

2017-2018

Thèse

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en
Pharmacie/Médecine**

L'ANEMIE CHIMIO-INDUITE

--

**CHEMOTHERAPY-INDUCED
ANEMIA**

Un exemple de prise en charge dans le cadre des
soins oncologiques de support

Favre Claire ■

Née le 26 octobre 1991 à St Jean de Braye (45)

Sous la direction de M. Clere Nicolas ■

Membres du jury

M. Duval Olivier | Président

M. Clere Nicolas | Directeur

M. Hubault Philippe | Membre

Soutenue publiquement le :
25 octobre 2018



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS de la Faculté de SANTÉ D'ANGERS

Directeur de la Faculté de Santé : Pr Nicolas Lerolle
Directeur adjoint de la Faculté de Santé
et directeur du département pharmacie : Pr Frédéric Lagarce
Directeur du département médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie

DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine

ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine

PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine

O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
---------------------	---------	----------

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie Clinique	Pharmacie

ATER

FOUDI Nabil	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIÈRE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	
WAKIM Jamal	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

AHU

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacotechnie	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie

CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie
------------------	--------	-----------

ENGAGEMENT

DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Claire Favre
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiante le 20 / 09 / 2018

REMERCIEMENTS

- A mon directeur de thèse, M. Clere,
Qu'il reçoive toute ma reconnaissance pour son enseignement, son accompagnement et pour sa disponibilité dans le suivi à distance de ce travail.
- A M. Duval,
Que je remercie de l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ma soutenance de thèse.
- A M. Hubault,
Qui m'a fait la gentillesse d'accepter de juger ce travail. Qu'il en soit très respectueusement remercié.
- A ma sœur, Anne-Laure,
Pour ton indéfectible soutien de tout instant. C'est infini entre nous et bien plus fort que des mots !
- A ma grand-mère angevine,
Ange gardien pendant ces nombreuses années, tu continues toujours tes attentions délicieuses. Accepte mes excuses pour mes jours de mauvaises têtes durant les études. J'ai une chance incroyable de t'avoir comme grand-mère.
- A mes parents,
Je vous remercie de m'avoir permis d'accéder à l'éducation, aux études supérieures et de me soutenir dans ma nouvelle orientation professionnelle. Ma sérénité en l'avenir je vous la dois !
- A Christine et Christian,
Pour m'avoir coachée, soignée, sauvée dans des moments critiques. Votre aide m'est précieuse. Merci.
- A Guillaume,
Pour ton calme pendant les moments de crise, tes conseils avisés, ton respect au quotidien. J'ai vécu la rédaction de ma thèse de la meilleure des façons : à tes côtés. Je t'aime.
- A mes amis d'études supérieures,
Pour les moments forts que nous avons partagés. Continuons de nous retrouver !
- A mes amis d'Orléans,
Pour notre amitié qui traverse les années. Vous avez toute mon affection.
- A mes amies de master spécialisé,
Pour votre humour, pour notre rencontre annuelle de globe trotteuses. Je suis heureuse de vous connaître.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
I. LES SOINS DE SUPPORT EN ONCO-HEMATOLOGIE	5
I.1 DEFINITION	5
I.2 L'ONCOLOGIE, SPECIALITE COMPLEXE ET EVOLUTIVE.....	7
I.2.1 LE CANCER, SON HISTOIRE.....	8
I.2.2 L'EMERGENCE DES SOINS DE SUPPORT.....	21
I.2.3 ORGANISATION DES SOINS DE SUPPORT EN FRANCE.....	35
II. L'ANEMIE.....	37
II.1 DEFINITION	37
II.2 PHYSIOPATHOLOGIE.....	38
II.2.1 L'HEMATOPOÏÈSE	38
II.2.2 L'ERYTHROPOÏÈSE.....	39
II.3 CAUSES ET MECANISMES DE L'ANEMIE	49
II.3.1 ANEMIE CENTRALE.....	50
II.3.2 ANEMIE PERIPHERIQUE.....	50
II.4 SIGNES ET SYMPTOMES.....	51
II.5 EXPLORATION DE L'ANEMIE	52
II.5.1 DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	52
II.5.2 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	52
III. CAS PARTICULIER DE L'ANEMIE CHIMIO INDUITE EN ONCO-HEMATOLOGIE.....	57
III.1 GENERALITES	57
III.2 INCIDENCE DE L'ANEMIE CHIMIO INDUITE	58
III.2.1 INCIDENCE SELON LA TUMEUR ET LA THERAPIE ASSOCIEE.....	58
III.2.2 INCIDENCE ET INTENSITE DE LA CHIMIOTHERAPIE	66
III.3 CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'ANEMIE CHIMIO INDUITE EN ONCO-HEMATOLOGIE	69
III.3.1 APPAREILS ET SYSTEMES DE L'ORGANISME IMPACTES PAR L'ANEMIE	69
III.3.2 IMPACT DE L'ANEMIE SUR LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS.....	74

IV. PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE CHIMIO INDUITE EN ONCO-HEMATOLOGIE	77
IV.1 OBJECTIF DOUBLE DE LA PRISE EN CHARGE.....	77
IV.1.1 RETABLIR UNE BONNE OXYGENATION DES TISSUS	77
IV.1.2 AMELIORER LA QUALITE DE VIE DU PATIENT.....	79
IV.2 OPTIONS THERAPEUTIQUES DISPONIBLES	81
IV.2.1 LES TRANSFUSIONS SANGUINES.....	81
IV.2.2 AGENTS STIMULANTS L'ERYTHROPOÏESE	85
IV.2.3 ALTERNATIVES AUX TRANSFUSIONS ET AUX AGENTS STIMULANTS L'ERYTHROPOÏESE.....	104
IV.2.4 LA PRATIQUE MEDICALE.....	104
<u>TABLE DES ABREVIATIONS.....</u>	<u>111</u>
<u>TABLE DES FIGURES.....</u>	<u>113</u>
<u>TABLE DES TABLEAUX</u>	<u>114</u>
<u>TABLE DES ANNEXES</u>	<u>115</u>
<u>ANNEXES</u>	<u>116</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	<u>121</u>

INTRODUCTION

Le cancer, pathologie du siècle, est présent dans la vie de chaque individu vivant dans les pays développés. De nombreuses pistes sont évoquées quant à l'origine de cette maladie. Qu'elle soit due à des facteurs externes tels que la pollution, le tabac, l'alcool, la surexposition au soleil, à des radiations ou à des facteurs internes comme des prédispositions génétiques (mutations génétiques transmises entre générations) : le constat est sans équivoque – on estime à environ 400 000 le nombre de nouveaux cas pour l'année 2017 en France.

Au-delà du fait, que chacun d'entre nous entend parler quotidiennement de cette maladie, la société est mobilisée pour comprendre la pathologie et traiter le patient. L'implication scientifique et médicale est visible par le nombre d'études et de publications scientifiques. Aujourd'hui on trouve 3.7 millions de résultats sur le site internet Pubmed, moteur de recherche de données bibliographiques en biologie et médecine, en utilisant le mot clé « cancer ». Cette mobilisation se traduit par la création d'associations de patients, de nouvelles structures dédiées aux soins, et les changements notables dans l'allocation des ressources pour la recherche dans le secteur privé avec une réorientation globale vers l'oncologie.

Grâce à ces investissements, les avancées dans le domaine ont été extraordinaires. Une hausse impressionnante du taux de survie à cinq ans des patients ayant un cancer de la prostate confirme cette tendance générale positive : 72 % des hommes diagnostiqués entre 1989 et 1993 étaient en vie cinq ans plus tard, pour les hommes diagnostiqués entre 2005 et 2010, la proportion passe à 94%(1).

Deux éléments sont à considérer avant la lecture de ce travail pour avoir le tableau dans son ensemble.

D'abord, l'élément de chronicité – la chronicisation de la maladie cancéreuse apparaît suite aux progrès médicaux. Le patient vit plus longtemps, il a alors besoin d'une suite dans les soins qui lui sont prodigués.

Le deuxième élément correspond à l'augmentation plus globale du niveau de vie et donc de l'espérance de vie : la population est en augmentation et les Hommes vivent plus

longtemps. Ils ont donc un risque plus important de développer ce type de maladie (ils sont plus longtemps au contact de facteurs de risque).

Ces réflexions posent la question de la « quantité de vie » versus la qualité de vie. Cette problématique est posée par le concept de soins de support – par l'amélioration continue de la prise en charge du patient atteint de cancer et plus précisément sur son accompagnement au cours du traitement.

Les progrès médicaux offrant de nouvelles solutions thérapeutiques s'accompagnent du problème de nouvelles toxicités qu'il faut apprendre à gérer.

Ce travail a pour objectif de discuter des soins de support mis en place lors d'une pathologie cancéreuse. Pour aborder ce sujet, je traite le cas des anémies survenant lors d'un traitement par chimiothérapie.

I. LES SOINS DE SUPPORT EN ONCO-HEMATOLOGIE

Dans l'expression « soins oncologiques de support » (SOS), le terme « oncologique » renvoie à deux spécialités : l'oncologie (avec les traitements des tumeurs solides) et l'hématologie (avec les traitements des tumeurs liquides). Dans ce travail, nous ne ferons aucune différence vis à vis de ces deux spécialités.

Cette première partie, après avoir rappelée la définition du soin de support, développera l'histoire de cette notion, les différents types de soins et les sociétés savantes ayant un impact sur leurs développements.

I.1 Définition

Les soins de support en onco-hématologie ou « Supportive Care » en anglais sont définis comme l'ensemble des soins apportés au patient tout au long de la pathologie cancéreuse. La mise en place des soins oncologiques de support peut donc se faire à tout moment lorsque le patient est atteint d'une maladie grave et ce, dès l'annonce du diagnostic jusqu'à la guérison ou le décès du patient (Figure 1, Figure 2). Le soutien du patient est au cœur de la notion des soins de support. Ces soins ont une visée de prévention et de gestion des symptômes physiques, psychologiques de la maladie et des effets indésirables des traitements anticancéreux éventuellement mis en place. Ils sont à différencier des soins oncologiques spécifiques qui correspondent aux traitements de la pathologie cancéreuse. Par exemple, une patiente atteinte de cancer du sein, peut avoir un traitement de radiothérapie mis en place sur cinq semaines : il s'agit d'un soin oncologique spécifique. Le soin oncologique de support associé serait la mise en place d'une prescription de crème voire d'antidouleurs pour soulager un érythème lié à la radiothérapie.

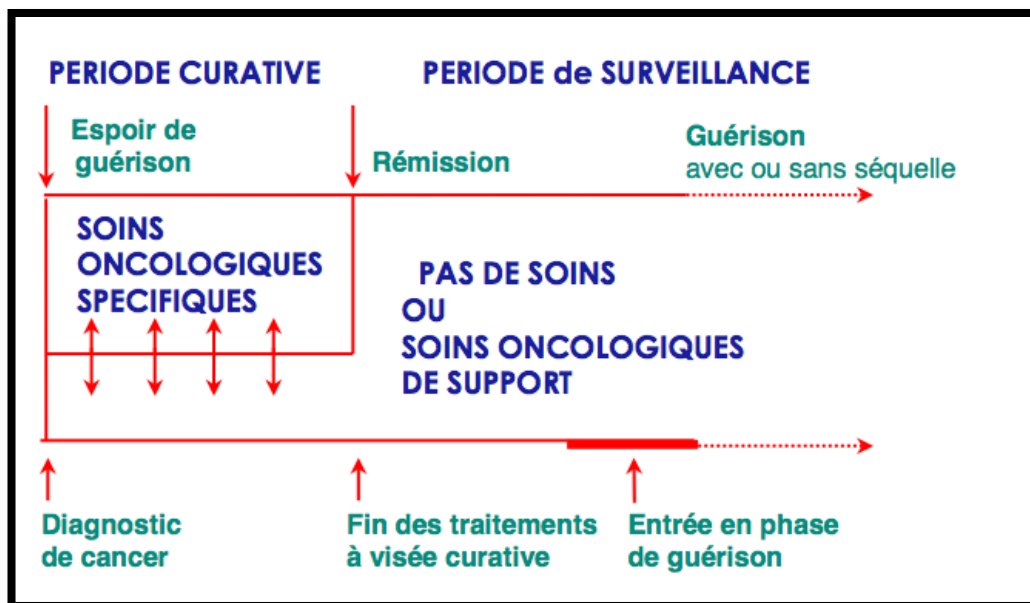


Figure 1 : Continuité et globalité des soins en curatif (d'après l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support, AFSOS) (2)

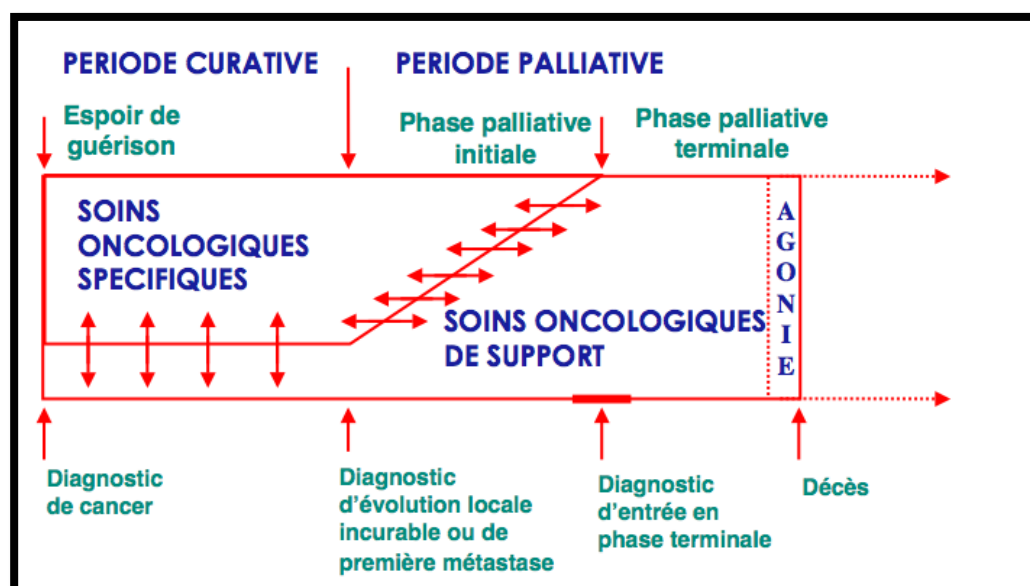


Figure 2 : Continuité et globalité des soins en palliatif (d'après l'AFSOS) (2)

Les SOS s'inscrivent dans une équipe coordonnée possédant différentes compétences : les professionnels de la lutte contre la douleur, les équipes de soins palliatifs (les soins palliatifs correspondent à des soins actifs dispensés au patient dont le traitement curatif n'a plus d'effet), les professionnels de psycho-oncologie, les professionnels formés à l'accompagnement social des patients, les structures et les équipes de professionnels

formés dans les domaines de la nutrition et de la réadaptation fonctionnelle (Circulaire n° 101 du 22 Février 2005 relative à l'organisation des soins en Cancérologie) (3-5). En 2003, le président Jacques Chirac a mis en place le Plan Cancer, programme visant à mobiliser les professionnels de santé autour de la prévention, du dépistage, des soins, de la recherche et de l'accompagnement du patient et de ses proches. Dans ce premier Plan Cancer, des critères de qualité dans la prise en charge ont été définis pour autoriser les établissements de santé à traiter des patients atteints de cancer (6). Cette organisation des SOS a été une des priorités du plan Cancer 1 (2003-2007) auquel est rattachée la circulaire mentionnée ci-dessus. Elle est également une des ambitions du Plan Cancer 3 (2014-2019) : « Préserver la continuité et la qualité de vie, en proposant une prise en charge globale de la personne pendant et après la maladie, tenant compte de l'ensemble de ses besoins.”.

Les Plans Cancer sont des plans proposés par le gouvernement français avec pour objectifs généraux la lutte contre le cancer et l'amélioration de la prise en charge du malade. Ils se déclinent sous forme d'actions concrètes. L'Action 7.6 du Plan Cancer 2014-2019 rend compte de l'importance des SOS via l'introduction des exigences d'accès et de continuité de ce type de soins. Les Agences Régionales de Santé (ARS) sont également impliquées pour l'organisation territoriale de l'offre SOS (accès, visibilité et coordination ville/hôpital) (7).

Cette notion de soins de support est désormais au cœur de la problématique relative à la prise en charge du cancer en France. Son rayonnement est large et comprend de nombreux acteurs de santé (spécialistes du cancer, médecins généralistes, paramédicaux, pharmaciens, infirmiers...) mais également le gouvernement pour faciliter la mise en place de procédures coordonnées hôpital/ville sur l'ensemble du territoire national.

I.2 L'oncologie, spécialité complexe et évolutive

Dans les années 60-70, la médecine a fait d'énormes progrès face au cancer. Des thérapies moléculaires plus performantes sont développées avec l'utilisation du méthotrexate, la 6 mercaptopurine (6-MP) ou encore les alcaloïdes naturels. L'amélioration de la technologie d'imagerie avec l'imagerie par résonance magnétique

(IRM) et la tomographie par émission de positrons (TEP) permet le passage de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (3D) à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et la radiothérapie guidée par l'image (IGRT). La zone à traiter est mieux contrôlée – et le traitement par radiothérapie permet aux patients de vivre plus longtemps avec moins d'effets indésirables. Le cancer devient traitable et dans certains cas curable. La qualité de vie prend alors toute son importance (8). Pour comprendre la notion de soins de support, le mécanisme cancéreux et l'histoire des traitements (principalement la chimiothérapie) de cette maladie sont présentés.

I.2.1 Le cancer, son histoire

Il convient de mentionner l'histoire de cette maladie pour ensuite présenter les différentes thérapies existantes et orienter l'approche sur les thérapies à l'origine d'effets indésirables nécessitant un soin de support.

Les recherches sur cette pathologie ont débuté dès l'antiquité. Hippocrate, Celsus et Galien ont étudié des tumeurs et les stades de la maladie pour traiter leurs patients en conséquence (9). Les phases d'évolution de la maladie sont très vite observées par les médecins de l'antiquité. La clinique sera pendant plusieurs centaines d'années la seule forme de recherche dans le domaine.

I.2.1.1 Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer se définit comme « un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases. » (10)

Trois étapes définissent le mécanisme du cancer. La première, l'initiation, correspond à l'apparition d'une lésion au niveau des acides nucléiques (ADN) ou matériel génétique de la cellule. Cette anomalie est induite par des agents mutagènes (agents environnementaux comme des cancérigènes chimiques, des rayonnements, des virus) ou des facteurs génétiques héréditaires (mutations germinales). La deuxième phase dite de promotion conduit à la prolifération des cellules initiées. Enfin, dans la troisième étape,

la cellule cancéreuse se multiplie de façon anarchique et échappe à l'apoptose (mort cellulaire programmée) : c'est la phase d'invasion. La progression est d'abord locale et se poursuit *via* le sang et la lymphe pour envahir d'autres tissus : il s'agit de métastases. Plusieurs anomalies consécutives génétiques (modifiant la séquence des gènes) et épigénétiques (modifiant l'activité de la cellule) peuvent se dérouler sur une longue durée dans le temps (parfois plusieurs dizaines d'années) et conduire à l'apparition de la pathologie en elle-même que tardivement dans la vie du patient. Certains gènes impliqués dans le bon fonctionnement de la cellule, sont clés dans la transformation cancéreuse. Leurs altérations contribuent au processus tumoral :

- Les oncogènes impliqués dans la croissance des cellules ;
- Les gènes suppresseurs de tumeurs chargés de freiner la croissance cellulaire et/ou d'induire l'apoptose ;
- Les gènes de réparation de l'ADN appartenant aux systèmes de surveillance de la cellule. Leur inactivation entraînent l'accumulation d'erreurs génétiques;
- Les gènes de la télomérase – cette enzyme est normalement inactive dans presque toutes les cellules. Son activation anormale dans les cellules cancéreuses entraîne une multiplication infinie de la cellule.

Ainsi ces altérations consécutives sur la cellule vont entraîner la modification de son comportement et lui conférer les caractéristiques suivantes :

- L'indépendance face aux signaux régulant sa croissance et sa division ;
- La capacité proliférative : elle peut se diviser indéfiniment (immortalisation) ;
- L'échappement au phénomène d'apoptose – mort cellulaire programmée (11).

I.2.1.2 Découvertes majeures

C'est au XXème siècle, que s'opère les plus grandes découvertes en cancérologie. Nous nous intéressons ici aux découvertes propres aux traitements anti-cancéreux.

En 1903, après la découverte du radium par Marie Curie, a lieu la première utilisation de la radiothérapie pour traiter le cancer. La technique alors utilisée consiste en l'implantation de composés radioactifs à l'intérieur ou proche de la tumeur pour délivrer des doses de rayonnements aux cellules cancéreuses. L'apparition de la chimiothérapie date de 1946, suite à l'observation des effets du gaz moutarde sur la moelle osseuse des soldats de la seconde guerre mondiale. La Food and Drug Administration (FDA, agence

naionale de sécurité du médicament et des produits de santé aux Etats-Unis), approuve l'utilisation des moutardes azotées dans le traitement du lymphome de Hodgkin (multiplication incontrôlée de lymphocytes B anormaux) en 1949 (12). Puis la recherche des cytotoxiques (agents toxiques pour les cellules) se fait de façon plus rationnelle par l'étude de composés issus des plantes tels que la vincristine et la vinblastine provenant de la Pervenche de Madagascar. En 1958, des scientifiques du National Cancer Institute (NCI) démontrent que l'utilisation combinée de cytotoxiques avec des mécanismes d'action différents permet d'augmenter l'efficacité du traitement pour la leucémie aiguë et de minimiser les effets indésirables. Il s'agit de la première étape vers les protocoles que l'on utilise toujours aujourd'hui avec l'association de plusieurs médicaments.

La chirurgie devient plus précise et moins mutilante vers les années 70. Dans le cancer du sein, les études démontrent que l'ablation de la tumeur en conservant le sein est aussi efficace que la mastectomie. Cette découverte a permis de réduire significativement les effets secondaires physiques et esthétiques et a ainsi aidé les patients atteints de cancer du sein à retourner à une vie « normale ».

De plus la publication de recommandations sur la gestion de la douleur par l'OMS pour sensibiliser les médecins à sa prise en charge chez les patients atteints de cancer en 1986, met en évidence la considération grandissante de la qualité de vie des patients.

En abordant l'histoire contemporaine du cancer du point de vue sociétal, on constate une prise de conscience après la première guerre mondiale par les politiques au sujet de la santé publique. La Ligue contre le Cancer est fondée en 1918 sous forme d'une association par Justin Godart. Initialement Franco-Anglo-Américaine, elle devient la Ligue Française contre le Cancer. Elle organise le maillage de centres de lutte contre le cancer sur le territoire national et permet de soulever des fonds (13). A partir de 1937, la recherche en cancérologie s'organise aux Etats-Unis avec la création du National Cancer Institute (NCI), centre gouvernemental de recherche mis en place par le président Roosevelt pour répondre aux besoins de recherche et de formation sur les causes, le diagnostic et les traitements du cancer (14).

En France, plusieurs lois marquent le début d'une nouvelle ère pour la santé publique. La loi Veil de 1976 et la loi Evin de 1991 initiées par le constat épidémiologique inquiétant de 90% des cancers du poumon liés à la consommation de tabac, commencent la lutte

contre le tabagisme et l'alcoolisme. Elles ont un but de prévention vis à vis de ces facteurs de risque. Ces lois sont ensuite soutenues par les plans Cancer décrits PARTIE 1.0 (page 5).

La fin du XXème siècle apporte donc de nombreuses solutions thérapeutiques face au cancer. Certains de ces traitements sont encore utilisés aujourd'hui, comme le méthotrexate, et sont à l'origine d'effets indésirables désormais mieux contrôlés. Des centres de lutte régionaux se développent sur le territoire français, ces centres sont conçus pour la prise en charge adaptée et globale du patient.

I.2.1.3 Principaux traitements anticancéreux

Dans ce paragraphe, nous présentons succinctement les principales thérapies anticancéreuses. Pour comprendre l'apparition des soins de support, il convient de redéfinir les techniques médicales utilisées actuellement pour traiter les pathologies. Ces traitements peuvent être à l'origine d'effets secondaires qui vont eux aussi nécessiter un traitement pour soulager le patient. Les protocoles intéressant particulièrement notre problématique sont détaillés dans la deuxième partie de ce document (III.2.).

Les premiers traitements anti cancéreux avec des agents cytotoxiques consistent en la dégradation de l'ADN, l'inhibition de la synthèse ou l'interférence dans le phénomène de division cellulaire. Ces traitements ont été étudiés suite à la sélection de principes actifs capables de tuer les cellules cancéreuses comme par exemple l'inhibiteur naturel des microtubules : le paclitaxel. Les agents alkylants l'ADN, initialement représentés par le sulfure et le gaz moutarde, ont été modifiés pour apporter un meilleur contrôle de leur réactivité chimique et ont conduit aux molécules du cyclophosphamide et de l'ifosfamide. Ce dernier exemple montre que la période du développement des cytotoxiques ne prenait pas l'avantage des nouvelles connaissances dans le domaine de la génétique et moléculaire et se basait uniquement sur la chimie.

Les recherches en cancérologie des dix dernières années dénotent d'un nouvel élan. Elles s'orientent vers trois grands thèmes majeurs : le ciblage, les technologies et les traitements. Une meilleure compréhension du génome et des voies responsables de l'initiation et de la progression des tumeurs malignes, oriente la recherche vers la

problématique du ciblage efficace. Nous voyons donc apparaître des cibles biologiques privilégiées pour contrecarrer le cancer, il s'agit des thérapies ciblées. D'autre part, les nouvelles technologies pour le développement et le screening/criblage des molécules (étapes de sélection des molécules à potentiel de développement) permettent d'aborder la recherche d'une autre façon notamment avec la génomique. Aujourd'hui, les nouveaux traitements arrivant sur le marché reflètent l'innovation thérapeutique en ciblant les voies biomoléculaires causant le cancer et nous amènent progressivement vers la médecine personnalisée (15).

I.2.1.3.1 La chirurgie

La chirurgie a pour but d'enlever la tumeur maligne. La connaissance des stades de la maladie a été un point déterminant pour comprendre les limites de la chirurgie, notamment avec la découverte des métastases dans les différents tissus. Les progrès en imagerie médicale tels que l'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) ou encore la Tomographie par Emission de Positrons (TEP scan), ont permis de remplacer la plupart des opérations d'explorations et de réaliser des opérations moins invasives pour détruire les tumeurs (16). La chirurgie peut avoir plusieurs objectifs : une visée diagnostique, exploratrice, curative, palliative ou encore réparatrice. Ces objectifs peuvent être combinés, par exemple une chirurgie à visée exploratrice sera aussi curative si pendant l'intervention le chirurgien décide de retirer la tumeur (17).

I.2.1.3.2 La chimiothérapie

Comme nous l'avons vu ci-dessus (paragraphe I.2.1.2 de cette première partie), la chimiothérapie a été découverte au milieu du XXème siècle. L'objectif de ce type de traitement est d'avoir des agents suffisamment toxiques pour éradiquer les cellules cancéreuses. On découvre ainsi plusieurs classes d'anticancéreux : les agents alkylants (moutarde à l'azote, sels de platine, etc.), les antimétabolites (antifoliques, analogues de purine/pyrimidine, etc.), les poisons du fuseau (vinca-alcaloïdes, taxanes, etc.) et les modificateurs de l'ADN (anthracyclines, antimitotiques, inhibiteurs de topoisomérase I/II, etc.).

Ces agents cytotoxiques, aussi qualifiés d'agents antinéoplasiques, agissent au niveau de la mitose – le cycle de division cellulaire. Il convient de distinguer les agents cycle-dépendants, phase-dépendants et cycle-indépendants. Ils se différencient par le moment de leur action dans le cycle cellulaire. La figure 3 représente le schéma d'un cycle cellulaire, c'est à dire le phénomène par lequel une cellule mère se divise et donne naissance à deux cellules filles, il est composé de plusieurs phases :

- L'interphase
 - La phase G0 ou la phase de « repos », la cellule n'a pas encore commencé à se diviser. Lorsqu'elle reçoit un signal spécifique de division, elle entamera la phase G1. Selon les organismes cette phase G0 peut durer de quelques heures à quelques années.
 - La phase G1 : la cellule fabrique d'avantage de protéines et grossit. C'est l'entrée dans le cycle cellulaire grâce à l'activation des complexes Cdk4(Cyclin-dependent kinase 4)/cycline D et Cdk6/cycline D par des signaux extracellulaires. L'activation des Cdk conduit à la phosphorylation de substrats. Ces derniers permettent l'expression de facteurs de transcription, de cyclines de la phase S et d'enzymes impliqués dans la duplication de l'ADN. Le complexe Cdk4/cycline D phosphoryle les protéines de la famille Rb (pRb, p107 et 130). Ces protéines forment un complexe de répression transcriptionnelle inhibant l'expression de gènes responsables de la transition G1/S et de la progression en phase S. Les complexes Cdk/cyclines en phosphorylant la pRb entraîne la libération des facteurs de transcription E2F: il y a expression de gènes impliqués dans la progression du cycle.
 - La phase S ou phase de synthèse : le matériel génétique contenu dans les chromosomes est répliqué de façon à avoir en double l'ADN pour les futures cellules filles.
 - La phase G2 : il y a vérification du matériel génétique et éventuellement réparation des erreurs.
- La phase M ou mitose : les quatre phases de la mitose sont : la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase. Durant la mitose, la cellule sépare en deux

le matériel génétique nouvellement synthétisé pour avoir deux noyaux distincts et divise son cytoplasme en deux pour former deux cellules filles (18).

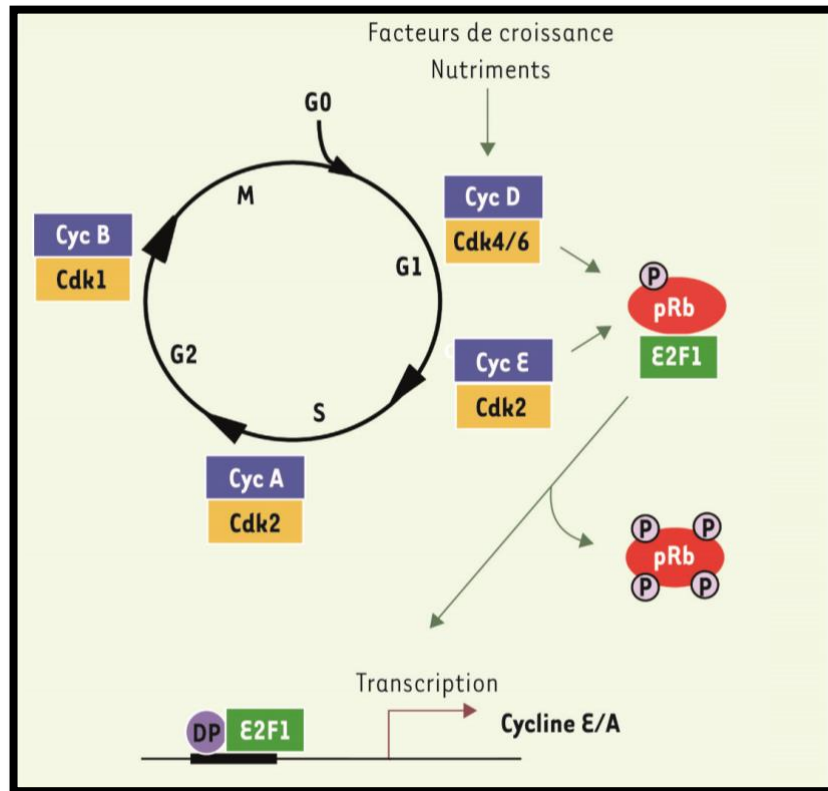


Figure 3 : Cycle cellulaire et régulation moléculaire d'après (19)

La figure 4 présente les agents associés aux phases du cycle cellulaire sur lesquelles ils agissent. La classe des alkylants a pour cible l'ADN, formant une liaison covalente avec un acide nucléique, il y a inhibition de la réplication du matériel génétique. La multiplication des cellules cancéreuses ne peut se faire. Les agents alkylants sont essentiellement cycle dépendant mais ils ne sont pas spécifiques d'une phase du cycle. Les triazènes, les moutardes azotées, les nitroso-urées et les organoplatines sont des exemples d'agents alkylants mono ou bifonctionnels utilisés de nos jours pour créer des ponts entre différents secteurs d'ADN.

Les antimétabolites agissent au niveau de la synthèse de l'ADN et de l'ARN en privant la cellule de bases puriques et pyrimidiques, nécessaires au bon déroulement de cette phase. On retrouve la famille des antifolates, les analogues des bases pyrimidiniques et des bases puriques.

Les poisons du fuseau regroupent principalement les vinca alcaloïdes et les taxanes. Ces deux classes sont des antimitotiques issus de plantes, comme la Pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*,

ou encore l'If, *Taxus brevifolia*. Leur action se porte sur les microtubules intervenant lors de la séparation des chromosomes pendant la phase de mitose. Les alcaloïdes empêchent la polymérisation de la tubuline et provoquent la désorganisation du réseau microtubulaire lors de la mitose. Les taxanes inhibent la dépolymérisation de la tubuline cytoplasmique. Les microtubules sont rigides et polymérisés, conduisant à la mort de la cellule.

Les modificateurs de l'ADN sont représentés par les inhibiteurs des enzymes topoisomérases I et II. Ces enzymes interviennent dans le phénomène de déroulement de la molécule d'ADN au moment de la transcription ou de la réplication des brins. La topoisomérase I est présente en plus grande quantité dans les cellules cancéreuses (versus les cellules normales). Les inhibiteurs de cette enzyme agissent en empêchant la reconnexion des deux extrémités de l'ADN – un complexe est formé entre l'enzyme et les brins d'ADN et l'inhibiteur. La division cellulaire est arrêtée en G2. Les représentants de cette classe sont des dérivés de la camptothécine, molécule provenant d'une plante cultivée en Chine, *Camptotheca acuminata*. On retrouve le même principe d'inhibition pour les inhibiteurs de topoisomérase II : en s'intercalant entre les deux brins d'ADN, la topoisomérase II ne peut plus avoir son action de ciseaux conduisant à la séparation des brins – étape indispensable avant la transcription. Les anthracyclines appartiennent à ce groupe d'agents intercalants et ont été historiquement isolées à partir de souches bactériennes (20).

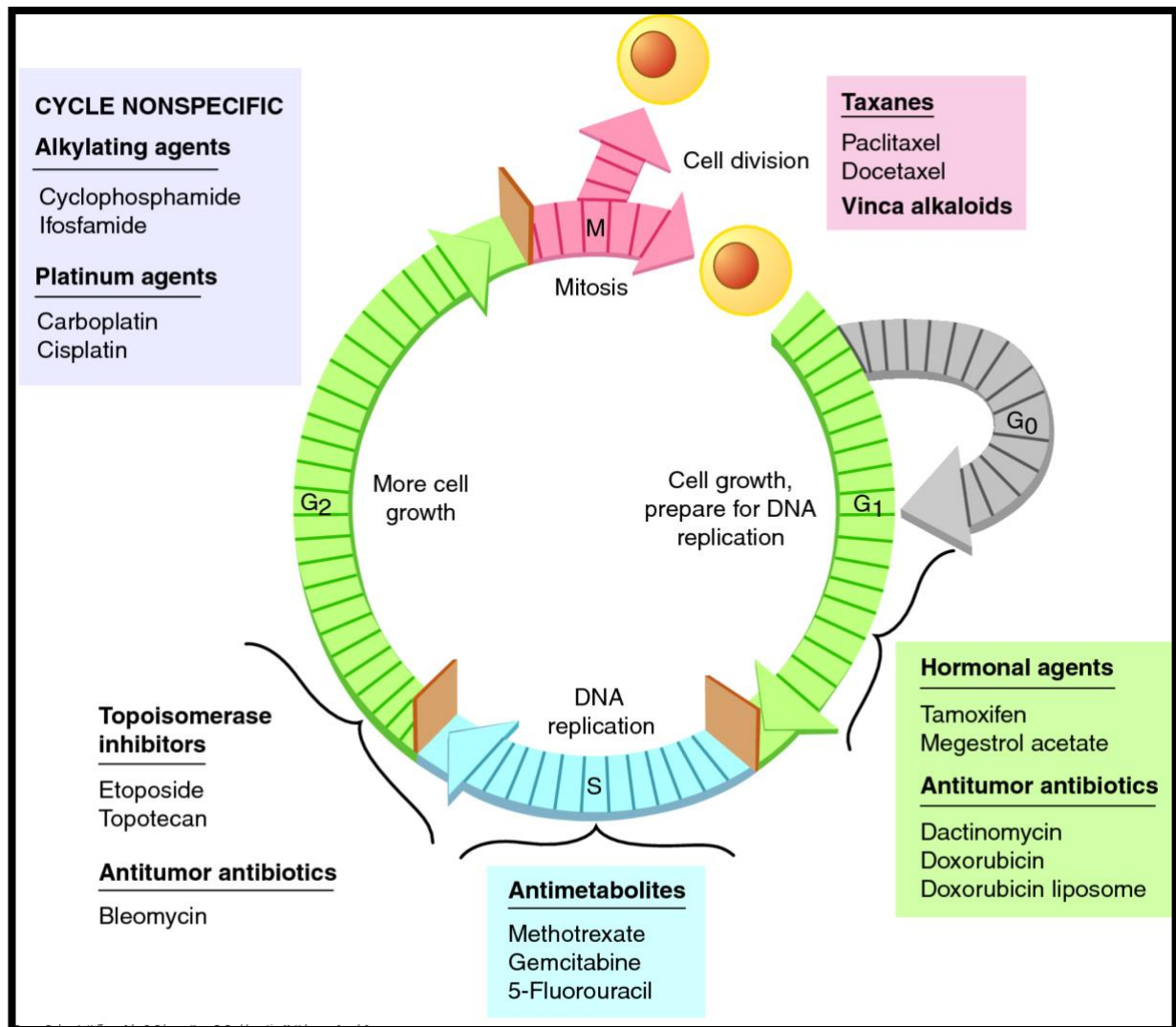


Figure 4 : Cibles des agents anticancéreux pendant le cycle cellulaire d'après (21)
Cycle nonspecific : agent non spécifique à une phase du cycle ; alkylating agents : agents alkylants ; topoisomerase inhibitors : inhibiteurs de topoisomérase ; antitumor antibiotics : antibiotiques antitumorales.

Certains anticancéreux sont actifs à un stade spécifique du cycle, d'autres le sont sur plusieurs stades. Il apparaît alors que les cellules à fort taux de renouvellement, cellules en phase de division cellulaire, sont plus sensibles à ces agents et en particulier lorsqu'il y a association entre plusieurs molécules de mécanismes d'action différents. La stratégie du protocole de traitement est de couvrir un maximum de stades du cycle de division des cellules cancéreuses. L'absence de sélection entre les cellules normales et tumorales en cours de division est à l'origine des toxicités. Les effets secondaires observés à la suite

d'un traitement de chimiothérapie peuvent être liés au degré de multiplication élevé de certains tissus : le tissu hématopoïétique (dont la production journalière est de 200.10^9 cellules), la peau et le tissu digestif (l'intestin grêle a un renouvellement de 1 million cellules par minute) en sont les exemples. Les conséquences sur l'organisme sont majoritairement :

- Myélosuppression (insuffisance de la moelle osseuse);
- Troubles de la cicatrisation;
- Retard de croissance (chez les enfants);
- Stérilité;
- Teratogénicité (anomalies/deformations fœtales);
- Alopécie (chute des cheveux);
- Atteinte des muqueuses des voies digestives.

Ces effets secondaires sont redoutés et marquants pour le patient. Les soins de support comme le soutien psychologique et la gestion de la douleur sont particulièrement proposés et discutés lors de la mise en place d'un protocole de chimiothérapie.

I.2.1.3.3 L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement utilisé pour certains cancers du sein, de la prostate, de l'utérus, du rein, du poumon ou des ovaires. L'hormonothérapie est l'option thérapeutique choisie lorsque l'examen anatomopathologique révèle des récepteurs hormonaux sur les cellules cancéreuses. Le cancer est qualifié d'hormonosensible ou hormonodépendant. La stimulation de ces récepteurs aux hormones favorise la croissance de la tumeur par des divisions cellulaires.

Le principe du traitement est donc de bloquer les récepteurs hormonaux des cellules tumorales grâce à des antagonistes d'hormones qui se fixent sur ces récepteurs : il y a arrêt de la croissance tumorale (22). Pour le cancer du sein, on distingue les anti-oestrogènes (notamment le tamoxifène), les anti-aromatases (avec létrozole, l'anastrozole et l'exémestane), et des analogues de la LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) comme la goséréline et la leuproréline. Le mécanisme d'action des anti-œstrogènes est de remplacer sur le récepteur de la cellule cancéreuse la place de l'œstrogène physiologique. Pour les anti-aromatases, il y a inhibition de la synthèse

d'œstrogène (femme ménopausée). Enfin les analogues de la LH-RH exercent une inhibition de la production des hormones ovariennes féminines.

Les effets secondaires observés pour ce type de traitement sont liés aux actions agonistes des molécules sur certaines cibles dans l'organisme : une prise de poids (traitement progestatif), des bouffées vasomotrices (anti-œstrogènes, anti-aromatases), une diminution de la trophicité de la muqueuse vaginale (anti-aromatases), des douleurs osseuses et articulaires (anti-aromatases).

Le cancer de la prostate localement avancé a pour traitement de référence une hormonothérapie associée à de la radiothérapie. Ce traitement par hormones comprend des analogues (leuprolide, goserelin, triptorelin, histrelin) ou des antagonistes de la LHRH (degarelix). Le principe du traitement est identique à celui du cancer du sein : l'objectif est de diminuer la production de testostérone pour ne pas stimuler la croissance maligne. On retrouve également les anti-androgènes stéroïdiens (acétate de cuprotérone, mégestrol) ou non stéroïdiens (nilutamide, flutamide). Ils agissent en diminuant le taux de LH et testostérone et en bloquant le récepteur de la testostérone. Les effets secondaires observés sont assez variables et correspondent à la privation des androgènes : diminution du désir sexuel, bouffées de chaleur, signes d'ostéoporose (non stéroïdiens) etc.

L'hormonothérapie est le plus souvent associée aux autres traitements du cancer, notamment la chirurgie et la radiothérapie (23).

I.2.1.3.4 La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement loco-régional comme la chirurgie. Elle agit sur l'ADN ou l'Acide RiboNucléique (ARN) des cellules cancéreuses, entraîne des lésions irréversibles puis la mort de ces cellules. Grâce à un transfert d'énergie (ionisation), les molécules du noyau cellulaire sont déstabilisées et conduisent à la formation de radicaux libres, espèces hautement réactives. Ces composés réactifs sont à l'origine de ruptures au niveau de l'ADN. L'accumulation de lésions dans le matériel génétique aboutit à la mort de la cellule.

On distingue trois grands types: la radiothérapie externe, la curiethérapie (source radioactive placée à proximité immédiate de la zone à traiter), la radiothérapie métabolique (source radioactive non scellée administrée au patient).

La thérapie anticancéreuse par irradiation est limitée par sa capacité à cibler les zones cancéreuses et uniquement celles-ci. Elle est généralement associée à une autre thérapie comme la chimiothérapie.

I.2.1.3.5 Les thérapies ciblées

La recherche en cancérologie se concentre aujourd'hui sur de nouvelles thérapies qui ciblent non plus la tumeur en elle-même mais les éléments environnants le développement tumoral. Les premières thérapies ciblées ont été les anticorps dirigés contre les marqueurs de surface des cellules CD20 (*cluster of differentiation*), CD33 et CD52, marqueurs présents sur les cellules lymphoïdes et leucémiques. Dans les tumeurs solides, les cibles généralement visées sont le récepteur de facteur de croissance épidermoïde (EGFR ou le HER1), le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) et le récepteur de facteur de croissance HER2/neu.

Deux groupes de thérapies ciblées sont identifiées : les anticorps monoclonaux et les petites molécules inhibitrices ou « *small molecule inhibitors* ». Les anticorps monoclonaux ciblent les composés extracellulaires comme les ligands ou les domaines de fixations sur les récepteurs. A l'inverse, les petites molécules inhibitrices entrent dans les cellules, bloquent les récepteurs des voies de signalisation et interfèrent avec des molécules intracellulaires intervenant dans l'activation des récepteurs.

Plusieurs mécanismes d'action sont identifiés pour les anticorps monoclonaux. Ils agissent par :

- Activation de la voie classique du complément en se fixant à la cellule d'intérêt (site moléculaire). On parle de cytotoxicité complément-dépendante (*Complement Dependent Cytotoxicity*, CDC). La cellule est détruite par lyse osmotique grâce à une attaque de la membrane.
- Attraction de cellules tueuses de type lymphocytes NK (*Natural Killer*). L'anticorps forme un pont entre la cellule cible et le lymphocyte (porteur de récepteurs pour le fragment constant, Fc), ce dernier libère des substances cytotoxiques (perforines) à l'origine de pores dans la membrane de la cible. La voie des capsases

est activée par des granzymes entrant dans la cellule par les pores et qui conduit à l'apoptose de la cellule. On parle de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (*Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*, ADCC).

- Phagocytose. Les cellules phagocytaires (monocytes, macrophages, polynucléaires) ont aussi des récepteurs pour le Fc des immunoglobulines (anticorps monoclonaux). Ils interviennent en englobant et digérant la cellule cible. L'intérêt du mécanisme phagocytaire est l'expression des épitopes (initialement des cellules anormales) en surface des phagocytes. Cela conduit à la stimulation de la réponse immunitaire contre ces déterminants antigéniques et à l'activation des lymphocytes T antitumoraux.
- Interaction directe avec l'antigène cible. La simple interaction de l'anticorps avec la cellule cible peut avoir une influence directe sur la physiologie de la cellule tumorale : en induisant l'apoptose, en augmentant la sensibilité à la chimiothérapie ou en inhibant la croissance cellulaire (24).

Ces traitements sont également classés selon leurs cibles. En premier, le groupe intervenant au niveau des protéines kinases. On distingue la tyrosine et sérine/thréonine kinases. C'est grâce à la présence de certains signaux induits par l'activation de ces kinases (par phosphorylation) que se déroule la prolifération cellulaire tumorale. Ces kinases sont impliquées dans la régulation de protéines intervenant dans la prolifération, survie cellulaire, le processus de migration et d'invasion, et dans l'angiogenèse.

Le deuxième groupe intervient au niveau des récepteurs membranaires (sus mentionnés avec les anticorps monoclonaux) et de récepteurs de facteurs de croissance tel que le facteur de croissance épidermoïde (Epidermal Growth factor, EGF-R) – ces derniers sont bloqués par des anticorps monoclonaux ou par des petites molécules agissant sur certaines voies de signalisation contrôlant la prolifération cellulaire. Les agents antiangiogéniques bloquent les récepteurs du facteur de croissance vasculaire endothélial (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Le troisième groupe correspond aux inhibiteurs du système du protéasome. Ce système est l'un des deux mécanismes par lesquels les protéines intracellulaires sont détruites. Dérivés de l'acide boronique, ces agents inhibent l'activité chymotrypsine ce qui conduit au blocage de l'activité thréonine protéase : la dégradation des protéines régulant le cycle cellulaire est diminuée (IkB α ,

cycline E, p53 ou p27). La prolifération cellulaire tumorale est amoindrie et il y a induction de l'apoptose (25,26).

Les thérapies ciblées ont élargi le concept de traitement anticancéreux individualisé car les molécules utilisées peuvent être efficaces sur une cible moléculaire spécifique et ne pas l'être en l'absence de cette cible. La réponse au traitement est donc dépendante de multiples paramètres tels que le sexe du patient, son origine ethnique ou encore l'histologie de la tumeur (27). Aujourd'hui, la recherche s'oriente d'avantage vers les protocoles qui ciblent avec plus de précision le foyer cancéreux avec un objectif double : avoir un meilleur impact sur le cancer et éviter au maximum les tissus sains environnants. Les études sont basées sur différentes combinaisons de molécules, sur le développement d'anticorps monoclonaux et liposomaux, stratégie pour mieux cibler les cellules cancéreuses, sur l'utilisation d'agents chimioprotecteurs, sur la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et sur la recherche d'agents échappant au phénomène de chimiorésistance (16).

I.2.2 L'émergence des Soins de Support

Les soins de support sont nés d'une demande des malades pour une prise en charge globale et de la sensibilité grandissante des acteurs de la santé pour la qualité de vie des patients. Le professeur Jean Klatersky s'est intéressé dès les années 80 à la survenue des effets indésirables chez ses patients atteints de cancer. Initialement spécialisé en infectiologie puis en cancérologie, ce professeur s'attache particulièrement à l'amélioration du taux de survie du patient ayant son système immunitaire affaibli par la chimiothérapie. Il est à l'origine du concept de soins de support et est le célèbre auteur du livre « Supportive care in Cancer ». En 1992, les Dr Hans-Jorg Senn et Dr Richard Gralla se joignent à lui autour de la question de l'importance égale des soins de « care » aux patients avec le traitement curatif du cancer. La première définition du soin de support est posée : « It was all the care you provide to cancer patients outside specific anticancer therapy. It means you are preventing complications not only related to the cancerous disease itself, but also related to the therapy. Supportive care starts with the diagnosis of cancer, and goes through the whole evolution, encompassing psychological

support, end of life, pain, antiemetics, antibiotics and so on. Besides anti-cancer therapy, everything is supportive care. »¹ Commence alors la création d'associations sur cette thématique de gestion des effets indésirables chez les patients (8). Au début du XXème siècle, les malades se regroupent eux aussi sous forme d'associations et de réseaux pour influencer les autorités et avoir un impact sur le plan cancer. La mesure 42 du Plan Cancer en France prévoit le développement des soins de support et insiste sur le développement de la prise en charge de la douleur et de la psycho-oncologie (7).

Des outils d'évaluation du bien être des patients et des symptômes associés à la pathologie cancéreuse sont développés (8). Ils ont pour objectif d'évaluer par exemple la fatigue, l'état psychologique, la douleur et les conséquences de ces symptômes sur la qualité de vie du patient. Pour évaluer l'intensité de la douleur, l'équipe soignante soumet au patient des schémas, échelles ou règles afin de faciliter l'expression de l'intensité de la douleur et sa localisation. Pour la fatigue, le clinicien dispose d'outils de mesure tels que le Rhoten Fatigue Scale (RFS), le Piper fatigue self-report scale ou encore le Functional Assessment of Cancer Therapy avec la sous partie fatigue. Ces trois exemples évaluent soit le niveau de la fatigue de façon générale, soit sont spécifiques à un certain type de cancer ou à un type de traitement anticancéreux (28).

Ces soins de support reposent sur une collaboration multi professionnelle entre médecins, infirmières, nutritionnistes, kinésithérapeutes, psychologues, diététiciennes, assistantes sociales, bénévoles... Et aussi multidisciplinaire, car elle associe des oncologues, anesthésistes, chirurgiens, radiothérapeutes, radiologues, psychiatres, etc. « L'idée-force, c'est qu'il n'y a pas de raison de limiter cette prise en charge globale aux situations palliatives avancées. Les malades complexes, pour lesquels il faut coordonner de multiples intervenants, sont souvent des patients en soins palliatifs, qui ne vont pas guérir. Mais ceux en phase curative ont aussi de gros besoins dont la prise en compte

¹ Ce sont tous les soins que vous prodiguez aux patients cancéreux en dehors d'une thérapie anticancéreuse spécifique. Cela signifie que vous prévenez non seulement les complications liées à la maladie cancéreuse elle-même, mais également au traitement. Les soins de support commencent par le diagnostic du cancer et suivent toute l'évolution de la maladie, ils comprennent le soutien psychologique, la fin de vie, la douleur, les antiémétiques, les antibiotiques, etc. Outre la thérapie anticancéreuse, tout est un traitement de soutien.

influe sur l'efficacité des soins et le retour à la vie normale », insiste le Dr Laure Copel, oncologue (Institut Curie, Paris).

I.2.2.1 Soins de support et soins palliatifs

Il est difficile de faire la différence dans la littérature (médicale et non médicale) entre les soins de support et les soins palliatifs. Ces derniers sont prodigués avec un objectif principal : le soulagement des symptômes. Ils sont applicables durant les deux phases palliatives :

- en phase palliative « initiale » : le traitement spécifique est en cours avec pour but une stabilisation de la pathologie, une réponse complète, partielle et/ou temporaire et/ou une amélioration de la qualité de vie,
- en phase palliative « terminale » : il n'y a plus de traitement spécifique.

C'est au cours de cette seconde phase que l'on retrouve les structures fixes ou mobiles accompagnant le malade vers la fin de vie. C'est également à ce stade qu'il y a intervention des équipes impliquées dans les soins de support, par exemple pour la douleur, l'accompagnement psychologique de la personne et de son entourage, la nutrition, etc. L'accent est donné au confort du patient et conduit à des choix médicaux plus restrictifs.

Le concept de soins de support possède une dimension plus globale de l'accompagnement du patient. Il n'y a pas uniquement le soulagement du symptôme et s'étend à tous les stades de la maladie. Les soins oncologiques de support sont donc du ressort d'équipes multidisciplinaires (spécialistes, kinésithérapeutes, psychologues, médecin généraliste, etc.).

Historiquement, les soins palliatifs sont apparus en premier dans l'organisation des soins. Ils ont conservé une connotation de fin de vie. Les soins supportifs ont été développés pour compléter les soins palliatifs. On note également une différence de définition entre les soins de support et les soins palliatifs entre les pays anglophones et la France. Les pays anglo-saxons ne définissent pas les soins de support tout au long de la vie du patient et n'englobent pas la partie correspondante aux soins palliatifs. En France, les soins palliatifs sont compris dans la notion des soins de support.

I.2.2.2 Les différents types de soins de support

Nous détaillons ici les principaux effets secondaires expérimentés par le patient, toute pathologie cancéreuse confondue, et pour lesquels il est possible de mettre en place des « soins de support ».

I.2.2.2.1 Gestion de la douleur chez les patients atteints de cancers

La prévalence de la douleur chez les patients atteints de cancers après un traitement curatif est de 30 à 60% (29). Les patients atteints d'hémopathies malignes telles que le lymphome ou la leucémie ne souffrent pas seulement dans les derniers mois de vie mais dès le diagnostic et pendant toute la durée du traitement de leur maladie (30). La douleur en oncologie est complexe : elle a souvent plusieurs étiologies et mécanismes, d'où la nécessité de la ré évaluer sans cesse. Elle résulte en général de l'association de la douleur causée par la tumeur et à son évolution ainsi que la douleur iatrogène causée par le traitement. La douleur s'accompagne de stress psychologique et interfère dans la vie quotidienne du patient sur le plan nutritionnel, sur le sommeil et sur les interactions sociales. La douleur associée à la pathologie cancéreuse peut être aiguë ou chronique. Les problèmes de douleurs chroniques sont pour 15 à 25% d'origine secondaire au traitement du cancer (31).

L'évaluation du niveau de douleur ressentie par le patient est essentielle pour une bonne prise en charge. L'intensité, la qualité, la durée, la localisation et les autres symptômes associés sont des éléments pris en compte lors de l'établissement d'une thérapeutique. Trois échelles sont utilisées pour mesurer objectivement et de façon reproductible l'intensité de la douleur expérimentée par le patient. L'échelle visuelle analogique (EVA) consiste en une règlette à deux faces avec curseur mobile pour le patient. L'échelle numérique (EN) utilise simplement une graduation à 11 chiffres, le patient annonce le score qu'il estime ressentir. Enfin, l'échelle verbale simple (EVS) permet de qualifier avec des mots l'intensité de la douleur.

Les douleurs neuropathiques proviennent d'une lésion du nerf ou d'un dysfonctionnement du système nerveux. Un traitement spécifique est mis en place avec :

- Des anticonvulsivants (Gabapentine, prégabaline, lamotrigine, valproate de sodium),

- Et/ou antidépresseurs (Tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la sérotonine, noradrénaline, venlafaxine et duloxetine),
- Le traitement peut être également complété avec des antalgiques voire selon la décision en unité de douleur : avec de la capsaïcine à 8% (patch à placer en hospitalisation), des perfusions d'anesthésiques ou de kétamine, une neurostimulation épidurale, médullaire ou cérébrale.

L'arbre décisionnel pour soulager la douleur neuropathique commence par un choix entre une thérapie médicamenteuse ou non médicamenteuse (neurostimulation transcutanée, acupuncture,..). Si l'option médicamenteuse est faite, on met en place des topiques locaux. En cas d'inefficacité, des anticonvulsivants ou antidépresseurs prennent le relais. Les morphiniques sont utilisés ensuite lorsque les thérapies précédentes ne soulagent plus. Puis, on traite au centre de la douleur par des anti récepteurs NMDA/Ketamine en intraveineuse (IV) ou des antiarythmiques/xylocaïne en intraveineux. En dernier recours, le traitement chirurgical est envisagé (5).

Pour les douleurs nociceptives, il s'agit d'un excès de stimulation d'un nocicepteur, l'échelle des trois paliers de l'OMS (détaillée ci-dessous) est utilisée. L'organisation mondiale de la santé (OMS) propose un schéma de prise en charge basé sur « l'administration du bon médicament à la bonne dose et au bon moment » (Figure 5) (32). Dans une première étape de prise en charge de la douleur, le professionnel de santé met en place un traitement initial à base de molécules non opioïdes lorsque la douleur est jugée peu importante. Si la douleur persiste ou si le patient ressent une augmentation de la douleur (mesure via les échelles d'intensité), il y a mise en place d'une thérapie à base d'opioïdes en association ou non avec d'autres molécules antalgiques. Enfin si la douleur persiste, le traitement se compose de morphiniques en association ou non. Cette échelle de soulagement de la douleur permet ainsi une escalade progressive des thérapies antalgiques et évite la sur médication dès le début de l'apparition de la douleur.

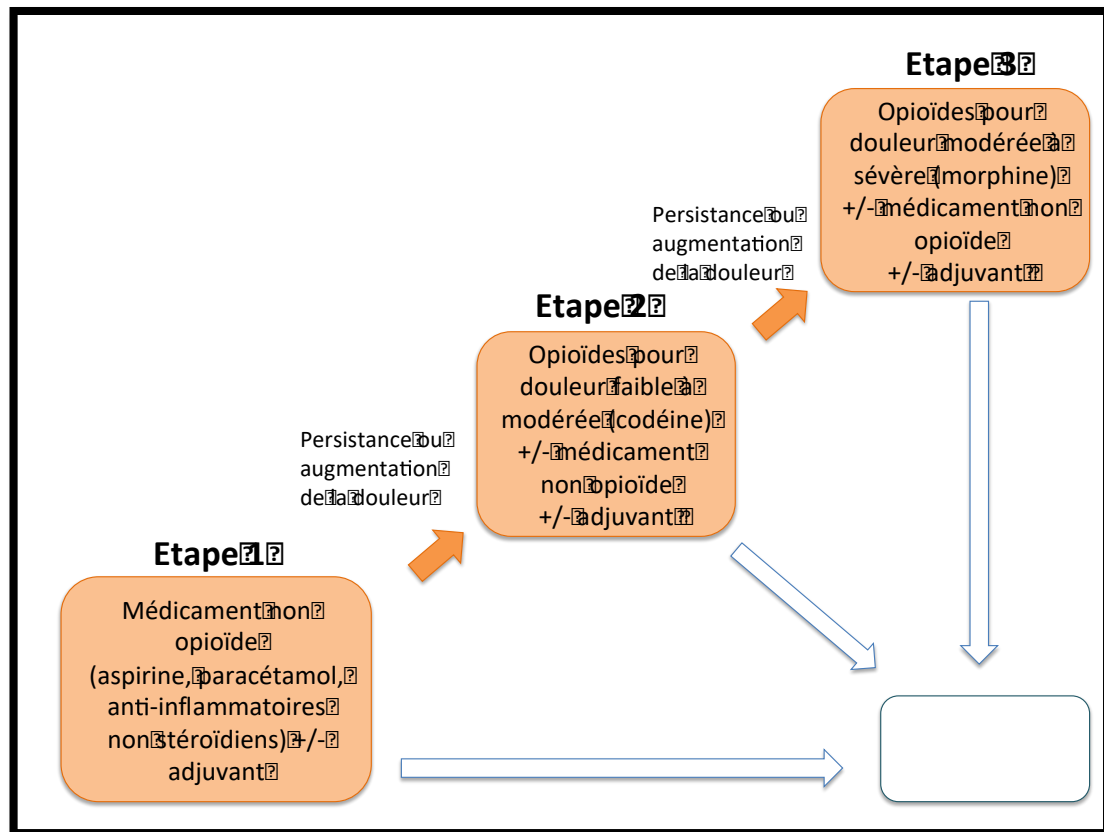


Figure 5 : Échelle soulagement de la douleur (d'après l'OMS)

Les répercussions de la douleur sont de trois ordres :

- Physiques, avec la diminution des capacités physiques, fonte musculaire, escarres, insomnie, constipation ;
- Psychologiques : anxiété, changement d'humeur, détresse psychologique, dépression ;
- Sociales : altération de la capacité à travailler, à avoir une vie sociale « normale », à participer aux activités quotidiennes.

I.2.2.2.2 Nausées et vomissements

Deux types de nausées et vomissements sont à distinguer :

- Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ;
- Nausées et vomissements chroniques : ils correspondent à la présence de nausées plus d'une fois par semaine en l'absence de causes identifiées. Il s'agit souvent d'une anomalie multifactorielle qui doit être traitée sur le long terme.

Les mécanismes de nausées et vomissements sont contrôlés par le système nerveux central. La nausée est due au système nerveux autonome. Le vomissement est un réflexe complexe résultant d'une convergence de stimulations afférentes depuis : la zone chémosensible (CTZ, chemoreceptor trigger zone), le cortex cérébral et le système limbique (stimuli sensoriels, psychologiques), le système vestibulaire de l'oreille interne, des stimuli périphériques (nerfs sympathiques des organes viscéraux et de l'appareil vasculaire) – ces stimuli sont dus à des substances endogènes ou exogènes s'accumulant lors d'inflammation, ischémie, ou d'irritation.

Le centre du vomissement (bulbaire), les cellules entérochromaffines du tractus gastrointestinal et les neurotransmetteurs (sérotonine, substance P, dopamine, histamine) déchargent des impulsions efférentes transmises à la musculature abdominale, aux centres de salivation et de la respiration. Il en résulte l'expulsion du contenu de l'estomac, du duodénum, du jéjunum à travers la cavité buccale.

Les nausées et vomissements sont les symptômes les plus redoutés des patients prenant un traitement anticancéreux. Environ 80% des patients traités par chimiothérapie ont eu des nausées et vomissements. Le déclenchement, la sévérité et la durée des nausées et vomissements varient selon les facteurs tels que la localisation de la tumeur, les protocoles et les agents de chimiothérapies utilisés.

Les nausées et vomissements sont classés comme suit :

- Aiguës : lorsqu'ils surviennent dans les 24 heures après la chimiothérapie ;
- Retardés : lorsqu'ils surviennent plus de 24 heures après la chimiothérapie ;
- Anticipés : ils surviennent avant un nouveau cycle de chimiothérapie, en général après 3 ou 4 cycles ;
- Réfractaires : les nausées et vomissements ne répondent pas au traitement anti émétiques ;
- Chroniques chez les patients avec cancer au stade avancé : différentes étiologies sont en cause pour ce type de nausées et vomissements , elles ne sont pas bien connues (potentiellement une combinaison de facteurs métaboliques, gastro-intestinaux, iatrogènes, de toxicités dues à radio ou chimiothérapie) (33)(34).

La société américaine d'oncologie clinique (ASCO) donne les risques émétisants des agents utilisés en chimiothérapie (35).

Tableau 1 : Molécules à risque émétique d'après l'Observatoire des Médicaments
Dispositifs Médicaux Innovations Thérapeutiques du Centre (36)

POTENTIEL HAUTEMENT ÉMÉTISANT GROUPE IV : fréquence vomissements > 90%	POTENTIEL MOYENNEMENT ÉMÉTISANT GROUPE III : fréquence vomissements 30 à 90%		
Altrétamine Carmustine ≥ 250 mg/m2 Cisplatine ≥ 70 mg/m2 Cyclophosphamide ≥ 1,5 g/m2 Dacarbazine Méchloréthamine Melphalan haute dose Procarbazine Streptozocine Trabectedine	Aldesleukine ≥ 12-15 MUb/m2 Amifostine > 300 mg Amsacrine Azacitidine Bendamustine Busulfan > 4 mg/j Carboplatine Carmustine < 250 mg/m2 Cisplatine < 70 mg/m2 Cyclophosphamide < 1,5 g/m2 Cyclophosphamide per os	Cytarabine > 500 mg/m2 Dactinomycine Daunorubicine Doxorubicine Épirubicine Étoposide per os Fotemustine Idarubicine i.v. et per os Ifosfamide Imatinib Irinotécan	Lomustine Melphalan i.v. ≥ 50 mg/m2 Méthotrexate 250-1000 mg/m2 Mitoguazone Oxaliplatine ≥ 75 mg/m2 Pentostatine Raltitrexed Témzolomide Trétinoïne Trioxyde d'arsenic Vinorelbine per os
POTENTIEL ÉMÉTISANT FAIBLE GROUPE II : fréquence vomissements 10 à 30%	POTENTIEL ÉMÉTISANT TRÈS FAIBLE GROUPE I : fréquence vomissements < 10%		
5-fluorouracile Aflibercept	Fludarabine per os Gemcitabine	Alemtuzumab Asparaginase	Melphalan per os Méthotrexate < 50

Amifostine ≤ 300 mg/m2	Ixabépilone	Axitinib	mg/m2
Bexarotène	Mercaptopurine	Bévacizumab	Nélarabine
Cabazitaxel	Méthotrexate 50-250 mg/m2	Bléomycine	Ofatumumab
Capécitabine	Mitomycine C	Bortézomib	Panitumumab
Catumoxamab	Mitoxantrone	Bozutinib	Pegaspargase
Clofarabine	Nilotinib	Brentuximab	Peginterféron
Cytarabine < 500 mg/m2	Oxaliplatine < 75 mg/m2	Busulfan < 4 mg/j	Pembrolizumab
Dasatinib	Paclitaxel	Catumaxomab	Pentostatine
Dexrazoxane	Paclitaxel albumine	Cétuximab	Pertuzumab
Docétaxel	Panitumumab	Chlorambucil	Pomalidomide
Doxorubicine liposomale	Pemétréxed	Cladribine	Ponatinib
Estramustine	Pralatrexate	Crizotinib	Ramucirumab
Éribuline	Romidepsin	Cytarabine < 100 mg/m2	Rituximab
Étoposide i.v.	Tamoxifène	Décitabine	Sorafenib
Étoposide Phosphate	Temsirolimus	Denileukin diftitox	Sunitinib
Floxuridine	Trastuzumab emtansine	Erlotinib	Thalidomide
	Thiotépa	Fludarabine i.v.	Thioguanine
	Topotécan i.v. et per os	Gefitinib	Trastuzumab
	Vindesine	Gemtuzumab	Valrubicine
	Vorinostat	Hydroxyurée	Vandetanib
		Ozogamycine	Vemurafenib
		Interféron alpha	Vinblastine
		Ipilimumab	Vincristine
		Lapatinib	Vinflunine
		Lénalidomide	Vinorelbine i.v.
			Vismodegib

Le développement de nouveaux antiémétiques a permis de diminuer l'incidence et la sévérité de ces effets indésirables. Ils ont pour but de cibler le centre de contrôle du vomissement. La CTZ et les neurorécepteurs périphériques possèdent des récepteurs à la sérotonine, l'histamine, la dopamine, l'acétylcholine, les opioïdes, et autres substances endogènes. Le mécanisme des anti émétiques est de bloquer ces récepteurs et

d'empêcher la stimulation des nerfs périphériques de la CTZ (37).

Les médicaments avec une activité antiémétique sont listés ci-dessous :

- Antagonistes compétitifs des récepteurs dopaminergiques (sous type D_2) au niveau de l'area postrema: les phénothiazines (38), les butyrophénones (halopéridol) (39), les substituts de benzamides (metoclopramide). Ils bloquent les récepteurs dopaminergiques périphériques et/ou centraux, il y a inhibition de l'effet émétique de la dopamine.
- Antagonistes compétitifs des récepteurs sérotoninergiques (5-hydroxytryptamine-3 ou sous type 5-HT₃). La sérotonine a une action émétogène massive lors de la chimiothérapie (relargage rapide par les cellules entérochromaffines intestinales). Cette action est inhibée par les sétrons qui occupent les récepteurs 5-HT₃ des terminations vagales.
- Antagonistes de substance P (antagoniste du récepteur de type 1 à la neurokinine, anti NK-1). Le récepteur de la neurokinine 1 a pour ligand naturel la substance P (neuropeptide de la famille des tachykinines). De nombreuses cellules ayant des récepteurs NK1 sont situées à la base du cerveau et au niveau du complexe vagal. La substance P en interagissant avec les R NK1 induit des vomissements. L'antagoniste de la substance P se fixe sur le R NK1 et ainsi contribue à réduire la survenue de vomissements. L'aprépitant est un exemple de molécule ayant une action prolongée, il agit sur les vomissements aigus et les vomissements retardés.
- Corticostéroïdes (Dexaméthasone o Méthylprednisolone). Le mécanisme d'action de cette classe est peu décrit, malgré un intérêt certain dans une chimiothérapie faiblement émétisante ou en association pour faire face à un traitement hautement émétisant.
- Benzodiazépines (lorazépam). Elles sont faiblement antiémétiques mais utiles par leur potentialisation de l'action d'antiémétiques puissants (metoclopramide).

Les antagonistes des récepteurs de type 3 à la sérotonine (anti-5HT₃ ou sétrons) et les antagonistes des récepteurs de type 1 aux neurokinines (anti-NK1) sont les traitements les plus connus et utilisés dans la prophylaxie des nausées et vomissements. Les corticoïdes sont également associés pour leur effet de potentialisation des autres antiémétiques (40).

La principale conséquence de ces effets secondaires à la chimiothérapie est la

dégradation de la qualité de vie du patient et du risque de non observance voire de l'arrêt du traitement (41).

I.2.2.2.3 Neutropénies

La neutropénie est une complication majeure de la morbidité du traitement anticancéreux. Elle se définit par une chute des polynucléaires neutrophiles inférieurs à $1\,500/\text{mm}^3$ de sang. Comme nous l'avons précédemment expliqué (Partie I.2.1.3), les agents utilisés en chimiothérapie peuvent cibler les cellules à fort taux de division, ce mécanisme d'action entraîne l'atteinte des cellules de la moëlle osseuse à l'origine des neutrophiles.

Quatre grades permettent de qualifier la sévérité de la neutropénie : elle est légère quand le taux de neutrophiles est compris entre $1\,000$ à $1\,500/\text{mm}^3$ de sang, elle est modérée pour un taux entre 500 à $1\,000$ neutros/ mm^3 de sang. La neutropénie est sévère (grade 4) lorsque le taux est inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou inférieur à $1\,000/\text{mm}^3$ avec une chute à 500 dans les 48 heures. On parle d'agranulocytose pour moins de $100/\text{mm}^3$ de sang. La neutropénie fébrile correspond au taux diminué de neutrophiles associé à une fièvre de 38.3°C .

On note ces protocoles de chimiothérapie à haut risque de neutropénies fébriles:

- $> 20\%$: topotecan intraveineux; carboplatine-docetaxel ; cisplatine – etoposide
- $10\text{-}20\%$: carboplatine-etoposide; cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine (CAV) ; cisplatine-paclitaxel ; cisplatine-docetaxel ; cisplatine – vinorelbine
- $< 10\%$: docetaxel ; carboplatine-paclitaxel (Bevacizumab) ; cisplatine-gemcitabine

Un traitement prophylactique est possible pour contrecarrer l'apparition de la neutropénie. Les recommandations de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) citent des facteurs de croissance comme solutions préventives pour la survenue de neutropénie fébrile. Le Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) et le Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) agissent sur les progéniteurs des polynucléaires neutrophiles en accélérant leur formation.

Plus spécifiquement, le G-CSF a une activité sur les progéniteurs différenciés en améliorant la survie, l'activité phagocytaire, antimicrobienne et la cytotoxicité anticorps-dépendante (42).

L'efficacité du traitement anticancéreux peut être compromise du fait de retard ou de diminution de dose de la chimiothérapie (changement de dose pour faciliter la récupération du patient). Pour une bonne prise en charge de la neutropénie, il faut reconnaître rapidement et agir en conséquence si il y a une infection. Le patient doit être sensibilisé au point d'appel tel que la température corporelle (43).

Le traitement de la neutropénie fébrile est fonction de la présence de signes de sévérité. En cas de choc septique, il y a mise en place dans l'heure d'une antibiothérapie avec des bêta lactamines antipycyaniques, des aminosides et glycopeptides. Sans signes de sévérité immédiate et si la neutropénie conserve un risque élevé (présence de comorbidité, état clinique instable, etc), il est mis en place une monothérapie de type imipénème ou céfépime. Si le risque est bas, l'association amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine est choisie. L'instauration de l'antibiothérapie a pour objectif d'éliminer l'infection bactérienne existante.

Les recommandations actuelles sont de traiter en prophylaxie avec un facteur de croissance myéloïde les patients sous chimiothérapie et ayant un risque de 20% ou plus d'avoir une neutropénie fébrile (44).

La neutropénie fébrile peut entraîner des conséquences graves comme l'augmentation du risque de mortalité. Cette complication est considérée comme une urgence oncologique. Les infections les plus graves (à bactéries gram négatif) sont potentiellement mortelles. Celles provoquées par les bactéries à gram positif, les infections fongiques et virales, restent également à haut risque pour la personne immunodéprimée. Sans fièvre, la neutropénie peut toutefois conduire à des délais augmentés pour l'administration de la chimiothérapie, et parfois des modifications de doses. Ces changements peuvent également avoir un impact sur l'évolution du cancer, un délai dans la thérapie augmentant le risque d'apparition de métastases. L'hospitalisation du patient est envisagée dans les cas sévères de neutropénie : la réorganisation personnelle de la personne entraîne alors un impact sur le moral.

I.2.2.2.4 Support nutritionnel

Le support nutritionnel fait partie des soins oncologiques de support dans cette démarche de personnalisation du soin en fonction des besoins du patient. Il a pour but de maintenir ou rétablir un état nutritionnel satisfaisant. Il doit être mis en place avant même l'initiation du traitement et se poursuit après le traitement. Le conseil diététique personnalisé, les Compléments Nutritionnels Oraux (CNO) et la nutrition artificielle (entérale et parentérale) font partie des supports nutritionnels. Le conseil diététique personnalisé se compose d'entretiens avec un expert diététique qui évaluera l'état nutritionnel du patient et prodiguera des conseils adaptés aux besoins du malade tout au long de la maladie.

Le support nutritionnel s'adapte au patient en fonction du trouble/symptôme présenté :

- Nausées, dégoûts : les conseils associés visent à fractionner la prise alimentaire, limiter les aliments trop chauds ou trop épicés et à odeur forte.
- Perte du goût : la stratégie consiste à restimuler les papilles en renforçant la saveur des aliments grâce au sel, sucre, citron ou épices.
- Inflammation des muqueuses de la bouche et de l'œsophage : il convient de consommer des aliments onctueux, liquides et semi-liquides. A contrario, on conseille d'éviter les aliments difficiles à avaler (durs, acides ou piquants).
- Diarrhée : les mesures diététiques classiques sont l'éviction des fibres (légumes et les fruits crus), des laitages et de la nourriture grasse. Certains aliments sont privilégiés pour soulager une diarrhée comme les carottes cuites, le riz, les pâtes, les bananes. Une hydratation importante est également indispensable.
- Constipation : à l'inverse de la diarrhée, les fibres végétales sont à privilégier, de même que l'hydratation.

Lorsqu'ils sont insuffisants, ces conseils pratiques sont complétés par des solutions types CNO, préparations alimentaires apportant calories, protéines, vitamines et minéraux. Si la nutrition orale ne permet pas de soutenir un état nutritionnel satisfaisant et de façon à prévenir la dénutrition (pour éviter des complications majeures impactant la prise en charge du cancer), on met en place une solution médicale : la nutrition artificielle. On distingue la nutrition entérale et parentérale. Elle a vocation de compléter la nutrition orale (autant que possible).

La pharmaconutrition est utilisée dans certaines situations pré ou post opératoires (chirurgie à risque), lors d'une radiothérapie ou radiochimiothérapie à visée curative pour réduire les toxicités (mucites) et dans des cas particuliers d'allo/autogreffes de moelle. Elle correspond à l'utilisation des pharmaconutriments. Ce sont les substrats nutritionnels capables de moduler les fonctions immunitaires de l'organisme. L'objectif est de diminuer la morbidité chez le patient ayant subi une chirurgie et de permettre la réalisation complète du traitement pour le patient traité par chimiothérapie (2). La perte de poids par rapport au poids antérieur altère le pronostic chez le patient atteint de cancer. Selon le référentiel de l'Association Française en Soins Oncologiques de Support (AFSOS), une perte de poids de plus de 10% en chirurgie et de plus de 5% en oncologie médicale augmente le risque de survenue de complications post-opératoires, de toxicités de la chimiothérapie et de la radiothérapie, diminue la survie et altère la qualité de vie.

Les effets directs et indirects du cancer conduisent à des problèmes de malnutrition tels que les changements de goûts, la dysphagie, la douleur, les obstructions gastro-intestinales et la diminution de la sensation de faim. Diverses tumeurs malignes altèrent le métabolisme des nutriments provoquant ainsi des pertes majeures de poids total et de masse maigre sur le long terme (45). Les patients atteints de cancer sont amaigris pour 30 à 50% des cas et parfois dénutris avant l'initiation du traitement, particulièrement avec les tumeurs des voies aérodigestives supérieures, de l'estomac, du poumon, du pancréas, des ovaires et en hématologie lourde. La prévalence des patients dénutris atteints de cancer est d'environ 40%. Cet état nutritionnel conduit à un affaiblissement général de l'organisme, à une augmentation de la toxicité du traitement et donc à une mortalité plus importante versus un patient non dénutri (46).

I.2.2.2.5 Support hématologique

Les complications hématologiques survenant pendant la maladie - thrombopénie, neutropénie, troubles de l'hémostase, anémie - sont d'origine multiple. Elles sont liées à l'évolution de la maladie (envahissement médullaire, déficit de production ou excès de dégradation des lignées sanguines) et au traitement cytotoxique.

La thrombopénie (< 150 G/L de plaquettes), accroît le risque de saignement. On note principalement deux causes à cette diminution : soit une destruction trop importante (qui peut être la cause d'agents thrombogènes comme le tamoxifène ou le bévacicumab), soit

une diminution de la production. Cette diminution peut provenir d'un déficit de la vitamine B12 suite à une radiothérapie. La prise en charge de la thrombopénie survenant au cours d'un cancer implique un traitement par héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, tinzaparine) pendant 3 à 6 mois selon la tolérance du patient. Lorsque la thrombopénie survient pendant un traitement par chimiothérapie avec un taux de plaquettes inférieur à 50 G/L, on arrête le traitement par héparines de bas poids moléculaire. Il est repris quand les plaquettes dépassent la concentration de 50G/L. En fonction de la balance bénéfice/risque, les antivitamines K sont également utilisés (état général, interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédure invasive).

La neutropénie, décrite précédemment dans le paragraphe 2.4.3, est responsable de retard et/ou de réductions des doses dans le traitement anticancéreux.

Le sujet de l'anémie et les SOS associés est abordé en deuxième partie de ce document.

I.2.3 Organisation des soins de support en France

Mentionnée précédemment dans le paragraphe I.2.1, la circulaire de 2005 sert de structure pour l'organisation des Soins Oncologiques de Support. Sont inclus dans les Soins de Support en France : les équipes douleur, les soins palliatifs, le soutien psychologique, le soutien social, la diététique, la rééducation fonctionnelle, la socio-esthétique et l'art thérapie.

L'organisation des soins de support a pour but d'assurer une bonne coordination, de faciliter les échanges et de renforcer les compétences des équipes soignantes pour améliorer le bénéfice du patient.

Cette organisation se traduit par :

- Une évaluation régulière des besoins du patient par les équipes référentes dès le diagnostic- l'annonce de la pathologie puis tout au long de la maladie. On note notamment l'intérêt d'avoir des outils d'évaluation commun entre les différents services (hôpital) et au domicile ainsi que l'importance d'une traçabilité de ces évaluations ;
- Une coordination à la fois dans les établissements et au domicile. Elle prend la forme de réunions pluridisciplinaires et de dossier patient commun de cancérologie (avec une partie dédiée aux SOS) pour transmettre et analyser les situations cliniques entre les équipes référentes et celles de SOS. Ces rencontres permettent

une anticipation des situations, une mise en place de traitements adaptés et une réponse homogène/commune entre les professionnels impliqués auprès du malade. Les demandes sont centralisées, analysées et le meilleur interlocuteur de SOS est identifié. On retrouve une structure similaire au domicile : les réseaux territoriaux coordonnent les SS et les soignants libéraux conduisent les évaluations régulières ;

- L'aménagement de temps d'information pour chaque changement de lieu de soins pour faciliter la compréhension et l'adhésion du patient (identification des acteurs, protocoles, point sur les besoins) (47,48).

L'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) a conduit en 2013 une étude sur les réalités des pratiques et la connaissance des SOS en recueillant les informations sur l'ensemble du territoire national auprès de 711 médecins-oncologues et 1562 patients. L'enquête fait un état des lieux de l'organisation nationale, des pratiques (consultations, traitements proposés) et de l'information communiquée au patient. Les résultats montrent que les SOS ne sont pas encore connus des patients, 34% des répondants en ont entendu parler (49).

Après avoir expliqué le concept des soins de support, retracé les mécanismes du cancer et détaillé les traitements possibles, il convient de développer une conséquence susceptible de survenir pendant la thérapie anticancéreuse. Nous nous intéressons dans la prochaine partie à l'anémie chimio induite, complication hématologique plus ou moins fréquente selon les protocoles choisis.

II. L'ANEMIE

II.1 Définition

L'étymologie du mot anémie vient du grec αίμα, αίματος : le sang avec le « a » privatif signifiant le manque ou l'insuffisance de sang. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'anémie est caractérisée par un nombre de globules rouges ou une capacité de transport d'oxygène insuffisant pour répondre aux besoins physiologiques qui varient avec l'âge, le sexe, l'altitude, le tabagisme et la grossesse (50). Elle se caractérise également par la diminution d'hémoglobine (Hb) par unité de sang. Pour un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g par dL de sang chez l'homme, un taux inférieur à 12 g chez la femme et inférieur à 11 g chez la femme enceinte, on parle d'anémie. Les origines physiopathologiques de l'anémie sont regroupées dans trois catégories : la diminution de production de globules rouges (GR) fonctionnels, l'augmentation de la destruction des GR et la perte de sang.

L'échelle de l'Institut National du Cancer (NCI) propose une classification de l'anémie par degré selon la sévérité de celle-ci (51): elle varie entre les grade 1 et 5, le grade 1 correspond à une anémie « légère », le taux d'hémoglobine est compris entre 10 g/dl et le seuil du taux normal selon l'individu. Le grade 4 correspond à l'engagement du pronostic vital avec un taux d'Hb compris entre 8 g (non inclus) et 6,5 g/dl. Au delà, le décès est classé comme grade 5.

Tableau 2 : Seuil d'hémoglobine en fonction du grade de l'anémie d'après le NCI

Grades	Seuils (taux d'Hémoglobine en g/dl)
1 (léger)	10 – limite inférieure normale
2 (modéré)	8 < 10
3 (sévère)	6,5 < 8
4 (menace vitale)	Menace vitale
5 (décès)	Décès

II.2 Physiopathologie

II.2.1 L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est le mécanisme de production continue et régulée des cellules sanguines à partir d'une cellule souche pluripotente. La production de cellules sanguines chez l'adulte sain est de 10^{11} à 10^{12} par jour, ces cellules nouvellement formées remplacent les cellules sénescents : la numération des cellules sanguines reste ainsi constante. Cette production de cellules a lieu dans la moelle osseuse rouge, au niveau des os plats et des épiphyses des os longs chez l'adulte. Pendant le développement intra-utérin du fœtus, elle se déroule dans les îlots sanguins de la vésicule vitelline puis dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques.

La cellule souche pluripotente se divise et se différencie en deux types de cellules souches qui sont à l'origine de la lignée cellulaire myéloïde ou de la lignée cellulaire lymphoïde. La lignée cellulaire myéloïde donne naissance aux macrophages, plaquettes, érythrocytes, neutrophiles, éosinophiles et basophiles (cellules matures). Tandis que la lignée lymphoïde conduit aux lymphocytes. La Figure 6 représente le développement des cellules souches hématopoïétiques en cellules matures. On note le CFU-S (Colony Forming Unit Spleen) correspondant à la cellule souche multipotente, indifférenciée et les deux progéniteurs précoces des lignées lymphoïdes et myéloïdes – respectivement nommés CFU-L (lymphoid) et CFU-GEMMk (Granulocytes, Érythrocytes, Monocytes et Mégacaryocytes) (52).

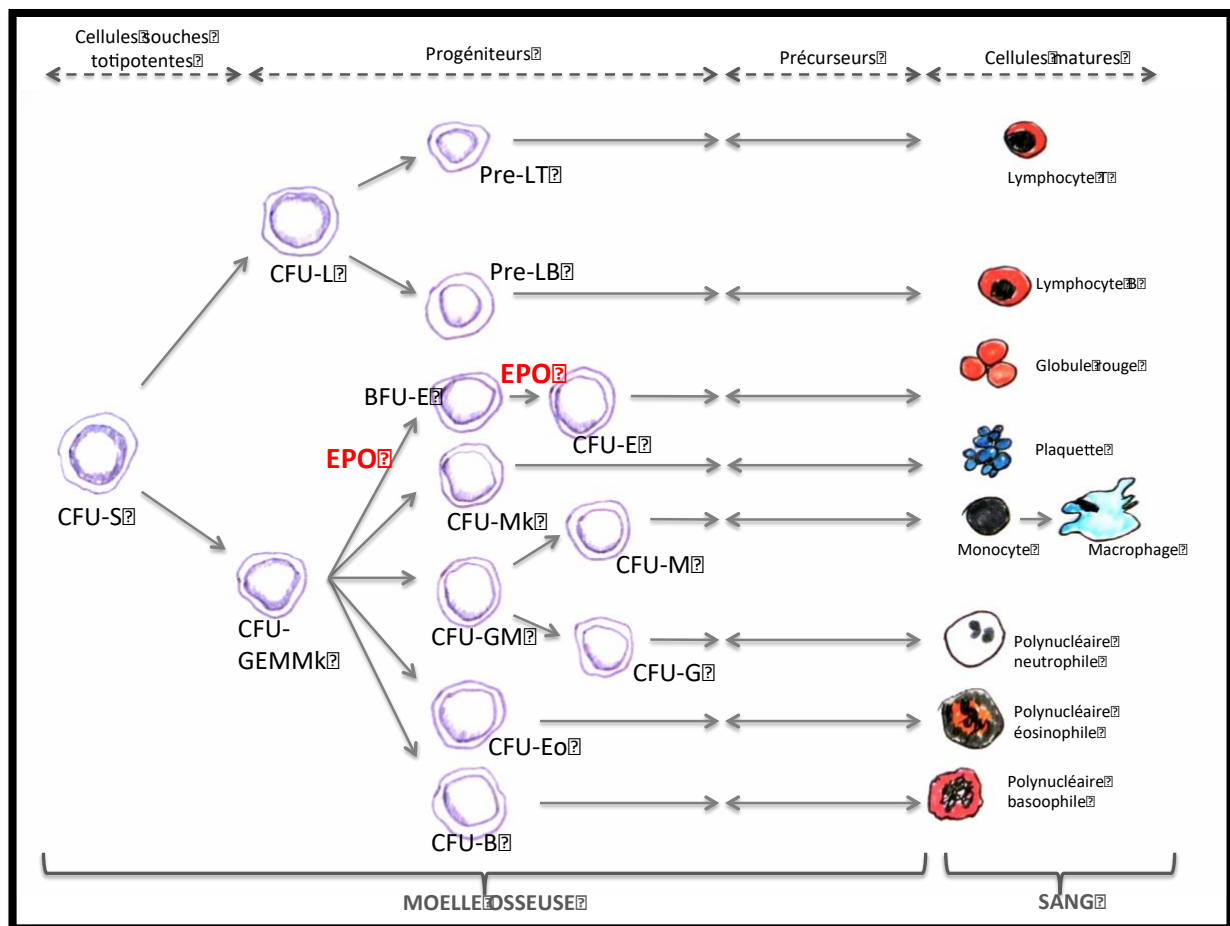


Figure 6 : Schéma de l'hématopoïèse d'après Rang et Dale (53)

II.2.2 L'érythropoïèse

L'érythropoïèse correspond à la différenciation et à la maturation des cellules de la lignée myéloïde à partir des cellules progénitrices. Les progéniteurs sont les cellules engagées dans une lignée cellulaire, qui vont ensuite sous l'influence de facteurs de croissance se différencier en précurseurs. L'érythropoïèse a pour progéniteurs les Burst Forming Unit Erythroid (BFU-E) et les Colony Forming Unit Erythroid (CFU-E) qui se différencient en précurseurs : les érythroblastes.

La cellule mature circulant dans le sang issue de l'érythropoïèse est l'érythrocyte ou globule rouge.

Dans la première partie de la figure 7 intitulée « lignée cellulaire myéloïde », on distingue la cellule souche hématopoïétique qui se différencie en progéniteur myéloïde commun également nommé CFU-GEMM (Colony Forming Unit - Granulocytaire, Erythroblastique,

Monocytaire et Mégacaryocytaire) puis en progéniteur commun Erythroblastique et Mégacaryocytaire (MEP). Ce dernier donne naissance aux deux progéniteurs spécialisés BFU-MK ou E. L'un se différencie en mégacaryocyte puis en plaquette. L'autre devient successivement le progéniteur CFU-E, le proérythroblaste, l'érythroblaste, le réticulocyte puis le globule rouge.

II.2.2.1 Les facteurs de croissance

Ces étapes de différenciations et maturations cellulaires sont possibles sous l'influence de facteurs de transcription et de croissance. On note l'expression de facteurs de transcription comme le facteur GATA-1 à l'origine de l'activation de gènes de différenciation érythroïdes et responsable de l'engagement des progéniteurs multipotents dans la voie érythroïde. Ces facteurs régulent positivement l'expression de promoteurs de gènes érythroïdes (glycophorine A, promoteur de globine, récepteur à l'érythropoïétine). Le GATA-1 est indispensable pour les phases tardives de l'érythropoïèse et participe à la régulation du gène antiapoptotique Bcl-xL.

L'antigène CD34 et le récepteur au Stem Cell Factor (SCF), C-kit sont exprimés au niveau des progéniteurs les plus précoces. Progressivement, le récepteur à l'EPO est exprimé (à partir du stade BFU-E), pour atteindre son maximum d'expression au niveau des CFU-E. C'est également au niveau des CFU-E que s'expriment les antigènes spécifiques des groupes sanguins ou encore la glycophorine A.

Les marqueurs non spécifiques (récepteur à la transferrine, antigène CD36) exprimés à partir des BFU-E, sont utilisés pour identifier les progéniteurs de l'érythropoïèse.

Le SCF et l'EPO sont les deux facteurs de croissance indispensables pour donner naissance aux globules rouges. Le SCF agit sur les phases précoces tandis que l'EPO intervient à partir des BFU-E tardifs jusqu'aux érythroblastes. Nous développons en II.2.2.2 (ci-dessous) les spécificités de l'érythropoïétine.

Le SCF interagit avec son récepteur, c-kit, possédant une activité tyrosine kinase. Il induit des messages de survie et de prolifération pour les progéniteurs. Son rôle dans la prolifération est renforcé avec le GM-CSF et l'interleukine 3 (IL 3). Il cible les progéniteurs immatures avec des potentiels prolifératifs importants et permet leur expansion en ralentissant le phénomène de différenciation.

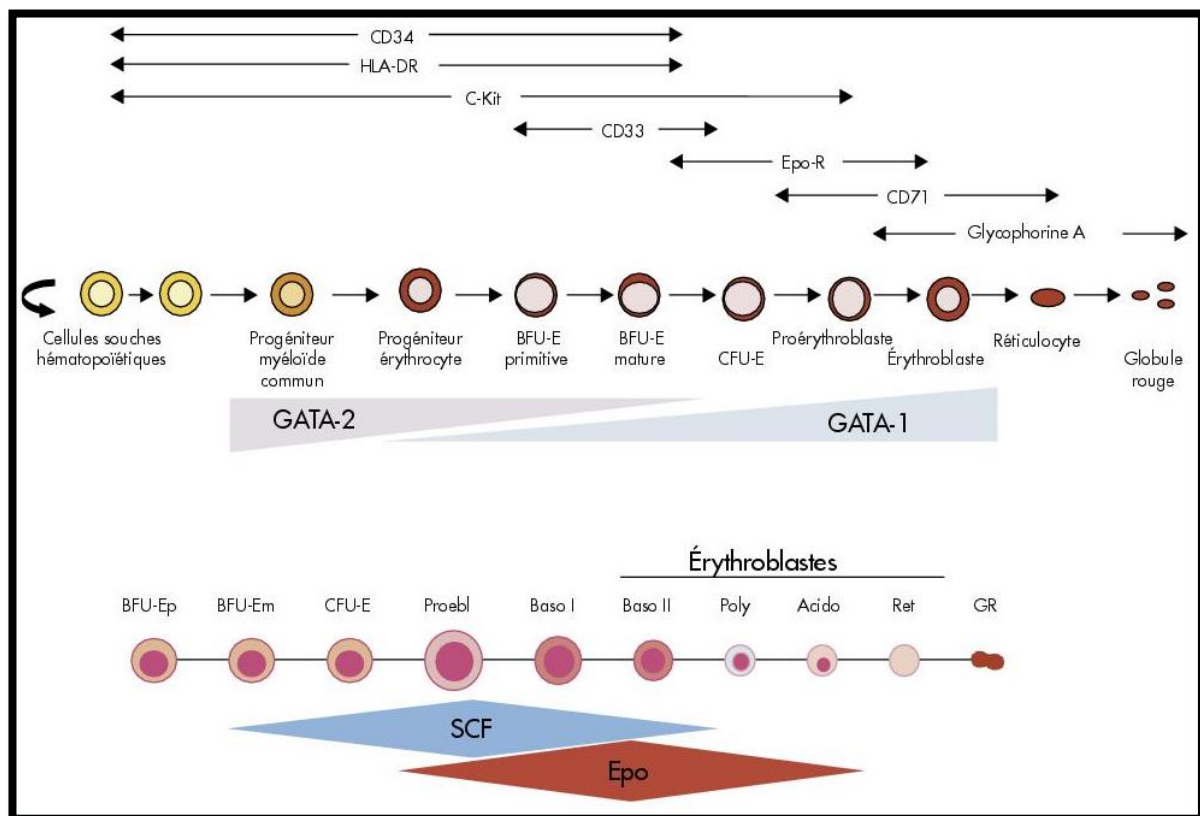


Figure 7 : L'érythropoïèse et facteurs de croissance (54)

Proabl : proérythroblaste ; Baso : érythroblaste basophile ; Poly : érythroblaste polychromatophile ; Acido : érythroblaste acidophile ; Ret : réticulocyte ; GR : globule rouge.

II.2.2.2 L'érythropoïétine physiologique

Comme discuté précédemment, au cours du phénomène de l'hématopoïèse et plus particulièrement de l'érythropoïèse, de nombreux facteurs de croissance vont influencer le développement des cellules. Ces lignées sont régulées positivement et négativement par des cytokines (petites protéines impliquées dans les voies de signalisation cellulaires).

L'érythropoïétine (EPO), protéine appartenant à cette famille a été identifiée dès le début du XXème siècle. L'EPO a une fonction stimulatrice de la production des globules rouges et son action se concentre donc au niveau de la moelle osseuse et aussi dans le sang périphérique.

Les principaux sites de production de l'EPO sont principalement le rein (au niveau des cellules interstitielles péritubulaires) et le foie (au niveau des hépatocytes autour des veines centro-lobulaires et des cellules de Ito). La production hépatique de l'EPO est majoritaire chez le fœtus et devient rénale environ 40 jours après la naissance. Cependant, en cas d'hypoxie sévère chez l'organisme adulte, le foie peut produire jusqu'à 30 % d'érythropoïétine.

La régulation de la production d'EPO est quant à elle liée à la quantité d'oxygène délivrée aux tissus et au nombre d'érythrocytes circulants. Ainsi, la diminution du nombre de globules rouges (exemple de l'anémie), l'augmentation des besoins en oxygène des tissus ou encore la baisse de pression partielle en oxygène (exemple d'un séjour en altitude), aboutissent à une sécrétion plus importante d'EPO.

L'EPO en stimulant la production de globules rouges permet l'apport d'oxygène dans les cellules rénales, ces dernières diminuent alors leur synthèse d'EPO, ce qui entraîne ensuite la diminution de production d'érythrocytes. Physiologiquement, il existe une corrélation parfaite entre le taux d'EPO et le taux d'hémoglobine.

Chez l'adulte sain, le taux sérique normal d'EPO se situe entre 5 et 30 mU/mL (56) et l'érythropoïèse dure cinq jours en moyenne et est réduite à deux jours sous l'influence de l'EPO.

Cette production peut être altérée lors de pathologies ou de traitements cytotoxiques conduisant à l'anémie (54,57).

II.2.2.3 Structure de l'érythropoïétine

Les facteurs de croissance hématopoïétiques possèdent une structure tridimensionnelle relativement similaire se composant de quatre hélices alpha (α) antiparallèles avec des séquences en acides aminés différentes. L'érythropoïétine est un glycopeptide de poids moléculaire de 30kDa (kiloDalton) avec 165 acides aminés. Elle possède une structure secondaire semblable à de nombreuses cytokines de la sous famille de type IL-2 (interleukine de type 2) avec quatre motifs glucidiques (les quatre hélices α sus-mentionnées). Ils sont stabilisés par un pont disulfure liant les atomes de soufres des résidus cystéines : l'hélice A est connectée à l'hélice D via la Cys7 et Cys161, tandis que l'hélice B et A sont liées par Cys29 et Cys33.

Ces motifs correspondent pour trois d'entre eux à de la N-glycosylation (Asn 24, 38 et 83) avec des parties glucidiques importantes et le quatrième site est un site de O-glycosylation (Ser 126) et dont la partie glucidique est plus petite. Ces chaînes glucidiques portent un nombre variable de branches, qui se terminent toutes par un résidu d'acide sialique.

La partie protéique constante de l'EPO représente environ 60% de la molécule et la partie glucidique variable 40%.

L'EPO endogène et l'EPO de synthèse sont semblables au niveau de la séquence nucléotidique (leur enchaînement d'acide aminés est identique) mais elles se différencient par la glycosylation. En effet, la glycosylation est une modification co- ou post-traductionnelle et n'est pas codée par le gène humain que l'on utilise dans la biosynthèse de l'EPO. On retrouve donc des différences de structure entre l'EPO endogène et celle synthétisée – EPO recombinante selon le type cellulaire choisi pour la produire (58).

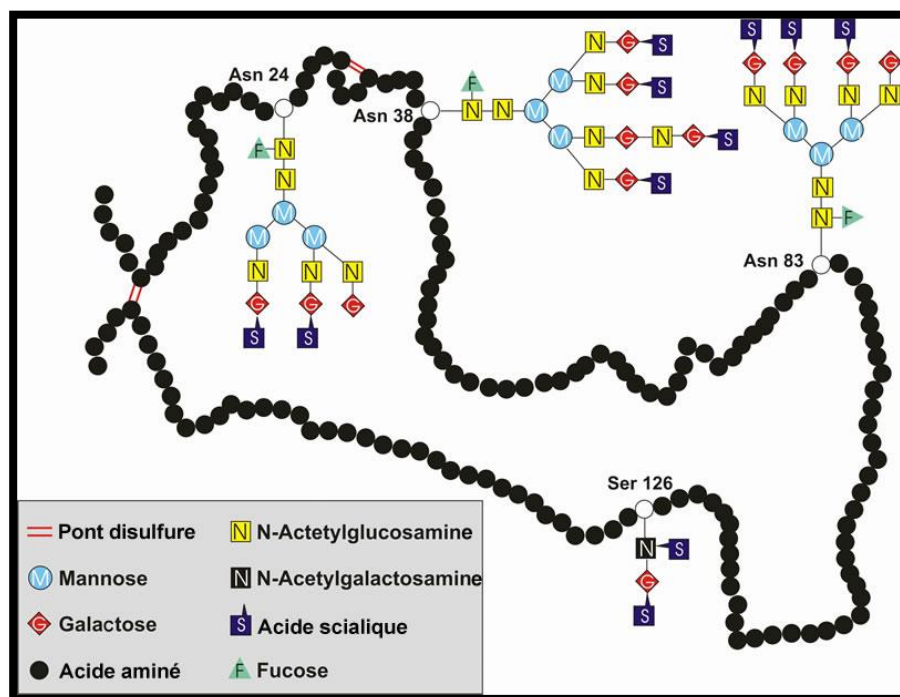


Figure 8 : Structure primaire de l'EPO endogène (59)

II.2.2.3.1 Récepteur de l'EPO et rôle (60,61)

Dans le paragraphe II.2.2.1 , nous avons vu que l'EPO exerce sa fonction de facteur de croissance en agissant sur certaines cellules : elle se lie avec son récepteur (EPO-R) présent en surface de cellules spécifiques, induit une cascade de réactions intracellulaires et conduit à la production d'érythroblastes matures. Ces cellules cibles sont principalement les progéniteurs érythroïdes : les récepteurs de l'EPO sont présents sur les cellules BFU-E matures jusqu'aux érythroblastes, leur maximum d'expression étant sur les CFU-E et les proérythroblastes.

Le récepteur de l'EPO (EPO-R) a une structure similaire aux autres récepteurs des cytokines de types 1 et 2 : il s'agit d'un dimère avec un domaine d'activation de la voie de signalisation JAK/STAT sur chaque monomère. Il est composé de 484 acides aminés et pèse 52.6 kDa. La figure 9 représente le récepteur avec au niveau du domaine extracellulaire deux domaines fibronectine de type III. Le domaine transmembranaire correspond à une hélice alpha. Quant au domaine cytoplasmique, il se compose de deux régions (box 1 et 2) : la boîte 1 (riche en prolines) avec les résidus 257-264, la boîte 2 avec les résidus 303-313, et la boîte variable (variable box) (entre boîte 1 et boîte 2). Le site de liaison de la kinase JAK2 se situe au niveau des résidus 259-284.

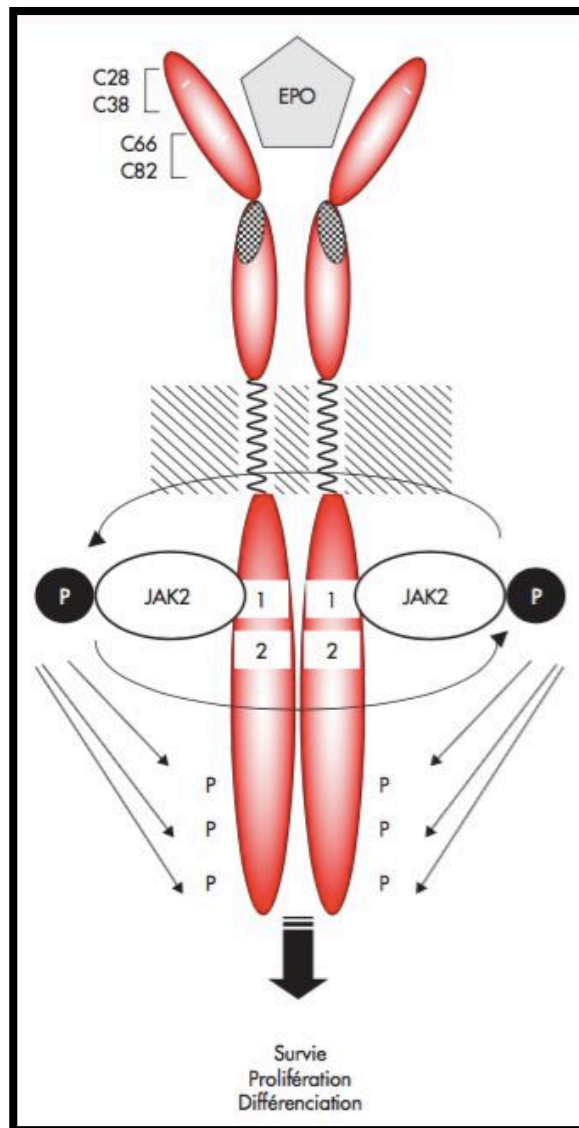


Figure 9 : Schéma du récepteur de l'érythropoïétine d'après (62)

Pour rappel, les protéines STAT (signal transducers and activators of transcription) sont des transmetteurs du signal et activateurs de transcription. Elles sont phosphorylées par les tyrosine-kinases JAK (Janus Kinases) lorsque la cytokine interagit avec son récepteur au niveau de la membrane plasmique de la cellule cible. Les STATs se regroupent alors en dimères dans le cytoplasme et migrent vers le noyau pour stimuler la transcription de gènes cibles (63).

Le modèle d'activation du récepteur de l'EPO semble se rapprocher de celui du récepteur de l'hormone de croissance. En se fixant à deux sous unités d'un monomère, l'EPO entraîne la dimérisation du récepteur. Cette dernière conduit à l'autophosphorylation des kinases intracellulaires associées au récepteur, les kinases JAK2. Elles sont responsables

de la phosphorylation du récepteur lui-même. Les protéines STAT (STAT 5A et 5B) se fixent au niveau du récepteur puis sont phosphorylées par JAK. Après dimérisation, STAT migrent vers le noyau pour agir sur la transcription (et notamment sur le gène Bcl-xL codant pour la protéine antiapoptotique). Il y a également activation intracellulaire de la voie Ras/mitogen-activated kinase qui est impliquée dans la prolifération cellulaire de facteurs de transcription (62).

II.2.2.4 Régulation de l'érythropoïèse

Nous avons évoqué en II.2.2.1 l'implication du facteur GATA-1 dans l'activation de gènes de différenciation érythroïde. La production de ce facteur et celle de la protéine antiapoptotique Bcl-xL sont finement régulées selon le taux d'apoptose des progéniteurs et des précurseurs érythroïdes. L'enzyme caspase-3 est responsable de l'apoptose et est également impliquée dans les modifications morphologiques réalisées lors de la différenciation érythroïde terminale. Son activation au cours du processus de différenciation ne conduit pas au clivage du facteur GATA-1 ni à l'apoptose cellulaire. En effet, le GATA-1 est protégé par une protéine chaperonne : Hsp70 (Heat shock protein 70).

Avec le facteur GATA-1 intervient une protéine qui participe à l'augmentation de l'expression de Bcl-xL : la protéine STAT5. Elle augmente ainsi la survie cellulaire.

La régulation positive de l'érythropoïèse est expliquée par une variation de sensibilité entre les progéniteurs. Certains BFU-E ont une sensibilité à l'EPO très forte et ont donc une survie importante malgré un taux faible d'EPO circulante. En plus de ce premier mécanisme, le SCF renforce l'action simulante de l'EPO : le SCF active une PI 3-kinase (phosphoinositide 3-kinase), cette dernière phosphoryle l'AKT (protéine kinase B) qui elle-même phosphoryle des protéines comme la BAD (protéine de la famille des BCL-2 – inductrice d'apoptose, *BCL2-antagonist of cell death*) et conduit à la libération de Bcl-xL ; tandis que l'EPO active les STAT5 via la stimulation de son récepteur et comme annoncé ci-dessus, les STAT5 augmentent l'expression de Bcl-xL. L'apoptose des progéniteurs et des précurseurs érythroïdes est inhibée via la modulation de la protéine Bcl-xL.

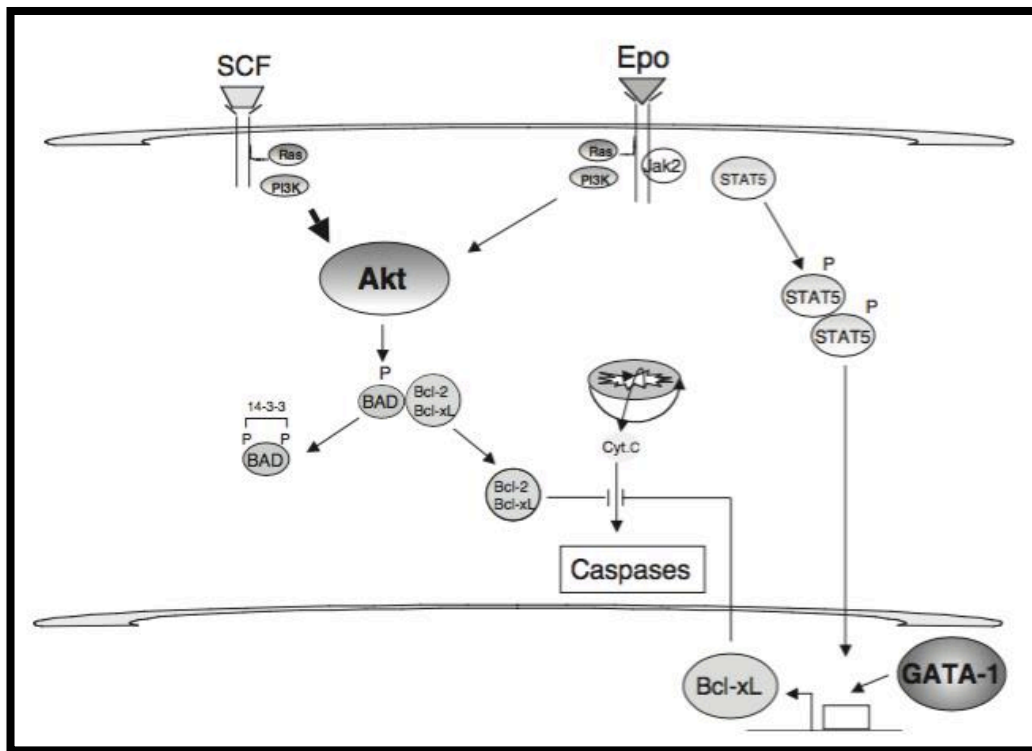


Figure 10 : Synergie entre Epo et SCF pour la survie cellulaire d'après (64).

La régulation négative de l'érythropoïèse est opérée principalement par la diminution du taux d'EPO circulante. Un autre modèle de régulation négative implique les récepteurs de mort type Fas. Il y a interaction des Fas-ligand exprimés sur des érythroblastes en fin de différenciation avec le récepteur Fas présents sur les progéniteurs et précurseurs érythroblastiques précoces. La fixation du Fas ligand sur son récepteur Fas entraîne l'activation de caspases et notamment la caspase-8 qui est responsable de l'activation de la caspase-3. Cette dernière induit le clivage de protéines utiles à la structure et à l'intégrité du noyau. La caspase 8 induit également le clivage d'une protéine, Bid, impliquée dans la dépolarisation de la membrane mitochondriale. Le cytochrome C est alors libéré dans le cytoplasme : il y a formation d'un apoptosome avec une pro-caspase-9 et le facteur APAF-1 (Apoptotic peptidase activating factor 1). Cette structure apoptosomique active la caspase-9 : elle clive la caspase-3 et conduit à l'apoptose (voie mitochondriale). Des taux élevés de protéines Bcl-xL inhibent cette voie apoptotique. Ce mécanisme induit l'arrêt de la maturation et l'apoptose des cellules cibles.

En résumé, les progéniteurs érythroïdes matures qui expriment le Fas-L induisent l'apoptose des progéniteurs immatures qui expriment Fas. De plus, en présence de faibles concentrations d'EPO, l'érythropoïèse est régulée négativement par l'apoptose des progéniteurs érythroïdes moins sensibles à l'EPO.

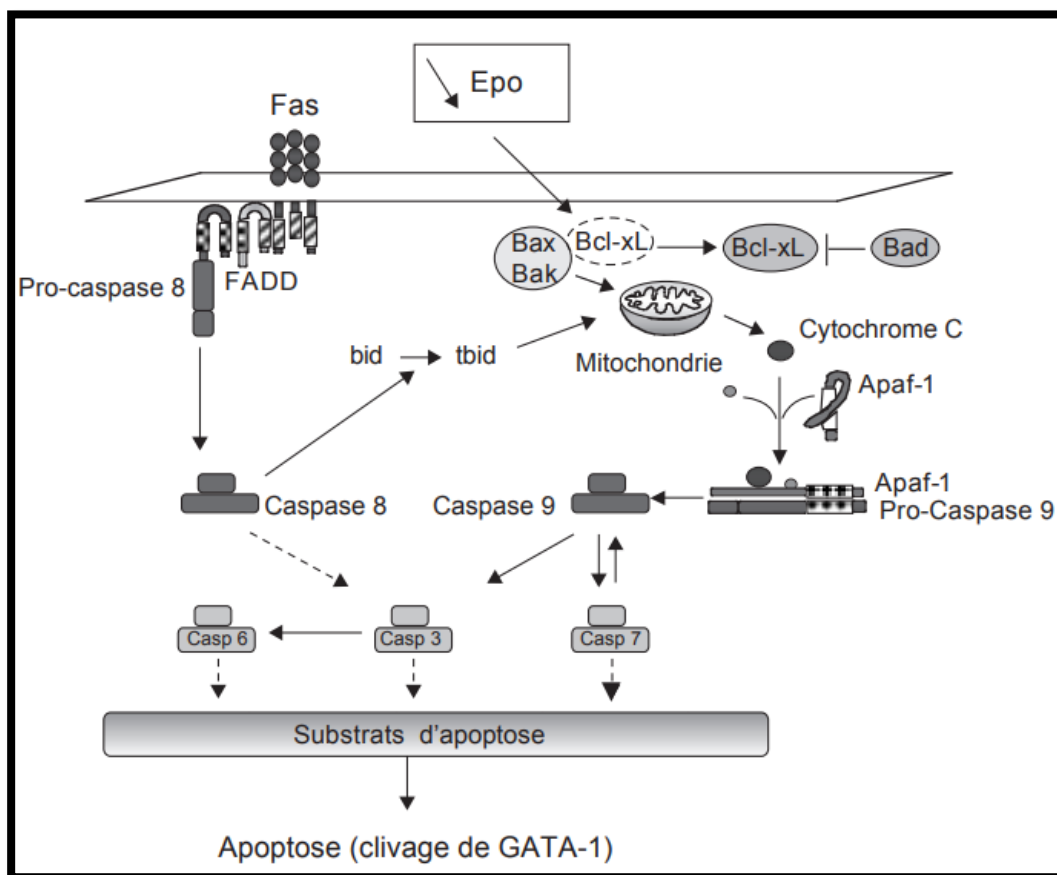


Figure 11 : Mécanismes d'activation des caspases (64)

II.2.2.5 Fonction et structure du globule rouge

Nous l'avons expliqué : la cellule mature issue de l'érythropoïèse est l'érythrocyte, l'hématie ou encore nommée communément le globule rouge (GR). Pour comprendre les conséquences de l'anémie sur l'organisme, nous développons ici les caractéristiques structurelles et fonctionnelles du GR dans un contexte non pathologique.

La structure du GR se compose d'une membrane déformable, d'un cytoplasme riche en hémoglobine (pigment rouge) et de divers constituants indispensables pour un métabolisme cellulaire à durée limitée – principalement des enzymes de la glycolyse. La molécule d'hémoglobine contient du fer et permet la fixation des molécules d'oxygène et celle du dioxyde de carbone. La particularité du GR est de ne pas avoir de noyau et par conséquent de ne pas pouvoir synthétiser de protéines nécessaires au métabolisme cellulaire. Sa durée de vie dans le sang périphérique est d'environ 120 jours. En fin de vie, le globule rouge ayant épuisé ses ressources énergétiques (enzymes de la glycolyse), est détruit par le système macrophage.

On retrouve le GR dans le sang périphérique après sa maturation au niveau de la moelle osseuse. La fonction première de l'érythrocyte est de transporter le dioxygène depuis le poumon jusqu'aux organes et tissus.

Les GR jouent un rôle dans la réponse immunitaire : lors de leurs lyses par des pathogènes, ils entraînent la libération de radicaux libres via l'hémoglobine, qui attaquent la membrane cellulaire du pathogène. De plus, les hématies sont impliquées dans le transport de complexes immuns grâce à une molécule de surface : le CD20 (Cluster of Differentiation).

Les érythrocytes sont également impliqués dans la circulation sanguine et plus particulièrement dans la relaxation des vaisseaux sanguins. Lors de la constriction des vaisseaux, les érythrocytes subissent un stress qui provoque la libération d'Adénosine Tri Phosphate (ATP). Cette substance est à l'origine de la relaxation vasculaire, et permet le rétablissement du flux sanguin normal. En plus de ce premier mécanisme conduisant à la relaxation des vaisseaux, les globules rouges libèrent du S-nitrosothiols quand leurs molécules d'hémoglobine sont désoxygénées. La dilatation vasculaire consécutive permet ainsi l'apport du sang dans les zones de l'organisme appauvris en oxygène.

II.3 Causes et mécanismes de l'anémie

Nous avons vu précédemment la physiologie de l'hématopoïèse et de l'érythropoïèse : la production et maturation du globule rouge se déroulent dans la moelle osseuse. Il sort de ce compartiment pour exercer sa fonction dans le sang périphérique.

Deux grands mécanismes sont identifiés pour expliquer le phénomène d'anémie. On distingue les anémies dites centrales et les anémies périphériques selon qu'il s'agisse d'une insuffisance de production médullaire ou si les globules rouges ont une durée de vie raccourcie.

II.3.1 Anémie centrale

Le volume globulaire moyen, ou VGM, est un paramètre mesuré lorsque le biologiste réalise un hémogramme après avoir prélevé du sang sur le patient. L'intérêt de l'hémogramme dans l'exploration de l'anémie est détaillé dans le paragraphe II.5.2 Diagnostic biologique.

Cette mesure de volume rend compte de la taille des globules rouges. Il permet d'identifier le caractère micro-, normo- ou macrocytaire d'une anémie et ainsi de renseigner sur l'étiologie de l'anémie. Il se calcule par le rapport entre l'hématocrite et le nombre de globules rouges par litre de sang (nommé également la numération globulaire). L'hématocrite étant le volume des globules rouges circulants par rapport au volume total du sang. Le VGM est généralement exprimé en femtolitres (10^{-15} L). Ses valeurs usuelles chez l'adulte sont comprises entre 76 et 96 fL pour la femme et 78 et 98 pour l'homme.

II.3.2 Anémie périphérique

L'anémie périphérique n'implique pas d'atteinte médullaire. On distingue les hémorragies (pertes sanguines aiguës), les régénérations après une anémie centrale et les hémolyses pathologiques.

L'hémolyse (destruction des hématies) est soit d'origine extra-corpusculaire, la cause est extérieure à l'hématie ; soit d'origine corpusculaire : une anomalie au sein même de la cellule provoque sa destruction (par exemple les anomalies constitutionnelles comme un défaut membranaire, un défaut du système enzymatique ou un défaut de l'hémoglobine). Les anémies périphériques avec un nombre de réticulocytes supérieur à $150.10^9/L$ de sang sont dites régénératives.

II.4 Signes et symptômes

Les signes et symptômes de l'anémie sont variables d'un individu à l'autre et selon la gravité de l'anémie (importance de la diminution du taux d'hémoglobine) : la vitesse à laquelle elle apparaît, le niveau de compensation du système cardiovasculaire et la maladie sous-jacente.

Les signes cliniques du syndrome anémique sont conséquents à l'anoxie, c'est à dire la diminution de la distribution de l'oxygène dans les tissus. La pâleur est le signe caractéristique de l'anémie, principalement au niveau cutané et des muqueuses. Les autres signes révélateurs de l'anémie (variables d'un patient à l'autre) sont : l'asthénie, la dyspnée d'effort puis au repos, les vertiges, les céphalées, la tachycardie, un souffle cardiaque et l'aggravation d'une maladie déjà existante.

Les signes biologiques sont décrits dans le paragraphe ci-dessous sur l'exploration de l'anémie (II.5.2) et les fonctions affectées sont détaillées dans la troisième partie (III.3).

Chez le patient atteint de cancer, la fatigue et l'essoufflement sont les deux symptômes les plus ressentis. La poursuite des activités quotidiennes devient alors plus ou moins difficile et le niveau d'énergie n'est plus le même.

II.5 Exploration de l'anémie

Afin de diagnostiquer l'anémie et d'en identifier la cause, plusieurs étapes d'analyse sont nécessaires :

- L'interrogatoire du patient ;
- L'examen clinique ;
- La lecture de l'hémogramme ou numération formule sanguine (NFS).

II.5.1 Diagnostic clinique

Pour rappel, les signes cliniques associés à l'anémie sont différents selon la vitesse d'installation de la baisse d'hémoglobine, la capacité de compensation du système cardiovasculaire et la maladie sous-jacente.

Comme annoncé dans le II.4, sur le plan clinique, les signes comme l'asthénie, la pâleur, la polypnée avec tachycardie à l'effort, les céphalées, les vertiges, les œdèmes et un souffle systolique peuvent être associés à cette anomalie (65).

Lors de l'évaluation clinique du patient, il est précisé le mode d'installation de l'anémie. Il peut être aigu ou insidieux. Les antécédents sont aussi précisés : quels sont les examens déjà réalisés, s'il y a la présence d'un ictère, de calculs biliaires, d'une cholécystectomie, d'une splénectomie, quels médicaments sont pris (anti-inflammatoires non stéroïdiens, laxatifs antifoliniques), les grossesses chez la femme, les voyages, les habitudes alimentaires et les intoxications éventuelles.

Lors de l'interrogatoire, les selles sont étudiées : leurs fréquences, consistances, la présence d'hémorragies externes, d'hémorroïdes, la coloration des urines et le volume des saignements menstruels. La présence d'une fièvre, d'ecchymoses, de pétéchies, d'adénopathies ou d'une splénomégalie sont des éléments également recherchés.

Grâce à l'anamnèse et à l'examen clinique, la cause de l'anémie est généralement identifiée.

II.5.2 Diagnostic biologique

L'anémie est constatée lorsque l'hémoglobinémie est inférieure au seuil de référence pour le sexe et l'âge du patient. Les valeurs seuils sont respectivement de 13

g/L chez l'homme, de 12 g/L chez la femme, de 110 g/L chez l'enfant d'un an et de 140 g/L chez le nouveau-né.

Dans la pratique médicale, des examens de biologie sont réalisés pour déterminer les caractéristiques et l'étiologie de l'anémie suspectée.

Les anémies sont classées selon différents modèles. Ils utilisent généralement le volume globulaire moyen des globules rouges (VGM), l'existence ou non d'une réticulocytose et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH). L'arbre diagnostique ci-dessous (Figure 12 : Arbre décisionnel de classification des anémies d'après Szymanowicz (65)) détermine en premier si l'anémie a un caractère régénératif ou non. Il y a donc numération des réticulocytes. Ce comptage est réalisé dans le cadre d'une numération sanguine. L'anémie est dite régénérative lorsque le nombre de réticulocytes est supérieur à 100 Giga/L et non régénérative si ce nombre est inférieur à 50 Giga/L. Le deuxième paramètre pris en compte dans la démarche diagnostique est le VGM. Il est également possible d'investiguer d'abord l'origine de l'anémie : elle peut être centrale par carence vitaminique ou insuffisance médullaire, périphérique (hémorragie, hémolyse).

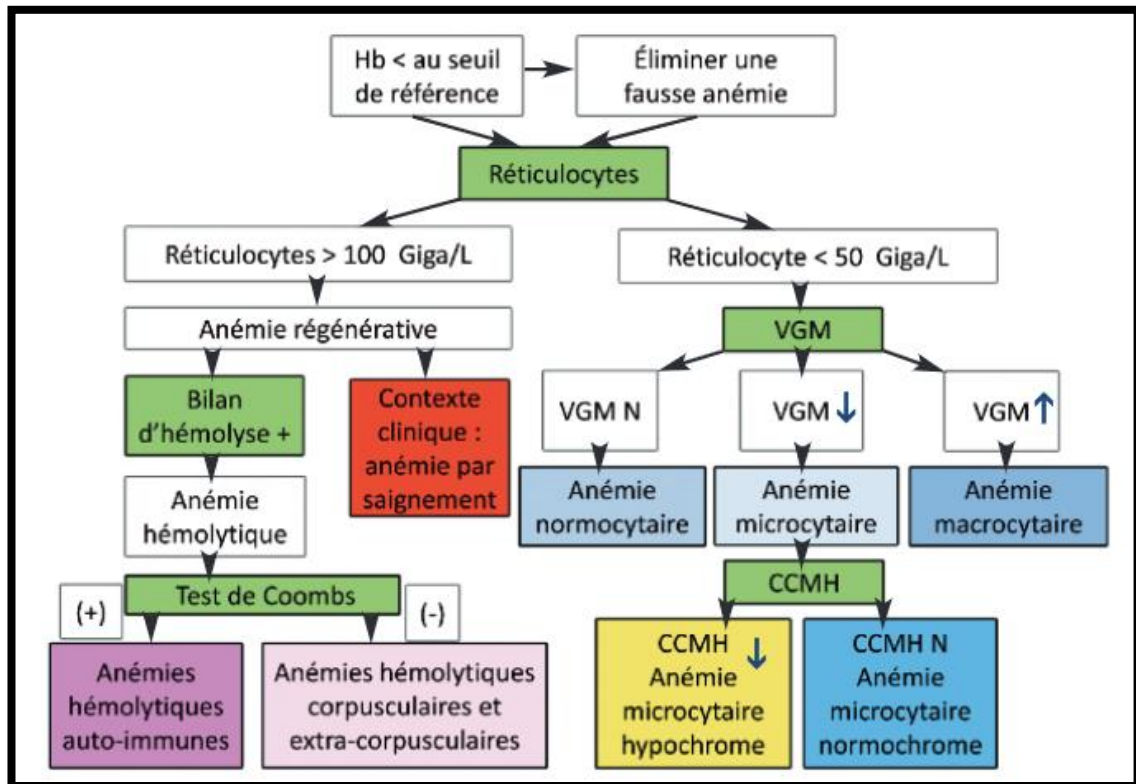


Figure 12 : Arbre décisionnel de classification des anémies d'après Szymanowicz (65)

Quelques examens biologiques sont à identifier pour comprendre la démarche diagnostique de l'anémie :

- L'hémogramme : il sera utilisé en première intention pour fournir des informations sur l'hémoglobine, les globules rouges et l'hématocrite (Ht, il s'agit du rapport du volume des hématies / volume de sang total centrifugé). D'autres indices érythrocytaires tels que le VGM, la TCMH (teneur moyenne corpusculaire moyenne en hémoglobine) et CCMH, sont utiles pour caractériser l'anémie.
- Le frottis sanguin : l'appréciation qualitative du frottis sanguin permet d'identifier par exemple une hypersegmentation des neutrophiles et orientent le diagnostic vers une carence en vitamine B12 et/ou en folates.
- La numération leucocytaire et plaquettaire : une cytopénie chez un patient anémié peut indiquer une atteinte centrale (myélodysplasie, carence, infiltration médullaire) mais aussi périphérique (avec des cytopénies d'origine auto-immune, virale...).
- Le diagnostic de carence en fer : il est posé en s'appuyant sur le dosage de marqueurs tels que la transferrine, fer et coefficient de saturation de la transferrine (CST), ferritine, récepteurs solubles de la transferrine (RsTf).
- La vitamine B12 : elle apparaît faussement diminuée lors d'une carence en acide folique, durant la grossesse, avec la prise de contraceptifs oraux et avec un myélome multiple.
- Le bilan d'hémolyse : il est réalisé en cas de suspicion de destruction de globules rouges. On dose la bilirubine totale, la bilirubine conjuguée et la bilirubine indirecte. De plus, le test de Coombs aide à différencier si il s'agit d'un mécanisme de destruction corpusculaire (le test est négatif) ou si le mécanisme est auto-immun (le test est positif).

Au cours d'un cancer, l'exploration de l'anémie comprend le plus fréquemment : une numération formule sanguine avec lecture sur lame, taux de réticulocytes, dosage du fer sérique, vitamine B12 et folates, taux de LDH, bilirubine, libre et conjuguée, clairance à la créatinine.

L'anémie peut être également définie selon le VGM :

- L'anémie est microcytaire si le VGM a une valeur inférieure à 80 fL.

Il convient alors de doser le fer sérique pour poursuivre l'exploration.

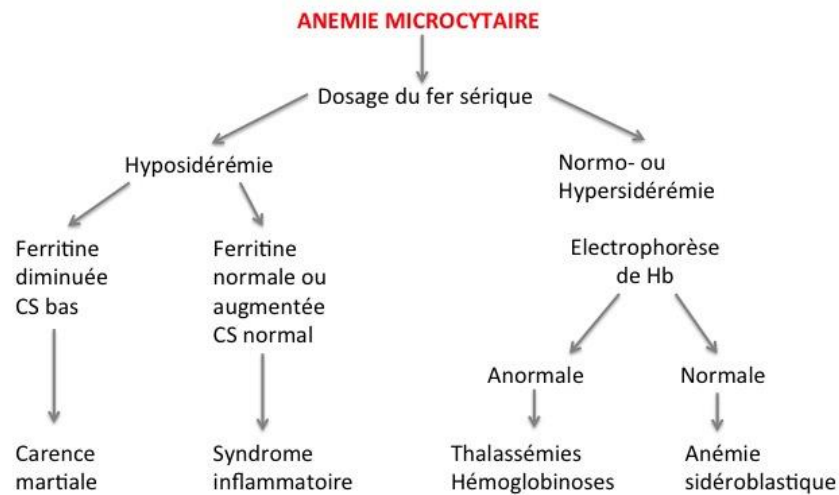


Figure 13 : Démarche diagnostique pour l'anémie microcytaire

- L'anémie est macrocytaire si le VGM a une valeur supérieure à 100 fL.

Si elle est non régénérative, le dosage des vitamines B12 et folates est réalisé.

L'anémie chimio-induite peut être macrocytaire arégénérative par carence en vitamines B9 ou B12 (chimiothérapie antimitotique..).

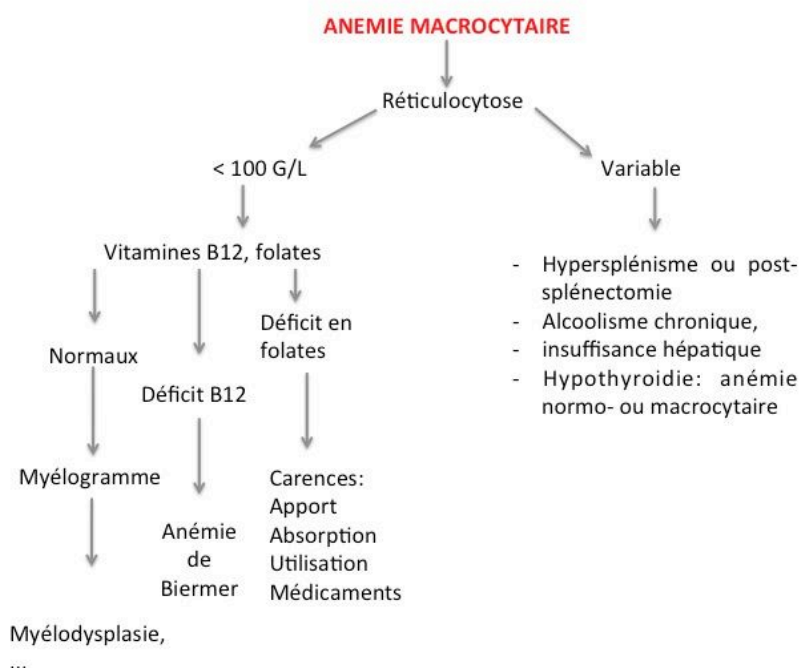


Figure 14 : Démarche diagnostique pour l'anémie macrocytaire

- L'anémie est normocytaire si le VGM a une valeur entre 80 et 100 fL.

Si elle est non régénérative, il convient d'éliminer les différentes causes générales de l'anémie : maladies inflammatoires, insuffisance rénale chronique, insuffisances endocriniennes, insuffisance hépatique.

L'anémie normocytaire régénérative peut être hémolytique. Il y a une destruction excessive de globules rouges liée à un mécanisme externe au globule rouge lui-même. L'hémolyse chronique peut être le signe caractéristique d'un traitement toxique. En oncologie, les traitements anti-cancéreux sont qualifiés de chimiotoxiques. La répétition des cures de chimio- ou radiothérapies a pour conséquence l'installation d'une anémie chez le patient.

L'anémie chimio-induite peut donc être normocytaire ou macrocytaire régénérative par régénération médullaire ou par hyper hémolyse (si la chimiothérapie est toxique et entraîne une hémolyse extra corpusculaire).

L'anémie normocytaire arégénérative est aussi l'exemple de l'anémie retrouvée chez le patient atteint de cancer. La moelle est envahie et il y a atteinte des lignées.

La documentation de l'anémie se fait simplement sur la base de l'hémoglobinémie. L'étiologie de ce signe est déterminée grâce à une analyse clinique approfondie et des examens biologiques pertinents. Le paramètre indispensable est la numération formule sanguine. Il est complété par la ferritine, le dosage de la vitamine B12 et le bilan d'hémolyse. On note aussi l'examen cytologique du myélogramme pour diagnostiquer des pathologies graves avec insuffisance de production des globules rouges).

III. CAS PARTICULIER DE L'ANEMIE CHIMIO INDUITE EN ONCO-HEMATOLOGIE

III.1 Généralités

En onco-hématologie, les étiologies de l'anémie sont nombreuses et multifactorielles. Trois principaux éléments sont fréquemment impliqués dans l'étiologie de l'anémie : la pathologie cancéreuse elle-même, les thérapies anticancéreuses et l'état général du patient (déficit nutritionnel par exemple)(2). Un patient peut souffrir d'une anémie de différentes origines simultanément et il n'est pas facile en pratique de les distinguer. Néanmoins, même si un taux d'hémoglobine bas entraîne des conséquences physiologiques similaires quelle que soit la cause, la prise en charge diffère selon l'origine.

Dans ce travail, nous nous intéressons aux étiologies liées au traitement du cancer et plus spécifiquement au traitement par chimiothérapie. Les traitements anticancéreux sont par nature cytotoxiques – l'objectif de leur administration dans l'organisme est de détruire les cellules cancéreuses à l'origine des désordres sur l'organisme. Nous l'avons vu, du fait de leur ciblage plus ou moins précis des tumeurs, ces traitements conduisent à des effets indésirables lorsqu'il y a atteinte des tissus sains. On distingue les toxicités aiguës et les toxicités chroniques. Les premières apparaissent en quelques heures à quelques jours après l'administration de la chimiothérapie. Tandis que les secondes voient leurs effets se manifester parfois plusieurs mois voire plusieurs années après l'arrêt du traitement. Elles sont liées à l'amélioration considérable du pronostic vital du patient souffrant de cancer sur ces dernières décennies.

La toxicité hématologique s'inscrit dans le groupe des toxicités aiguës. Elle peut toucher toutes les lignées hématopoïétiques et comprend les leucopénies, anémies et thrombopénies (66).

Les agents cytotoxiques sont dotés d'effets myélosuppresseurs directs, notamment les agents de dernière génération de type taxanes, vinorelbine ou dérivés de la camptothécine. Ils induisent une réduction de la production des globules rouges par la moelle osseuse. D'autres agents exercent une action toxique sur les tubules rénaux. La production d'érythropoïétine est diminuée et par conséquent celle des globules rouges

également (exemple des sels de platine). Cette néphrotoxicité peut entraîner une persistance de l'anémie chimio induite.

III.2 Incidence de l'anémie chimio induite

L'anémie est rencontrée fréquemment chez les patients atteints de cancer, elle touche plus de 50% des malades.

L'ECAS - The European Cancer Anemia Survey, publiée en 2004, est une étude épidémiologique ayant pour objectif l'évaluation de la prévalence, de l'incidence et du traitement de l'anémie chez les patients atteints de cancer en Europe. Pour ce travail, elle présente un intérêt particulier pour nous amener à comprendre l'impact de la chimiothérapie sur le patient, son organisme et sa qualité de vie, grâce à l'analyse du score OMS (Performance Status – PS).

Dans une étude plus récente, datant de 2014 et conduite sur plus de 4000 patients traités par chimiothérapie pour une tumeur solide, l'anémie est survenue chez 89% des patients avec une répartition des grades de sévérité comme suit : 58% des patients ont présenté une anémie de grade 1 (légère) au cours du traitement, 34% une anémie de grade 2 (modérée), 8% une anémie de grade 3 (sévère) et moins de 1% pour une anémie de grade 4 (risque vital) (67).

Dans la revue d'essais cliniques de Groopman et Itri publiée en 1999, l'incidence de l'anémie chimio induite pouvait atteindre jusqu'à 100% pour les grades 1 à 2 et jusqu'à 80% pour les anémies de grades 3 et 4 (68). Ces résultats confirment une présence fréquente et lourde de l'anémie pour le patient au cours de l'expérience de la pathologie cancéreuse déjà considérablement éprouvante tant physiquement que psychologiquement.

III.2.1 Incidence selon la tumeur et la thérapie associée

Le schéma du protocole de chimiothérapie, c'est à dire le type d'agents cytotoxiques, le rythme d'administration et le dosage, est un facteur direct influençant la sévérité et la fréquence d'apparition de l'anémie chez le patient atteint de cancer.

L'enquête ECAS montre une incidence plus importante chez les patients traités par chimiothérapie, à hauteur de 62.7% en comparaison avec la radiothérapie seule atteignant 19.5% des patients inclus dans l'étude.

L'étude de H.Xu conduite entre 2010 et 2013 sur le risque de survenue d'anémie au cours d'un traitement par chimiothérapie met en évidence des fréquences variables d'anémie en fonction du protocole et de la localisation de la tumeur. L'incidence de l'anémie de grade 2 varie de 18.2% chez les patients avec un cancer du sein et traités par docetaxel (Taxotere ®) à 59.7% chez les patients avec un cancer ovarien traités par l'association carboplatin + paclitaxel. Pour les anémies de grade 3, l'incidence est moindre, la plus faible proportion correspond aux patients atteints de cancer du sein avec 2% (traités par docetaxel) et la proportion la plus importante concerne les cancers ovariens et le protocole carboplatine-paclitaxel avec 17%.

Parmi tous les cancers confondus, l'analyse montre une incidence qui augmente quel que soit le grade de l'anémie, de 59% pour le cycle 1 à 83% pour le cycle 5 (69). Quelques résultats de l'étude sont synthétisés dans les paragraphes et tableaux ci-dessous. Ils présentent l'incidence de l'anémie chez des patients présentant des tumeurs solides.

III.2.1.1 Cancer du sein

Nous l'avons vu dans la première partie de ce travail : le cancer du sein peut associer différentes thérapies comme la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et de la chimiothérapie.

Dans l'étude de l'ECAS, les patients atteints de cancer du sein présentent pour 62% d'entre eux une anémie. Le pourcentage le plus élevé est représenté par les patients traités par chimiothérapie (71%) et plus faible pour ceux traités par radiothérapie (35%). Si il y a association de chimio et radiothérapie, la survenue d'anémie est plus importante lors d'une administration consécutive (67.5%) versus une administration concomitante des thérapies (55.2%). L'une des explications de ce phénomène peut être liée au temps de récupération du patient suite à la chimiothérapie qui est raccourcie en cas de succession de cycles de chimio et radiothérapies. D'autre part, la radiothérapie est

connue pour avoir un impact moindre sur l'apparition d'anémie en comparaison aux agents cytotoxiques utilisés en chimiothérapie.

Dans le tableau synthétique ci-dessous, l'incidence de l'anémie selon les protocoles de chimiothérapie est présentée. De manière générale, la majorité des anémies quelque soit la combinaison d'agents utilisée concerne les anémies de grades 1-2 (environ 90%). Le protocole associant le docetaxel, le carboplatine et le trastuzumab, indique ici une incidence de 11% pour les grades 3-4. Cela dénote d'un effet anémiant important probablement dû à l'utilisation du sel de platine ; le trastuzumab ayant comme toxicité plus fréquente la neutropénie.

Tableau 3 : Incidence de l'anémie chez des patients atteints de cancer du sein et recevant une chimiothérapie (69)

Chimiothérapie (N=2,348)	Grades de l'anémie	
	Grades 1-2 (%)	Grades 3-4 (%)
Doxorubicine – Cyclophosphamide	91.9	8.1
Docetaxel + doxorubicine + cyclophosphamide	96.5	3.5
Doxorubicine + cyclophosphamide suivi de paclitaxel ou docetaxel	95.2	4.8
Docetaxel + cyclophosphamide	96.9	3.1
Docetaxel + carboplatine + trastuzumab	89.0	11.0

III.2.1.2 Cancer colorectal

L'anémie dans le cancer colorectal est généralement due à un déficit en fer. Les cytokines inflammatoires conduisent à une érythropoïèse restreinte en fer, qui entraîne une disponibilité décroissante du fer et ensuite à l'impossibilité totale de son utilisation. D'autre part, l'anémie est en elle-même une manifestation extra-intestinale très fréquente du cancer colorectal. Elle est retrouvée chez 30 à 75% des patients diagnostiqués.

Différentes analyses multivariées ont montré que l'âge, le site de la tumeur (côlon droit) et la taille de la tumeur (tumeur de grande taille), sont des facteurs significatifs et contributeurs à la survenue d'anémie. En revanche le stade de la tumeur et le type histologique n'ont pas été retenus comme facteurs contributeurs (70).

Dans le tableau 4, l'incidence de l'anémie de grades 3-4 est comprise entre 3 et 5%, pourcentages plus faibles que ceux du cancer du sein. Ce type de cancer ayant un tableau anémique caractéristique, on peut imaginer une correction pré-chimiothérapie de l'anémie dans un but préventif.

Tableau 4 : Incidence de l'anémie chez des patients atteints de cancer colo- rectal et recevant une chimiothérapie (69)

Chimiothérapie	Grades de l'anémie	
	Grades 1-2 (%)	Grades 3-4 (%)
Capecitabine + oxaliplatine	77.1	2.9
Leucovorine calcium + 5-fluorouracil + oxaliplatine	95.4	4.6

III.2.1.3 Cancer du poumon

Dans un contexte de cancer pulmonaire, l'anémie est fréquente. Elle constitue un élément majeur dans l'altération de la qualité de vie du malade. Plusieurs origines sont possibles : l'envahissement de la moelle par les métastases ou l'état inflammatoire continue des bronches. La chimiothérapie reste une des seules solutions thérapeutiques efficaces face à cette situation pathologique. Néanmoins, la chimiothérapie est un facteur aggravant du fait de son action myélosuppressive ou de son action néphrotoxique.

Le schéma classique des protocoles de chimiothérapie pour le cancer du poumon inclut généralement des sels de Platine. Ces agents possèdent une toxicité myéloïde et néphrologique importante. Ils diffusent dans les tissus et ont comme voie d'élimination la voie rénale essentiellement. Un lien a été établi entre la dose de cisplatine utilisée dans le traitement du cancer pulmonaire et le taux d'hémoglobine (68).

Dans le tableau ci-dessous, on identifie clairement l'association paclitaxel-carboplatine comme la chimiothérapie la plus génératrice d'anémie avec environ 90% des patients

présentant une anémie légère à modérée (grades 1-2) et environ 10% présentent une anémie de grades 3-4 (69).

Tableau 5 : Incidence de l'anémie chez des patients atteints de cancer pulmonaire et recevant une chimiothérapie

Chimiothérapie	Grades de l'anémie	
	Grades 1-2 (%)	Grades 3-4 (%)
Carboplatine + paclitaxel	90.8	9.2
Carboplatine + etoposide	84.4	15.6
Cisplatine (ou carboplatine) + permetrexed	85.0	15.0

III.2.1.4 Cancer de l'ovaire

Pour traiter le cancer ovarien, l'association de deux types de médicaments est courante : celle d'un sel de platine et celle d'un taxane (traitement de première intention).

Tableau 6 : Incidence de l'anémie chez des patients atteints de cancer de l'ovaire et recevant une chimiothérapie

Chimiothérapie	Grades de l'anémie	
	Grades 1-2 (%)	Grades 3-4 (%)
Carboplatine + paclitaxel	81.6	18.4

III.2.1.5 Hémopathies malignes

Les hémopathies malignes et l'incidence de l'anémie au cours d'une chimiothérapie n'ont pas été étudiées dans l'étude de H.XU (2010-2013). Les données d'incidence d'anémie des hémopathies malignes citées dans les points suivants proviennent du registre ECAS précédemment mentionné.

III.2.1.5.1 Lymphomes Non Hodgkiniens

Les lymphomes non Hodgkiniens sont représentés par différentes catégories

anatomo-cliniques. On retient principalement le lymphome B diffus à grandes cellules de fréquence estimée de 35-45% et les lymphomes folliculaires de fréquence estimée de 20-25%.

La fréquence de l'anémie a été rapporté à 77.9% au cours du suivi de l'étude.

On note dans le tableau 7 que les traitements utilisés pour le lymphome non hodgkinien sont très anémians et induisent des anémies de sévérité plus élevée que les traitements anticancéreux utilisés pour les tumeurs solides notamment le R-ACVBP et le O-DHAP.

Tableau 7 : Exemple d'incidence de l'anémie dans les différents protocoles utilisés dans les lymphomes non hodgkiniens (71)

Protocole	Grades 1-2	Grades 3-4
R-CHOP (rituximab-cyclophosphamide, hydroxyadriamycine, vincristine, prednisone) (51)	49 %	17 %
R-ACVBP (Rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide, vindesine, bleomycine, prednisone) (72)	/	59 %
O-ICE (Ofatumumab-ifosfamide, carboplatine, etoposide) (73)	/	26 %
O-DHAP (Ofatumumab-dexamethasone, cytarabine, and cisplatine) (73)	/	50 %

III.2.1.5.2 Lymphome de Hodgkin

Avec le protocole ABVD intensifié (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine), 13% des anémies sont de grades 3-4 (74). Pour le protocole BEACOPP comportant la bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone ; la fréquence de l'anémie de grade 3 varie entre 16 et 51% selon que les doses soient standards ou intensifiées. Tandis que le grade 4 varie entre 1 et 15% respectivement (75).

Le DHAP « time-intensified » (dexaméthasone, cytarabine, cisplatine) présente des anémies de grades 3-4 dans 16,5% des cycles (76).

III.2.1.5.3 Myélome Multiple

Fréquente dans le myélome multiple, l'anémie peut représenter jusqu'à 60% des patients traités. Elle fait partie de la classification de Durie-Salmon en tant que facteur de risque pour une hémoglobine inférieure à 8.5g/dL.

A l'inclusion dans l'étude ECAS, l'incidence de l'anémie chez les patients atteints de myélomes multiples est de presque 70%. Au cours du suivi, la fréquence augmente jusqu'à 85.3%. Certains protocoles sont identifiés avec un risque aggravant sur le statut anémique du patient :

- le bortezomib dans le protocole MPV (Melphalan, Prednisone, Velcade®) avec 19% d'anémie de grades 3-4 (77).
- Le thalidomide dans le protocole MPT (Melphalan, Prednisone, Thalidomide) avec 13.7% d'anémie de grades 3-4 (78)
- Le lénalidomide en association avec la dexaméthasone : 10.8% d'anémie de grades supérieurs ou égaux à 3 (79).
- La bendamustine en association avec la prednisone donnant à 24% d'anémie de grades 3-4 (80).

III.2.1.5.4 Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)

L'anémie est un des facteurs de mauvais pronostic dans la classification de Binet (81). Pour une hémoglobinémie en deçà de 10 g/dl, la survie médiane des patients atteints de leucémie lymphoïde de ce stade C est d'environ de 1,5 ans (82). Dans le registre de l'ECAS, la fréquence de l'anémie est de 67.7%.

Deux molécules sont principalement à l'origine de perturbations hématologiques dans les protocoles de traitement pour la LLC :

- Les traitements à base de fludarabine :
 - o Fludarabine seule : 11.6% d'anémie ;
 - o Fludarabine cyclophosphamide : 8.1% d'anémie (83) ;
 - o FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) : 4% d'anémie (84) ;
- Les traitements à base de bendamustine :
 - o Bendamustine seule : 2.5% d'anémie de grades 3-4 (85) ;
 - o Bendamustine associée au rituximab entraîne des anémies de grades 3-4 pour 4.5% des cas (86).

La fréquence de l'anémie du registre ECAS de 67,7% apparaît bien plus importante que celles citées ensuite avec les différentes molécules. En effet, les patients étaient pour la plupart déjà anémiés à l'inclusion de l'étude.

III.2.1.5.5 Syndromes Myélodysplasiques (MDS)

Les syndromes myélodysplasiques sont un groupe de tumeurs malignes myéloïdes caractérisées par des cytopénies du sang périphérique et un risque accru pour le patient de développer une anémie secondaire. Le taux d'incidence de ces affections est d'environ 5 cas pour 100 000 personnes par an dans la population générale, mais augmente de 20 à 50 cas pour 100 000 personnes par an après 60 ans. Au diagnostic, environ 90% des patients souffrant de MDS présentent une anémie. Dans les cas de MDS de faible risque, l'anémie est souvent la seule ou principale complication clinique et peut augmenter significativement la morbidité (87).

L'anémie est une réalité forte et fréquente en onco-hématologie. Elle peut subvenir à tout moment de la maladie. Elle est l'un des facteurs pronostiques dans certaines hémopathies malignes (LNH, LH, MM et LLC). Certains protocoles de traitement sont à l'origine de cette complication (88).

L'étude French Anemia Cancer Treatment (F-ACT) confirme une prévalence élevée chez les patients atteints de tumeurs hématologiques : 54% de patients atteints de tumeurs solides sont anémiés versus 57% de patients anémiés et atteints d'hémopathies

malignes. Dans l'étude ECAS, 66% des patients atteints d'hémopathies malignes ont été anémiés, versus 46% pour les tumeurs solides. Une légère différence s'expliquant par l'amélioration de la prise en charge de l'anémie chez le patient atteint de cancer en 2007. Les études ECAS et F-ACT ont permis de mettre en évidence le caractère prédominant de l'anémie dans les pathologies cancéreuses hématologiques. Cependant, ces études ne différencient pas les causes de l'anémie et ne donnent qu'un pourcentage sans explications spécifiques sur l'étiologie : l'anémie détectée est due à la fois à la tumeur et au traitement.

Différentes études sont utilisées dans ce paragraphe pour présenter l'incidence de l'anémie chez le patient atteint de cancer. Il convient de souligner les variations significatives entre les résultats des études. Elles s'expliquent par la variabilité des caractéristiques patients, des pathologies et du traitement, de même que des différences dans les méthodes des études et la définition de l'anémie.

III.2.2 Incidence et intensité de la chimiothérapie

Selon les protocoles de chimiothérapie mis en place, l'incidence de l'anémie varie. Un autre facteur joue un rôle déterminant sur l'incidence de l'anémie : le nombre de cures.

Selon l'étude de H.Xu, analysant les données d'environ 4000 patients, l'incidence de l'anémie augmente de 59% pour le cycle 1 jusqu'à 83% pour le cycle 5. L'autre observation est l'augmentation de l'incidence des anémies de grades 2 et 3 associée à un plus grand nombre de cycles.

Ci-dessous un exemple de l'évolution de l'incidence de l'anémie chez les patients ayant un cancer du sein et traités par un protocole associant doxorubicine (Adriamycine®), cyclophosphamide (Cytoxan®) suivi de paclitaxel (Taxol®) ou de docetaxel (Taxotere®). L'anémie de grade 2 passe d'environ 5% à 25% entre le cycle 1 et le cycle 5. De même pour le grade 1, qui a une incidence augmentée d'environ 20%. En outre, une légère diminution de l'incidence après le cycle 5 quelque soit le cancer et le protocole utilisé.

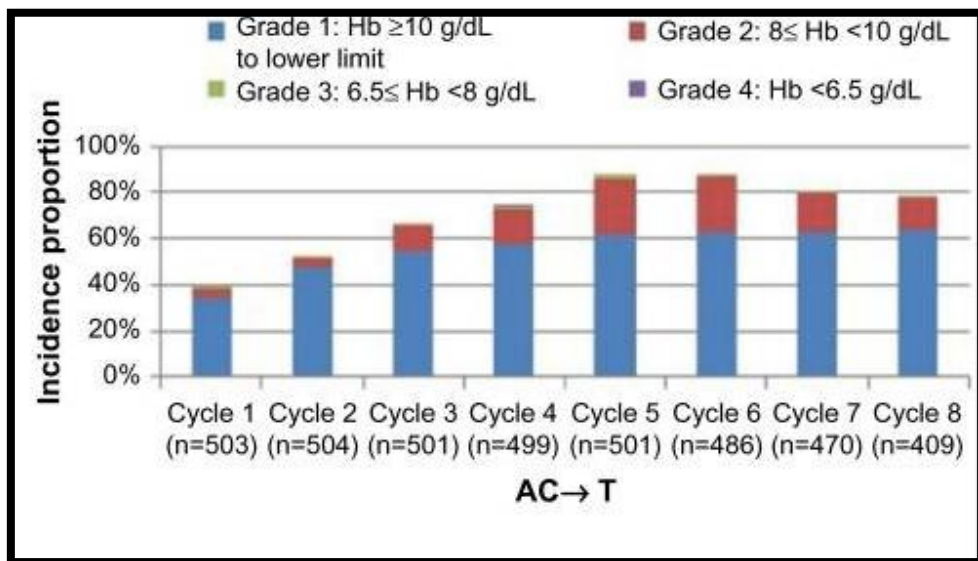


Figure 15 : Incidence de l'anémie chez les patients atteints de cancer du sein d'après l'étude de H.Xu (69)

Dans l'étude de l'ECAS, on note également la corrélation sus-mentionnée entre le nombre croissant de cycles de chimiothérapie et l'incidence de l'anémie. L'anémie a été reporté chez 19.5% des patients au premier cycle de chimiothérapie, puis chez 46.7% des patients dans le cinquième cycle (71).

La durée de la chimiothérapie semble aussi avoir un impact sur la probabilité de développer une anémie modérée ou sévère : après 8 mois de traitement, environ 43% des patients présentent au moins un épisode d'anémie modérée à sévère (89).

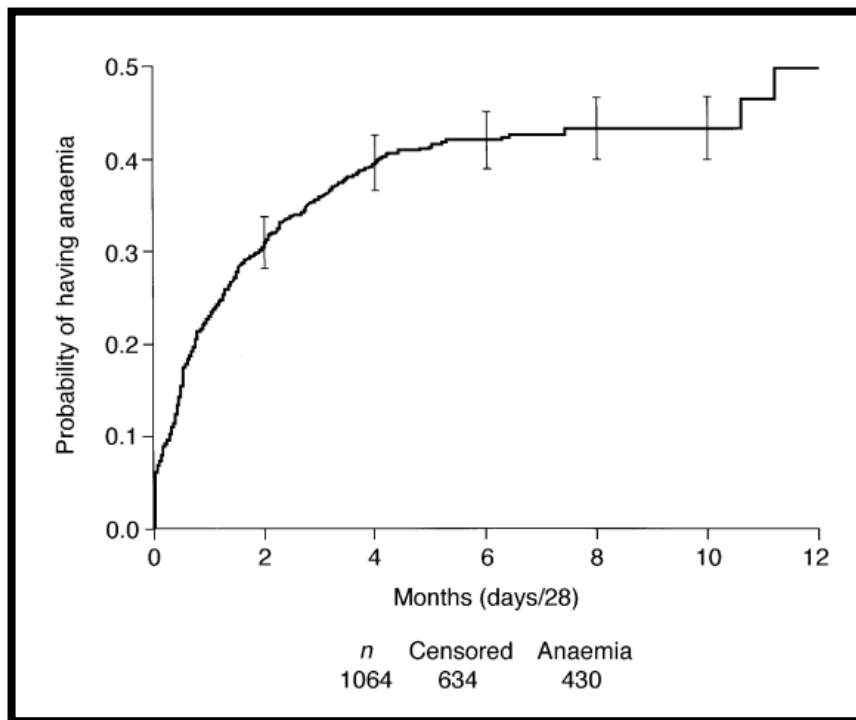


Figure 16 : Incidence de l'anémie modérée à sévère chez les patients traités par chimiothérapie d'après (89)

En conclusion, l'anémie chimio induite semble être fréquente chez les patients atteints de cancers pulmonaires ou avec des tumeurs gynécologiques. Ceci est dû en partie à des protocoles comportant en général des sels de platine. L'effet myélosuppressif des agents cytotoxiques se révèle être cumulatif au cours de la chimiothérapie. L'incidence de l'anémie augmente à chaque nouveau cycle de chimiothérapie suivi. Les facteurs de risque de l'ACI incluent le taux faible d'hémoglobine, l'antécédent d'une transfusion dans les six derniers mois, une radiothérapie antérieure (>20% du squelette), une autre chimiothérapie myélosuppressive ou encore d'autres comorbidités comme des maladies inflammatoires chroniques.

III.3 Conséquences physiopathologiques de l'anémie chimio induite en onco-hématologie

Nous l'avons vu précédemment le globule rouge est responsable du transport de l'oxygène dans le sang grâce à la structure de l'hémoglobine avec ses chaînes de globine, ses quatre molécules d'hème et le fer. Différents éléments influent sur l'affinité de l'oxygène pour l'hème : le pH, le taux de métabolite intermédiaire 2-3-diphosphoglycérate, le taux d'adénosine triphosphate, la pression partielle d'oxygène, la pression partielle de dioxyde de carbone et de la température.

Dans un contexte d'anémie, le taux d'hémoglobine bas diminue la pression partielle d'oxygène. L'organisme compense cette situation par plusieurs mécanismes.

Durant une anémie, la voie principale de glycolyse est diminuée et la production de 2-3-diphosphoglycérate est augmentée. Ceci entraîne une diminution de l'affinité de l'oxygène pour l'hème de l'hémoglobine, et ainsi provoque une libération de l'oxygène dans les tissus. Ce système de compensation peut subvenir jusqu'à environ la moitié des besoins en oxygène des organes prioritaires (cœur, cerveau, reins). Le déficit périphérique se manifeste par l'augmentation du débit cardiaque, la fréquence respiratoire améliore ensuite l'oxygénation sanguine et l'hyperproduction d'érythropoïétine accroît le volume des hématies.

Ces mécanismes de compensation sont donc à l'origine de certains des symptômes de l'anémie : la pâleur cutanée, la dyspnée et les palpitations. Ces processus étant limités dans le temps, le manque d'oxygène conduit à d'autres symptômes sur les différentes fonctions de l'organisme.

III.3.1 Appareils et systèmes de l'organisme impactés par l'anémie

Les fonctions affectées sont identiques quelle que soit l'étiologie de l'anémie. Cependant, l'expression des symptômes diffère d'un patient à l'autre, selon la pathologie, les comorbidités, les autres maladies associées, la sévérité de l'anémie, sa vitesse d'installation et les mécanismes de compensation en jeu.

III.3.1.1 Système nerveux central

L'anémie et l'hypoxie consécutive conduisent à des céphalées, vertiges, acouphènes et étourdissements. Plusieurs études ont analysé les relations possibles entre l'anémie et la diminution des fonctions cognitives. Les résultats concernent principalement les individus âgés (au-delà de 60 ans) et montrent une relation entre l'anémie et une détérioration des fonctions cognitives ainsi qu'un risque accru de démence (90). Certains résultats supportent la corrélation entre des baisses importantes de taux d'hémoglobine lors d'administrations répétées de chimiothérapies et la diminution plus importante des performance cognitives (91).

D'autres lésions rétinienues dues à une anémie sévère sont également retrouvées (92).

III.3.1.2 Système cardiorespiratoire

La baisse du nombre de globules rouges circulants entraînent une diminution de la viscosité du sang et une hypoxie des tissus périphériques. L'accumulation de substances vasodilatatrices dans le sang et la diminution des résistances périphériques conduisent à une hyperstimulation cardiaque : le cœur est en hyperactivité pour compenser l'anémie. Cette compensation cardiaque est fonction de la sévérité de l'anémie, des antécédents ou de la présence de pathologies associées (pulmonaires, cardiaques ou vasculaires).

Dans une situation d'anémie légère, les symptômes sont généralement transitoires lors d'un exercice physique et se stabilisent au repos. Si l'anémie évolue à un degré plus sévère, le rythme cardiaque est anormal au repos comme au cours d'une activité physique. Cela se manifeste chez le patient par des palpitations, un pouls rapide et l'exacerbation des états cardiovasculaires préexistants éventuels comme par exemple l'angor, la claudication intermittente ou l'ischémie cérébrale.

Dans le cas de l'anémie sévère, si le débit sanguin coronaire augmente jusqu'à son maximum, il peut y avoir décompensation cardiaque avec insuffisance cardiaque congestive. Cette situation est particulièrement grave si le patient souffre déjà d'une maladie cardiaque. L'ajout de stress lors de transfusions sanguines risque de provoquer

une insuffisance cardiaque fatale. Des anomalies du rythme cardiaque comme la fibrillation auriculaire sont également observés durant un phénomène d'hypoxie (92).

L'organisme met en place un autre système de compensation pour améliorer l'oxygénation sanguine en augmentant la fréquence respiratoire. Le patient expérimente une dyspnée à l'effort, c'est l'illustration de la compensation par une fréquence respiratoire plus élevée. Les muscles reçoivent alors l'oxygène qui leur est nécessaire pour créer le mouvement du corps.

De même que pour les palpitations, en cas d'anémie sévère, l'individu est susceptible d'avoir une dyspnée au repos. Les paramètres respiratoires augmentés sont la ventilation par minute et l'air résiduel. Tandis que le volume expiratoire forcé est diminué. Une trop forte augmentation de charge de travail cardiaque conduit à une pathologie cardiaque congestive – c'est à ce stade que la pression sanguine pulmonaire augmente et il y a un risque d'œdème pulmonaire. La dyspnée sévère consécutive met en jeu le pronostic vital du patient.

A l'examen cardiaque, il peut y avoir la présence d'un souffle fonctionnel qui correspond au flux sanguin devenu turbulent. En effet, comme cité précédemment : le nombre de globules rouges circulant diminué entraîne une baisse de viscosité du sang. C'est ainsi que le flux sanguin normalement laminaire devient turbulent se traduit par le souffle cardiaque. Ce dernier est réversible lorsque l'anémie est corrigée.

Le patient a sa capacité d'activité physique diminuée. L'anémie impacte tout le système cardiovasculaire et les tissus périphériques dont les muscles squelettiques. Le temps de récupération post-exercice physique est allongé.

Nous abordons dans la sous partie suivante (III.3.2) les différents aspects de la qualité de vie du patient souffrant d'une anémie chimio-induite. Le paramètre de capacité à l'effort y est détaillé.

III.3.1.3 Système cutané

L'apparence de la peau chez le patient anémié est pâle et froide au toucher. La mauvaise distribution du sang, due à une réorganisation du volume sanguin vers les tissus vitaux, entraîne ce symptôme de vasoconstriction cutanée.

La pâleur cutanée n'est pas la caractéristique absolue de l'anémie. Elle peut être masquée par d'autres éléments cliniques tels que la pigmentation originale de la peau, un ictère ou une cyanose.

En revanche, la décoloration des muqueuses (en particulier la pâleur des conjonctives) est plus caractéristique de l'anémie. La peau peut également perdre en élasticité et les ongles deviennent plus fragiles voire cassants chez le patient anémique (92).

III.3.1.4 Système rénal

L'anémie peut être à la fois une conséquence d'un dysfonctionnement rénal et également à l'origine de complications rénales. Nous admettons ici que l'anémie apparaît dans un contexte de cancer et de chimiothérapie. Lors de la mise en place des mécanismes de compensation de l'anémie, nous l'avons vu l'appareil rénal est épargné et privilégié grâce à une redistribution du sang. Dans le cas de la chronicisation de l'anémie, ce mécanisme de compensation n'a plus lieu et le flux sanguin diminue au niveau des reins. Silverberg parle de syndrome cardiorénal comme d'un cercle vicieux où l'anémie survient lorsque la fonction rénale est atteinte et provoque une diminution de production d'érythropoïétine (93).

Une anémie sévère conduit aussi à une hypertrophie compensatrice du ventricule gauche. Elle peut entraîner à son tour une insuffisance cardiaque congestive. Cela diminue la perfusion sanguine au niveau des reins et provoque d'avantage de lésions rénales (94).

L'œdème des membres inférieurs est un signe commun à l'insuffisance rénale et cardiaque (92).

III.3.1.5 Appareil digestif

La redistribution compensatrice du volume sanguin a un impact au niveau de la perfusion des muqueuses intestinales. Elle conduit à des nausées, anorexie et problèmes d'absorption des nutriments. La malabsorption est un point de vigilance important chez

le patient atteint de cancer et peut provoquer un déclin rapide de l'état nutritionnel, voire impacter le cours de la thérapie anticancéreuse.

D'autres perturbations de type indigestions sont aussi fréquentes chez le patient anémié (92).

III.3.1.6 Appareils génitaux

La sécrétion des hormones sexuelles semble être impactée par l'anémie. Les conséquences les plus fréquentes de l'anémie sur l'appareil génital féminin sont les ménorragies, des aménorrhées et des cycles menstruels irréguliers.

Pour les deux sexes, l'anémie entraîne des modifications au niveau des hormones sexuelles ce qui impacte la libido des individus et leur qualité de vie. En corrigeant l'anémie, les symptômes sont significativement améliorés (92).

III.3.1.7 Système immunitaire

La dénutrition (mauvaise balance énergétique et apports protéiques faibles) est connue pour être associée à une détérioration de l'immunité à médiation cellulaire, de la fonction phagocytaire, du système du complément, de la concentration en immunoglobuline A et de la production de cytokines. Le déficit de nutriments tels que le zinc, le sélénium, le fer, le cuivre, les vitamines A, C, E et B6, et l'acide folique, a un impact important sur la réponse immunitaire globale de l'organisme.

Dans le cadre d'une pathologie cancéreuse, la dénutrition apparaît comme un effet indésirable et secondaire. Elle a des origines multiples et notamment la maladie elle-même et son traitement.

Certains cancers comme ceux de la tête, du cou et du système gastro intestinal, favorisent la dénutrition par leur impact sur l'absorption des nutriments et la douleur qu'il provoque lors de la prise alimentaire.

Cette dénutrition joue donc un rôle majeur dans l'apparition d'anémies ferriprives. Le patient ne s'alimentant plus correctement, il se carence et n'a plus suffisamment d'apport en fer, nutriment essentiel pour un taux d'hémoglobine normal.

Ainsi, l'immunité humorale, l'immunité à médiation cellulaire, non spécifique et l'activité des cytokines sont influencées par la présence d'une anémie ferriprive (95).

La cascade de conséquences de l'anémie sur le système immunitaire se conclut par une dégradation globale de l'état du malade, l'organisme résiste difficilement aux infections, les hospitalisations sont plus fréquentes et longues et la récupération incomplète.

III.3.1.8 Impact sur la pathologie cancéreuse

L'anémie agit également au niveau du comportement de la tumeur. La transcription du facteur « inductible d'hypoxie » (HIF)-1 α joue un rôle majeur dans la réponse à l'hypoxie. En effet, des études montrent que les patients avec des cancers de tête et cou et des cancers du col de l'utérus et qui ont une augmentation significative de facteur tumoral HIF-1 α , ont un temps de survie inférieur à ceux présentant des tumeurs non hypoxiques. L'hypoxie n'est pas seulement responsable de changements dans l'expression de gènes promoteurs d'angiogenèse mais elle est également à l'origine de phénotype plus agressif en sélectionnant des mutations pour le gène p53. Cela permet aux cellules d'échapper à l'arrêt du cycle cellulaire et leur confère une instabilité génétique: la tumeur devient plus agressive et le pronostic devient critique (96).

III.3.2 Impact de l'anémie sur la qualité de vie des patients

La fatigue est l'élément impactant le plus fréquemment le patient : elle est rencontrée par 70% des patients atteints de cancer pendant leurs traitements par chimiothérapie et radiothérapie. Pour 83% des patients souffrant d'une anémie chimio-induite, c'est le symptôme le plus important. La majorité d'entre eux rapportent la fatigue comme le symptôme qui a le plus d'impact sur leur vie quotidienne.

La fatigue engendre de nombreuses difficultés chez les patients atteints de cancers : difficulté dans les soins d'hygiène de base, difficulté pour parler à d'autres personnes, troubles de la mémoire, sentiment de dépression.

Les symptômes associés à l'anémie chimio-induite incluent également :

- La diminution des fonctions cognitives : entre 1/4 et 1/3 des patients témoignent d'une diminution de leurs capacités cognitives quand le taux d'hémoglobine est en dessous de 12 g/dl ;
- La dyspnée : elle est reportée par le clinicien comme un des symptômes majeurs de l'anémie quel que soit son degré de sévérité ;
- La détresse psychologique : les scores d'anxiété et de dépression sont supérieurs chez les patients atteints de cancer et anémiés par rapport aux patients non anémiés ;
- L'ischémie cardiaque et les douleurs thoraciques.

L'anémie impacte négativement la qualité de vie des patients (97,98). En plus de cet impact négatif individuel, parmi les patients sous chimiothérapie, les patients anémiés ont plus d'arrêts de travail et des coûts de prise en charge plus élevés que les patients non anémiés (99,100).

Les patients se sentent limités dans leurs activités quotidiennes et rapportent des difficultés au niveau de l'humeur et des émotions, sociales/relationnelles, pour le travail et les capacités intellectuelles. Ils déclarent que ces symptômes sont dus à la fatigue et le manque total d'énergie pour accomplir les tâches d'une journée classique(98).

Des outils d'évaluation de qualité de vie sont utilisés pour mesurer en pratique la fatigue et l'impact de l'anémie sur la vie du patient. Deux échelles principalement sont spécifiques pour les patients atteints de cancer : l'échelle d'évaluation fonctionnelle pour les thérapies du cancer – Anémie (Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia ou FACT-An) et l'échelle d'évaluation fonctionnelle pour les thérapies du cancer – Fatigue (FACT-F). Ces deux échelles, FACT-F et FACT-An comprennent le questionnaire original de FACT-G (Général), qui mesure la qualité de vie du patient de façon globale, 20 questions complètent cette base de mesure. La sous échelle fatigue est constituée de 13 items supplémentaires spécifiques. FACT-An comprend FACT-F et 7 autres items concernant l'anémie et non relatifs à la fatigue. Les questions de cette échelle sont disponibles à la fin de ce travail en Annexe 1.

L'échelle d'évaluation linéaire analogique (LAS, linear analog scale assessments) et l'échelle d'évaluation de vie et de satisfaction (CLAS, Contentment with Life

Assessment Scale) sont aussi utilisées et comprennent trois sections : évaluation du niveau d'énergie, les activités quotidiennes et la qualité de vie globale. D'autres questionnaires comme l'échelle de l'EORTC QLC-30 (Annexe 2) et EuroQol 5D sont également des outils pour évaluer l'énergie, les capacités dans la vie de tous les jours (état physique, social et émotionnel) des patients atteints de cancer.

L'anémie impacte négativement le pronostic de survie et accentue la fatigue chez les patients atteints de cancer. La pathologie cancéreuse favorise la production de cytokines inflammatoires, ce qui supprime le phénomène d'érythropoïèse et par voie de conséquence la production d'érythropoïétine.

Les traitements par chimiothérapie provoquent, pour la plupart des protocoles au long cours, des anémies. Elles sont identifiées comme normocytaires ou macrocytaires (en général avec les sels de platine). La correction de l'anémie, si elle est symptomatique, nécessite la mise en place de traitements par transfusions ou agents stimulants l'érythropoïèse.

IV. Prise en charge de l'anémie chimio induite en onco-hématologie

Les patients souffrant de cancer ont comme symptôme le plus handicapant la fatigue. Cité précédemment, l'incidence de la fatigue est d'environ 70% lorsque le patient suit une chimiothérapie. La grande variabilité de la prévalence de la fatigue dans la littérature s'explique par les différences de méthodes d'évaluation et selon les populations de patients étudiées.

C'est principalement en corrigeant l'anémie chimio induite que le professionnel de santé peut soulager le symptôme de fatigue. Ce soulagement est généralement partiel car l'anémie a une étiologie multiple. La pathologie cancéreuse est elle même responsable de cette condition physique diminuée. Des thérapies efficaces existent pour corriger ce type d'anémie particulier : les transfusions sanguines et les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) (101).

En 2012, une étude monocentrique conduite en France montre que 58% des patients n'ont pas reçu de traitement spécifique pour leur anémie chimio-induite. Il existe pourtant des recommandations de prise en charge de l'anémie chimio induite qui sont détaillées après les traitements dans cette partie (102).

IV.1 Objectif double de la prise en charge

La prise en charge de l'anémie chimio induite est double : réduire le risque d'influence sur le pronostic vital du patient et améliorer sa qualité de vie. En corrigeant les paramètres hématologiques, le clinicien veut limiter les complications liées au taux diminué d'hémoglobine et ainsi maintenir l'efficacité du traitement anticancéreux tout en améliorant le confort de vie du patient.

IV.1.1 Rétablir une bonne oxygénation des tissus

Les zones d'hypoxie dans les tumeurs solides sont caractéristiques. Ce phénomène résulte d'un déséquilibre entre l'apport et la consommation d'oxygène. La plupart des mécanismes pathogéniques à l'origine de l'hypoxie tumorale sont soit des anomalies structurelles et fonctionnelles dans la micro vascularisation, soit l'augmentation des

distances de diffusion, soit les anémies induites par le cancer ou la thérapie ce qui conduit à une diminution de la capacité de transport d'oxygène.

Dans le dernier cas, certaines études expérimentales montrent que l'apport d'oxygène à la tumeur est fortement diminué et que l'hypoxie est augmentée pour des taux d'hémoglobine inférieur à 10-12 g/dl (Figure 17 : F) (103).

Ainsi, l'hypoxie tumorale est accrue chez les patients anémiés. Elle pose un problème thérapeutique majeur en rendant les tumeurs résistantes à certaines chimiothérapies et aux rayonnements ionisants. Parmi les agents cytotoxiques dont l'efficacité est diminuée par l'hypoxie tumorale, on retrouve notamment cyclophosphamide, carboplatin (Paraplatin®; Bristol-Myers Squibb; Princeton, NJ), carmustine (BiCNU®; Bristol-Myers Squibb), and melphalan (Alkeran®; Celgene Corporation; Warren, NJ) (104).

L'hypoxie est aussi responsable de modulations dans la prolifération et dans le stade des cellules tumorales dans le cycle cellulaire, ce qui influe sur la quantité de cellules détruites après la cure anticancéreuse.

La progression et l'agressivité tumorales semblent être augmentées par l'hypoxie. Ces changements résultent de la perte de différenciation, du phénomène d'apoptose, d'une angiogenèse chaotique, de la propagation locorégionale plus importante, et de la diffusion de métastases. Tous ces éléments vont concourir à la résistance aux thérapies anticancéreuses et par conséquent affectés le pronostic à long terme. Ainsi l'anémie influence le pronostic en majorant l'hypoxie tumorale. Cette dernière joue un rôle dans la promotion de la progression tumorale et dans la diminution de l'efficacité thérapeutique (103).

En conclusion, les cellules tumorales répondent au stress hypoxique par des changements génomiques. Ces mécanismes permettent aux cellules cancéreuses de résister au manque de nutriments ou d'échapper à cet environnement hostile par prolifération, invasion et propagation des métastases.

Il existe un lien entre les taux bas d'hémoglobine et la diminution de l'oxygénation tumorale. Il est donc primordial de prévenir ou corriger la pathologie et les anémies

chimio induites pour réduire l'hypoxie tumorale et de cette façon améliorer la réponse thérapeutique.

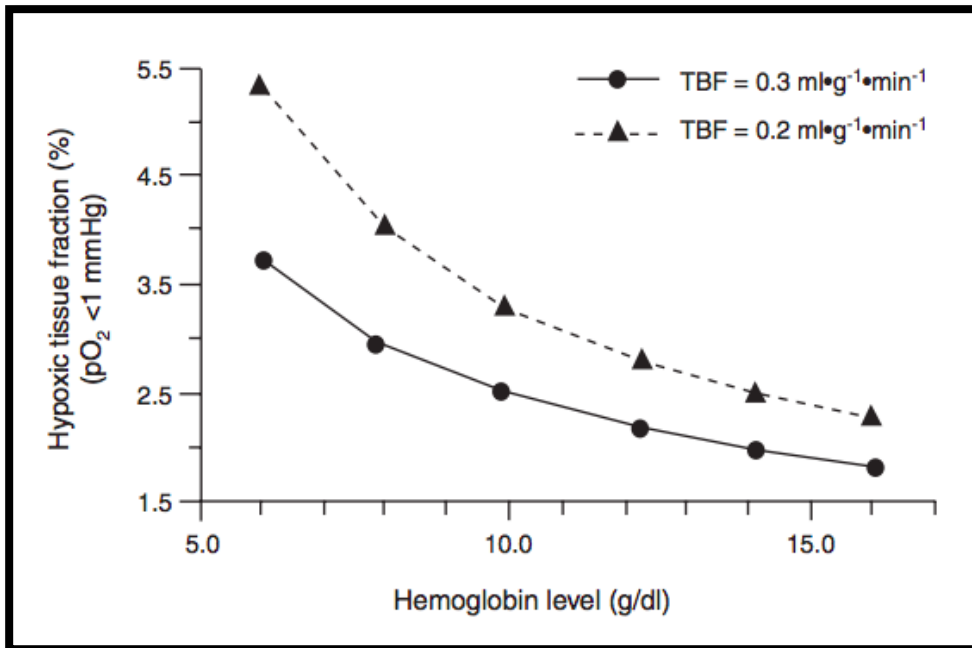


Figure 17 : Fraction tissulaire hypoxique (pO₂ < 1 mmHg) en fonction du taux d'hémoglobine et du flux sanguin tumoral (TBF) d'après (103).

IV.1.2 Améliorer la qualité de vie du patient

De nombreuses études utilisent l'échelle d'évaluation fonctionnelle de qualité de vie (Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue, FACT-F) pour mesurer la fatigue et la qualité de vie des patients traités par chimiothérapie. Ces études montrent une relation entre l'anémie chimio-induite et la qualité de vie.

Dans l'étude de Cella et al., conduite sur cinq essais randomisés incluant des patients avec ou sans chimiothérapies, les scores reportés dans la sous partie « fatigue » de l'échelle d'évaluation de qualité de vie FACT, sont significativement associés à une amélioration du taux d'hémoglobine.

De plus, les patients avec un taux d'hémoglobine augmenté de 2g/dl, annoncent de meilleurs scores dans l'échelle FACT-F que ceux n'ayant pas ce niveau d'amélioration d'hémoglobine.

Pour les patients atteints de tumeurs solides ou lymphoprolifératives et recevant un traitement par chimiothérapie, les scores sont de 3.8 ($P = 0.0001$) et 3.6 ($P = 0.0030$) points de plus lorsque le patient a un taux d'hémoglobine augmenté de 2 g/dl.

L'amélioration du taux d'hémoglobine est associée avec des améliorations significatives de la fatigue du patient, qui est elle-même associée à une meilleure condition physique, à une amélioration fonctionnelle, émotionnelle et du bien être en général (105).

Une autre étude de Cella, utilisant une échelle d'évaluation de la qualité de vie, auprès de patients atteints de cancer, met en évidence que les scores aux questionnaires de la FACT-G, et ceux pour les items concernant ou non la fatigue, les items de bien être physique/fonctionnel sont significativement meilleurs pour les patients avec des taux d'hémoglobine de 12 g/dl ou plus que pour les patients avec des taux plus faibles. Ces résultats confirment la corrélation citée dans le paragraphe précédent : pour les patients anémiés traités par chimiothérapie et par des agents stimulants l'érythropoïèse, l'amélioration des paramètres de qualité de vie est corrélée avec aux niveaux d'hémoglobine et ceci indépendamment de la réponse à la chimiothérapie (106).

D'autre part, certaines données suggèrent que l'amélioration la plus importante de la qualité de vie s'opère pour un taux d'hémoglobine compris entre 11 et 13 g/dl (107).

En corrigeant l'anémie chimio induite, les études montrent que le taux d'hémoglobine augmente, les scores de FACT-F et FACT-G s'améliorent et il en est de même pour la qualité de vie. Le patient ressent une meilleure condition physique, émotionnelle et une amélioration globale de son bien-être.

IV.2 Options thérapeutiques disponibles

Avant tout traitement, il convient de prendre en charge toute cause curable d'anémie, les étiologies et/ou les facteurs concourants à la survenue des anémies en onco-hématologie. En onco-hématologie, on recherche un saignement chronique justifiant éventuellement un acte local (une chirurgie, une radiothérapie à visée hémostatique ou une embolisation sous contrôle radiologique). D'autre part, la vérification d'un besoin de supplémentation en fer est effectuée. Enfin, le traitement spécifique de la pathologie cancéreuse, même si elle est impliquée dans l'anémie elle-même, va pouvoir à l'inverse, participer à sa correction en limitant le syndrome inflammatoire due à l'activité tumorale ou à l'envahissement médullaire.

La compréhension du contexte global de l'anémie conditionne la mise en place d'un traitement adapté et permet ainsi d'avoir une correction optimale de l'anémie. En plus des traitements étiologiques de l'anémie, deux solutions thérapeutiques sont disponibles pour corriger l'anémie chimio induite.

IV.2.1 Les transfusions sanguines

IV.2.1.1 Généralités

Les recommandations internationales pour corriger l'anémie indiquent généralement un taux d'hémoglobine seuil inférieur à 8 g/dl. Le Tableau 8 regroupe les derniers seuils recommandés par les sociétés savantes et autres organisations scientifiques.

Dans la pratique médicale, la prescription de transfusion sanguine selon un seuil de taux d'hémoglobine défini n'est pas absolue. En effet, les comorbidités de chaque patient sont à évaluer, de même que la tolérance clinique, notamment au niveau cardiaque.

Tableau 8 : Recommandations des organisations de santé internationales sur le taux d'hémoglobine seuil pour instaurer une transfusion sanguine

Organisations	Année de publication	Valeur seuil pour initier une transfusion sanguine
Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et Haute Autorité de Santé (HAS)	2014	8 g/dl
Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC)	2007	9 g/dl
Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO)	2018	7-8 g/dl et/ou symptômes associés à l'anémie sévère (même si le taux d'Hb est plus élevé), et en cas de besoin immédiat d'Hb et/ou d'améliorer les symptômes
Association Française des Soins Oncologiques de Support (AFSOS)	2016	8 g/dl – seuil critique (Commission d'Evaluation du Collège Français d'hématologie-

L'objectif de la transfusion sanguine est d'augmenter le transport artériel de l'oxygène. Elle est principalement utilisée pour son avantage de correction rapide du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Cité dans le tableau 8, le seuil critique pour lequel le collège Français d'Hématologie recommande une transfusion à partir de 8 g/dl.

IV.2.1.1.1 Efficacité des transfusions sanguines et impact sur le patient

Les transfusions sont utilisées depuis des décennies et ont été le premier traitement disponible pour corriger l'anémie chimio induite. La transfusion d'une unité de sang (450 mL) permet une augmentation du taux d'hémoglobine de 1 g/dl chez un adulte de taille normale.

Malgré une efficacité immédiate sur le taux d'hémoglobine du patient, ce dernier vit parfois la transfusion sanguine comme un événement avec un fort impact négatif sur sa vie quotidienne.

En effet, la perte de temps liée aux visites du centre de soin pour la transfusion implique des modifications d'emploi du temps professionnel et personnel. D'autres activités personnelles comme des vacances, la gestion du foyer et de la famille, les sorties sociales peuvent être décalées. Dans une étude analysant les durées des visites médicales pour les transfusions, 99% des patients reportent qu'au moins une de leurs activités a dû être modifiée pour la consultation. Toutes ces visites affectent la vie quotidienne du patient que ce soit au niveau du temps réduit pour les activités ou au niveau du coût associé à cette perte de temps (travail).

IV.2.1.1.2 Risques liés à la transfusion sanguine

Cette efficacité rapide de la transfusion est reconnue mais est limitée. En effet, certains facteurs de risques sont à considérer pour la transfusion de produits sanguins, notamment la disponibilité limitée des culots sanguins, les risques viraux, bactériologiques et immunitaires.

Disponibilité de produits sanguins de bonne qualité

Selon l'organisation mondiale de la santé, pour couvrir les besoins de sang au niveau d'un pays, il faut que 1 à 3% de la population soit donneur. En Europe, la fourchette de donneurs varie entre 2.4 et 54.1 par 1000 habitants et le nombre de transfusions sanguines varie entre 3.0 et 57.4 pour 1000 habitants. Ces chiffres posent le problème de traiter l'anémie par transfusion sanguine.

Lors d'une donation de sang, les unités sont réfrigérées et stockées pour 42 jours maximum. La qualité des dons diminue au cours de cette période. Les dégradations dues au stockage consistent en des changements dans le métabolisme, la forme et la rhéologie ; la perte de glucides membranaires, de lipides et de protéines ; et des anomalies de sécrétion, de transport d'oxygène et d'adhésion.

Infections virales et bactériennes

Pour éviter les infections bactériennes, des mesures sont prises concernant l'éligibilité du donneur et la préparation de la peau, les processus de gestion, de stockage et d'utilisation du produit, les méthodes de détection bactérienne et de divers pathogènes. La transmission virale du sida, du virus lymphotropes à lymphocytes T humains, du virus de l'hépatite C et B est limitée grâce à des tests systématiques des produits sanguins. Ces mesures de sécurité ont conduit à des incidences d'un cas sur 38 500 unités pour les infections bactériennes, un cas sur 5.5 millions d'unités pour les infections par le virus du sida, un cas sur 4.4 millions d'unités pour les infections à l'hépatite C, et un cas sur 1.1 million d'unités pour l'hépatite B en Europe.

Risques immunologiques

Les réactions post-transfusionnelles de types immunologiques sont des complications relativement fréquentes malgré la diminution des transmissions d'infections. La plupart de ces réactions ont lieu directement après la transfusion et en général se produisent après plusieurs transfusions et un nombre réduit d'unités transfusées. Les principales complications immunologiques sont les réactions fébriles non hémolytiques, l'allo-immunisation dans le cas de transfusions chroniques, la maladie du greffon contre l'hôte (lymphocytes immunocompétents du donneur attaquant les tissus de l'hôte immunodéprimé) ou encore les réactions de type allergiques (urticaire, choc anaphylactique) (108).

Les transfusions sanguines sont également associées à un risque plus élevé de développer une infection post opératoire et à des durées d'hospitalisation plus longue. De plus, les transfusions ont été reliées à des ventilations mécaniques plus longues, à des incidences augmentées de défaillance multiple d'organes et une augmentation globale des coûts de prise en charge.

Il y a quelques années, certains doutes ont été émis quant aux potentiels effets négatifs des transfusions sur le cancer – à savoir qu'elles pourraient exacerber la tumeur – aucun consensus n'est identifié pour cette question (109).

IV.2.2 Agents stimulants l'érythropoïèse

C'est en 1957 qu'a été mis en évidence la synthèse rénale de l'érythropoïétine (EPO). En 1985, le gène correspondant est identifié et l'industrialisation de la synthèse conduit à l'utilisation médicale de l'EPO à partir de 1989. Le traitement par EPO est initialement indiqué pour des patients insuffisants rénaux puis le devient pour les anémies en onco-hématologie.

Les agents stimulants l'érythropoïèse ont été établis comme des options de qualité pour corriger le taux d'hémoglobine. L'impact du traitement par EPO sur la qualité de vie du patient a été étudié dans de multiples essais randomisés en utilisant les différentes molécules de synthèse. Les trois types d'érythropoïétine (alpha, bêta et darbepoétine alpha) font preuve d'efficacité sur tous les paramètres hématologiques (110). D'autre part, ces options thérapeutiques limitent le besoin de recourir aux transfusions sanguines hétérologues (111).

Les indications de prescription des agents stimulant l'érythropoïèse sont décrites et discutées dans des référentiels européens ou américains : EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), ESMO (European Society for Medical Oncology), ASCO/ASH (American Society of Clinical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network).

A titre d'exemple, les recommandations de l'EORTC sont visibles dans le schéma ci-dessous.

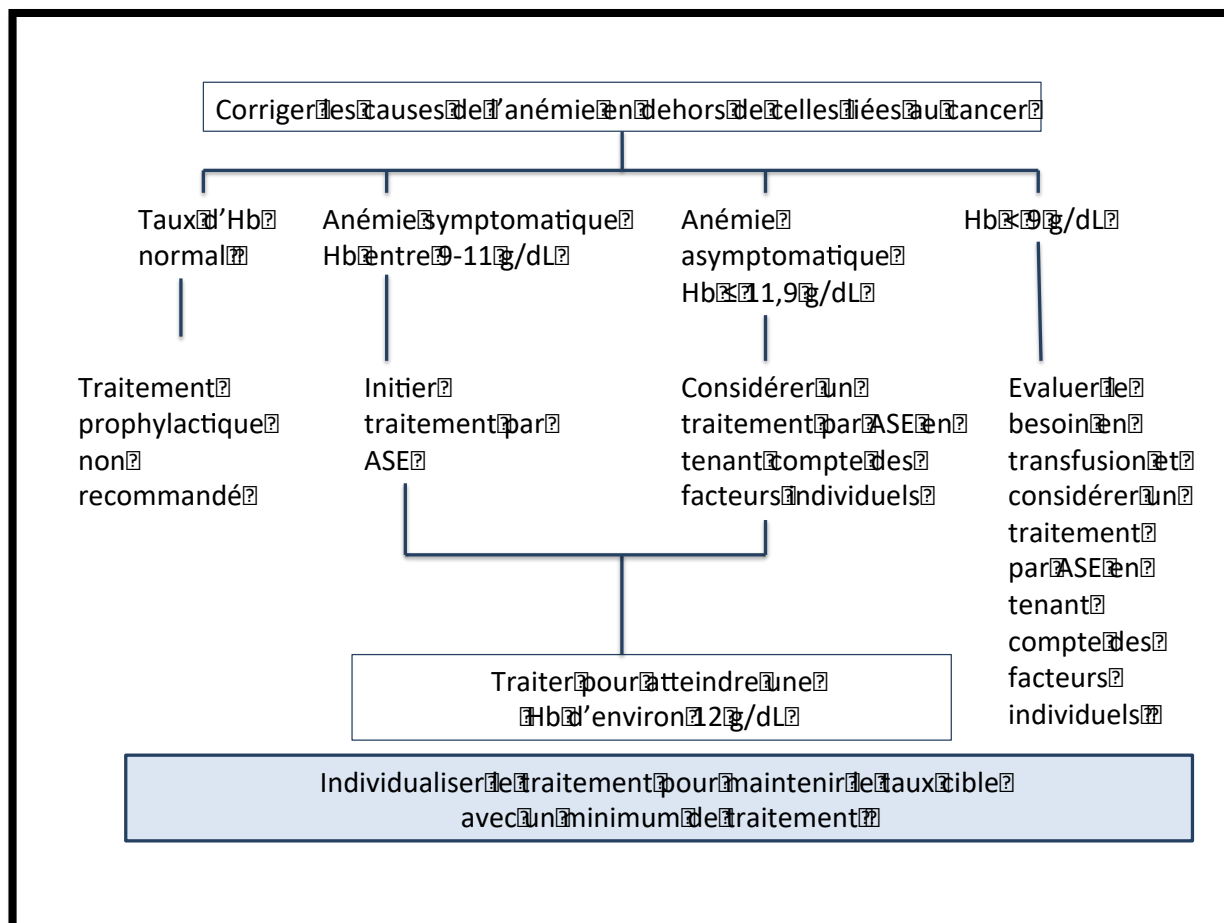


Figure 18 : Recommandations de prise en charge de l'anémie chimio-induite selon l'AFSOS et l'EORTC (112)

Malgré quelques variations, en particulier sur le taux recommandé d'initiation du traitement par ASE (10 ou 11 g/dl), ces référentiels présentent un schéma général similaire. Ils s'accordent à discuter la mise en place du traitement par ASE pour les patients en cours de chimiothérapie quand l'hémoglobinémie chute sous la valeur seuil de 10 à 11 g/dl. Si les valeurs descendent en dessous de 9 g/dl, la transfusion sanguine est à envisager. De plus, ce traitement par ASE ne doit pas être proposé si le patient ne suit pas de chimiothérapie et il doit être arrêté lorsque le taux d'hémoglobine est supérieur à 12-13 g/dl. Dans le cas d'une élévation rapide de l'hémoglobinémie, supérieure à 2 g/dl en moins de 4 semaines, le traitement est suspendu.

IV.2.2.1 Les érythropoïétines recombinantes

Les agents stimulant l'érythropoïèse font partie des produits les plus performants issus de la technologie de l'ADN recombinante. A titre d'exemple, pendant des essais cliniques de phase III, l'EPO recombinante humaine soulage l'anémie et évite la transfusion sanguine dans 97% des patients anémiques avec une maladie rénale en phase terminale (96).

IV.2.2.1.1 Les érythropoïétines de première génération

L'érythropoïétine recombinante humaine est issue de la transfection du gène de l'EPO dans les cellules de hamster chinois. Elle est semblable à l'érythropoïétine humaine au niveau de sa glycosylation. Les érythropoïétines recombinantes disponibles sur le marché sont les formes alpha et bêta. L'époétine est la dénomination internationale de ces molécules. Aucune différence n'a été démontrée au niveau pharmacologique entre l'époétine alpha et beta.

L'époétine alpha est représentée par l'Eprex® du laboratoire Janssen Cilag. L'époétine beta est commercialisée sous Neorecormon® du laboratoire Roche.

IV.2.2.1.1.1 Structure

La structure de l'érythropoïétine endogène est décrite en II.2.2.3). Les différences retrouvées entre la molécule endogène et l'EPO recombinée sont dues principalement à la variabilité de la partie glucidique. Les résidus d'acide sialique diffèrent en fonction de la molécule d'EPO et influencent les isoformes de la molécule.

Les deux époétines commercialisées varient au niveau de leurs N-glycosylations.

IV.2.2.1.1.2 Mécanismes d'action potentiels

Correction de l'hypoxie tumorale

L'hypoxie est maintenant une caractéristique connue de résistance aux traitements par radiothérapie ou chimiothérapie. Cette résistance consiste en la privation d'oxygène moléculaire empêchant ainsi les agents anticancéreux d'exercer leurs effets cytotoxiques. Ce mécanisme peut également se développer indirectement à cause d'anomalies dans l'expression des gènes et au niveau du protéome des cellules tumorales, ces altérations conduisent alors à des réponses améliorant la survie tumorale.

La relation potentielle entre l'anémie et l'hypoxie tumorale est étudiée dans de nombreux essais expérimentaux et cliniques.

Cette relation est illustrée chez des patients atteints de cancer du col de l'utérus et de tête et cou. La pression partielle en oxygène a été trouvée plus faible chez les patients avec une anémie sévère ($Hb \leq 11.0$ g/dl) versus les patients non anémiés ($Hb > 14$ g/dl). De même l'anémie modérée chez les patients avec un cancer du sein a été associée au développement d'hypoxie ou d'anoxie. Ces éléments supportent le lien direct entre un taux faible d'hémoglobine et un degré important d'hypoxie tissulaire.

Couplée à cette relation anémie-hypoxie, le rôle de l'hypoxie tumorale dans la progression tumorale et l'augmentation de la résistance au traitement suggèrent que l'administration d'érythropoïétine recombinante améliore les résultats thérapeutiques en corrigeant l'anémie et donc diminue l'hypoxie tumorale.

Au niveau moléculaire, s'il y a diminution de l'hypoxie tumorale, le facteur inductible par hypoxie, (hypoxia-inducible factor, HIF-1 α) est régulé négativement. Lorsque l'organisme est en hypoxie, HIF-1 active la transcription de gènes responsables de l'encodage de l'EPO, du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (vascular endothelial growth factor, VEGF), et de nombreux facteurs impliqués dans la survie et la croissance cellulaire, qui par conséquent agissent contre les effets néfastes liés au manque d'oxygène.

La mise en situation d'hypoxie de cellules de mélanome humain entraîne l'augmentation du potentiel métastatique (augmentation de la sécrétion du VEGF, augmentation de la stimulation de l'angiogenèse, etc.). En se basant sur ces observations : la régulation positive du facteur HIF-1 dans les cellules tumorales, celle du VEGF par l'HIF-1, et la promotion de croissance tumorale par le VEGF ; certaines études in vitro et in vivo suggèrent l'hypothèse que l'arrêt de la voie du HIF-1 entraînerait une diminution de l'angiogenèse et de la croissance tumorale.

Par conséquent, il est envisageable que la correction de l'anémie via le traitement par EPO diminuerait l'accumulation de HIF-1 α et/ou jouerait un rôle sur sa régulation, ce qui pourrait conduire à une diminution de la sécrétion du facteur VEGF et ainsi agir sur la croissance et l'agressivité tumorale (113).

Amélioration de la sensibilité à la chimiothérapie

Plusieurs études précliniques et cliniques attribuent la correction de l'anémie par EPO à une amélioration de la sensibilité de la tumeur aux radiations et à la chimiothérapie. Dans un modèle associant tumeur et anémie induite par carboplatine, le délai dans la croissance tumorale après administration de cyclophosphamide est plus court dans le groupe de patients anémiés (8.6 jours) que pour le groupe contrôle traités par EPO (13.3 jours). Ces résultats suggèrent que l'anémie chimio-induite réduit la cytotoxicité du cyclophosphamide, alors que la correction de l'anémie par EPO augmente la sensibilité à l'agent de chimiothérapie, probablement due à une meilleure oxygénation du tissu tumoral (pourcentage d'hématocrite plus élevé)(114).

Du fait du mécanisme d'action oxygène-dépendant de certains agents de chimiothérapie, l'érythropoïétine recombinante, en augmentant le taux intracellulaire d'oxygène, va pouvoir augmenter la sensibilité des cellules cibles de la chimiothérapie ; et ainsi améliorer les résultats thérapeutiques.

Amélioration de la qualité de vie

Dans la partie précédente, les conséquences de l'anémie chimio-induite ont été décrites. L'impact sur la qualité de vie est l'un des éléments moteurs de la recherche pour des solutions thérapeutiques (ou non thérapeutiques) ayant pour objectif le soulagement des symptômes.

L'un des moyens par lequel l'EPO permet d'obtenir de meilleurs résultats thérapeutiques est son effet positif sur l'état physique général du patient et sa qualité de vie.

Des études ouvertes, en double aveugle (versus placebo), communautaires à un seul bras démontrent l'efficacité de l'époétine alpha dans l'augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, et donc corrigeant l'anémie et réduisant les besoins en transfusions.

Du point de vue clinique, l'efficacité du traitement anticancéreux peut être compromis du fait des symptômes de l'anémie. D'une part parce qu'ils peuvent empêcher le patient de suivre la totalité de la cure et ensuite parce qu'ils annulent les effets positifs de la thérapie, à savoir une amélioration du temps de survie, en causant une dégradation importante et prolongée des paramètres de qualité de vie.

En corrigeant l'anémie, le traitement par EPO va aussi améliorer les symptômes associés, potentiellement augmenter la capacité du patient à supporter son traitement anticancéreux et lui permettre de suivre la thérapie avec les bonnes doses et le bon schéma d'administration.

Par ailleurs, l'EPO améliore la sensation de bien être via des effets directs comme par exemple pour les problèmes cognitifs (à savoir la perte de mémoire, la diminution de concentration, les troubles d'expression, etc.). Ils apparaissent fréquemment au cours d'une chimiothérapie, et spécifiquement pour les patients qui ont reçu de fortes doses pour traiter un cancer du sein. Les premiers résultats d'essais en cours suggèrent que l'époétine alpha est un atout dans l'amélioration des dysfonctionnements cognitifs (115). Le mécanisme investigué par lequel l'EPO a un effet protecteur des neurones vis à vis d'événements ischémiques se base sur des études avec modèle animal. Ces résultats ont orienté la recherche vers les potentiels effets positifs de l'époétine alpha sur les patients ayant eu des accidents ischémiques. D'autres données évoquent l'action bénéfique de l'EPO alpha sur les toxicités pulmonaires induites par la bléomycine (glycopeptide antibiotique cytotoxique) qui ainsi améliore le fonctionnement des poumons. L'érythropoïétine recombinante inhibe l'activation de la bléomycine par l'endothélium capillaire et prévient la destruction de ce dernier. Cet effet s'additionnerait avec les effets précédemment cités de l'EPO pour améliorer les paramètres de qualité de vie du patient.

L'érythropoïétine recombinante a donc un impact positif certain sur les résultats du traitement anticancéreux et ceci grâce à divers mécanismes incluant la correction de l'hypoxie tumorale, l'amélioration de la sensibilité des cellules malignes à la chimiothérapie et l'amélioration de la qualité de vie. Les publications scientifiques sur ces différentes activités de l'EPO sont de plus en plus nombreuses et suggèrent que cette dernière possède en plus de ses propriétés sur les paramètres hématologiques connues d'autres activités biologiques.

IV.2.2.1.1.3 Indications et efficacité des érythropoïétines recombinantes

Pour évaluer l'efficacité des traitements par EPO, les critères employés sont l'augmentation de l'hémoglobinémie, le taux de réponse à l'EPO, le délai de réponse, la diminution des besoins de transfusions sanguines et aussi les critères de qualité de vie. Le taux de réponse au traitement par érythropoïétine est expliqué dans le paragraphe IV.2.2.1.4

IV.2.2.1.1.4 Posologie et Administration

L'administration des époétines alpha et beta se fait habituellement par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, avec une dose variant de 150 à 300 U/Kg.

L'administration de 30 à 40 000 unités une fois par semaine est également possible. D'autres dosages sont envisageables comme par exemple l'administration de 80 000 unités toutes les deux semaines et 120 000 unités toutes les trois semaines.

IV.2.2.1.2 L'érythropoïétine de deuxième génération : la darbépoétine alpha

La darbépoétine alpha a été développée dans le but de s'affranchir de la limite de l'érythropoïétine recombinante de première génération : son schéma d'administration d'une à trois fois par semaine. La darbépoétine alpha est commercialisée par le laboratoire Amgen sous le nom d'Aranesp®.

IV.2.2.1.2.1 Structure

La darbépoétine alpha est obtenue par mutagénèse du gène de l'EPO. Il y a création de deux nouveaux sites de N-glycosylation par substitution de cinq acides aminés. Du fait de cette addition de chaînes glucidiques, le poids moléculaire de la darbépoétine alpha est augmenté par rapport à celui de l'EPO recombinante. Chacune de ces nouvelles chaînes N-glycosylées possède 4 résidus d'acide sialique et correspond à environ 3,300 daltons. Au total, la darbépoétine possède cinq chaînes de N-glycosylation et une chaîne de O-glycosylation, 165 acides aminés (dont cinq mutés) et 22 acides sialiques. En comparaison avec l'érythropoïétine recombinante humaine, les deux chaînes glucidiques supplémentaires augmentent de 22% le poids moléculaire (37,100 daltons) et le nombre d'acide sialique passe de 14 à 22 (116).

Une relation directe existe entre le nombre élevé de résidus d'acides sialiques des chaînes glycosylées et la durée de la demi vie de la molécule et son activité biologique, avec une affinité de liaison au récepteur de l'EPO diminuée.

La demi-vie de la darbépoétine après injection chez l'homme est environ trois fois plus longue que celle de l'époétine recombinante (25,2 heures versus 8,5 heures pour l'époétine alpha) (52).

IV.2.2.1.2.2 Efficacité et indications

L'efficacité clinique de la darbépoétine alpha a été étudiée sous différents schémas d'administration : une dose administrée une fois par semaine, une fois toutes les deux ou trois semaines.

La dose de 2.25 µg/kg/semaine a été démontrée comme étant efficace chez les patients avec des tumeurs solides et lymphoprolifératives, recevant une chimiothérapie.

La darbépoétine alpha est utilisée en Europe et aux Etats Unis pour le traitement de l'anémie chez les patients souffrant de maladie rénale chronique et est également indiquée dans le traitement de l'anémie chez les patients sous chimiothérapie. Dans l'étude de phase III de Vansteenkiste (randomisée, en double aveugle versus placebo), la sécurité et l'efficacité de la darbépoétine administrée une fois par semaine a été analysée chez des patients anémiés avec un cancer pulmonaire et sous chimiothérapie multicycles. Une diminution de plus de 50% de l'incidence des transfusions et du nombre d'unités transfusées est constatée chez les patients recevant la darbépoétine versus placebo. La fatigue diminue également dans le groupe de patients recevant la darbépoétine.

L'effet de la réduction des besoins transfusionnels a été identifié dès les premières semaines de traitement. Tandis que plusieurs études sur l'érythropoïétine humaine recombinante ont démontré qu'un mois de délai est nécessaire pour avoir une efficacité clinique. Certaines autres ne donnent pas de résultats significatifs sur l'efficacité clinique versus placebo lorsqu'elles incluent les données du premier mois de thérapie. Ce délai reflète l'influence des doses de l'EPO recombinante sur la cinétique de l'érythropoïèse, la réponse au traitement n'est pas suffisamment rapide pour éviter un besoin potentiel de transfusion sanguine pendant le premier mois de traitement. Ce qui n'est pas le cas pour

la darbépoétine alpha administrée à raison d'une fois par semaine avec un dosage de 2.25 µg/kg pendant 12 semaines.

Grâce à sa demi vie prolongée, la darbépoétine alpha permet des administrations moins fréquentes, un nombre d'injection réduit et donc moins de temps passé en soin pour le patient et une meilleure observance de ce dernier (117).

Les chimiothérapies pour les tumeurs solides s'inscrivent généralement dans un cycle qui dure trois semaines. L'extension des intervalles d'administration du traitement par EPO a donc été étudiée pour correspondre aux jours de présence du patient dans le centre de soin. Du fait de sa demi vie allongée la darbépoétine alpha est identifiée comme la meilleure option thérapeutique à investiguer.

Ce schéma d'administration toutes les trois semaines d'une dose fixe de 500 µg chez des patients avec une chimiothérapie pour des pathologies malignes non myéloïdes, est comparé avec celui d'une seule administration par semaine de 2.25 µg/kg. Les résultats de cette comparaison démontrent une efficacité clinique similaire entre les deux groupes de traitement. Il n'y a pas de changements concernant des survenues d'effets secondaires chez les patients de poids faible ou de diminution d'efficacité dans les cas d'anémies sévères versus le groupe traité une fois par semaine. Par conséquent, l'administration d'une dose de darbépoétine toutes les trois semaines est une solution qui permet de faire coïncider le traitement de l'anémie avec celui du cancer. La synchronisation des traitements améliore la vie du patient et facilite son organisation. Il existe potentiellement un bénéfice du point de vue de l'économie de la santé : les ressources médicales sont sollicitées une seule fois, le patient groupe ses visites au centre de soin (118).

L'efficacité clinique (amélioration du taux d'hémoglobine et de la qualité de vie du patient) a été également démontrée dans l'étude observationnelle de phase IV eAQUA publiée en 2016. Elle a été conduite sur environ 1,200 patients atteints de tumeurs solides, présentant des symptômes de l'anémie chimio induite traités majoritairement par la darbépoétine alpha et par d'autres agents stimulants l'érythropoïèse en cas d'absence d'autorisation de mise sur le marché dans le pays.

Le résultat principal est l'augmentation de plus de 1 g/dl du taux d'hémoglobine et l'amélioration des paramètres de qualité de vie mesurés à la semaine 9 du traitement par darbépoétine : 32% des patients rencontrent ces critères. Cette réponse du taux d'hémoglobine de plus de 1 g/dl à la semaine 9 est significativement prédictif pour l'amélioration consécutive de la qualité de vie. Ce point est supporté par les observations de Vansteenkiste cité précédemment (101).

IV.2.2.1.2.3 Posologie et Administration

La darbépoétine alpha se présente sous forme de stylo pré-rempli pour une administration sous cutanée. Le produit est administré chez le patient présentant une anémie symptomatique, avec un taux d'hémoglobine qui peut être par exemple ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l). Le taux cible d'hémoglobine est compris entre 10 et 12 g/dl (7,5 mmol/l).

La posologie initiale recommandée est de 2,25 µg/kg de poids corporel par semaine ou de 500 µg (6,75 µg/kg) toutes les trois semaines. En cas de réponse clinique insatisfaisante après 9 semaines de traitement, l'interruption de la thérapie est envisagée.

Lorsque l'objectif thérapeutique est atteint, la dose est diminuée de 25 à 50% de façon à maintenir le taux d'hémoglobine stable et gérer les symptômes de l'anémie. En cas de taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl, la dose de darbépoétine est réduite. De même, lorsque le taux dépasse 13 g/dl, le traitement est stoppé temporairement et repris à une dose diminuée de 25 à 50% lorsque le taux d'hémoglobine est redescendu à une valeur inférieure à 12 g/dl. La dose est également réduite de 25 à 50% lorsqu'il y a augmentation de plus de 2 g/dl du taux d'hémoglobine sur une période de quatre semaines. Le traitement par Aranesp® est arrêté maximum quatre semaines après la fin de la chimiothérapie (Résumé des Caractéristiques Produit, révision du 10/01/2018).

Les unités utilisées des doses d'EPO recombinantes et celles de la darbépoétine alpha sont différentes. Le microgramme de la darbépoétine correspond à 200 UI d'EPO recombinante humaine.

IV.2.2.1.2.4 Effets indésirables

La darbépoétine alpha est une molécule bien tolérée. Les effets indésirables reportés dans les études cliniques, sont généralement associés aux pathologies cancéreuses et aux effets toxiques de la chimiothérapie, aucune différence n'est faite entre les groupes traités par darbépoétine ou recevant le placebo. Des effets indésirables de type gastrointestinaux (nausées et vomissements) et des symptômes constitutionnels (tels que la fatigue) sont les plus fréquemment reportés. Par ailleurs, aucune relation effet-dose n'a été établie avec la survenue des effets indésirables (119).

Les risques évalués importants associés au traitement par Aranesp® sont l'hypertension, les convulsions, et les réactions allergiques (Avis de la Commission de Transparence).

IV.2.2.1.3 Les biosimilaires

L'expiration du brevet de l'époétine alpha a conduit au développement et à la mise sur le marché de plusieurs biosimilaires. Le médicament biosimilaire est défini par la législation européenne comme un médicament avec des propriétés physico-chimiques et biologiques, la substance pharmaceutique et la forme pharmaceutique semblables au médicament de référence déjà autorisé sur le marché européen et dont le brevet est dans le domaine public. De plus, l'efficacité et la sécurité doivent être similaires à la référence. Par ailleurs, le principe de substitution entre produits de référence et produits biosimilaires ne s'appliquent pas du fait de potentielles différences entre les processus de fabrication.

Les biosimilaires approuvés en Europe par l'EMA (European Medicines Agency) sont produits par deux sociétés. L'époétine Alpha Hexal®, Abseamed® et Binocrit® sont des biosimilaires de l'époétine alpha, Eprex® et sont fabriqués par le laboratoire Rentschler Biotechnologie GmbH. Les distributeurs de ces trois biosimilaires sont différents.

Norbitex GmbH est le fabricant des deux autres biosimilaires de l'Eprex®, Retacrit® et Silapo®, toutefois la dénomination commune internationale (DCI) de ces produits est l'époétine zêta. Les substances actives de l'Eprex® et de l'époétine zêta sont de structure protéique similaire. Il y a néanmoins des différences au niveau des

glycosylations. Les études d'efficacité et de sécurité de Retacrit® comparé à l'époétine alpha, démontrent des résultats similaires pour l'indication du produit en oncologie.

En France, deux biosimilaires de l'EPO sont prescrits : Binocrit® et Retacrit® pour le traitement de l'anémie chimio-induite (120).

L'étude ORHEO (place des biOsimilaiRes dans la prise en charge thérapeutique de l'anémie chimio-induite en Hématologie et en Oncologie) a été conduite en France sur 2,310 patients pour vérifier l'efficacité et la tolérance des biosimilaires de l'époétine alpha dans le traitement de l'anémie chimio-induite. Elle fournit des éléments supplémentaires pour défendre l'innocuité des biosimilaires et ce, particulièrement dans la sous partie des cancers du sein (121).

Les recommandations concernant la posologie des biosimilaires est identique à celles des molécules de référence : le taux cible d'hémoglobine se situe entre 10 et 12 g/dl. Il est déconseillé de poursuivre le traitement sur une période prolongée si le taux dépasse 12 g/dl. A l'initiation du traitement, la dose est de 150 UI/kg, trois fois par semaine. Le produit est également administré une fois par semaine à raison de 450 UI/kg par voie sous-cutanée.

IV.2.2.1.4 Réponse au traitement par EPO

La notion de réponse au traitement représente le pourcentage de patients pour lequel le traitement provoque un effet thérapeutique. Le concept de réponse insuffisante comprend l'aggravation de l'anémie, l'absence de réponse, la réponse partielle et la mauvaise tolérance au traitement. Les paramètres influençant cette réponse sont multiples et parfois non identifiés. Ils peuvent être intrinsèques à l'individu et extrinsèques. La littérature relative à l'anémie chimio induite et au traitement par ASE, mentionne un taux de réponse d'environ 50% : c'est à dire que environ 50% des patients ne répondent pas au traitement par EPO. Par ailleurs, la conséquence grave d'un long délai de réponse est le possible arrêt prématuré du traitement. En partant de ces constats, plusieurs études tentent de définir des facteurs prédictifs de réponse au traitement. Un des critères les plus importants est l'évolution de la concentration en hémoglobine.

Dans le cas des hémopathies malignes, il est retrouvé comme facteur prédictif de non réponse à l'EPO le taux pré-thérapeutique d'érythropoïétine sérique élevé (>100 ou 200 mU/mL). Ainsi en calculant des coefficients d'EPO observée/ EPO attendue, on révèle une insuffisance de sécrétion plus ou moins importante (selon le grade de l'anémie). Le rapport EPO observée/EPO attendue inférieur à 0.8 ou une valeur d'EPO mesurée inférieure à 50 mU/mL démontre une diminution du taux d'EPO endogène. L'anémie peut possiblement être corrigée par le traitement par ASE. Il convient donc d'identifier les patients avec un déficit en EPO.

Est également noté, l'augmentation du nombre de réticulocytes comme facteur de réponse précoce au traitement par EPO, à raison d'une augmentation de $40\ 000$ réticulocytes à 4 semaines.

L'augmentation rapide du taux d'hémoglobine confirme la réponse au traitement par EPO. Par exemple l'augmentation d' 1g/dl à la semaine 4 du traitement permet de prédire un taux de réponse à terme de 75% .

Les autres facteurs prédictifs de réponse sont l'augmentation du taux de la protéine réceptrice de la transferrine, le score du *performans status* (échelle d'autonomie), le contrôle de la pathologie cancéreuse et la dose d'EPO administrée (56).

Le dosage d'érythropoïétine endogène est donc un moyen intéressant pour orienter la prescription d'EPO au patient anémique atteint de cancer lorsque ce dernier présente un taux supérieur à 100 mU/mL. Ainsi, l'identification des patients susceptibles d'avoir une réponse plus importante au traitement par EPO permet une optimisation de la pratique médicale.

IV.2.2.1.5 Tolérance – bénéfices/risques

Nous l'avons vu dans chacun des paragraphes relatifs aux érythropoïétines exogènes (érythropoïétines recombinantes humaines, darbépoétine alpha et les biosimilaires), les agents stimulants l'érythropoïèse corrigent l'anémie chimio-induite en rétablissant le taux d'hémoglobine à un niveau suffisant pour améliorer les symptômes expérimentés par le patient et lui apportant ainsi une meilleure qualité de vie. Les échelles d'évaluation des paramètres de qualité de vie (fonctions cognitives, activités physiques et sociales, impact de la fatigue, etc.) permettent une mesure des changements dans la vie quotidienne du patient traité par érythropoïétine de synthèse.

De plus, de nombreuses études ont identifié une diminution des besoins transfusionnels lorsqu'un tel traitement est mis en place, évitant ainsi, les complications et risques associés à cette solution thérapeutique. La méta analyse de Spivak confirme les résultats de la précédente (Cochrane) : les patients recevant un agent stimulant l'érythropoïèse pour traiter leur anémie chimio-induite, sont moins sujets à être transfusés – le ratio est d'environ de 2 : 1. Dans cette méta-analyse Cochrane, la seconde observation correspond à une meilleure survie des patients traités par rapport à ceux qui ne le sont pas (intervalle de confiance de 95%) (122).

IV.2.2.1.6 Effets secondaires du traitement par ASE

IV.2.2.1.6.1 L'érythropoïétine et l'évolution du cancer

De nombreux essais cliniques ont été conduits en considérant la possibilité que les ASE fournissent une amélioration pour la survie des patients anémiques. La plupart de ces études ont commencé le traitement avec des ASE chez les patients avec un taux normal d'hématocrite. Ces approches se sont révélées désavantageuses et en 2007, l'autorité américaine de sécurité du médicament (FDA) communique sur les EPOs recombinantes avec une mise en garde sur des événements cardiovasculaires et thromboemboliques, des taux de mortalité augmentés et une progression tumorale.

En particulier, quatre études illustrent ces événements notifiés par la FDA. L'étude ENHANCE montre un taux de mortalité plus élevé chez les patients traités par EPOs recombinantes que chez les patients du groupe contrôle pour le cancer de la tête et du cou. La même observation est faite pour l'étude BEST, conduite sur des patients atteints de cancer du sein et traités par radio ou chimiothérapies et EPO, ainsi que chez les patients anémiques atteints de cancer sans chimiothérapies dans l'étude EPO-CAN-20 pour le cancer du poumon non à petites cellules et dans l'étude Amgen 103 (122).

Trois éléments peuvent expliquer pourquoi les EPOs ont potentiellement ces effets secondaires : la progression tumorale est le résultat de la stimulation des récepteurs à l'EPO des cellules tumorales, le risque plus élevé d'événements thromboemboliques et la durée de survie raccourcie s'expliquent par l'administration de l'EPO elle-même. Néanmoins, ces explications sont controversées.

Dans certaines études rétrospectives, les conclusions démontrent que l'EPO recombinante au contraire prolonge la survie pour des patients avec un syndrome

myélodysplasique et n'accélère pas la transformation leucémique (123). De plus, les récepteurs à l'EPO sont plus nombreux sur les cellules érythroïdes que sur les cellules non érythroïdes ou tumorales, et l'affinité récepteur-ligand sur les cellules autres que les cellules érythroïdes est si faible que la compétition pour l'EPO est presque inexistante pour les concentrations plasmatiques durant la chimiothérapie. Le postulat de progression tumorale n'est donc pas encore vérifié.

Concernant le risque accru d'événements thromboemboliques, l'explication peut venir de l'effet de l'EPO sur la masse des globules rouges et sur le volume plasmatique dans un contexte d'hypercoagulation caractéristique du cancer. L'effet sur la masse des globules rouges, son expansion, peut être à l'origine d'une hypertension systémique, pulmonaire, d'une diminution du flux sanguin au niveau des reins et du cerveau, d'une augmentation des interactions entre les plaquettes, les leucocytes et les cellules endothéliales, etc.

Lorsqu'il y a expansion de la masse des globules rouges, le volume plasmatique se réduit. L'organisme tend à maintenir un volume sanguin constant. C'est pourquoi l'administration concomitante d'EPO et de transfusions augmente le risque de développer une thrombose veineuse (96).

En situation physiologique d'hypoxie – altitude de 4,350 mètres, l'EPO plasmatique augmente rapidement : le pic d'augmentation est atteint au tour du troisième jour. Malgré la persistance de la situation d'hypoxie, le taux d'EPO va se réguler à la baisse (entre le 5ème et 7ème jour d'exposition). L'administration d'EPO recombinante se fait désormais une seule fois par semaine (versus trois fois par semaine au départ), la situation d'hypoxie est alors totalement reproduite. Le taux d'EPO augmente rapidement pour atteindre un pic et il est ensuite régulé à un taux plus faible. Le volume plasmatique réduit résultant de l'hypoxie est probablement en partie responsable de l'augmentation plasmatique de l'EPO. Avec une administration d'EPO une fois par semaine, le taux d'EPO dépasse les capacités de liaisons aux récepteurs à l'EPO, ce qui entraîne la production de cytokines et la contraction du volume plasmatique. A contrario, l'administration d'EPO trois fois par semaine, permet de ne pas dépasser les capacités de liaison EPO-récepteur et évite les deux conséquences citées. Il apparaît alors que le schéma d'administration d'EPO recombinante à raison de trois fois par semaine avec des doses plus faibles semble

plus sûr – ce constat est supporté par la méta analyse de Bohlius conduite sur presque 14,000 patients anémiques traités par ASE (122).

La « non-réponse » au traitement par EPO est associée à une diminution de la durée de survie en comparaison avec les patients anémiques ayant une réponse au traitement. La réponse au traitement par EPO est définie par un gain minimum de 2 g/dl d'hémoglobine durant les 12 semaines de traitement(124).

IV.2.2.1.6.2 Événements thromboemboliques

Récemment, des évènements ont alerté les professionnels de santé sur le risque de thromboembolisme chez les patients traités par ASE. Ces évènements ont été regroupés dans une méta analyse conduite par Tonnelli et Bennett (125,126). L'étude BRAVE d'Aapro est conduite sur des patients atteints de cancer du sein traités par chimiothérapie et par époétine bêta ou recevant d'autres soins de support. Les patients traités avec des ASEs reportaient le plus d'évènements thromboemboliques que le groupe contrôle : 13% versus 6% pour les non-traités par ASE.

Glaspy trouve également un risque thromboembolique plus élevé dans six études cliniques utilisant la darbépoétine alpha et particulièrement chez les patients avec un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl ou ceux ayant une augmentation du taux de plus de 1 g/dl dans les 14 jours.

Une corrélation a été trouvée entre le risque thromboembolique et taux d'hémoglobine cible du traitement par érythropoïétine. Quand la cible est de 13 g/dl, le risque relatif pour une thrombo-embolie veineuse est de 0.7. Il augmente jusqu'à 1.7 pour un taux cible compris entre 13 et 14 g/dl. Dans des études visant des taux supérieurs à 15 g/dl, le risque atteint 1.92. Toutefois, ces études sont potentiellement biaisées du fait d'une utilisation hors AMM des molécules d'EPO de synthèse. Par exemple, dans l'étude BEST de Bennet de 2008 les patients atteints de cancer qui ont reçu un traitement par ASE ont un risque accru de thrombo-embolie veineuse (334 évènements reportés parmi les 4,610 patients traités par agents stimulants l'érythropoïèse versus 173 évènements parmi les 3,562 patients du groupe contrôle) (125).

IV.2.2.1.6.3 Aplasie de la lignée érythrocytaire

L'aplasie pure des globules rouges (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) est une complication rare de l'anémie sévère, elle est caractérisée par un taux très bas de

réticulocytes : 10 000/ μ L (pourcentage réticulocytaire <1%) et par l'absence virtuelle des précurseurs érythroïdes dans la moelle osseuse. Toutes les autres lignées cellulaires sont présentes et elles apparaissent quantitativement et morphologiquement normales. Les PRCA décrites chez les patients recevant un traitement d'érythropoïétine, consiste en l'induction d'anticorps neutralisants qui ciblent particulièrement l'EPO.

Pendant les premières années d'utilisation de l'érythropoïétine recombinante, trois cas d'aplasies pures de la lignée érythrocytaire ont été reportés. Dans les années 2000, le nombre de cas signalés augmente – lorsque le produit est utilisé en sous-cutané et dans l'indication pour les patients insuffisants rénaux. La majorité des cas comporte l'Eprex® qui est alors le plus utilisé avant l'arrivée de l'époétine bêta (Néorecormon® obtient son autorisation de mise sur le marché en 1997).

Toutefois, aucun cas n'est rapporté chez des patients atteints de cancer et avec une utilisation par voie intraveineuse. Par ailleurs, cette augmentation de cas d'aplasie coïncide avec la législation européenne exigeant le retrait du sérum d'albumine humaine dans la formulation de l'époétine alpha (Eprex®). La nouvelle formule apparemment moins stable, entraîne la formation de microaggrégats et augmenterait la probabilité de formation d'anticorps neutralisants anti érythropoïétine. Le traitement pour cette anomalie passe par une thérapie immunosuppressive avec des glucocorticoïdes (prednisone), traitement fonctionnant dans environ 70% des cas (127). L'incidence de l'aplasie pure des globules rouges a diminué d'environ 90% en France après les mises en garde des autorités compétentes et les mesures correctrices pour la formulation du médicament : les joints des seringues pré-remplies sont recouverts d'un matériau protecteur (128).

IV.2.2.1.7 Supplémentation en fer

Un déficit fonctionnel en fer est souvent constaté chez les patients traités par EPO. Le fer étant l'un des éléments de l'hémoglobine, il est compréhensible qu'une carence en fer puisse constituer un facteur limitant de l'érythropoïèse. Une surveillance de la sidérémie est donc recommandée chez le patient anémié et traité par EPO.

Il a été montré qu'une baisse de plus de 20% de la saturation de la sidérophiline est à l'origine d'une perte d'efficacité de l'EPO (avec des valeurs de ferritinémie élevées ou normales). Au cours d'un syndrome inflammatoire, la supplémentation en fer est donc recommandé (le fer est stocké et non mobilisable), en association avec un traitement par EPO lorsque la sidérophiline diminue (129).

L'efficacité de la forme d'administration du fer a fait l'objet d'études scientifiques. La supplémentation par voie intraveineuse ou par voie orale ont été comparées. Les résultats dénotent un gain en hémoglobine plus élevé pour le groupe de patient avec une supplémentation par voie intraveineuse que pour les groupes avec une supplémentation par voie orale ou sans supplémentation. L'absorption du fer per os est variable et incomplète et aucune différence n'a été montrée entre les patients recevant du fer par voie orale ou ne recevant pas de fer (56,127,130).

Le référentiel inter régional en Soins Oncologiques de Support de l'AFSOS présentant des recommandations pour l'anémie et le cancer, préconise le fer injectable (hydroxyde ferrique) en association avec les ASE même en l'absence de carence martiale objectivée. Les posologies préconisées sont de 100 mg/semaine jusqu'à la 6^{ème} semaine ou 100 mg toutes les deux semaines à partir de la 8^{ème} semaine. Lorsque la ferritinémie dépasse 1000 µg/L, le traitement par fer doit être suspendu jusqu'à obtention d'une valeur inférieure à 500 µg/L.

IV.2.2.1.8 Les ASE indiqués en prophylaxie de l'anémie chimio-induite

L'utilisation des agents stimulants l'érythropoïèse en prophylaxie pour les patients à risque d'anémie chimio-induite est en cours d'étude. Le risque de développer une anémie chimio induite est défini par le niveau initial d'hémoglobine (avant l'initiation de la chimiothérapie), l'état général du patient et le taux de lymphocytes. A ce jour, aucune recommandation n'est publiée pour cette indication particulière (131). En effet, la littérature sur cette utilisation de l'EPO recombinante en prophylaxie de l'anémie est

encore peu fournie. Les études traitant du sujet incluent des patients atteints de cancers du poumon et du sein. Les conclusions confirment une efficacité sur le taux d'hémoglobine et les besoins transfusionnels. Bien évidemment, le taux d'hémoglobine à l'inclusion étant plus élevé, les besoins en transfusions sont inférieurs dans les bras de l'étude sans traitement par érythropoïétine recombinante et par conséquent la variation absolue du gain érythrocytaire ou du taux de patients non transfusés est moindre.

Aucune publication ne fait état de l'impact sur la qualité de vie, sur l'efficacité thérapeutique ou encore sur la survie. L'arrêt de l'étude de Leylandjones et coll. oriente même vers des conclusions négatives à savoir l'absence d'amélioration suite à l'administration d'EPO et de potentiels effets délétères (progression tumorale, accidents thrombo-emboliques).

L'époétine bêta est la seule molécule utilisée dans la prévention de l'anémie des adultes atteints de tumeurs solides et traités par chimiothérapie à base de platine susceptible d'entraîner une anémie (pour un protocole incluant du cisplatine à 75 mg/m² par cycle et du carboplatine à 350 mg/m² par cycle) (132).

IV.2.2.1.9 Eporatio

L'Eporatio n'est pas un biosimilaire mais une époétine thêta, enregistrée auprès de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) comme un princeps (étude Phase II). Ce produit est commercialisé par le laboratoire Teva.

L'efficacité de l'époétine thêta a été principalement évaluée dans des études versus placebo chez le patient souffrant de cancer. Aucun effet négatif sur la survie n'a été rapporté dans les études randomisées réalisées chez 586 patients traités pour leur anémie. Les données relatives à la mortalité sont plus favorables dans le groupe de patients traités par l'époétine thêta en comparaison avec le groupe placebo.

La posologie recommandée pour l'administration d'une dose par semaine est de 20 000 UI (sans prise en compte du poids corporel). Selon l'évolution du taux d'hémoglobine après quatre semaines de traitement : augmentation d'au moins 1 g/dl, pas d'augmentation d'au moins 1 g/dl ; la dose sera respectivement maintenue et éventuellement doublée à 40 000 UI par semaine. Après 4 semaines supplémentaires de traitement, si l'augmentation du taux d'hémoglobine est toujours insuffisante, la dose de

60 000 UI par semaine peut être envisagée. Elle correspond à la dose maximale à ne pas dépasser (133).

IV.2.3 Alternatives aux transfusions et aux agents stimulants l'érythropoïèse

L'expression du gène de l'EPO est sous contrôle de facteurs inhibiteurs de transcription (GATA-2, NF-κB) et de facteurs stimulants la transcription (HIF-2, HNF 4). Le déficit en EPO est un facteur contributeur de l'apparition d'anémie chez les patients atteints de cancer. Des petits composés actifs capables de stimuler la production endogène d'EPO sont en cours d'étude préclinique et clinique. Il s'agit de stabilisateurs de HIF qui se lient au facteur amplificateur de l'EPO et aux inhibiteurs GATA ce qui prévient la suppression de l'expression du promoteur de l'EPO par les facteurs GATA. Ces médicaments stabilisateurs de HIF (*hypoxia inducible factors*) ont également un effet oncogène, ce qui oriente leur utilisation en seconde ligne malgré leurs avantages en termes d'activité et de coût.

Les thérapies géniques de l'EPO sont étudiées au niveau animal et dans des essais incluant des patients avec des maladies rénales chroniques. Le principal problème rencontré est l'immunogénicité des cellules transfectées ex vivo et de la protéine recombinante produite après le transfert d'ADN complémentaire (ADNc) ex vivo ou in vivo de l'EPO (134).

IV.2.4 La pratique médicale

Les tendances des pratiques médicales varient selon les indications des médicaments et les régions géographiques dans lesquelles ils sont utilisés. La fréquence des dosages est associée aux visites médicales avec le professionnel de santé et avec la durée d'action de l'agent stimulant l'érythropoïèse.

En onco-hématologie, les dosages sanguins sont réalisés deux à trois fois par semaine du fait de la demi-vie courte de l'érythropoïétine recombinante. La fréquence de dosage des différents ASE est liée à des facteurs variés comme les habitudes de pratiques cliniques et la durée d'action de l'ASE utilisé. L'espacement des intervalles de dosage est souvent possible, mais il faut considérer certains éléments cliniques et pharmaco-

économiques pour pouvoir se permettre cet espacement de dosage. Le maintien du taux d'hémoglobine dans une fourchette cible de 11 à 12 g/dl reste une priorité clinique. De même que la surveillance des besoins d'adaptations de doses (par exemple le besoin d'augmenter la dose plus qu'une simple multiplication des intervalles de temps) de façon à étendre la fréquence de dosage (135).

Les recommandations françaises pour la pratique clinique dans cette indication d'anémie en cancérologie s'inscrivent dans le programme « Standards, Options et Recommandations » (SOR), programme qui est initié par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) en 1993. Il est réalisé avec le concours du secteur public, du secteur privé, des fédérations professionnelles, de sociétés savantes et avec l'Institut National du Cancer. Ce SOR inclut la définition de recommandations pour la pratique clinique, leur actualisation et leur diffusion vers les professionnels de santé concernés ainsi que l'évaluation de leur impact.

La réalisation des SOR pour l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie a pour objectif d'améliorer la qualité des soins délivrés aux patients atteints de cancer. Les recommandations synthétisées ci-dessous sont issues du SOR publié initialement en 1997 et mis à jour en 2007.

IV.2.4.1 Indication de l'ASE dans le traitement curatif de l'anémie chez l'adulte en cancérologie

Le patient traité par chimiothérapie avec une hémoglobinémie comprise entre 80 et 100 g/L, ayant besoin d'une correction rapide de l'anémie, aura une transfusion sanguine. Dans une situation moins urgente, le traitement par ASE est recommandé selon les facteurs de risque thromboemboliques. S'il y a mise en place de traitement par ASE, la limite supérieure du taux d'hémoglobine à ne pas dépasser est de 120 g/L.

Pour le cas d'un taux d'hémoglobine compris entre 100 et 120 g/L, le traitement par ASE peut être instauré directement.

IV.2.4.2 Indication de l'ASE dans la prévention de l'anémie chez l'adulte en cancérologie (Hb > 120 G/L)

Il n'y a pas d'informations disponibles sur la mise en place d'un traitement par ASE pour la prévention de l'anémie en cancérologie. Il est recommandé de ne pas prescrire d'ASE

pour un taux d'hémoglobine > 120 g/L ou d'interrompre ce dernier si le taux dépasse cette valeur.

IV.2.4.3 Indication de l'ASE en oncologie pédiatrique

Cette indication n'est envisagée qu'au cas par cas et est relative à la possibilité ou non de transfuser le patient. Les ASE ne font pas partie d'une pratique de prescription systématique dans le cadre de l'oncologie pédiatrique.

IV.2.4.4 Indication du fer en association avec l'ASE

Le statut en Fer du patient est évalué avant la mise en place éventuelle d'une supplémentation par voie intraveineuse. Dans le cas d'un patient traité par chimiothérapie et sans carence martiale, une supplémentation par Fer intraveineux peut être réalisée, tout en surveillant l'apparition d'une surcharge martiale.

La prise en charge de l'anémie chimio induite dépend du grade de sévérité et des symptômes associés. La transfusion sanguine reste une possibilité intéressante pour les patients nécessitant une correction immédiate de l'anémie. Pour les patients n'ayant pas cette urgence, les traitements possibles sont les transfusions sanguines et les agents stimulants l'érythropoïèse.

CONCLUSION

L'anémie, très fréquente dans un contexte de pathologie cancéreuse, est nocive pour le patient et pour sa qualité de vie. Elle doit être traitée pour éviter un effet négatif sur les thérapies cancéreuses et leurs résultats, notamment lors de traitement par radiochimiothérapie concomitante. La prise en charge de l'anémie s'est améliorée durant les dix dernières années. Environ 17% des patients cancéreux et anémiés ne reçoivent pas de traitement pour l'anémie dans l'étude FACT de 2007.

Les publications scientifiques sur l'anémie chez les patients atteints de cancer démontrent un intérêt certain à traiter l'anémie et les bénéfices en termes d'augmentation du taux d'hémoglobine, de diminution des besoins transfusionnels et d'amélioration de la qualité de vie du patient. Ces analyses apparaissent être valides pour n'importe quels types de tumeurs, qu'elles soient solides ou hématologiques et quel que soit le type de chimiothérapie envisagée (présence de sels de platine ou non). Le clinicien peut s'orienter vers deux options thérapeutiques principales pour corriger l'anémie : l'administration de l'érythropoïétine recombinante ou procéder à une transfusion sanguine. Son choix repose entre autres sur le degré de sévérité de l'anémie, sa durée, l'état général du patient et le stade de la pathologie néoplasique. Ces options de traitement comportent chacune des avantages et des inconvénients qui orientent également la décision du praticien.

Traitement historique de l'anémie, la transfusion est une solution indispensable lorsque le besoin de correction du taux d'hémoglobine est urgent et lorsque le traitement par érythropoïétine n'entraîne pas de réponse thérapeutique. L'atout principal de la transfusion est d'avoir un effet immédiat. En revanche, ses inconvénients peuvent être nombreux : on note notamment le risque transfusionnel, le coût de l'hospitalisation, les coûts associés en cas de complications, la déplétion immunitaire, l'impact sur le psychique du patient, etc. Les mesures de précautions et la politique transfusionnelle permettent d'éviter et de prévenir les risques associés à ce type de traitement, mais restent partielles et contraignent le clinicien à une utilisation modérée de la transfusion.

L'alternative de la transfusion sanguine est l'érythropoïétine recombinante humaine. Elle permet une correction complète de l'anémie et parfois même sa

prévention. Ce traitement présente l'avantage d'être ambulatoire et avec peu de complications. Le coût de ce type de produit peut néanmoins limiter sa prescription. Il en va de même pour son délai d'action parfois jugé trop long au vu de l'état général du patient. Toutefois, un patient répondeur à l'EPO est susceptible de terminer un traitement anticancéreux lourd en conservant une bonne forme. Des questions sont toujours en train d'être étudiées pour optimiser cette option thérapeutique : à savoir le schéma du traitement, les bénéfices apportés vis à vis de l'efficacité thérapeutique du traitement anticancéreux et l'impact médico-économique.

Les conditions d'administration des EPO décrites dans les AMM proposent désormais une alternative aux trois injections sous-cutanées par semaine, à savoir la possibilité d'injecter une seule fois par semaine, à l'exception de la darbépoétine alpha qui peut être elle injectée une fois par semaine voire une fois toutes les trois semaines. Ces nouvelles modalités d'administration donnent un nouveau confort d'organisation pour le clinicien et le patient.

Une meilleure connaissance des facteurs prédictifs de réponse à l'EPO permettrait une optimisation de la pratique : il n'y aurait pas d'instauration de traitement ou doublement des doses chez le patient non répondeur. Pour augmenter la sensibilité et la spécificité, les facteurs prédictifs et précoces sont combinés entre eux. L'association la plus spécifique et la plus simple pour la non réponse est : l'absence d'augmentation du taux d'hémoglobine à deux semaines et un taux d'érythropoïétine pré-thérapeutique supérieur à 100 mU/ml. Aucune recommandation ou consensus n'existent sur le dosage de l'érythropoïétine endogène avant la mise en place d'un traitement ni sur l'utilisation de facteurs prédictifs. La conduite d'études prospectives permettra de poursuivre la recherche sur ces facteurs prédictifs et précoces et de valider leurs intérêts.

En plus de leur indication dans le traitement de l'anémie chez le patient adulte atteint de cancer, les érythropoïétines recombinantes semblent intéressantes dans la prévention. La littérature est peu développée sur le sujet mais son efficacité en termes hématologiques est avérée (taux d'hémoglobine et transfusions). Cependant, le taux d'hémoglobine pré traitement étant plus élevé, les besoins transfusionnels sont logiquement inférieurs dans les bras sans EPO. La différence absolue de l'augmentation

en concentrés érythrocytaires ou le taux de patients non transfusés est donc moindre. L'impact sur la qualité de vie, la survie ou l'efficacité thérapeutique n'a pas été étudié.

En oncologie pédiatrique, l'utilisation de l'EPO apparaît bénéfique pour réduire l'incidence des transfusions chez l'enfant. Dans la pratique, lorsque l'EPO ne possède pas l'indication en oncologie pédiatrique, les recommandations sont de limiter son utilisation dans le cadre d'essais cliniques. Toutefois en situation de contreindication absolue de transfusion sanguine, l'administration d'EPO peut être envisagée au cas par cas.

Malgré l'avantage certain de l'EPO sur la qualité de vie du patient, cette stratégie thérapeutique tend à être challengée par les économistes de la santé – mettant en question le bien-fondé de son utilisation. Autrefois uniquement disponibles à l'hôpital, les EPO sont sorties de la réserve hospitalière en 2005. Les spécialités proposées sur le marché français proposent des dosages multiples et ces derniers sont parfois au-dessus des dosages recommandés (30 000 UI ou 150 µg par semaine). Lorsque les prix sont fixés en fonction du dosage, on comprend qu'il va y avoir une dépense supplémentaire par unité injectée. Pour 12 semaines de traitement, le prix varie entre 2 427.96 et 3 994.08 € (136). En plus du coût du médicament s'ajoute l'acte réalisé par une infirmière et le coût de la surveillance biologique.

Pour les traitements par transfusion, en plus du coût d'acquisition des unités de concentrés érythrocytaires auprès de l'établissement français du sang (120.01 €/unité, prix au 1^{er} janvier 2018), le coût des tests spécifiques et celui du personnel soignant s'ajoutent. Le patient traité par transfusion sanguine expose aux coûts liés aux effets indésirables éventuels, aux frais d'administration des unités sanguines, d'hospitalisation, de transport et à la perte de production du patient qui est immobilisé à l'hôpital. Des analyses plus approfondies sont nécessaires dans ce domaine pour évaluer l'ensemble des coûts. Notons cependant, que le traitement du patient anémié permet une amélioration de son état général, il supporte mieux le traitement anticancéreux, il y a donc par ailleurs une limitation voire une réduction de frais médicaux pour d'autres soins annexes.

Au-delà de l'analyse économique de ces deux options thérapeutiques, leur emploi pour traiter le patient anémié et atteint de cancer peut être complémentaire : la prévention et

le maintien d'un taux d'hémoglobine suffisant grâce aux érythropoïétines et une correction rapide d'une anémie sévère ou la prise de relai en cas d'échec par traitement par ASE avec la transfusion sanguine.

Depuis plusieurs années, la recherche dans le domaine de l'onco-hématologie s'oriente vers de nouvelles thérapies de précision, elles sont ciblées et personnalisées à la tumeur qui s'est développée chez le patient. La précision de ces traitements limite les dommages causés aux cellules des tissus sains. Toutefois, ces thérapies ne sont pas exemptes de toxicités. Des prises en charge adaptées doivent être développées pour répondre à ces effets indésirables et soulager le patient. Ces pratiques s'inscrivent également dans les soins de support et sont spécifiques aux traitements d'immunothérapie spécifique et aux thérapies ciblées. Le concept de soin de support est une pierre angulaire dans le domaine de l'onco-hématologie tant au niveau de la qualité de vie du patient qu'au niveau des problématiques médico-économiques. La réorganisation des soins et les pressions croissantes sur les ressources de santé vont avoir un impact majeur sur l'évolution du soin de support dans les années à venir. Le soin de support pertinent et organisé avec une participation pluridisciplinaire a un rôle clé à jouer dans ces questions d'optimisation de prise en charge et de gestion des ressources.

TABLE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ARN	Acide RiboNucléique
ATP	Adénosine Tri Phosphate
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS	Agence Régionale de Santé
ASE	Agents Stimulant l'Erythropoïèse
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AFSOS	Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support
BFU-E	Burst Forming Unit Erythroid
CTZ	Chemoreceptor Trigger Zone
CS	Coefficient de saturation
CFU-E	Colony Forming Unit Erythroid
CNO	Compléments Nutritionnels Oraux
CCMH	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CLAS	Contentment with Life Assessment Scale
DCI	Dénomination Commune Internationale
EN	Échelle Numérique
EVS	Échelle Verbale Simple
EVA	Échelle Visuelle Analogique
EPO	Erythropoïétine
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
F-ACT	French Anemia Cancer Treatment
GR	Globule Rouge
GRASPHO	Groupe de Réflexion sur l'Accompagnement et les Soins Palliatifs en Hématologie et Oncologie
HAS	Haute Autorité de Santé
Ht	Hématocrite
Hb	Hémoglobine

HIF	Hypoxia Inductible Factor
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineux
JAK	Janus Kinase
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LAS	Linear Analog Scale
LH	Lymphome de Hodgkin
LNH	Lymphome Non Hodgkinien
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MM	Myélome Multiple
NCI	National Cancer Institute
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PRCA	Pure Red Cell Aplasia
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
IGRT	Radiothérapie Guidée par l'Image
EPO-R	Récepteur à l'EPO
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
SOS	Soins Oncologiques de Support
SOR	Standards, Options et Recommandations
TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
ECAS	The European Cancer Anemia Survey
EORTC	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer
TEP	Tomographie par Emission de Positrons
VGM	Volume Globulaire Moyen

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Continuité et globalité des soins en curatif (d'après l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support, AFSOS) (2)	6
Figure 2 : Continuité et globalité des soins en palliatif (d'après l'AFSOS) (2)	6
Figure 3 : Cycle cellulaire et régulation moléculaire d'après (19)	14
Figure 4 : Cibles des agents anticancéreux pendant le cycle cellulaire d'après (21)	16
Figure 5 : Échelle soulagement de la douleur (d'après l'OMS)	26
Figure 6 : Schéma de l'hématopoïèse d'après Rang et Dale (53)	39
Figure 7 : L'érythropoïèse et facteurs de croissance (54)	41
Figure 8 : Structure primaire de l'EPO endogène (59)	43
Figure 9 : Schéma du récepteur de l'érythropoïétine d'après (62)	45
Figure 10 : Synergie entre Epo et SCF pour la survie cellulaire d'après (64).	47
Figure 11 : Mécanismes d'activation des caspases (64)	48
Figure 12 : Arbre décisionnel de classification des anémies d'après Szymanowicz (65)	53
Figure 13 : Démarche diagnostique pour l'anémie microcytaire	55
Figure 14 : Démarche diagnostique pour l'anémie macrocytaire	56
Figure 15 : Incidence de l'anémie chez les patients atteints de cancer du sein d'après l'étude de H.Xu (69)	67
Figure 16 : Incidence de l'anémie modérée à sévère chez les patients traités par chimiothérapie d'après (89)	68
Figure 17 : Fraction tissulaire hypoxique ($pO_2 < 1$ mmHg) en fonction du	79
Figure 18 : Recommandations de prise en charge de l'anémie chimio-induite selon l'AFSOS et l'EORTC (112)	86

TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Molécules à risque émétique d'après l'Observatoire des Médicaments Dispositifs Médicaux Innovations Thérapeutiques du Centre (36)</i>	28
<i>Tableau 2 : Seuil d'hémoglobine en fonction du grade de l'anémie d'après le NCI</i>	37
<i>Tableau 3 : Incidence de l'anémie chez des patients atteints de cancer du sein et recevant une chimiothérapie (69)</i>	60
<i>Tableau 4 : Incidence de l'anémie chez des patients atteints de cancer colo- rectal et recevant une chimiothérapie (69)</i>	61
<i>Tableau 5 : Incidence de l'anémie chez des patients atteints de cancer pulmonaire et recevant une chimiothérapie</i>	62
<i>Tableau 6 : Incidence de l'anémie chez des patients atteints de cancer de l'ovaire et recevant une chimiothérapie</i>	62
<i>Tableau 7 : Exemple d'incidence de l'anémie dans les différents protocoles utilisés dans les lymphomes non hodgkiniens (71)</i>	63
<i>Tableau 8 : Recommandations des organisations de santé internationales sur le taux d'hémoglobine seuil pour instaurer une transfusion sanguine</i>	82

TABLE DES ANNEXES

<i>Annexe 1 : Echelle de qualité de vie des patients atteints de cancer : FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia)</i>	<i>116</i>
<i>Annexe 2 : Echelle d'évaluation QLQ-C30 de l'Organisation Européenne pour la recherche et le traitement du cancer</i>	<i>119</i>

ANNEXES

Annexe 1 : Échelle de qualité de vie des patients atteints de cancer : FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia)

FACT-An (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

<u>PHYSICAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4

<u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GS1	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

FACT-An (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>EMOTIONAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GE1	I feel sad	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness.....	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness.....	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4

<u>FUNCTIONAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling.....	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life.....	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness.....	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now.....	0	1	2	3	4

FACT-An (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>ADDITIONAL CONCERNS</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
HI7	I feel fatigued	0	1	2	3	4
HI12	I feel weak all over	0	1	2	3	4
An1	I feel listless ("washed out")	0	1	2	3	4
An2	I feel tired	0	1	2	3	4
An3	I have trouble <u>starting</u> things because I am tired.....	0	1	2	3	4
An4	I have trouble <u>finishing</u> things because I am tired	0	1	2	3	4
An5	I have energy	0	1	2	3	4
An6	I have trouble walking.....	0	1	2	3	4
An7	I am able to do my usual activities.....	0	1	2	3	4
An8	I need to sleep during the day	0	1	2	3	4
An9	I feel lightheaded (dizzy)	0	1	2	3	4
An10	I get headaches	0	1	2	3	4
B1	I have been short of breath.....	0	1	2	3	4
An11	I have pain in my chest.....	0	1	2	3	4
An12	I am too tired to eat	0	1	2	3	4
BI4	I am interested in sex.....	0	1	2	3	4
An13	I am motivated to do my usual activities	0	1	2	3	4
An14	I need help doing my usual activities.....	0	1	2	3	4
An15	I am frustrated by being too tired to do the things I want to do.....	0	1	2	3	4
An16	I have to limit my social activity because I am tired.....	0	1	2	3	4

Annexe 2 : Echelle d'évaluation QLQ-C30 de l'Organisation Européenne pour la recherche et le traitement du cancer

FRENCH (EUROPE)



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser :

Vos initiales :

--	--	--	--	--

Date de naissance (jour/mois/année) :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année) :

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1	2	3	4
4. Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés à dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Étiez-vous fatigué(e) ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvaise

Excellente

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut de veille sanitaire [Internet]. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire [mis à jour le 02/02/2016 ; consulté le 05/01/2018]. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-diagnostiquees-entre-1989-et-2010-suivies-jusqu-en-2013>.
2. AFSOS. Référentiels inter-régionaux en Soins Oncologiques de Support - Nutrition chez l'adulte atteint de cancer. AFSOS; 2013.
3. About MASCC [Internet]. [cited 2015 Nov 9]. Available from: <http://www.mascc.org/about-mascc>
4. Définition - Soins de support | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2015 Nov 9]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support/Definition>
5. Organisation - soins oncologiques de support | prise en charge de la douleur, psycho oncologie, soins de support, cancérologie, soins palliatifs, rééducation fonctionnelle - Afsos [Internet]. [cited 2015 Nov 9]. Available from: <http://www.afsos.org/-Organisation-.html>
6. Les dates clés - Qui sommes nous ? | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Feb 14]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Qui-sommes-nous/Dates-cles>
7. Plan Cancer 2014-2019. Ministère de la Santé; 2014 Apr.
8. Rittenberg CN, Johnson JL, Kuncio GM. An oral history of MASCC, its origin and development from MASCC's beginnings to 2009. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2010 Jun;18(6):775-84.
9. Historique du cancer - L'Antiquité - Société de recherche sur le cancer [Internet]. [cited 2016 Feb 5]. Available from: <http://www.societederecherchesurlecancer.ca/page.aspx?pid=1965>
10. OMS | Cancer [Internet]. [cited 2016 Feb 5]. Available from: <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>
11. Mécanisme de cancérisation - Qu'est-ce qu'un cancer ? | Institut National Du

Cancer [Internet]. [cited 2016 Feb 7]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation#toc-les-tapes>

12. Timeline: Radiation Therapy | CancerProgress.Net [Internet]. [cited 2016 Feb 13]. Available from: <http://cancerprogress.net/timeline/radiation-therapy>

13. Camilleri JP. Pionniers de la radiothérapie [Internet]. EDP Sciences; 2012. (Sciences et Histoire). Available from: https://books.google.fr/books?id=JsvU4pz_6UsC

14. History - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2016 Feb 14]. Available from: <http://www.cancer.gov/about-nci/overview/history>

15. Neidle S. Cancer Drug Design and Discovery [Internet]. Elsevier Science; 2011. Available from: <https://books.google.fr/books?id=oWkWE7KNKboC>

16. Sudhakar A. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. J Cancer Sci Ther. 2009 Dec 1;1(2):1-4.

17. La chirurgie | Arcs - Association de recherche contre le cancer de Saint-Cloud [Internet]. [cited 2016 Feb 14]. Available from: <http://www.arcs.asso.fr/le-cancer-en-pratique/les-grandes-therapeutiques/la-chirurgie.htm>

18. Cooper GM. The Cell. 2nd ed. Sinauer Associates; 2000.

19. Lagarrigue S, Blanchet É, Annicotte J-S, Fajas L. Le double jeu des régulateurs du cycle cellulaire - Contrôle de la prolifération et du métabolisme. médecine/sciences. 2011 May 1;27(5):508-13.

20. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Traitements - Traitements systémiques - Chimiothérapie - Les médicaments - Les antimétabolites - Les antifolates [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-antimetabolites/les-antifolates.html>

21. Principles of Chemotherapy | Williams Gynecology, 3e | McGraw-Hill Medical [Internet]. [cited 2018 Aug 15]. Available from: <https://mhmedical.com/content.aspx?bookid=1758§ionid=118171839&jumpsectionID=118171860>

22. L'hormonothérapie | Ligue contre le Cancer [Internet]. [cited 2016 Feb 16]. Available from: https://www.ligue-cancer.net/article/7496_l-hormonotherapie

23. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Traitements du cancer - Traitements

- systémiques – Hormonothérapie - Les principes généraux [Internet]. [cited 2018 Jan 8]. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/les-hormones.html>
24. Cartron G, Béné MC, Congy-Jolivet N. Understanding and modulation of therapeutic monoclonal antibodies mechanisms of action.
 25. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
 26. Merlin J-L. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. *Lett Pharmacol*. 2008;22(2):51–62.
 27. Gerber DE. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *Am Fam Physician*. 2008 Feb 1;77(3):311–9.
 28. Rosman S. Quelques réflexions méthodologiques sur la mesure de la qualité de vie (Commentaire). *Sci Soc Santé*. 1999;65–73.
 29. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2007 Sep;18(9):1437–49.
 30. Koh M, Portenoy RK. Cancer pain syndromes. In: *Cancer Pain Assessment and Management*. Second. Cambridge University Press; 2009.
 31. Berger AM, Shuster JL, Roenn JHV. *Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 960 p.
 32. WHO | WHO's cancer pain ladder for adults [Internet]. WHO. [cited 2015 Nov 10]. Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>
 33. Nausea and Vomiting [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2015 Nov 10]. Available from: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/nausea/nausea-hp-pdq>
 34. Treatment-Related Nausea and Vomiting [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2018 Jan 10]. Available from: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/nausea/nausea-hp-pdq#section/_16
 35. American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2932–

47.

36. OMéDIT – Commission Anticancéreux. Thérapeutiques antiémétiques chez l’adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse [Internet]. 2016. Available from: www.omedit-centre.fr

37. Hesketh PJ. Understanding the pathobiology of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Providing a basis for therapeutic progress. *Oncol Williston Park N*. 2004 Sep;18(10 Suppl 6):9–14.

38. Laszlo J. Nausea and vomiting as major complications of cancer chemotherapy. *Drugs*. 1983 Feb;25 Suppl 1:1–7.

39. Haute Autorité de Santé - HALDOL [Internet]. [cited 2018 Aug 15]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2743224/fr/haldol

40. Durand J-P, Madelaine I, Scotté F. [Guidelines for prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting]. *Bull Cancer (Paris)*. 2009 Oct;96(10):951–60.

41. Iihara H, Fujii H, Yoshimi C, Yamada M, Suzuki A, Matsushashi N, et al. Control of chemotherapy-induced nausea in patients receiving outpatient cancer chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2015 Oct 16;1–10.

42. VIRET F, GONCALVES A, TARPIN C, CHABANNON C, VIENS P. G-CSF en oncologie. John Libbey Eurotext;

43. Naurois J de, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010 May 1;21(suppl 5):v252–6.

44. Lyman GH, Rolston KVI. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol*. 2010 May;6(3):149–52.

45. Nair MK. 50 Years of Cancer Control in India CANCER CONTROL IN KERALA, INDIA.

46. Senesse P, Vasson M-P. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer: quand et comment évaluer l’état nutritionnel d’un malade atteint de cancer? Comment faire le diagnostic de dénutrition et le diagnostic de dénutrition sévère chez un malade atteint de cancer? Quelles sont les situations les plus à risque de dénutrition? *Nutr Clin Métabolisme*. 2012;26(4):165–88.

47. Colombat P, Antoun S, Aubry R, Banterla-Dadon I, Barruel F, Bonel J-M, et al. A propos de la mise en place des soins de support en oncologie: pistes de réflexions et

propositions. *Hématologie*. 2009;15(1):72–90.

48. Krakowski I, Boureau F, Bugat R, Chassignol L, Colombat P, Copel L, et al. Pour une coordination des soins de support pour les personnes atteintes de maladies graves: proposition d'organisation dans les établissements de soins publics et privés. *Douleurs Eval-Diagn-Trait*. 2004;5(2):66–74.

49. Baromètre support | Présentation [Internet]. [cited 2018 Jan 25]. Available from: <http://www.barometresupport.org/le-barometre/presentation.html>

50. WHO | Anaemia [Internet]. WHO. [cited 2015 Oct 20]. Available from: <http://www.who.int/topics/anaemia/en/>

51. Rodgers GM, Gilreath JA, O'Bryant CL, Shanbhag S. NCCN Guidelines - Cancer and Chemotherapy-Induced Anemia. National Comprehensive Cancer Network; 2015.

52. Casadevall N, Gisselbrecht C, Rossert J. Les agents stimulants l'érythropoïèse: John Libbey Eurotext; 2009. (Pathologie-Science / Formation).

53. Rang & Dale's Pharmacology - 8th Edition [Internet]. [cited 2018 Apr 29]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/rang-andampamp-dales-pharmacology/ritter/978-0-7020-5362-7>

54. Courtois G, Vandekerckhove J, Dussiot M, Kersual J, Coulon S, Belaid Z, et al. L'érythropoïèse tardive : une mort avortée ? *Hématologie*. 2007 Dec 1;13(6):400–8.

55. Verhelst D. L'érythropoïèse : de la physiologie aux aspects cliniques chez le patient insuffisant rénal chronique. Clermont-Ferrand: Convergence éd.; 2011.

56. Spaëth D. Anémie en cancérologie. Paris: John Libbey Eurotext; 2001. 143 p.

57. Lacombe C, Mayeux P. L'érythropoïétine. 1995;

58. Lappin TRJ. Structure-Function Relationships of Erythropoietin. In: *Pathophysiology and Pharmacology of Erythropoietin* [Internet]. Springer, Berlin, Heidelberg; 1992 [cited 2018 Aug 15]. p. 3–13. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-77074-6_1

59. File:EPO.png. In: Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. [cited 2015 Nov 11]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/File:EPO.png>

60. Rieu P. Érythropoïétine : du récepteur aux agents stimulateurs de l'érythropoïèse. *Néphrologie Thérapeutique*. 2009 Sep;5(5, Supplement 1):1–5.

61. Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med* Maywood NJ. 2003 Jan;228(1):1–14.

62. Kubatzky KF, Moucadel V, Constantinescu SN. Rôle de la région transmembranaire du récepteur de l'érythropoïétine dans la transmission du signal. *Hématologie*. 2005;11(1):19–28.
63. Vignais M-L. Protéines JAK et STAT dans la signalisation cellulaire. 1997;
64. Zermati Y, Fakhouri F, Delarue R, Ribeil JA, Knebelmann B, Hermine O. Régulation de l'érythropoïèse: applications physiopathologiques en néphrologie. *Actual Nephrol Hop Necker*. 2003;44:117–38.
65. Szymanowicz A. Diagnostic des Anémies. *Feuilets Biol*. 2013 Mai;312:11–22.
66. Monassier L. Chapitre 22: Chimiothérapie anticancéreuse. *Pharmacol Clin DCEM3*.
67. Xu H, Xu L, Page JH, Sattayapiwat O, Rodriguez R, Chao C. Incidence of Chemotherapy Induced Anemia in Patients Diagnosed with Solid Tumors. *Blood*. 2014 Dec 6;124(21):4822–4822.
68. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Oct 6;91(19):1616–34.
69. Xu H, Xu L, Page JH, Cannavale K, Sattayapiwat O, Rodriguez R, et al. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010–2013. *Clin Epidemiol*. 2016 Apr 18;8:61–71.
70. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Martín-Montañez E, Auerbach M. Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: A pragmatic approach. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Feb 28;20(8):1972–85.
71. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40:2293–306.
72. Fitoussi O, Belhadj K, Mounier N, Parrens M, Tilly H, Salles G, et al. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation autotransplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA. *Haematologica*. 2011 Aug;96(8):1136–43.
73. Matasar MJ, Czuczman MS, Rodriguez MA, Fennessy M, Shea TC, Spitzer G, et al. Ofatumumab in combination with ICE or DHAP chemotherapy in relapsed or refractory intermediate grade B-cell lymphoma. *Blood*. 2013 Jul 25;122(4):499–506.
74. Russo F, Corazzelli G, Frigeri F, Capobianco G, Aloj L, Volzone F, et al. A phase II study of dose-dense and dose-intense ABVD (ABVDDD-DI) without consolidation

radiotherapy in patients with advanced Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014 Jul;166(1):118–29.

75. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003 Jun 12;348(24):2386–95.

76. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2002 Oct;13(10):1628–35.

77. RCP Bortezomib.

78. RCP Thalidomide.

79. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Nov;23(11):2147–52.

80. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006 Apr;132(4):205–12.

81. Collège de la Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée - Tumeur maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Leucémie Lymphoïde Chronique. p. 42.

82. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198–206.

83. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006 Feb 1;107(3):885–91.

84. HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Avis de la Commission de la Transparence - Rituximab. 2017 Mar. Report No.: Avis 2.

85. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4378–84.
86. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3209–16.
87. Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, et al. Treatment of Anemia in Myelodysplastic Syndromes With Granulocyte Colony-Stimulating Factor Plus Erythropoietin: Results From a Randomized Phase II Study and Long-Term Follow-Up of 71 Patients. *Blood*. 1998 Jul 1;92(1):68–75.
88. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur J Haematol*. 2006 Nov;77(5):378–86.
89. Coiffier B, Guastalla J-P, Pujade-Lauraine E ft, Bastit P. Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. *Eur J Cancer*. 2001;37(13):1617–23.
90. Peters R, Burch L, Warner J, Beckett N, Poulter R, Bulpitt C. Haemoglobin, anaemia, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr*. 2008 Aug 8;8:18.
91. Jacobsen PB, Garland LL, Booth-Jones M, Donovan KA, Thors CL, Winters E, et al. Relationship of hemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Jul 1;28(1):7–18.
92. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. In: *Seminars in oncology*. Elsevier; 2001. p. 7–14.
93. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner J, Sheps D, Keren G, et al. The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and the renal failure and markedly reduces hospitalization. *Clin Nephrol*. 2002 Jul;58 Suppl 1:S37–45.
94. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am*

J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 1996 Mar;27(3):347–54.

95. Lee JLC, Leong LP, Lim SL. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016 Jan 1;24(1):469–80.

96. Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *The oncologist*. 2009;14(Supplement 1):43–56.

97. Smets EM., Garssen B, Schuster-Uitterhoeve ALJ, De Haes JCJM. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*. 1993;68:220–4.

98. Kleinman L, Benjamin K, Viswanathan H, Mattera MS, Bosserman L, Blayney DW, et al. The anemia impact measure (AIM): development and content validation of a patient-reported outcome measure of anemia symptoms and symptom impacts in cancer patients receiving chemotherapy. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2012 Sep;21(7):1255–66.

99. Berndt E, Kallich J, McDermott A, Xu X, Lee H, Glaspy J. Reductions in anaemia and fatigue are associated with improvements in productivity in cancer patients receiving chemotherapy. *Pharmacoeconomics*. 2005 May 1;23(5):505–14.

100. Lyman GH, Berndt ER, Kallich JD, Erder MH, Crown WH, Long SR, et al. The economic burden of anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health*. 2005;8(2):149–56.

101. Mouysset J-L, Freier B, van den Bosch J, Levaché CB, Bols A, Tessen HW, et al. Hemoglobin levels and quality of life in patients with symptomatic chemotherapy-induced anemia: the eAQUA study. *Cancer Manag Res*. 2016 Jan 21;8:1–10.

102. Lai-Tiong F, Bami C, Dubroeuq O, Scotté F, Curé H, Jovenin N. Management of anemia and iron deficiency in a cancer center in France. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2015 Aug 8;

103. Vaupel P, Kelleher DK, Höckel M. Oxygen status of malignant tumors: pathogenesis of hypoxia and significance for tumor therapy. *Semin Oncol*. 2001 Apr;28(2 Suppl 8):29–35.

104. Littlewood TJ. The impact of hemoglobin levels on treatment outcomes in patients with cancer. In: *Seminars in oncology*. Elsevier; 2001. p. 49–53.

105. Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical

trials. *Ann Oncol*. 2004 Jun 1;15(6):979–86.

106. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol*. 1997 Jul;34(3 Suppl 2):13–9.

107. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux P-Y, Demetri GD, Sarokhan BJ, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002 Aug 15;95(4):888–95.

108. Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: transfusions. *The oncologist*. 2011;16(suppl 3):12–8.

109. Watkins T, Surowiecka MK, Mccullough J. Transfusion Indications for Patients with Cancer. *Cancer Control*. 2015 Jan 1;22(1):38–46.

110. Pelegrí A. Impact of erythropoietin treatment on the quality of life of oncologic patients. *Clin Transl Oncol*. 2007 Oct 1;9(10):645–51.

111. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Oct 1;20(19):4083–107.

112. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2007 Jan;43(2):258–70.

113. Blackwell K, Gascón P, Sigounas G, Jolliffe L. rHuEPO and Improved Treatment Outcomes: Potential Modes of Action. *The Oncologist*. 2004 Nov 1;9(Supplement 5):41–7.

114. Thews O, Kelleher DK, Vaupel P. Erythropoietin Restores the Anemia-induced Reduction in Cyclophosphamide Cytotoxicity in Rat Tumors. *Cancer Res*. 2001 Feb 2;61(4):1358–61.

115. O’shaughnessy J, Vukelja S, Savin M, Holmes FA, Jones M, Royall D, et al. Impact of epoetin alfa on cognitive function, asthenia, and quality of life in women with breast cancer receiving adjuvant or neoadjuvant chemotherapy: analysis of 6-month follow-up data. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2002 Dec 1 [cited 2018 May 3];76. Available from: <https://insights.ovid.com/breast-cancer-research->

treatment/bcart/2002/12/001/impact-epoetin-alfa-cognitive-function-asthenia/431/00001803

116. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of darbepoetin alfa. *Oncol-WILLISTON PARK THEN Huntingt MELVILLE N Y-*. 2002;16(10; SUPP/11):13–22.
117. Vansteenkiste J, For the Aranesp™ 980297 Study Group, Pirker R, For the Aranesp™ 980297 Study Group, Massuti B, For the Aranesp™ 980297 Study Group, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Trial of Darbepoetin Alfa in Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2002 Aug 21;94(16):1211–20.
118. Canon J-L, Vansteenkiste J, Bodoky G, Mateos MV, Bastit L, Ferreira I, et al. Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trial of Every-3-Week Darbepoetin Alfa for the Treatment of Chemotherapy-Induced Anemia. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2006 Feb 15;98(4):273–84.
119. Wauters I, Pat K, Vansteenkiste J. Flexible dosing with Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2006 Jun;2(2):175–86.
120. Kamioner D, Dicato M. Biosimilaires actuellement disponibles en hémato-oncologie Partie I: ASEs (agents stimulant l'érythropoïèse). *Oncologie.* 2011 May 1;13(5):209–12.
121. Luporsi E, Michallet M, Soubeyran P. 48. Place des biosimilaires de l'époétine dans le traitement des anémies chimio-induites: résultats du sous-groupe cancer du sein. *Posters.* 2013;
122. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant Human Erythropoietins and Cancer Patients: Updated Meta-Analysis of 57 Studies Including 9353 Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2006 May 17;98(10):708–14.
123. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IMS, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol.* 2003 Mar 1;120(6):1037–46.
124. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer [see comments]. *Blood.* 1994 Aug 15;84(4):1056–63.
125. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al.

Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008 Feb 27;299(8):914–24.

126. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume MN, Lloyd A, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2009 May 26;180(11):E62–71.

127. Milano M. Cancer, anémie et place de l'érythropoïétine. *J Pharm Clin*. 2005 Jan 1;24(1):11–6.

128. Bennett CL, Starko KM, Thomsen HS, Cowper S, Sartor O, Macdougall IC, et al. Linking Drugs to Obscure Illnesses: Lessons from Pure Red Cell Aplasia, Nephrogenic Systemic Fibrosis, and Reye's Syndrome. A Report From the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *J Gen Intern Med*. 2012 Dec;27(12):1697–703.

129. Erythropoiesis, iron metabolism and iron supplementation during erythropoietin therapy | SpringerLink [Internet]. [cited 2018 May 14]. Available from: https://link-springer-com.buadistant.univ-angers.fr/chapter/10.1007/978-3-211-69459-6_26

130. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1301–7.

131. Ray-Coquard I, Dussart S, Goillot C, Mayeur D, Debourdeau P, Ghesquieres H, et al. A risk model for severe anemia to select cancer patients for primary prophylaxis with epoetin α : a prospective randomized controlled trial of the ELYPSE study group. *Ann Oncol*. 2009 Jun 1;20(6):1105–12.

132. Avis de la Commission de la Transparence - NeoRecormon. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2015 Sep.

133. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Avis de la Commission de la Transparence - Eporatio. 2010 Oct. Report No.: Avis 2.

134. Jelkmann W. Control of Erythropoietin Gene Expression and its Use in Medicine. In: *Methods in Enzymology* [Internet]. Academic Press; 2007 [cited 2018 May 15]. p. 179–97. (Oxygen Biology and Hypoxia; vol. 435). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0076687907350106>

135. Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: A common mechanism of action.

Exp Hematol. 2008 Dec 1;36(12):1573-84.

136. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application des articles L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.