schéma d'administration à dose fixe, l'EORTC considère que si les doses initiales peuvent être fixes (et non déterminées en fonction du poids), les doses d'entretien doivent être adaptées pas à pas et au cas par cas et qu'il faut utiliser les érythropoïétines à dose fixe dans les limites raisonnables du poids corporel⁷⁷.

En résumé, les schémas posologiques des érythropoïétines connaissent plusieurs évolutions. D'une part, on tend à espacer les prises en augmentant la dose reçue. Ceci a déjà conduit à une modification des AMM des érythropoïétines. Ceci a permis aux laboratoires pharmaceutiques de commercialiser des dosages forts. Ils justifient cette évolution par une amélioration du confort du patient en diminuant le nombre d'injections. Or, en l'absence d'étude comparative, on ne sait pas si les malades atteints de cancers, perçoivent l'espacement des injections sous-cutanées comme un progrès tangible. Les trois molécules ayant une efficacité et une tolérance similaires, les schémas posologiques et par conséquent les différentes présentations des molécules constituent les points sur lesquels les laboratoires peuvent se différencier. Nous verrons plus tard que cet espacement des prises peut conduire à

un surcoût (cf XIII). D'autre part, la deuxième évolution des schémas posologiques constituée par la prescription en doses fixes semble être acceptable pour la dose initiale. Les doses d'entretien demanderaient davantage d'adaptation au cas par cas. De plus, pour les personnes ayant un poids très éloigné de 70 kg, le schéma posologique utilisant des doses fixes doit être utilisé avec prudence. Il est à noter que pour l'instant, les AMM des trois spécialités ne font pas état de ce schéma posologique en doses fixes. Enfin, la posologie doit être adaptée (voire le traitement arrêté) de telle sorte que le taux d'hémoglobine ne dépasse pas les 13 g/dl, le taux d'hémoglobine à atteindre se situant à 12 g/dl.

V Le mode d'administration

Tout d'abord, l'administration de l'érythropoïétine humaine recombinante, pour la prise en charge de l'anémie chez le patient cancéreux, doit se faire par voie sous-cutanée.

Comme pour tout produit injectable, seules les solutions transparentes ou légèrement opalescentes, incolores et sans particule visible à l'œil nu peuvent être injectées.

Concernant l'administration d'Eprex[®], on ne doit pas excéder un volume maximal de 1 ml par site d'injection. En cas de volume plus important, il faut utiliser plus d'un site d'injection. Les injections se font au niveau des membres ou de la paroi abdominale antérieure⁹⁵.

Concernant l'administration du NeoRecormon[®], en raison de réactions anaphylactoïdes observées dans des cas isolés, il est recommandé d'administrer la première dose sous surveillance médicale⁹⁴.

Les seringues préremplies de ces spécialités sont prêtes à l'emploi et elles sont à usage unique. Il en est de même pour le stylo prérempli Sureclick d'Aranesp[®] et des cartouches bicompartimentées du stylo RecoPen du NeoRecormon[®] (la solution est prête à l'emploi une fois la cartouche insérée dans le RecoPen). Les flacons de solution injectable d'Eprex[®] sont également à usage unique.

VI Les contre-indications

Les trois spécialités sont contre-indiquées en cas^{94,95,96} :

- d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- d'hypertension artérielle non contrôlée,

- d'antécédent d'érythroblastopénie due à des anticorps neutralisants à la suite d'un traitement par une érythropoïétine.

L'administration par voie sous-cutanée d'Eprex[®] est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale chronique⁹⁵.

NeoRecormon[®] en seringue préremplie contient jusqu'à 0,3 mg de phénylalanine par seringue comme excipient. Par conséquent, il faut en tenir compte chez les patients atteints de formes sévères de phénylcétonurie⁹⁴.

En l'absence de données cliniques suffisantes chez la femme enceinte ou allaitante, la grossesse et l'allaitement sont déconseillés avec Eprex[®] et NeoRecormon[®] alors que seule la grossesse est déconseillée avec Aranesp[®]. En effet, l'allaitement est lui contre-indiqué avec ce produit et doit être interrompu quand le traitement par Aranesp[®] est absolument indiqué^{94,95,96}.

VII Les mises en garde et précautions d'emploi

Ces trois spécialités font l'objet de nombreuses mises en garde et précautions d'emploi communes^{94,95,96}.

Tout d'abord, toutes les autres causes d'anémie (déficit en fer, hémolyse, pertes sanguines, déficit en vitamine B12 ou en folate) doivent être prises en compte et traitées avant d'initier un traitement par érythropoïétine recombinante. De plus, afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement ; une supplémentation en fer peut être nécessaire.

Le taux d'hémoglobine doit être surveillé à intervalles réguliers chez les patients atteints de cancer.

Ces molécules doivent être utilisées avec précaution en cas d'épilepsie ou d'insuffisance hépatique chronique.

Une augmentation du nombre des plaquettes peut survenir. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent être surveillés à intervalles réguliers afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. En effet, une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques a été observée chez les patients cancéreux recevant des agents érythropoïétiques. Ce risque doit être soigneusement évalué au regard du bénéfice de ce traitement particulièrement chez les patients cancéreux ayant un risque augmenté d'événements vasculaires thrombotiques comme l'obésité et les patients ayant des antécédents d'événements thrombotiques.

Suite à la publication des deux études suggérant un éventuel effet des érythropoïétines recombinantes sur la progression tumorale, une mise en garde a été ajoutée au niveau des Résumés des Caractéristiques du Produit de chacune de ces spécialités. Il est mentionné que « les époétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des érythrocytes. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules tumorales. Comme avec tous les facteurs de croissance, le problème se pose de savoir si les époétines pourraient stimuler la croissance de différents types de tumeur. Sur la base de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des époétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, un surcroît de mortalité inexpliqué a été observé. ».

Une mise en garde est mentionnée pour NeoRecormon[®] et Aranesp[®] concernant des cas rapportés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par une autre érythropoïétine recombinante ne doit donc pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée^{94,96}.

Les RCP du NeoRecormon[®] et d'Aranesp[®] font état d'une mise en garde commune concernant l'usage détourné de ces produits. En effet, un usage détourné de ces spécialités chez des sujets sains peut amener à une augmentation excessive de l'hématocrite pouvant entraîner des complications du système cardiovasculaire mettant en jeu le pronostic vital^{94,96}.

Il est recommandé de surveiller régulièrement la kaliémie au cours d'un traitement par NeoRecormon[®]. En effet, une augmentation de la kaliémie a été rapportée chez quelques patients urémiques traités par ce médicament, bien que l'imputabilité au traitement n'ait pu être établie. En cas d'élévation de la kaliémie, ou de kaliémie élevée, l'interruption du traitement par NeoRecormon[®] doit être envisagée jusqu'à normalisation du taux de potassium sérique⁹⁴.

Lors d'un traitement par NeoRecormon[®] en seringue préremplie, il faut tenir compte de la présence de phénylalanine chez les patients atteints de formes sévères de phénylcétonurie.

La tension artérielle doit être surveillée étroitement et contrôlée chez tous les patients traités par l'époétine alfa. Cette molécule doit être utilisée avec précaution en présence d'une hypertension non ou insuffisamment traitée ou difficilement contrôlable. Il peut être nécessaire d'instaurer ou d'augmenter le traitement antihypertenseur. Si la pression artérielle ne peut être contrôlée, le traitement par l'époétine alfa doit être interrompu⁹⁵.

De plus, lors d'un traitement par l'époétine alfa, il faut tenir compte du fait que l'apparition des globules rouges suit l'administration de l'érythropoïétine avec un délai de 2 à 3 semaines chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie⁹⁵

Enfin, l'association de la ciclosporine avec l'époétine alfa ou la darbépoétine alfa nécessite des précautions d'emploi. Il en est de même avec l'association tacrolimus - darbépoétine alfa^{95,96}.

VIII Les interactions médicamenteuses

Pour ces trois spécialités, il n'existe aucune donnée clinique qui indique une éventuelle interaction avec d'autres médicaments. Cependant, une interaction demeure possible avec les molécules ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges (la ciclosporine et le tacrolimus par exemple). Si les érythropoïétines sont administrées en même temps qu'une substance présentant une telle propriété, son taux sanguin devra être surveillé et un ajustement de sa posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine^{94,95,96}.

IX Les effets indésirables

Tout d'abord, de rares cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés au cours des essais cliniques. Ces réactions se sont accompagnées de dyspnée, rash cutané et urticaire pour Aranesp[®], de réactions cutanées (éruption, prurit, urticaire ou réaction au point d'injection) pour NeoRecormon[®], d'angio-œdème et de rash cutané pour Eprex^{®94,95,96}.

Des événements thrombotiques/vasculaires tels qu'ischémie myocardique, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires, thrombose veineuse profonde, thrombose artérielle, embolie pulmonaire, anévrismes, thrombose rétinienne ont été rapportés chez des patients cancéreux recevant une érythropoïétine. La survenue des événements thrombo-emboliques chez ces patients est considérée comme ayant un lien avec le traitement par érythropoïétine et la survenue de ces événements est considérée comme fréquente pour NeoRecormon[®] et Aranesp[®] (incidence comprise entre 1 et 10 %)^{94,96}. L'incidence de ces événements n'a pas été évaluée pour Eprex^{®95}.

Dans certains cas, une augmentation de la pression artérielle peut être observée et contrôlée par traitement. Cet effet indésirable est considéré comme fréquent pour NeoRecormon[®] et Aranesp[®] puisque son incidence est comprise entre 1 et 10 % (l'incidence de cet effet indésirable n'a pas été évaluée pour Eporex[®])^{94,95,96}.

Des cas de survenue de symptômes grippaux tels que céphalées, douleurs articulaires, sensation de faiblesse, vertige et asthénie ont été rapportés. Ces symptômes surviennent essentiellement en début de traitement^{94,95,96}.

Le RCP du NeoRecormon[®] mentionne également une diminution des paramètres reflétant le statut martial chez les patients atteints de tumeurs solides. Par conséquent, une supplémentation en fer ferreux de 200 à 300 mg/jour per os est recommandée lorsque la ferritinémie est inférieure à 100 µg/L ou la saturation en transferrine inférieure à 20%⁹⁴.

Enfin, des arthralgies, un oedème périphérique et une douleur au point d'injection surviennent de façon fréquente (incidence comprise entre 1 et 10 %) lors de l'utilisation d'Aranesp[®]. Il est à noter que la douleur au point d'injection a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pour Aranesp[®]. Cette gêne est généralement légère et transitoire⁹⁶.

L'érythropoïétine recombinante, comme tous les facteurs recombinants, peut entraîner l'apparition d'anticorps et quelques rares cas sont publiés depuis la mise sur le marché de la rHuEPO en 1988. L'érythroblastopénie (définie comme l'absence ou l'extrême rareté de la production médullaire des érythroblastes, entraînant une anémie arégénérative) est une pathologie rare connue chez les insuffisants rénaux chroniques. Un excès de cas est rapporté depuis 1999 lié à l'apparition d'anticorps anti-EPO neutralisants induits par le traitement avec l'érythropoïétine recombinante. Ces cas d'érythroblastopénie ont été observés après administration d'époétine alfa par voie sous-cutanée (169 cas recensés en juillet 2003). Il existe cependant quelques cas (8 recensés en juillet 2003) associés à l'injection d'époétine bêta par voie sous-cutanée. Cette augmentation de l'incidence des anticorps a motivé la contre-indication de l'utilisation d'Eporex[®] par voie sous-cutanée dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale en décembre 2002. A ce jour, il n'a pas été décrit de cas dans le traitement de l'anémie du cancer⁹⁸. Ceci est confirmé par l'EORTC qui indique que la crainte d'une érythroblastopénie ne doit pas conduire à priver de traitement par une érythropoïétine les patients atteints de cancer⁷⁷.

En pratique, d'après l'EORTC, les effets indésirables auxquels les cliniciens sont le plus souvent confrontés, lors de l'administration d'érythropoïétine à des patients atteints de tumeurs solides, sont l'hypertension artérielle et les événements thrombo-emboliques.

X La question de la supplémentation en fer.

Aucune étude contrôlée comparant un bras rHuEPO seule à un bras rHuEPO avec supplémentation martiale n'a été retrouvée.

L'expérience du traitement par l'érythropoïétine humaine recombinante dans l'insuffisance rénale chronique a montré l'existence fréquente d'un déficit fonctionnel en fer. En effet, 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 aux 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 rHuEPO.

Les critères d'un statut adéquat en fer sont :

- une ferritine supérieure à 100 µg/l,
- une saturation de la transferrine supérieure à 20 %,
- un pourcentage des érythrocytes hypochromiques inférieur à 10%.

Il faut prendre garde à ne pas provoquer une surcharge en fer. Ceci peut se produire suite à des apports ferreux intra-veineux intempestifs. Dans ce cas, l'administration du fer devrait être interrompue si la ferritine est supérieure à 200-250 µg/l⁹⁸.

XI Les avis de la Commission de la Transparence sur ces spécialités dans leur utilisation chez les patients atteints de tumeurs solides

XI.1 L'avis de la Commission de la Transparence sur Eprex[®]

La Commission de la Transparence a rendu son avis sur Eprex[®] le 24 janvier 2001¹⁰¹, pour son indication dans les tumeurs solides. En effet, l'objet du passage d'Eprex[®] en Transparence était l'inscription de cette spécialité sur la liste de spécialités remboursables aux assurés sociaux et l'extension d'indication du produit au 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. Il est à noter que cette indication d'Eprex[®] en oncologie est toujours d'actualité.

Eprex[®] était comparé au NeoRecormon[®]. La Commission de la Transparence a estimé que ces spécialités étaient des médicaments de première intention, qu'il existait une alternative médicamenteuse à Eprex[®] et que le niveau du Service Médical Rendu (SMR) par Eprex[®], dans son indication en cancérologie, était modéré. Toutefois, elle a considéré que cette extension d'indication en cancérologie et la demande de passage en ville ne modifiaient pas le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de cette spécialité qui est de niveau I.

La Commission de la Transparence a donc rendu un avis favorable à l'inscription de cette spécialité sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi qu'un avis favorable à l'inscription de cette spécialité sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

XI.2 L'avis de la Commission de la Transparence sur NeoRecormon[®]

NeoRecormon[®] a fait l'objet d'un avis de la Commission de la Transparence le 24 janvier 2001¹⁰¹. L'objet du passage du NeoRecormon[®] en Transparence était l'inscription de cette spécialité sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (exceptées les présentations en flacon) et l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités des nouvelles présentations 4 000 UI et 6 000 UI en seringue préremplie et 60 000 UI en cartouche. L'indication du NeoRecormon[®] dans les tumeurs solides était alors « la prévention et le traitement 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/cycle ; carboplatine : 350 mg /m²/cycle) ». Il est à noter que l'indication du NeoRecormon[®] dans les tumeurs solides a été modifiée le 13 juillet 2005 en ces termes « traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs solides et traités par chimiothérapie ». Par conséquent, un nouveau passage devant la Commission de la Transparence s'impose (cet avis n'a pas été publié à la date du 7 février 2006).

Dans l'avis du 24 janvier 2001, NeoRecormon[®] était comparé à Eprex[®]. La Commission de la Transparence a estimé que ces spécialités étaient des médicaments de première intention, qu'il existait une alternative médicamenteuse au NeoRecormon[®] et que le niveau de Service Médical Rendu par NeoRecormon[®], dans son indication en cancérologie, était modéré. Toutefois, elle a considéré que la demande de passage en ville ne modifiait pas

le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu de cette spécialité qui est de niveau I (niveau attribué lors du précédant avis de la Commission).

NeoRecormon[®] a donc reçu un avis favorable à son inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM ainsi qu'un avis favorable à son inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour les présentations 4 000 UI et 6 000 UI en seringue préremplie et 60 000 UI en cartouche.

Cette spécialité est repassée en Commission de la Transparence, par la suite, à deux reprises concernant d'autres indications que celle de son utilisation dans les tumeurs solides. En effet, l'avis de la Commission en date du 6 février 2002 est relatif à l'extension d'indication thérapeutique dans le traitement de l'anémie des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgikinién de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique, qui ont un déficit relatif en érythropoïétine et sous thérapie anti-tumorale. Cet avis concerne également le nouveau schéma posologique de cette molécule dans l'insuffisance rénale chronique. L'avis de la Commission en date du 29 octobre 2003 concerne la nouveau schéma posologique relatif à l'indication de ce produit dans le traitement de l'anémie des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgikinién de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique, qui ont un déficit relatif en érythropoïétine et sous thérapie anti-tumorale.

XI.3 L'avis de la Commission de la Transparence sur Aranesp[®]

La Commission de la Transparence a rendu son avis sur Aranesp[®] le 18 décembre 2002¹⁰¹ dans son utilisation en oncologie. L'objet du passage d'Aranesp[®] en Transparence était l'inscription de cette spécialité sur la liste de spécialités remboursables aux assurés sociaux ainsi que sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans le traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints de tumeurs solides (pathologies malignes non hématologiques) et recevant une chimiothérapie (indication octroyée le 22 août 2002).

Aranesp[®] a été comparé à Eprex[®] et au NeoRecormon[®]. La Commission de la Transparence a estimé que ces spécialités étaient des médicaments de première intention, qu'il existait des alternatives médicamenteuses à Aranesp[®] et que le niveau de Service Médical Rendu par Aranesp[®], dans son indication en cancérologie, était important. Elle a également estimé qu'Aranesp[®], dans cette extension d'indication, confirmait son niveau d'Amélioration

du Service Médical Rendu de niveau I (accordé au cours d'un précédent avis de la Commission).

Cette spécialité a donc reçu un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour cette indication en cancérologie.

Aranesp[®] est par la suite repassé en Commission de Transparence pour son extension d'indication dans le traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints d'hémopathies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie. L'avis correspondant a été rendu le 2 février 2005. Aranesp[®] a encore une fois été comparé à Eprex[®] et au NeoRecormon[®]. L'objet du passage en Transparence était son inscription sur la liste de spécialités remboursables aux assurés sociaux ainsi que sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans son extension d'indication. Son SMR a été considéré comme important et un ASMR de niveau I lui a été attribué. Ceci a suscité une certaine incompréhension chez des professionnels de santé qui considère cette spécialité comme un « Me too ». Leur incompréhension vient du fait que cet avis indique que « cette spécialité n'a pas d'impact de santé de santé publique attendu spécifique par rapport aux autres facteurs de croissance érythropoïétiques déjà disponibles ». Cet avis semble créer une confusion entre le Service Médical Rendu par les époétines et l'Amélioration du Service Médical Rendu par la darbépoétine alfa par rapport aux autres époétines. Certains professionnels iraient même jusqu'à lui attribué un ASMR de niveau V compte tenu de ce qui est présent dans l'avis de la Commission¹⁰².

XII Les conditions de prescription, de délivrance et de prise en charge de ces spécialités.

Les conditions de délivrance et de prise en charge d'Eprex[®], du NeoRecormon[®] et d'Aranesp[®] ont été récemment modifiées par plusieurs réformes :

- le décret n°2004-546, du 16 juin 2004, qui modifie le régime de la prescription restreinte et organise la rétrocession au public par les établissements de santé¹⁰³,
- le plan hôpital 2007 avec la Tarification A l'Activité des établissements de santé (T2A ou TAA)¹⁰³.

XII.1 La présentation des réformes

XII.1.1 Le décret n° 2004-546

Le Ministère de la santé et de la protection sociale a publié le 16 juin 2004 un décret modifiant le régime de la prescription restreinte et organisant la vente au public de médicaments par les établissements de santé, également désignée par le terme « rétrocession ». Ce décret modifie les conditions et le circuit de prescription et de dispensation de certains médicaments. L'objectif est de faciliter l'accès des patients aux médicaments en permettant, dès lors que les caractéristiques des médicaments n'exigent pas un circuit hospitalier strict, leur dispensation en ville et leur donnant ainsi accès à des conseils de proximité.

Ce décret prévoit deux choses :

- la modification des catégories de médicaments à prescription restreinte ainsi que des critères justifiant leur classement,
- l'établissement des critères et des modalités d'inscription des médicaments sur la liste prévue à l'article L.5126-4 du Code de la Santé Publique (liste des spécialités pharmaceutiques autorisées à être vendues au public par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, dite «liste rétrocession»).

XII.1.1.1 Premier point : réexamen des conditions de prescription et de délivrance des médicaments réservés à l'usage hospitalier

Désormais, l'AMM pourra classer un médicament en prescription restreinte dans l'une des cinq catégories suivantes :

- médicament réservé à l'usage hospitalier (RH) ;
un tel médicament est prescrit, dispensé et administré exclusivement au cours d'une hospitalisation. Il ne peut pas être rétrocédé par une pharmacie à usage intérieur.
- médicament de prescription hospitalière (PH) ;

il est prescrit par un médecin hospitalier et dispensé au public dans la plupart des cas en ville, sauf s'il est inscrit sur la liste des médicaments pouvant être rétrocédés.

- médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) ;

la prescription initiale du médicament est réalisée par tout médecin hospitalier. Son renouvellement peut être effectué par un médecin de ville. La dispensation s'effectue en ville sauf si ce médicament est inscrit sur la liste des médicaments pouvant être rétrocédés. L'AMM peut fixer un délai de validité de la prescription initiale : l'ordonnance initiale hospitalière devra alors être renouvelée avant expiration de ce délai.

- médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) ;

l'AMM peut réserver à certains spécialistes toute prescription du médicament ou seulement la prescription initiale. Dans ce dernier cas, l'ordonnance peut être renouvelée par tout médecin. L'AMM peut fixer un délai de validité de la prescription initiale. La dispensation s'effectue en ville sauf si ce médicament est inscrit sur la liste des médicaments pouvant être rétrocédés.

- médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SP) ;

le classement dans cette catégorie peut se cumuler avec le classement en catégorie RH, PH, PIH ou PRS. Il vise à mieux suivre le rapport bénéfice-risque et à favoriser le bon usage de ce médicament. L'AMM peut prévoir que le prescripteur mentionne sur l'ordonnance la date de réalisation des examens nécessaires et le délai au-delà duquel la dispensation ne sera plus possible.

Ainsi, tous les médicaments seront délivrés au public en pharmacie d'officine, exceptés :

- ceux qui seront classés dans la catégorie Réserve Hospitalière,

- ceux qui seront inscrits sur la liste déterminant les produits pouvant être rétrocédés et ne feront pas l'objet d'un double circuit de dispensation.

XII.1.1.2 Deuxième point : la rétrocession

Le décret organise la rétrocession sur une base réglementaire claire et définit de manière très restrictive son champ. En effet, seuls les médicaments inscrits sur une liste arrêtée par le Ministre chargé de la santé pourront faire l'objet d'une dispensation par les pharmacies hospitalières aux patients non hospitalisés (liste prévue à l'article L.5126-4 du Code de la Santé Publique dite « liste rétrocession »). Une première liste des médicaments rétrocédables par les établissements de santé a été publiée au Journal Officiel le 26 décembre 2004. Cette liste a été complétée et de nouvelles listes, qui remplace la première, ont été publiées au Journal Officiel.

L'inscription sur cette liste d'une spécialité pharmaceutique doit répondre à l'intérêt des malades : contraintes particulières de distribution, de dispensation ou d'administration, sécurité de l'approvisionnement, nécessité d'effectuer un suivi de la prescription ou de la dispensation. Quatre types de produits y sont inscrits d'office : les médicaments disposant d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite « nominative » et non classés en RH, certaines préparations magistrales, certaines préparations hospitalières, certains médicaments importés.

XII.1.2 Le plan hôpital 2007 : la Tarification A l'Activité (T2A)

Jusqu'à présent, deux systèmes de financement des établissements de soins existaient. D'une part, le système de la dotation globale qui concernait les hôpitaux publics et les hôpitaux privés participant au service public (PSPH) et d'autre part, un système de tarification à la journée et de forfait lié aux actes réalisés pour les cliniques privées.

Ces deux systèmes généraient des effets pervers :

- la dotation globale, en ne liant que très faiblement le budget à l'activité réalisée, conduisait soit à la constitution de rentes de situation, soit à un manque de financement pour les structures les plus actives ;

- le montant des prestations pour le même acte dans le secteur privé variait sur l'ensemble du territoire.

Les deux systèmes n'étaient ni comparables, ni compatibles et par conséquent freinaient les coopérations nécessaires entre les deux secteurs et la recomposition du paysage hospitalier.

L'allocation des ressources aux établissements de soins s'oriente donc vers une Tarification A l'Activité. Les bénéfices attendus sont de plusieurs ordres : une plus grande médicalisation du financement, une responsabilisation des acteurs qui générera une incitation à s'adapter, une équité de traitement entre les secteurs, le développement des outils de pilotage médico-économiques au sein des hôpitaux publics et privés.

La nouvelle tarification s'applique à tous les établissements publics et privés titulaires d'autorisations de Médecine, Chirurgie ou Obstétrique (MCO). Si les établissements sont également titulaires d'autorisations de lits ou places de soins de suite et de réadaptation (SSR) ou de psychiatrie, seule la partie des activités de MCO sera concernée. Les hôpitaux locaux sont temporairement maintenus en dehors du champ de la réforme. La Tarification A l'Activité s'applique à toutes les activités de soins MCO quelles que soient leurs modalités : hospitalisation avec ou sans hébergement, hospitalisation à domicile ainsi que consultations et soins externes.

La mise en place de la Tarification A l'Activité a modifié le mode de prise en charge de certains dispositifs médicaux et médicaments. En effet, la Tarification A l'Activité prévoit deux modalités de prise en charge des produits de santé :

- par remboursement d'un forfait global comprenant l'ensemble des actes et produits utilisés,
- par remboursement supplémentaire pour certains produits trop particuliers ou trop onéreux pour être inclus dans un remboursement global.

Les médicaments et dispositifs médicaux pris en charge par l'assurance maladie par les forfaits de la Tarification A l'Activité sont donc automatiquement radiés de la liste des produits et prestations remboursables afin d'éviter un double remboursement.

Trois arrêtés ont été publiés au Journal Officiel, le 10 mai 2005, afin d'effectuer cette prise en charge des médicaments et produits de santé au titre de la Tarification A l'Activité :

- les deux premiers arrêtés établissent la liste des produits particulièrement innovants et coûteux qui sont remboursés en plus des forfaits (« liste T2A »). Cette liste de produits

particulièrement innovants et coûteux s'inscrit notamment dans le Plan Cancer en favorisant l'accès aux traitements onéreux comme les chimiothérapies anticancéreuses qui représentent 80 % des médicaments de cette liste.

- le troisième arrêté prévoit la radiation de la liste des produits et prestations remboursables (LPP), des produits pris en charge par les forfaits mis en place dans le cadre de la tarification à l'activité.

XII.2 Les conséquences de ces réformes sur le statut de prescription, de délivrance et de prise en charge des érythropoïétines

XII.2.1 Le statut de prescription des érythropoïétines

Le décret n°2004-546 n'a pas modifié le statut de prescription d'Eprex[®], du NeoRecormon[®] et d'Aranesp[®].

Ces trois spécialités sont inscrites sur la Liste I. Elles sont soumises à une prescription initiale hospitalière (PIH), valable pour une durée d'un an. La prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est également autorisée^{94,95,96}. Il est à noter qu'Eprex[®] et NeoRecormon[®] sont sortis de la réserve hospitalière respectivement le 19 février 1999 et le 13 janvier 1999 (Aranesp[®] n'a jamais eu le statut de réserve hospitalière)¹⁰¹.

XII.2.2 Le statut de délivrance des érythropoïétines

Le décret n°2004-546 a par contre modifié la délivrance des érythropoïétines. En effet, avant ce décret, ces spécialités étaient uniquement rétrocédées par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé pour les patients en ambulatoire. Elles étaient également disponibles pour les patients hospitalisés (puisqu'elles avaient l'agrément aux collectivités).

Désormais, ces spécialités sont délivrées par les officines et elles sont également rétrocédables par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé puisqu'elles sont inscrites sur la «liste rétrocession» (JO du 6 septembre 2005 et du 26 décembre 2004).

Cependant, cette possible rétrocession des érythropoïétines par les établissements de santé est transitoire. En effet, dans les prochaines semaines, les autorités de santé vont procéder à la mise à jour de la liste rétrocession, mettant un terme à cette période transition. A partir de cette publication, la rétrocession des érythropoïétines par les établissements de santé ne sera plus possible.

Les érythropoïétines sont également toujours disponibles pour les patients hospitalisés puisqu'elles ont l'agrément aux collectivités.

Le passage en ville de ces produits a pour but de faciliter l'accès du patient à son traitement et donc d'en améliorer la commodité. Il est à noter que si les autorités de santé françaises ont limité la dispensation de ces spécialités aux établissements de santé pendant aussi longtemps, c'était très certainement dans le but d'éviter toute dérive dans l'utilisation de ces produits. En effet, les érythropoïétines ont très souvent été utilisées comme produits dopants et sont d'ailleurs inscrites sur la liste des produits dopants (cf Annexe)¹⁰⁴. En laissant la dispensation de ces produits aux établissements de santé, les autorités devaient penser qu'un meilleur contrôle de leur dispensation serait effectué.

XII.2.3 La prise en charge par l'assurance maladie des érythropoïétines

En ville, ces spécialités pharmaceutiques sont prises en charge à 65% par l'Assurance Maladie depuis le 27 mai 2005 pour Eprex[®] et NeoRecormon[®] et depuis le 1^{er} juin 2005 pour Aranesp[®] en seringue préremplie et le 23 décembre 2005 pour Aranesp[®] en stylo prérempli, à condition que la prescription soit effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception et que la prescription soit conforme à la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

En ce qui concerne leur prise en charge à l'hôpital, ces spécialités sont inscrites sur la liste T2A (JO du 10 mai 2005). Il est à noter que la nouvelle présentation d'Aranesp[®] en stylo prérempli ne sera pas inscrite sur cette liste.

XIII Les spécifications économiques

Les érythropoïétines humaines recombinantes étant des produits issus des biotechnologies, le coût d'un traitement par de tels produits est élevé. Nous allons voir pour chacun des produits ce que coûte le traitement pour une semaine, en ne considérant que le

coût du produit lui-même. Nous verrons également que les nouveaux schémas posologiques évoqués précédemment peuvent faire varier de coût de traitement de façon non négligeable.

XIII.1 Le prix des différentes présentations d'Eprex®

Le tableau suivant donne le prix en ville des différentes présentations d'Eprex®¹⁰⁵.

Tableau 10 : Le prix des différentes présentations d'Eprex® disponibles en ville¹⁰⁵

Code CIP	Présentation	PPTTC (en euros)
364 670-2	Eprex® 2 000 UI/ml, solution injectable, 0,5 ml en flacon (1 000 UI), boîte de 6 flacons	67,49
349 317-3	Eprex® 2 000 UI/ml, solution injectable, 1 ml en flacon (2 000 UI), boîte de 6 flacons	129,67
364 666-5	Eprex® 2 000 UI/ml, solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (1 000 UI), boîte de 6 seringues	67,49
349 319-6	Eprex® 4 000 UI/ml, solution injectable, 1 ml en flacon (4 000 UI) boîte de 6 flacons	249,13
364 667-1	Eprex® 4 000 UI/ml, solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (2 000 UI), boîte de 6 seringues	129,67
349 320-4	Eprex® 10 000 UI/ml, solution injectable, 1 ml en flacon (10 000 UI), boîte de 6 flacons	596,47
364 668-8	Eprex® 10 000 UI/ml, solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (3 000 UI), boîte de 6 seringues	191,23
364 669-4	Eprex® 10 000 UI/ml, solution injectable, 0,4 ml en seringue préremplie (4 000 UI), boîte de 6 seringues	249,13
354 970-3	Eprex® 10 000 UI/ml, solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (5 000 UI), boîte de 6 seringues	307,02
354 972-6	Eprex® 10 000 UI/ml, solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie (6 000 UI), boîte de 6 seringues	364,91
354 974-9	Eprex® 10 000 UI/ml, solution injectable, 0,8 ml en seringue préremplie (8 000 UI), boîte de 6 seringues	480,69
349 312-1	Eprex® 10 000 UI/ml, solution injectable, 1 ml en seringue préremplie (10 000 UI), boîte de 6 seringues	596,47
349 356-9	Eprex® 40 000 UI/ml, solution injectable, 1 ml en flacon (40 000 UI), boîte de 1 flacon	403,50

PPTTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises

XIII.2 Le prix des différentes présentations du NeoRecormon®

Le tableau suivant donne le prix en ville des différentes présentations du NeoRecormon®¹⁰⁵.

Tableau 11 : Le prix des différentes présentations du NeoReormon® disponibles en ville¹⁰⁵.

Code CIP	Présentation	PPTTC (en euros)
349 847-2	NeoRecormon® 500 UI, solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie, boîte de 6 seringues.	37,29
349 849-5	NeoRecormon® 1 000 UI, solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie, boîte de 6 seringues.	69,27
350 028-1	NeoRecormon® 2 000 UI, solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie, boîte de 6 seringues.	133,22
350 030-6	NeoRecormon® 3 000 UI, solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie, boîte de 6 seringues.	196,20
353 108-6	NeoRecormon® 4 000 UI, solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie, boîte de 6 seringues.	255,74
350 032-9	NeoRecormon® 5 000 UI, solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie, boîte de 6 seringues.	315,29
353 110-0	NeoRecormon® 6 000 UI, solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie, boîte de 6 seringues.	374,83
349 838-3	NeoRecormon® 10 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche, boîte de 1	111,90
350 034-1	NeoRecormon® 10 000 UI, solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie, boîte de 6 seringues.	613,01
349 841-4	NeoRecormon® 20 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche, boîte de 1.	216,05
350 036-4	NeoRecormon® 20 000 UI, solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie, boîte de 6 seringues.	1 208,46
363 466-2	NeoRecormon® 30 000 UI, solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie, boîte de 4 seringues.	1 208,46
353 104-0	NeoRecormon® 60 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche, boîte de 1.	613,01

XIII.3 Le prix des différentes présentations d'Aranesp[®]

Le tableau suivant donne le prix en ville des différentes présentations d'Aranesp[®]106,107.

Tableau 12 : Le prix des différentes présentations d'Aranesp[®] disponibles en ville.

Code CIP	Présentation	PPTTC (en euros)
356 781-3	Aranesp [®] 10 microgrammes, solution injectable, 0,4 ml en seringue préremplie, boîte de 1.	25,61
356 784-2	Aranesp [®] 15 microgrammes, solution injectable, 0,375 ml en seringue préremplie, boîte de 1.	37,29
356 786-5	Aranesp [®] 20 microgrammes, solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie, boîte de 1.	47,95
356 788-8	Aranesp [®] 30 microgrammes, solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie, boîte de 1.	69,27
356 790-2	Aranesp [®] 40 microgrammes, solution injectable, 0,4 ml en seringue préremplie, boîte de 1.	90,58
356 792-5	Aranesp [®] 50 microgrammes, solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie, boîte de 1.	111,90
356 794-8	Aranesp [®] 60 microgrammes, solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie, boîte de 1.	133,22
356 796-0	Aranesp [®] 80 microgrammes, solution injectable, 0,4 ml en seringue préremplie, boîte de 1.	175,86
356 798-3	Aranesp [®] 100 microgrammes, solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie, boîte de 1.	216,05
356 801-4	Aranesp [®] 150 microgrammes, solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie, boîte de 1.	315,29
356 803-7	Aranesp [®] 300 microgrammes, solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie, boîte de 1.	613,01
360 511-7	Aranesp [®] 500 microgrammes, solution injectable, 1 ml en seringue préremplie, boîte de 1.	1 009,97
365 880-0	Aranesp [®] 10 microgrammes, solution injectable, 0,4 ml en stylo prérempli, boîte de 1.	25,61
365 881-7	Aranesp [®] 15 microgrammes, solution injectable, 0,375 ml en stylo prérempli, boîte de 1	37,29
365 882-3	Aranesp [®] 20 microgrammes, solution injectable, 0,5 ml en stylo prérempli, boîte de 1	47,95

Code CIP	Présentation	PPTTC (en euros)
365 884-6	Aranesp [®] 30 microgrammes, solution injectable, 0,3 ml en stylo prérempli, boîte de 1	69,27
365 885-2	Aranesp [®] 40 microgrammes, solution injectable, 0,4 ml en stylo prérempli, boîte de 1	90,58
365 886-9	Aranesp [®] 50 microgrammes, solution injectable, 0,5 ml en stylo prérempli, boîte de 1	111,90
365 887-5	Aranesp [®] 60 microgrammes, solution injectable, 0,3 ml en stylo prérempli, boîte de 1	133,22
365 931-4	Aranesp [®] 80 microgrammes, solution injectable, 0,4 ml en stylo prérempli, boîte de 1	175,86
365 932-0	Aranesp [®] 100 microgrammes, solution injectable, 0,5 ml en stylo prérempli, boîte de 1	216,05
365 933-7	Aranesp [®] 150 microgrammes, solution injectable, 0,3 ml en stylo prérempli, boîte de 1	315,29
365 934-3	Aranesp [®] 300 microgrammes, solution injectable, 0,6 ml en stylo prérempli, boîte de 1*	613,01
365 936-6	Aranesp [®] 500 microgrammes, solution injectable, 1 ml en stylo prérempli, boîte de 1*	1 009,97

*Présentations par encore commercialisées, commercialisation très prochainement

XIII.4 Comparaison des coûts de traitement pour les trois produits

Reprenons le cas pratique énoncé sur la partie consacrée à la posologie (cf IV.2) et essayons de voir l'impact des différents schémas posologiques sur le coût de traitement (cf Tableau 13). Le calcul en cas de doublement de posologie n'est pas effectué ainsi que celui des schémas posologiques pour lesquels aucune présentation adaptée n'a été trouvée.

Tableau 13 : L'impact des différents schémas posologiques sur le coût de traitement

Schéma posologique	Coût de traitement pour une semaine pour une personne de 50 kg	Coût de traitement pour une semaine pour une personne de 70 kg	Coût de traitement pour une semaine pour une personne de 90 kg
Eprex[®]			
450 UI/kg/sem en 3 prises	240 euros	298 euros	NA
450 UI/kg/sem en 1 prise	NA	NA	403 euros
10 000 UI 3 fois par semaine	298 euros	298 euros	298 euros
40 000 UI/sem en 1 prise	403 euros	403 euros	403 euros
NeoRecormon[®]			
450 UI/kg/sem en 3 prises	NA	306 euros	NA
450 UI/kg/sem en 1 prise	201 euros	302 euros	NA
30 000 UI/sem en 1 prise	302 euros	302 euros	302 euros
Aranesp[®]			
2,25 µg/kg/sem en 1 prise	216 euros	315 euros	NA
6,75 µg/kg toutes les trois semaines, en 1 prise	204 euros	336 euros	NA
150 µg/sem en 1 prise	315 euros	315 euros	315 euros
500 µg toutes les 3 semaines, en 1 prise	336 euros	336 euros	336 euros

NA : Non Applicable

Tout d'abord, ce tableau nous montre que la prise en charge de l'anémie du patient cancéreux par une érythropoïétine humaine recombinante coûte entre 298 et 403 euros par semaine (sans tenir compte d'un éventuel doublement de la posologie).

Lors de l'utilisation d'Eprex[®] à dose fixe, on entraîne un surcoût de 105 euros par semaine en espaçant les prises c'est-à-dire en passant de trois injections par semaine à une seule injection par semaine. Ceci est dû à la commercialisation d'un seul fort dosage à 40 000 UI.

Chez une personne de 70 kg, le coût de traitement par semaine est comparable quand on lui prescrit :

- Eprex[®] trois fois par semaine à dose fixe ou à dose calculée selon le poids (298 euros),
- NeoRecormon[®] trois fois ou une fois par semaine à dose calculée selon le poids (302-306 euros) ou une fois par semaine à dose fixe (302 euros),
- Aranesp[®] une fois par semaine à dose fixe ou à dose calculée selon le poids (315 euros).

Ce tableau montre également que pour des personnes dont le poids est inférieur à 70 kg, la prescription de doses fixes entraîne des surcoûts par rapport à la prescription de doses adaptées au poids quand les présentations commercialisées le permettent. Ce qui est normal puisque nous avons vu que le patient de moins de 70 kg reçoit une dose fixe supérieure à la dose qu'il aurait reçue si elle avait été calculée par rapport à son poids. Ainsi, en procédant à une injection par semaine d'Aranesp[®], on entraîne une augmentation du coût de traitement de 100 euros par semaine en prescrivant une dose fixe plutôt qu'une dose en fonction du poids pour un patient de 50 kg, alors que les présentations d'Aranesp[®] permettent de prescrire cette dose en fonction du poids. Il en est de même pour NeoRecormon[®]. De la même façon, en procédant à une injection toutes les trois semaines d'Aranesp[®], on provoque un surcoût de 122 euros par semaine en utilisant une dose fixe plutôt que celle en fonction du poids. En pratique, il semblerait que ces surcoûts soient limités. En effet, après avoir initialement prescrit une dose fixe, le clinicien a tendance à adapter la posologie au poids après quatre semaines de traitement, chez les patients dont le poids est très inférieur à 70 kg. Ceci est réalisable avec Aranesp[®] et NeoRecormon[®] du fait de l'existence de présentations adaptées.

Si l'on compare le coût de traitement des trois produits, on se rend compte que le coût de traitement d'Eprex[®] et du NeoRecormon[®] administrés trois fois par semaine chez un patient de 70 kg sont similaires que les doses soient fixes ou adaptées au poids. Par contre, le coût de traitement en dose fixe pour une administration par semaine est de 302 euros par semaine pour NeoRecormon[®], 315 euros par semaine pour Aranesp[®] et 403 euros pour Eprex[®]. Il existe donc un surcoût de 90 à 100 euros par semaine à prescrire Eprex[®] plutôt qu'Aranesp[®] ou NeoRecormon[®] une fois par semaine. Une présentation d'Eprex[®] à 30 000 UI permettrait d'éviter ces surcoûts.

En résumé, l'espacement des prises en augmentant les doses à chaque prise entraîne des coûts plus importants pour Eprex[®] et Aranesp[®] (dans une moindre mesure pour Aranesp[®]).

Cette volonté d'espacer les prises est justifiée par les laboratoires pharmaceutiques par l'amélioration du confort du patient cancéreux. Or à ce jour aucune donnée ne nous permet d'affirmer que cet espacement des prises constitue un apport tangible pour le patient. De plus, Eprex[®], de par sa présentation inadaptée dosée à 40 000 UI et l'absence d'autre présentation entre ce dosage et 10 000 UI, est responsable d'un surcoût lors de son administration une fois par semaine par rapport au NeoRecormon[®] ou à Aranesp[®]. Enfin, la prescription de doses calculées en fonction du poids et non de doses fixes pour les patients dont le poids est très inférieur à 70 kg et quand les présentations commercialisées le permettent, conduirait à réduire le coût de ces traitements.

XIV Les érythropoïétines à l'officine : modalités pratiques

XIV.1 L'approvisionnement et la conservation

Pour Aranesp[®] et Eprex[®], les présentations destinées aux soins ambulatoires sont disponibles chez les grossistes. Le pharmacien d'officine s'approvisionnera auprès d'eux comme il le fait pour tout autre médicament. En ce qui concerne NeoRecormon[®], seules les seringues préremplies à 10 000 UI, 20 000 UI et 30 000 UI sont disponibles chez le grossiste. Les seringues préremplies moins dosées ainsi que les cartouches bicompartimentées (à 10 000 UI, 20 000 UI et 30 000 UI) pour injection à l'aide du stylo RecoPen doivent être commandées directement auprès de la firme Roche¹⁰⁰. Le pharmacien sera alors livré sous 24 heures. La firme Roche fournit un RecoPen à chaque commande d'une boîte de cartouches.

Ces produits doivent être conservés au réfrigérateur à l'officine.

XIV.2 La délivrance

Afin d'aider les pharmaciens d'officine dans leur exercice quotidien, l'Ordre des pharmaciens a créé le site internet MEDDISPAR¹⁰⁸ consacré aux médicaments à dispensation particulière. Son accès est libre. Il apporte ainsi les informations nécessaires concernant la prescription et la délivrance de tels médicaments.

XIV.2.1 La première délivrance

Tout d'abord, le pharmacien doit vérifier que le produit a bien été prescrit sur une ordonnance de médicament d'exception à quatre volets établie à l'hôpital par tout prescripteur habilité ou par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile. En effet, ces produits sont soumis à une prescription initiale hospitalière de un an. Dans ce cas, les prescripteurs habilités à les prescrire, selon les textes officiels, peuvent être :

- un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme exerçant dans un établissement de santé public ou privé, voire dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités ou dans un centre spécialisé de soins aux toxicomanes ;
- un médecin dans le cadre strict de son activité dans une installation de chirurgie esthétique autorisée ;
- toute autre personne habilitée à prescrire agissant sous la responsabilité du chef de service ou de département dans les établissements publics de santé.

Le patient doit présenter son ordonnance pour la première fois dans un délai de trois mois. Le pharmacien doit alors vérifier si les éléments suivants sont bien renseignés sur la prescription :

- les informations concernant le prescripteur c'est-à-dire son nom, sa qualité, son titre ou sa spécialité, son identifiant s'il existe, son adresse, le nom de l'établissement ou du service de santé où il exerce, la date de rédaction de l'ordonnance, sa signature ;
- les informations concernant le patient c'est-à-dire ses nom, prénom, sexe, âge, taille et poids si nécessaire ;
- les informations concernant la prescription c'est-à-dire la dénomination du médicament ou du produit prescrit, la posologie et le mode d'emploi, la durée du traitement, le cas échéant, le nombre de renouvellements de la prescription.

Le pharmacien peut délivrer au maximum la quantité correspondante à quatre semaines de traitement ou trente jours. Il doit alors transcrire à l'ordonnancier les éléments suivants :

- le nom et l'adresse du prescripteur,
- le nom et l'adresse du patient,
- la date de délivrance,

- la dénomination du médicament délivré,
- la quantité délivrée,
- le nom de l'établissement ou du service de santé où a été effectuée la prescription initiale hospitalière.

Le pharmacien doit également apposer sur l'ordonnance :

- le timbre de l'officine sur les quatre volets,
- le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier,
- la date d'exécution,
- la quantité délivrée.

Il doit conserver le quatrième volet de l'ordonnance. Le premier sera conservé par l'assuré (volet 1). Les volets 2 et 3 sont à joindre par l'assuré à la feuille de soins en vue du remboursement (un des deux volets est destiné au contrôle médical).

XIV.2.2 Le renouvellement

Le traitement peut être renouvelé par tout prescripteur.

L'ordonnance de renouvellement reprend les mentions de l'ordonnance initiale. En cas de nécessité, elle peut comporter une modification de la posologie ou de la durée du traitement.

Pour un renouvellement, le patient doit présenter au pharmacien soit son ordonnance de médicament d'exception initiale (volet 1 qu'il aura conservé) sur laquelle figure le nombre de renouvellements et datant de moins de un an, soit une ordonnance de renouvellement de médicament d'exception établie par tout prescripteur accompagnée de l'ordonnance de médicament d'exception initiale (volet 1) datant de moins de un an.

Le pharmacien transcrit à l'ordonnancier et sur l'ordonnance les mêmes éléments que pour une première délivrance. Le timbre de l'officine doit être apposé sur les 4 volets en cas d'ordonnance de renouvellement de médicament d'exception ou sur le premier volet en cas de présentation de la seule ordonnance de médicament d'exception initiale. Il doit conserver le quatrième volet de l'ordonnance ou une copie de la prescription initiale exécutée pour la deuxième fois. Une deuxième copie de ce volet doit être envoyée à l'assurance maladie.

XIV.3 Les conseils donnés au patient lors de la délivrance

Il est nécessaire de rappeler au patient les conditions de conservation de ces produits. Il est à noter que des dispositifs isothermes sont fournis gratuitement pour les patients par la firme JANSSEN-CILAG via les grossistes et par la firme ROCHE par commande directe auprès d'elle. La firme AMGEN ne fournit pas de tels dispositifs aux patients suivis en ambulatoire¹⁰⁰.

Il est également important d'indiquer au patient réalisant lui-même ses injections l'ensemble des conseils concernant l'auto-administration sous-cutanée du produit notamment le respect des règles d'asepsie et l'utilisation de conteneurs à aiguilles.

CONCLUSION

L'anémie est une pathologie fréquemment rencontrée au cours de l'évolution de la maladie cancéreuse et sa prise en charge est nécessaire du fait de ses conséquences importantes sur l'état de santé du patient et de la fatigue physique et psychique dont elle est responsable.

L'utilisation de l'érythropoïétine humaine recombinante dans la prise en charge de l'anémie du patient cancéreux a été développée en réponse à la pratique non satisfaisante des transfusions sanguines. En effet, alors que les transfusions ne permettent de corriger le taux d'hémoglobine que de façon très transitoire, les érythropoïétines permettent une correction de ce taux dans le temps. De plus, même si une sélection rigoureuse des dons de sang et une politique transfusionnelle adaptée au patient permettent de contenir les risques infectieux liés à la transfusion, elles ne permettent pas une utilisation immodérée de la transfusion et de viser à la normalisation du taux d'hémoglobine par ce seul moyen.

Nous disposons aujourd'hui d'un recul d'une dizaine d'années sur l'utilisation des érythropoïétines dans la prise en charge de l'anémie du patient cancéreux. Cette expérience a permis d'établir le taux d'hémoglobine à ne pas dépasser. Cependant, alors que certains points de l'utilisation de ces produits semblent être aujourd'hui relativement bien définis, d'autres font encore l'objet d'investigations et peuvent même susciter une certaine inquiétude. Ainsi, le schéma posologique assurant l'efficacité et une bonne tolérance de ces produits tout en améliorant la commodité de l'administration pour le patient et pour le clinicien reste encore à définir. De plus, des études comparatives bien construites et incluant suffisamment de patients de façon à obtenir des conclusions statistiquement valides sont indispensables pour que soit mieux défini le seuil idéal d'hémoglobine pour l'institution du traitement ainsi que le taux d'hémoglobine cible. D'autre part, d'autres études randomisées sont nécessaires pour aborder la question de l'augmentation des doses chez les non-répondeurs et la question de l'utilisation de doses initiales plus élevées. Il semble également nécessaire de renseigner au cours des études cliniques, de façon plus systématique, certains éléments tels que l'état de santé du patient, les traitements et médicaments concomitants, la survie, le coût des traitements, la supplémentation en fer ainsi que des facteurs pronostics de réponse au traitement comme le taux sérique d'érythropoïétine. Aussi, les enfants sont sous représentés dans les études ; or on a besoin de développer des guidelines pour eux également. Enfin, la question de la progression tumorale et de la survie doit être étudiée très attentivement afin de permettre dans l'avenir l'élaboration de recommandations claires à ce sujet.

ANNEXE

**LISTE DE RÉFÉRENCE DES CLASSES PHARMACOLOGIQUES DE
SUBSTANCES DOPANTES ET DE PROCÉDÉS DE DOPAGE
INTERDITS**

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA JEUNESSE, DES SPORTS ET DE LA VIE ASSOCIATIVE

Arrêté du 25 mars 2005 modifiant l'arrêté du 20 avril 2004 modifié relatif aux substances et aux procédés mentionnés à l'article L. 3631-1 du code de la santé publique

NOR : MJSK0570061A

Le ministre des solidarités, de la santé et de la famille et le ministre de la jeunesse, des sports et de la vie

associative,

Vu le code de la santé publique, notamment l'article L. 3631-1 ;

Vu le décret n° 2005-267 du 21 mars 2005 portant publication de l'amendement à l'annexe de la convention contre le dopage du 16 novembre 1989, adopté à Strasbourg le 18 novembre 2004 ;

Vu l'arrêté du 20 avril 2004 relatif aux substances et aux procédés mentionnés à l'article L. 3631-1 du code de la santé publique, modifié le 16 août 2004 ;

Vu l'arrêté du Conseil de prévention et de lutte contre le dopage en date du 10 janvier 2005,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – L'annexe I de l'arrêté du 20 avril 2004 susvisé est abrogée et remplacée par l'annexe du présent arrêté.

Art. 2. – La directrice des sports et le directeur général de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que son annexe au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 25 mars 2005.

*Le ministre de la jeunesse,
des sports et de la vie associative,
Pour le ministre et par délégation :
La directrice des sports,
D. LAURENT*

*Le ministre des solidarités,
de la santé et de la famille,
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
W. DAB*

ANNEXE I

L'utilisation de tout médicament devrait être limitée à des indications médicalement justifiées.

LISTE DE RÉFÉRENCE DES CLASSES PHARMACOLOGIQUES DE SUBSTANCES DOPANTES ET DE PROCÉDÉS DE DOPAGE INTERDITS

I. – Classe des substances interdites en permanence (en et hors compétition)

Classe S.1 – Agents anabolisants

Les substances interdites appartenant à la classe S.1 comprennent :

1. Stéroïdes anabolisants androgènes

2.

a) Les stéroïdes anabolisants androgènes exogènes (1) incluent, sans s'y limiter :

18 α -homo-17 β -hydroxyestr-4-en-3-one ; bolastérone ; boldénone ; boldione ; calustérone ; clostébol ; danazol ; déhydrochlorométhyl-testostérone ; delta1-androstène-3,17-dione ; delta1-androstènediol ; delta1-dihydro-testostérone ; drostanolone ; éthylestrénol ; fluoxymestérone ; formébolone ; furazabol ; gestrinone ; 4-hydroxytestostérone ; 4-hydroxy-19-nortestostérone ; mestanolone ; mestérolone ; méténolone ; méthandiénone ; méthandriol ; méthylidiénolone ; méthyltriénolone ; méthyltestostérone ; mibolérone ; nandrolone ; 19-norandrostènediol ; 19-norandrostènedione ; norboléthone ; norclostébol ; noréthandrolone ; oxabolone ; oxandrolone ; oxymestérone ; oxymétholone ; quinbolone ; stanozolol ; stenbolone ; tétrahydrogestrinone ; trenbolone et autres substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires.

b) Les stéroïdes anabolisants androgènes endogènes (2) incluent :

Androstènediol (androst-5-ène-3 β ,17 β -diol) ; androstènedione (androst-4-ène-3,17-dione) ; déhydroépiandrostérone (DHEA) ; dihydrotestostérone ; testostérone,

et les métabolites ou isomères suivants :

5 α -androstane-3 α , 17 α -diol ; 5 α -androstane-3 α 17 β -diol ; 5 α -androstane-3 β , 17 α -diol ; 5 α -androstane-3 β , 17 β -diol ; androst-4-ène-3,17 α -diol ; androst-4-ène-3 α ,17 β -diol ; Androst-4-ène-3 β ,17 α -diol ; androst-5-ène-3 α ,17 α -diol ; androst-5-ène-3 α ,17 β -diol ; androst-5-ène-3 β ,17 α -diol ; 4-androstènediol (androst-4-ène-3 β ,17 β -diol) ; 5-androstènedione (androst-5-ène-3,17-dione) ; épidihydrotestostérone ; 3 α -hydroxy-5 α -androstan-17-one ; 3 β hydroxy-5 α -androstan-17-one ; 19-norandrostérone ; 19-norétiocholanolone.

Dans le cas d'une substance interdite (selon la liste ci-dessus) pouvant être produite naturellement par le corps, un échantillon sera considéré comme contenant cette substance interdite si la concentration de la substance interdite ou de ses métabolites ou de ses marqueurs et/ou tout autre support pertinent dans l'échantillon du sportif s'écarte suffisamment des valeurs normales trouvées chez l'homme pour qu'une production endogène normale soit improbable.

Un échantillon ne sera pas considéré comme contenant une substance interdite si le sportif prouve que la concentration de substance interdite ou de ses métabolites ou de ses marqueurs et/ou tout autre rapport pertinent dans l'échantillon du sportif est attribuable à un état physiologique ou pathologique. Dans tous les cas, et quelle que soit la concentration, le laboratoire rendra un résultat d'analyse anormal si, en se basant sur une méthode d'analyse fiable, il peut démontrer que la substance interdite est d'origine exogène.

Si le résultat de laboratoire n'est pas concluant et qu'aucune concentration décrite au paragraphe ci-dessus n'est mesurée, une investigation plus approfondie est effectuée, comme la comparaison avec des profils stéroïdiens de référence, s'il existe de sérieuses indications d'un possible usage d'une substance interdite.

Si le laboratoire a rendu un rapport testostérone/épitestostérone (T/E) supérieur à quatre (4) pour un (1) dans l'urine, une investigation complémentaire est obligatoire afin de déterminer si le rapport est dû à un état physiologique ou pathologique, sauf si le laboratoire rapporte un résultat d'analyse anormal basé sur une méthode d'analyse fiable, démontrant que la substance interdite est d'origine exogène.

En cas d'investigation, celle-ci comprendra un examen de tous les contrôles antérieurs et/ou subséquents. Si les contrôles antérieurs ne sont pas disponibles, le sportif devra se soumettre à un contrôle inopiné au moins trois fois pendant une période de trois mois.

Si le sportif refuse de collaborer aux examens complémentaires, son échantillon sera considéré comme contenant une substance interdite.

3. Autres agents anabolisants

Les autres agents anabolisants incluent sans s'y limiter :
Clenbutérol, zéranol, zilpatérol.

Classe S.2 – Hormones et substances apparentées

Les substances interdites appartenant à la classe S.2 comprennent les substances suivantes, y compris d'autres substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires, et leurs facteurs de libération :

- érythropoïétine (EPO) ;
- hormone de croissance (hGH), facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1), facteurs de croissancemécanique (MGFs) ;
- gonadotrophines (hCG, LH) ;
- insuline ;
- corticotrophines.

A moins que le sportif puisse démontrer que la concentration était due à un état physiologique ou pathologique, un échantillon sera considéré comme contenant une substance interdite (selon la liste ci-dessus) lorsque la concentration de substance interdite ou de ses métabolites ou de ses marqueurs et/ou de tout autre rapport pertinent dans l'échantillon du sportif est supérieur aux valeurs normales chez l'humain et qu'une production endogène normale soit improbable.

En outre, la présence de substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires, de marqueur(s) diagnostique(s) ou de facteurs de libération d'une hormone apparaissant dans la liste ci-dessus, ou de tout autre résultat indiquant que la substance détectée est d'origine exogène (1), sera rapportée comme un résultat d'analyse anormal.

Classe S.3 – Bêta-2 agonistes

Tous les bêta-2 agonistes, y compris leurs isomères D- et L-, sont interdits. Cependant, le formotérol, le salbutamol (3), le salmétérol et la terbutaline sont permis par inhalation seulement pour prévenir et/ou traiter l'asthme et l'asthme ou bronchoconstriction d'effort. Une justification médicale délivrée conformément à l'article 4 est requise.

Classe S.4 – Agents ayant une action antioestrogène

Les classes suivantes de substances antioestrogéniques sont interdites :

- inhibiteurs de l'aromatase, incluant sans s'y limiter : anastrozole, létrozole, aminogluthétimide, exémestane, formestane, testolactone ;
- modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes, incluant sans s'y limiter : raloxifène, tamoxifène, torémifène ;
- autres substances anti-oestrogéniques, incluant sans s'y limiter : clomifène, cyclofénil, fluevestrant.

Classe S.5 – Diurétiques et autres agents masquants

Les diurétiques et autres agents masquants sont interdits. Les agents masquants incluent, sans s'y limiter :

Diurétiques, épitestostérone, inhibiteurs de l'alpha-réductase (par exemple, dutastéride et finastéride), probénécide, succédanés de plasma (par exemple, albumine, dextran, hydroxyéthylamidon).

Les diurétiques incluent :

Acétazolamide, acide étacrynique, amiloride, bumétanide, canrénone, chlortalidone, furosémide, indapamide, métolazone, spironolactone, thiazides (par exemple, bendrofluméthiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide), triamtère et autres substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires.

II. – Procédés interdits en permanence (en et hors compétition)

Les procédés suivants sont interdits :

M.1 – Amélioration du transfert d'oxygène

a) Dopage sanguin : le dopage sanguin est l'utilisation de produits sanguins autologues, homologues ou hétérologues, ou de globules rouges de toute origine dans un autre but que pour un traitement médical justifié.

b) L'amélioration artificielle de la consommation, du transport ou de la libération d'oxygène, incluant sans s'y limiter les produits chimiques perfluorés, l'éfaproxiral (RSR 13) et les produits d'hémoglobine modifiée (par exemple, les substituts de sang à base d'hémoglobine, les produits à base d'hémoglobines réticulées).

M.2 – Manipulation chimique et physique

La falsification ou la tentative de falsification dans le but d'altérer l'intégralité et la validité des échantillons recueillis lors des contrôles antidopage est interdite.

Cette catégorie comprend, sans s'y limiter, les perfusions intraveineuses (4), la cathérisation, la substitution et/ou l'altération de l'urine.

M.3 – Dopage génétique

L'utilisation non thérapeutique de cellules, gènes, éléments génétiques, ou de la modulation de l'expression génique, ayant la capacité d'augmenter la performance sportive, est interdite.

III. – Classes des substances et procédés interdits en compétition

Outre les classes S.1 à S.5 et M.1 à M.3 définies ci-dessus, les classes suivantes sont interdites en compétition :

La classe S.6 comprend les substances interdites suivantes, ainsi que leurs isomères optiques (L et D) lorsqu'ils s'appliquent :

Adrafinil, amfépramone, amiphenazole, amphétamine, amphétaminil, benzphétamine, bromantan, carphédone, cathine (5), clobenzorex, cocaïne, diméthylamphétamine, éphédrine (6), éthylamphétamine, étiléfrine, famprofazone, fencamfamine, fencamine, fénétylline, fenfluramine, fenproporex, furfénorex, méfénorex, méphentermine, mésocarbe, méthamphétamine, méthylamphétamine, méthylènedioxyamphétamine, méthylènedioxyméthamphétamine, méthyléphédrine (6), méthylphénidate, modafinil, nicéthamide, norfenfluramine, parahydroxyamphétamine, pémoline, phendimétrazine, phenmétrazine, phentermine, prolintane, sélégiline, strychnine et autres substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiquessimilaires.

Les substances figurant dans le Programme de surveillance 2005 (bupropion, caféine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradol, pseudoéphédrine, synéphrine) ne sont pas considérées comme des substances interdites.

L'adrénaline, associée à des agents anesthésiques locaux, ou en préparation à usage local (par exemple, par voie nasale ou ophtalmologique), n'est pas interdite.

Classe S.7 – Narcotiques

Les substances interdites appartenant à la classe S.7 sont :

Buprénorphine, dextromoramide, diamorphine (héroïne), fentanyl et ses dérivés, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, oxymorphone, pentazocine, péthidine.

Classe S.8 – Cannabinoïdes

Les cannabinoïdes (par exemple, le haschisch, la marijuana) sont interdits.

Classe S.9 – Glucocorticostéroïdes

Tous les glucocorticostéroïdes sont interdits lorsqu'ils sont administrés par voie orale, rectale, intraveineuse ou intramusculaire. Leur utilisation nécessite une justification médicale délivrée conformément à l'article 4.

Toute autre voie d'administration nécessite une justification médicale délivrée conformément à l'article 4.

Les préparations cutanées ne sont pas interdites.

IV. – Classes des substances interdites dans certains sports

Classe P.1 – Alcool

L'alcool (éthanol) est interdit en compétition seulement dans les sports suivants. La détection sera effectuée par éthylométrie et/ou analyse sanguine. Le seuil de violation est indiqué entre parenthèses.

Aéronautique (FAI) (0,20 g/l).

Automobile (FIA) (0,10 g/l).

Billard (WCBS) (0,20 g/l).

Boules (CMSB) (0,10 g/l).

Karaté (WKF) (0,10 g/l).

Motocyclisme (FIM) (0,00 g/l).

Pentathlon moderne (UIPM) (0,10 g/l) pour les épreuves comprenant du tir.

Ski (FIS) (0,10 g/l).

Tir à l'arc (FITA) (0,10 g/l).

Classe P.2 – Bêta-bloquants

A moins d'indication contraire, les bêta-bloquants sont interdits en compétition seulement dans les sports suivants :

Aéronautique (FAI), automobile (FIA), billard (WCBS), bobsleigh (FIBT), boules (CMSB), bridge (FMB), curling (WCF), échecs (FIDE), gymnastique (FIG), lutte (FILA), motocyclisme (FIM), natation (FINA) en plongeon et nage synchronisée, pentathlon moderne (UIPM) pour les épreuves comprenant du tir, quilles (FIQ), ski (FIS) pour le saut à skis et le snowboard free style, tir (ISSF) (aussi interdits hors compétition), tir à l'arc (FITA) (aussi interdits hors compétition), voile (ISAF) pour les barreaux seulement.

Les bêta-bloquants incluent sans s'y limiter :

Acébutolol, alprénolol, aténolol, bétaxolol, bisoprolol, bunolol, cartéolol, carvédilol, céliprolol, esmolol, labétalol, lévobunolol, métipranolol, métoprolol, nadolol, oxprénolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol.

(1) Le terme « exogène » désigne une substance qui ne peut pas être produite naturellement par l'organisme humain.

(2) Le terme « endogène » désigne une substance qui peut être produite naturellement par l'organisme humain.

(3) Même si une justification médicale conformément à l'article 4 est accordée, si le laboratoire a rapporté une concentration de salbutamol (libre plus glucuronide) supérieure à 1 000 nanogrammes par millilitre d'urine, ce résultat sera considéré comme un résultat d'analyse anormal jusqu'à ce que le sportif prouve que ce résultat anormal est consécutif à l'usage thérapeutique de salbutamol par voie inhalée.

- (4) Les perfusions intraveineuses sont interdites, excepté dans le cadre légitime d'un traitement médical aigu.
- (5) La cathine est interdite quand sa concentration dans l'urine est supérieure à 5 microgrammes par millilitre.
- (6) L'éphédrine et la méthyléphédrine sont interdites quand leur concentration respective dans l'urine est supérieure à 10 microgrammes par millilitre.

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les classifications du niveau de sévérité de l'anémie en onco-hématologie.....	22
Tableau 2 : L'incidence des anémies de grades 3 et 4 pour les mono et poly- chimiothérapies	25
Tableau 3 : Pourcentage de patients transfusés selon la localisation tumorale	29
Tableau 4 : Valeur initiale de l'hémoglobine et taux de transfusion (d'après Skilling <i>et al</i> , Ray-Coquard <i>et al</i> , Del Mastro <i>et al</i>)	30
Tableau 5 : Les effets de l'anémie sur les différentes fonctions de l'organisme'	32
Tableau 6 : Les symptômes de l'anémie en fonction de son degré de sévérité	33
Tableau 7 : Adéquation des présentations commercialisées des érythropoïétines aux schémas posologiques pour un patient de 50 kg.	80
Tableau 8 : Adéquation des présentations commercialisées des érythropoïétines aux schémas posologiques pour un patient de 70 kg.	82
Tableau 9 : Adéquation des présentations commercialisées des érythropoïétines aux schémas posologiques pour un patient de 90 kg.	83
Tableau 10 : Le prix des différentes présentations d'Eprex [®] disponibles en ville	102
Tableau 11 : Le prix des différentes présentations du NeoReormon [®] disponibles en ville... ..	103
Tableau 12 : Le prix des différentes présentations d'Aranesp [®] disponibles en ville.	104
Tableau 13 : L'impact des différents schémas posologiques sur le coût de traitement.....	106

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : La lignée érythroblastique.	11
Figure 2 : La structure polypeptidique de l'érythropoïétine.	12
Figure 3 : La forme prépondérante de l'EPO humaine urinaire (85% de l'EPO circulante)	13
Figure 4 : Les différentes isoformes de l'EPO humaine.	13
Figure 5 : Représentation schématique du domaine intracellulaire du récepteur de l'érythropoïétine.	15
Figure 6 : Représentation schématique de l'activation et de l'inactivation du récepteur de l'érythropoïétine.	16
Figure 7 : Les différentes voies de la transduction du signal induit par l'érythropoïétine	18
Figure 8 : Schéma de la molécule complète d'hémoglobine	21
Figure 9 : Structure schématique des différentes érythropoïétines humaines recombinantes..	49
Figure 10 : L'influence des différentes isoformes de la rHuEPO sur l'hématocrite	50
Figure 11 : L'influence des différentes isoformes de la rHuEPO sur la demi-vie plasmatique et l'affinité au récepteur	51
Figure 12 : Comparaison des profils pharmacocinétiques de la darbépoétine alfa et des époétines.	53
Figure 13 : Comparaison de l'efficacité de la darbépoétine alfa avec celle des époétines alfa et bêta lors d'une administration trois fois par semaine	55
Figure 14 : Comparaison de l'efficacité de la darbépoétine alfa administrée une fois par semaine à celle des époétines administrées trois fois par semaine	56
Figure 15 : Représentation schématique de l'adaptation posologique	76

BIBLIOGRAPHIE

¹ **Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MC.**

Hématologie et transfusion. Masson 2001 : 28-32.

² **Egrie JC, Browne JK.**

Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP).

Br J Cancer. 2001 Apr ; 84 Suppl 1 : 3-10.

³ **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.

⁴ **Boffa GA.**

L'érythropoïétine humaine et ses cibles cellulaires.

Rev Fr Transfus Hemobiol.1991 ; 34 : 49-62.

⁵ **Egrie J.**

The cloning and production of recombinant human erythropoietin.

Pharmacotherapy. 1990 Mar-Apr ; 10(2 (Pt 2)) : 3S-8S.

⁶ **Joan C, Egrie and Jeffrey K. Browne.**

Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (Nesp).

Nephrol Dial Transplant 2001 ; 16 [Suppl 3] : 3-13.

⁷ **Casadevall N.**

Physiologie de l'érythropoïétine et utilisation thérapeutique.

Ann pharmaceutiques françaises. 1996 ; 54(4) : 151-6.

⁸ **Koury MJ, Kelley LL, Bondurant MC.**

The fate of erythroid progenitor cells.

Ann N Y Acad Sci. 1994 Apr 15 ; 718 : 259-67 ; discussion 267-70.

⁹ **Lacombe C, Mayeux P.**

Biology of erythropoietin.

Haematologica. 1998 Aug ; 83 (8) : 724-32.

¹⁰ **Lacombe C, Mayeux P.**

The molecular biology of erythropoietin.

Nephrol Dial Transplant. 1999 ; 14 Suppl 2 : 22-8.

¹¹ **Cheung J.Y, Miller B.A.**

Molecular mechanisms of erythropoietin signaling.

Nephron. 2001 Mar ; 87 (3) : 215-22.

¹² **Constantinescu S.N, Ghaffari S, Lodish H.F.**

The Erythropoietin Receptor: Structure, Activation and Intracellular Signal Transduction.

Trends Endocrinol Metab. 1999 Dec ; 10 (1) : 18-23.

¹³ **Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MC.**

Hématologie et transfusion. Masson 2001 : 32-44.

¹⁴ **National Cancer Institute**

Common terminology Criteria for Adverse Events v3.0

Date de publication : 10 juin 2003

Site internet du CTEP (Cancer Therapy Evaluating Program) : <http://ctep.cancer.gov/>

¹⁵ **Ludwig H, Strasser K.**

Symptomatology of anemia.

Semin Oncol. 2001 Apr ; 28 (2 Suppl 8) : 7-14.

¹⁶ **Groopman JE, Itri LM.**

Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment.

J Natl Cancer Inst. 1999 Oct 6 ;91 (19) : 1616-34. Review. Erratum in : *J Natl Cancer Inst*
2000 Mar 15 ; 92 (6) : 497.

¹⁷ **Lee GR.**

The anemia of chronic disease.

Semin Hematol. 1983 Apr ; 20 (2) : 61-80.

¹⁸ **Ludwig H, Fritz E.**

Anemia in cancer patients.

Semin Oncol. 1998 Jun ; 25 (3 Suppl 7) : 2-6.

¹⁹ **Ulich TR, del Castillo J, Yin S.**

Tumor necrosis factor exerts dose-dependent effects on erythropoiesis and myelopoiesis in vivo.

Exp Hematol. 1990 May ; 18 (4) : 311-5.

²⁰ **Fortunel NO, Hatzfeld A, Hatzfeld J.**

Transforming growth factor-beta: pleiotropic role in the regulation of hematopoiesis.

Blood. 2000 Sep 15 ; 96 (6) : 2022-36.

²¹ **Leitgeb C, Pecherstorfer M, Fritz E, Ludwig H.**

Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin.

Cancer. 1994 May 15 ; 73 (10) : 2535-42.

²² **Ray-Coquard I, Bachelot T, Sebban C, Biron P.**

Anémie et chimiothérapie.

Bull Cancer 2003 ; 90 : S133-S143

²³ **Henry DH, Abels RI**

Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer and chemotherapy-induced anemia : results of double-blind and open-label follow-up studies.

Semin Oncol. 1994 Apr ; 21 (2 Suppl 3) : 21-8.

²⁴ **Miller CB, Platanius LC, Mills SR, Zahurak ML, Ratain MJ, Ettinger DS, Jones RJ.**

Phase I-II trial of erythropoietin in the treatment of cisplatin-associated anemia.

J Natl Cancer Inst. 1992 Jan 15 ; 84 (2) : 98-103.

²⁵ **Wood PA, Hrushesky WJ.**

Cisplatin-associated anemia : an erythropoietin deficiency syndrome.

J Clin Invest. 1995 Apr ; 95 (4) : 1650-9.

²⁶ **Von Hoff DD, Schilsky R, Reichert CM, Reddick RL, Rozenzweig M, Young RC, Muggia FM.**

Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man.

Cancer Treat Rep. 1979 Sep-Oct ; 63 (9-10) : 1527-31.

²⁷ **Getaz EP, Beckley S, Fitzpatrick J, Dozier A.**

Cisplatin-induced hemolysis.

N Engl J Med. 1980 Feb 7 ; 302 (6) : 334-5.

²⁸ **Milano G, Caldani C, Khater R, Launay JM, Soummer AM, Namer M, Schneider M.**

Time- and dose-dependent inhibition of erythrocyte glutathione peroxidase by cisplatin.

Biochem Pharmacol. 1988 Mar 1 ; 37 (5) : 981-2.

²⁹ **Smith DH, Goldwasser E, Vokes EE.**

Serum immunoerythropoietin levels in patients with cancer receiving cisplatin-based chemotherapy.

Cancer. 1991 Sep 1 ; 68 (5) : 1101-5.

³⁰ **Bray GL, Reaman GH.**

Erythropoietin deficiency : a complication of cisplatin therapy and its treatment with recombinant human erythropoietin.

Am J Pediatr Hematol Oncol. 1991 Winter ; 13 (4) : 426-30.

³¹ **Dufour P, Bergerat JP, Eber M, Renaud P, Karcher V, Giron C, Leroy MJ, Oberling F.**

Cisplatin-induced anemia : a potential interference with iron metabolism at erythroid progenitors level.

Anticancer Drugs. 1990 Oct ; 1 (1) : 49-54.

³² **Rouesse J, Spielmann M, Turpin F, Le Chevalier T, Azab M, Mondesir JM.**

Phase II study of elliptinium acetate salvage treatment of advanced breast cancer.

Eur J Cancer. 1993 ; 29A (6) : 856-9.

³³ **Verweij J, Pinedo HM.**

Mitomycin C : mechanism of action, usefulness and limitations.

Anticancer Drugs. 1990 Oct ; 1(1) : 5-13.

³⁴ **Skillings JR, Sridhar FG, Wong C, Paddock L.**

The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy : A retrospective cohort study.

Am J Clin Oncol. 1993 Feb ; 16 (1) : 22-5.

³⁵ **Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, O'Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA, Engstrom PF, Litwin S, Ozols RF.**

Placlitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer : a phase II toxicity, response, and survival analysis.

J Clin Oncol. 1995 Aug ; 13 (8) : 1860-70.

³⁶ **Ray-Coquard I, Le Cesne A, Rubio MT, Mermet J, Maugard C, Ravaud A, Chevreau C, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Blay JY.**

Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimens. The Elypse 1 Study Group.

J Clin Oncol. 1999 Sep ; 17 (9) : 2840-6.

³⁷ **Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R, Garrone O, Melioli G, Pasquetti W, Sertoli MR, Bertelli G, Canavese G, Costantini M, Rosso R.**

Randomized phase III trial evaluating the role of erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anemia.

J Clin Oncol. 1997 Jul ; 15 (7) : 2715-21.

³⁸ **Koeller JM.**

Clinical guidelines for the treatment of cancer-related anemia.

Pharmacotherapy. 1998 Jan-Feb ; 18 (1) : 156-69.

³⁹ **Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MC.**

Hématologie et transfusion. Masson 2001 : 21-64.

⁴⁰ **Demetri GD.**

Anaemia and its functional consequences in cancer patients : current challenges in management and prospects for improving therapy.

Br J Cancer. 2001 Apr ; 84 Suppl 1 : 31-7.

⁴¹ **Glaus A, Muller S.**

Hemoglobin and fatigue in cancer patients: inseparable twins ?

Schweiz Med Wochenschr. 2000 Apr 1 ; 130(13) : 471-7.

⁴² **Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Miaskowski C, Scherr SL, Portenoy RK, Vogelzang NJ.**

Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition.

Oncologist. 2000 ; 5(5) : 353-60.

⁴³ **Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N.**

Cancer-related fatigue : inevitable, unimportant and untreatable ? Results of a multicentre patient survey. Cancer Fatigue Forum.

Ann Oncol. 2000 Aug ; 11(8) : 971-5.

⁴⁴ **Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Scherr SL, Portenoy RK.**

Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue : results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition.

Semin Hematol. 1997 Jul ; 34(3 Suppl 2) : 4-12.

⁴⁵ **Höckel M, Schlenger K, Aral B, Mitze M, Schaffer U, Vaupel P.**

Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix.

Cancer Res. 1996 Oct 1 ; 56(19) : 4509-15.

⁴⁶ **Hockel M, Vaupel P.**

Tumor hypoxia : definitions and current clinical, biologic and molecular aspects.

J Natl Cancer Inst. 2001 Feb 21 ; 93(4) : 266-76.

⁴⁷ **Jatzko GR, Lisborg PH, Denk H, Klimpfinger M, Stettner HM.**

A 10-year experience with Japanese-type radical lymph node dissection gastric cancer outside of Japan.

Cancer. 1995 Oct 15 ; 76(8) : 1302-12.

⁴⁸ **Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MC.**

Hématologie et transfusion. Masson 2001 : 69-72.

⁴⁹ **Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MC.**

Hématologie et transfusion. Masson 2001 : 82-83.

⁵⁰ **Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MC.**

Hématologie et transfusion. Masson 2001 : 82-84.

⁵¹ **Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MC.**

Hématologie et transfusion. Masson 2001 : 133-156.

⁵² **Spaeth D.**

Principes généraux du traitement de l'anémie des patients cancéreux.

Bulletin du Cancer. 2003 ; 90 : S161-S173.

⁵³ **Recny MA, Scoble HA, Kim Y.**

Structural characterization of natural human urinary and recombinant DNA-derived erythropoietin. Identification of des-arginine 166 erythropoietin.

J Biol Chem. 1987 Dec 15 ; 262(35) : 17156-63.

⁵⁴ **Cumming DA.**

Glycosylation of recombinant protein therapeutics : control and functional implications.

Glycobiology. 1991 Mar ; 1(2) : 115-30.

⁵⁵ **Dube S, Fischer JW, Powell JS.**

Glycosylation at specific sites of erythropoietin is essential for biosynthesis, secretion and biological function.

J Biol Chem. 1988 Nov 25 ; 263(33) : 17516-21.

⁵⁶ **Lukowsky WA, Painter RH.**

Studies on the role of sialic acid in the physical and biological properties of erythropoietin.

Can J Biochem. 1972 Aug ; 50(8) : 909-17.

⁵⁷ **Kindler J, Eckardt KU, Ehmer B, Jandeleit K, Kurtz A, Schreiber A, Scigalla P, Sieberth HG.**

Single-dose pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients with various degrees of renal failure.

Nephrol Dial Transplant. 1989 ; 4(5) : 345-9.

⁵⁸ **Neumayer HH, Brockmoller J, Fritschka E, Roots I, Scigalla P, Wattenberg M.**

Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin after SC administration and in long-term IV treatment in patients on maintenance hemodialysis .

Contrib Nephrol. 1989 ; 76 : 131-41 ; discussion 141-2.

⁵⁹ **Macdougall IC, Jones JM, Robinson MI, Miles JB, Coles GA, Williams JD.**

Subcutaneous erythropoietin therapy : comparison of three different sites of injection.

Contrib Nephrol. 1991 ; 88 : 152-6 ; discussion 157-8.

⁶⁰ **Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, Egrie J.**

Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients.

J Am Soc Nephrol. 1999 Nov ; 10(11) : 2392-5.

⁶¹ **Allon M, Kleinman K, Walczyk M, Kaupke C, Maroni BJ, Heatherington A, Olson K, Messer-Mann L.**

The pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) following chronic intravenous administration is time- and dose-linear.

J Am Soc Nephrol. 2000 ; 11 : 248, abstract.

⁶² **Graf H, Lacombe J-L, Braun J, Gomes da Costa AA.**

Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) effectively maintains haemoglobin (Hgb) when administered at a reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin in ESRD patients.

J Am Soc Nephrol. 2000 ; 11 : A1317.

⁶³ **Macdougall IC.**

Novel erythropoiesis stimulating protein for the treatment of renal anemia.[Abstract N383].

J Am soc Nephrol 1998, 9 [suppl] : A1317.

⁶⁴ **Cheung W, Minton N, Gunawardena K.**

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa once weekly and three times weekly.

Eur J Clin Pharmacol. 2001 Aug ; 57(5) : 411-8.

⁶⁵ **Oberhoff C, Neri B, Amadori D, Petry KU, Gamucci T, Rebmann U, Nowrousian MR, Voigtmann R, Monfardini S, Armand JP, Herrmann R, Netter-Pinon J, Tubiana-Mathieu N, Zwierzina H.**

Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors : a randomized, controlled study.

Ann Oncol. 1998 Mar ; 9(3) : 255-60.

⁶⁶ **Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E, Luzi Fedeli S, Catalano G.**

Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia : a randomized, double-blind trial with placebo.

J Clin Oncol. 1994 May ; 12(5) : 1058-62.

⁶⁷ **Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B, Epoetin Alfa Study Group.**

Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

J Clin Oncol. 2001 Jun 1 ; 19(11) : 2865-74.

⁶⁸ **Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, Siena S, Gateley J, Tomita D, Colowick AB, Musil J; Aranesp 980297 Study Group.**

Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy.

J Natl Cancer Inst. 2002 Aug 21 ; 94(16) : 1211-20.

⁶⁹ **Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhom LH.**

Clinical evaluation of once weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients : improvements in haemoglobin and quality of life are similar to three times weekly dosing.

J Clin Oncol. 2001 Jun 1 ; 19(11) : 2875-82.

⁷⁰ **Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D.**

Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response of tumor type : results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group.

J Clin Oncol. 1998 Oct ; 16(10) : 3412-25.

⁷¹ **Ludwig H, Fritz E.**

Anemia of cancer patients : patient selection and patient stratification for epoetin treatment. *Semin Oncol.* 1998 Jun ; 25(3 Suppl 7) : 35-8.

⁷² **Quirt I, Micucci S, Moran LA, Pater J, Browman G.**

Erythropoietin in the management of patients with nonhematologic cancer receiving chemotherapy. Systemic Treatment Program Committee.

Cancer Prev Control. 1997 Aug ; 1(3) : 241-8.

⁷³ **Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, Hasselblad V, Armitage JO, Bennett CL, Gordon MS, Lichtin AE, Wade JL 3rd, Woolf S, Aronson N.**

Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy : a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials.

J Natl Cancer Inst. 2001 Aug 15 ; 93(16) : 1204-14.

⁷⁴ **Beguin Y.**

Prediction of response to treatment with recombinant human erythropoietin in anaemia associated with cancer.

Med Oncol. 1998 Aug ; 15 Suppl 1 : S38-46.

⁷⁵ **Fjornes T, Wiedemann GJ, Sack K, Jelkmann W.**

Serum erythropoietin and creatinine concentrations as predictive factors for response to recombinant human erythropoietin treatment in anaemic tumour patients on chemotherapy.

Oncol Rep. 1998 Jan-Feb ; 5(1) : 81-6.

⁷⁶ **Cazzola M, Ponchio L, Pedrotti C, Farina G, Cerani P, Lucotti C, Novella A, Rovati A, Bergamaschi G, Beguin Y.**

Prediction of response to recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in anemia of malignancy.

Haematologica. 1996 Sep-Oct ; 81(5) : 434-41.

⁷⁷ **Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P**

Recommandations de l'EORTC pour l'utilisation des protéines érythropoïétiques au cours de l'anémie des affections malignes

Eur J Cancer 2004 ; 40 : 2201-16

⁷⁸ **Gleeson C, Spencer D.**

Blood transfusion and its benefits in palliative care.

Palliat Med. 1995 Oct ; 9(4) : 307-13.

⁷⁹ **Thomas ML.**

Anemia and quality of life in cancer patients : impact of transfusion and erythropoietin.

Med Oncol. 1998 Aug ; 15 Suppl 1 : S13-8.

⁸⁰ **Quirt I, Robeson C, Lau CY, Kovacs M, Burdette-Radoux S, Dolan S, Tang SC, McKenzie M, Couture F; Canadian Eprex Oncology Study Group.**

Epoetin alfa therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy.

J Clin Oncol. 2001 Nov 1 ; 19(21) : 4126-34.

⁸¹ **Coiffier B.**

Study MF4421. Collaborate to defeat anemia. Colloque, Monte Carlo, 1er Mars 2001.

⁸² **Osterborg A.**

MM4467. Collaborate to defeat anemia. Colloque, Monte Carlo, 1er Mars 2001.

⁸³ **Glaspy J.**

The impact of epoetin alfa on quality of life during cancer chemotherapy : a fresh look at an old problem.

Semin Hematol. 1997 Jul ; 34(3 Suppl 2) : 20-6.

⁸⁴ **Cleeland CS, Demetri GD, Glaspy J, Cella DF, Portenoy R, Cremieux PY, Itri L.**

Identifying hemoglobin level for optimal quality of life : results of an incremental analysis.

Proc Am Soc Clin Oncol 1999 ; 18 : 574a (abstr. 2215).

⁸⁵ **Silver DF, Piver MS.**

Effects of recombinant human erythropoietin on the antitumor effect of cisplatin in SCID mice bearing human ovarian cancer : a possible oxygen effect.

Gynecol Oncol. 1999 May ; 73(2) : 280-4.

⁸⁶ **Daneryd P.**

Epoetin alfa for protection of metabolic and exercise capacity in cancer patients.

Semin Oncol. 2002 Jun ; 29(3 Suppl 8) : 69-74.

⁸⁷ **Kunikane H, Watanabe K, Fukuoka M, Saijo N, Furuse K, Ikegami H, Arigoshi Y, Kishimoto S.**

Double-blind randomized control trial of the effect of recombinant human erythropoietin on chemotherapy-induced anemia in patients with non-small cell lung cancer.

Int J Clin Oncol. 2001 Dec ; 6(6) : 296-301.

⁸⁸ **Thatcher N, De Campos ES, Bell DR, Steward WP, Varghese G, Morant R, Vansteenkiste JF, Rosso R, Ewers SB, Sundal E, Schatzmann E, Stocker H.**

Epoetin alpha prevents anaemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer.

Br J Cancer. 1999 May ; 80(3-4) : 396-402.

⁸⁹ **Gascón P**

Evaluating erythropoietic agents for treatment of anaemia in the oncology setting.

Eur J Cancer. 2005 Nov ; 41(17) : 2601-12

⁹⁰ **Henke N, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase KD, Schilcher B, Mose S, Beer KT, Burger U, Dougherty C, Frommhold H.**

Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy : Randomized, double blind, placebo-controlled trial.

Lancet. 2003 Oct 18 ; 362 (9392) : 1255-60.

⁹¹ **Leyland-Jones B; BEST Investigators and Study Group.**

Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly.

Lancet Oncol. 2003 Aug ; 4(8) : 459-60.

⁹² **Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, Makhson A, Roth A, Dodwell D, Baselga J, Biakhov M, Valuckas K, Voznyi E, Liu X, Vercammen E.**

Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy : a survival study.

J Clin Oncol. 2005 Sep 1 ; 23 (25) : 5960-72. Epub 2005 Aug 8.

⁹³ **Steensma DP, Loprinzi CL.**

Erythropoietin use in cancer patients: a matter of life and death ?

J Clin Oncol. 2005 Sep 1 ; 23 (25) : 5865-8. Epub 2005 Aug 8.

⁹⁴ **Résumé des Caractéristiques du Produit du NeoRecormon®**

⁹⁵ **Résumé des Caractéristiques du Produit d'Eprex®**

⁹⁶ **Résumé des Caractéristiques du Produit d'Aranesp®**

⁹⁷ **Lichtin A**

The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin.

Best Pract Res Clin Haematol. 2005 ; 18 (3) : 433-8.

⁹⁸ **Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.**

Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2003 pour l'utilisation de l'érythropoïétine recombinantes (époétine alfa et bêta, darbepoétine alfa, EPO) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie, mise à jour (rapport intégral. Novembre 2003)

⁹⁹ **Base de données** www.theriaque.org

¹⁰⁰ **Prescrire Rédaction**

Epoétines en ville : quelques repères pour peu de différences

Rev Prescrire 2005 ; 25 (265) : 656-658

¹⁰¹ **Site internet de la Haute Autorité de Santé :** <http://afssaps-prd.afssaps.fr/html/has/sgt/index.htm>

¹⁰² **Prescrire Rédaction**

Darbépoétine alfa : pas de progrès démontré pour l'anémie due aux cytostatiques.

Rev Prescrire 2005 ; 25 (262) : 412-418

¹⁰³ **Site internet de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) :** <http://agmed.sante.gouv.fr>

¹⁰⁴ **Site internet du Ministère de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative :**
<http://www.jeunesse-sports.gouv.fr/>

¹⁰⁵ **Arrêté du 6 mai 2005 modifiant la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, JO du 27 mai 2005.**

¹⁰⁶ **Arrêté du 27 mai 2005 modifiant la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, JO du 1^{er} juin 2005.**

¹⁰⁷ **Arrêté du 23 décembre 2005 modifiant la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, JO du 6 janvier 2006.**

¹⁰⁸ **Site internet Meddispar :** <http://www.meddispar.fr>

Nom – Prénoms : BUTREAU Anne-Laure, Marie

Titre de la Thèse : L'érythropoïétine humaine recombinante : son utilisation dans la prise en charge de l'anémie chez le patient atteint de tumeur solide et traité par chimiothérapie.

Résumé de la Thèse : Le patient atteint de tumeur solide et traité par chimiothérapie est très souvent sujet à une complication : l'anémie. Ses conséquences importantes sur l'organisme et la qualité de vie du patient imposent sa correction. Le développement de l'érythropoïétine humaine recombinante a considérablement amélioré sa prise en charge et son usage constitue aujourd'hui une alternative valide à la transfusion. Cependant, alors que l'expérience acquise a permis de définir de façon sûre un certain nombre de points relatifs à son utilisation, d'autres restent encore à préciser. C'est ainsi que sur des questions aussi essentielles que le début du traitement, le schéma posologique à adopter et l'effet de ces produits sur la survie du patient, nous ne disposons pas actuellement de réponse claire. Ainsi, ce travail fait une synthèse des connaissances actuelles sur l'utilisation, dans la pratique courante, de l'érythropoïétine humaine recombinante chez le patient cancéreux traité par chimiothérapie.

MOTS CLES :

TUMEUR SOLIDE / CHIMIOOTHERAPIE / ANEMIE / ERYTHROPOIETINE
HUMAINE RECOMBINANTE

JURY :

PRESIDENT : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de conférences en Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mme Geneviève PERROCHEAU, Pharmacien, Chef du Centre
d'Evaluation Clinique au Centre René Gauducheau, Nantes

Mme Dominique BERTON-RIGAUD, Médecin oncologue au Centre
René Gauducheau, Nantes

Mme Sylvie ROCHARD, Pharmacien, Gérant de la pharmacie du
Centre René Gauducheau, Nantes

Adresse de l'auteur : 166 avenue de la résistance
92350 Le Plessis Robinson