



# PLAN

<b>PLAN</b> .....	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>4</b>
Liste des tableaux .....	7
Liste des figures.....	8
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>10</b>
<b>RAPPELS ET GENERALITES</b> .....	<b>12</b>
I. Définition de l'anémie .....	13
II. Physiopathologie .....	15
A. Rappels sur l'érythropoïèse .....	15
B. Régulation de l'érythropoïèse .....	20
C. Physiopathologie de l'anémie associée au cancer .....	22
III. Signes cliniques et elements de tolerance .....	24
IV. Exploration biologique des anemies .....	26
A. Les parametres hematologiques .....	27
B. Les parametres biochimiques du bilan martial.....	29
C. Autres parametres biochimiques .....	31
V. Etiologies de l'anémie en oncologie .....	34
A. Etiologies liées à la pathologie tumorale .....	36
B. Etiologies liées au terrain du patient .....	41
C. Etiologies liées au traitement anticancéreux .....	43
VI. Conséquences de l'anémie .....	47
A. Généralités .....	47
B. Conséquences sur la qualité de vie .....	49
C. Conséquences sur la survie et le contrôle locorégional .....	52
D. Impact medico-economique .....	54

VII. Prise en charge de l'anémie en oncologie .....	55
A. Objectifs de la prise en charge de l'anémie .....	55
a. Lutter contre les effets défavorables de l'hypoxie .....	55
b. Améliorer la qualité de vie des patients .....	56
B. Bilan à réaliser avant le traitement .....	58
C. Moyens de prise en charge de l'anémie en oncologie .....	58
a. Les transfusions sanguines .....	59
□ Indications .....	59
□ Risques .....	60
b. Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) .....	61
□ Indications .....	61
□ Bénéfices .....	63
□ Risques .....	64
c. Les préparations de fer oral ou intraveineux.....	68
□ Indications .....	68
D. Particularités du traitement de l'anémie au cours de la radiothérapie : .....	70
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>71</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>75</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>94</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>102</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>104</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>113</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>122</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AFSSAPS :</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire en Produits de Santé
<b>AMM :</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ASCO :</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>ASE :</b>	Agent Stimulant l'Erythropoïèse
<b>BFU-E :</b>	Burst Formit Unit – Erythroid
<b>CbPt :</b>	Carboplatine
<b>CCMH :</b>	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>CFU-E :</b>	Colony Formit Unit – Erythroid
<b>CGR :</b>	Concentré de Globules Rouges
<b>CisPt:</b>	Cisplatine
<b>CM :</b>	Carence martiale
<b>CMV :</b>	Cytomégalovirus
<b>CRP :</b>	Protéine C réactive
<b>CST :</b>	Coefficient de saturation de la transferrine
<b>CT :</b>	Chimiothérapie
<b>CurieT :</b>	Curiethérapie
<b>ECAS :</b>	European Cancer Anaemia Survey
<b>EORTC :</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>Eloxat :</b>	Eloxatine
<b>Elvo :</b>	Elvorine
<b>Endox :</b>	Endoxan
<b>EPO :</b>	Erythropoïétine
<b>FACT-An :</b>	Fonctional Assessment of Cancer Therapy–Anemia

<b>FACT-F :</b>	Fonctional Assessment of Cancer Therapy–Fatigue
<b>FEC:</b>	Fluorouracile/Epirubicine/Cyclophosphamide
<b>FU :</b>	Fluorouracile
<b>Hb :</b>	Hémoglobine
<b>Hercep :</b>	Herceptin
<b>Ht :</b>	Hématocrite
<b>IL :</b>	Interleukine
<b>INC :</b>	Institut National du Cancer
<b>IV :</b>	Intraveineuse
<b>Mtx :</b>	Méthotrexate
<b>NCI :</b>	National Cancer Institute
<b>NCCN :</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>OAP :</b>	Œdème aigu pulmonaire
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>Oxali :</b>	Oxaliplatine
<b>Réticulo :</b>	Réticulocytes
<b>r–HuEPO :</b>	Recombinant Human Erythropoietin
<b>RsTf :</b>	Récepteur soluble de la Transferrine
<b>RT :</b>	Radiothérapie
<b>TCMH :</b>	Teneur corpusculaire moyenne en Hb
<b>Tf :</b>	Transferrine
<b>TRALI :</b>	Transfusion–related Acute Lung Injury
<b>Ttt :</b>	Traitement
<b>Tx :</b>	Taux
<b>Txt :</b>	Taxotere

<b>SOR :</b>	Standards, Options et Recommandations
<b>VGM :</b>	Volume globulaire moyen
<b>VHC :</b>	Virus de l'hépatite C
<b>VIH :</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>VS :</b>	Vitesse de sédimentation

## Liste des tableaux :

**Tableau 1 :** Grades de sévérité de l'anémie proposés par l'OMS et le NCI.

**Tableau 2 :** Classification morphologique des anémies.

**Tableau 3 :** Variations des paramètres hématologiques, des marqueurs du bilan martial et des marqueurs inflammatoires dans les différents types d'anémie.

**Tableau 4 :** Etiologies de l'anémie en oncologie.

**Tableau 1 :** Chimiothérapies pouvant induire une anémie et leurs incidences.

**Tableau 6 :** Conséquences de l'anémie sur les différentes fonctions de l'organisme.

**Tableau 7 :** Rappel pour mémoire des grades OMS de l'anémie.

**Tableau 8 :** Répartition des patients selon l'âge.

**Tableau 9 :** Répartition des patients selon le type du cancer.

**Tableau 10 :** Répartition des patients selon le stade du cancer.

**Tableau 11 :** Répartition des patients selon le site des métastases.

**Tableau 12 :** Les principaux traitements de chimiothérapie prescrits chez les patients retenus dans notre étude selon la localisation tumorale.

**Tableau 13 :** Incidence de l'anémie selon le type de cancer.

**Tableau 14 :** Nombre de patients présentant une anémie sévère.

**Tableau 15 :** Nombre de patients présentant une anémie modérée.

**Tableau 16 :** Nombre de patients présentant une anémie légère.

**Tableau 17 :** Nombre de patients ayant bénéficié d'une transfusion et nombre de culots globulaires transfusés.

## Liste des figures

- Figure 1 :** Vraie et Fausse Anémie par Rapport au Taux d'Hb/100ml.
- Figure 2 :** Représentation schématique de l'hématopoïèse.
- Figure 3 :** Les cellules de la lignée érythrocytaire.
- Figure 4 :** Niveau d'intervention des facteurs de régulation de l'érythropoïèse.
- Figure 5 :** Physiopathologie de l'anémie associée au cancer.
- Figure 6 :** Répartition du fer dans l'organisme d'après Omar et al.
- Figure 7 :** échelle de qualité de vie des patients atteints de cancer FACT-An en fonction du taux d'hémoglobine.
- Figure 8 :** Impact de l'anémie sur la survie sans régression et sur la récurrence locorégionale chez des patients atteints de cancer de la tête et du cou et recevant un traitement par radiothérapie.
- Figure 9 :** Courbes de survie de cellules mammaires exposées à la radiothérapie en milieu hypoxique ou normoxique.
- Figure 10 :** impact de la correction de l'anémie sur les scores de l'échelle de fatigue FACT-An.
- Figure 11 :** Intérêt de l'association fer IV et ASE.
- Figure 12 :** Traitement de l'anémie chimio-induite par Agents Stimulants de l'Erythropoïèse (ASE).
- Figure 13 :** Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.
- Figure 14 :** Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 15 :** Répartition des patients selon les traitements anticancéreux reçus.

**Figure 16:** Répartition de la population étudiée selon le statut anémique à l'inclusion.

**Figure 17:** Évolution de l'anémie sur les 3 mois.

**Figure 18:** Prévalence de l'anémie avant et pendant la chimiothérapie selon la localisation tumorale.

**Figure 19:** Relation entre les grades de l'anémie et le sexe des patients.

**Figure 20 :** Prise en charge des patients anémiés

# INTRODUCTION

L'anémie est une complication fréquemment observée chez les patients cancéreux. Au cours de leur prise en charge, jusqu'à 75% des patients atteints d'un cancer peuvent présenter des anémies multifactorielles, parfois profondes, selon l'AFSOS [1].

Cependant, comme l'a montré l'étude ECAS en 2001 où seulement 38,9% des patients bénéficiaient d'une prise en charge de leur anémie [2], elle reste souvent ignorée des médecins.

Pourtant ce n'est pas une complication anodine puisqu'elle est responsable d'une altération de la qualité de vie par le biais des symptômes qu'elle occasionne [3] et d'une diminution de la survie [4] D'autant plus qu'elle induit des dépenses de santé non négligeables à la fois par les complications qu'elle entraîne et par les thérapeutiques mises en place pour la corriger [5].

L'étiologie de l'anémie chez les patients atteints d'un cancer est souvent multifactorielle. Pour la prise en charge il est nécessaire d'en définir la cause avant de débiter un traitement spécifique.

Le diagnostic de l'anémie constitue donc un enjeu pour le médecin oncologue, d'autant que les thérapeutiques disponibles pour les corriger (transfusion, agents stimulant l'érythropoïèse) ne sont pas dénuées d'effets indésirables et obéissent à des règles de prescription dictées par les sociétés savantes.

C'est dans ce contexte que nous avons souhaité réaliser une étude prospective à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès décrivant la prévalence de l'anémie à l'instauration et au cours d'un traitement anticancéreux, ainsi que sa prise en charge thérapeutique.

# RAPPELS ET GENERALITES

## **I. Définition de l'anémie :**

L'anémie est la diminution de l'hémoglobine (Hb) au-dessous des valeurs de référence à l'hémogramme.

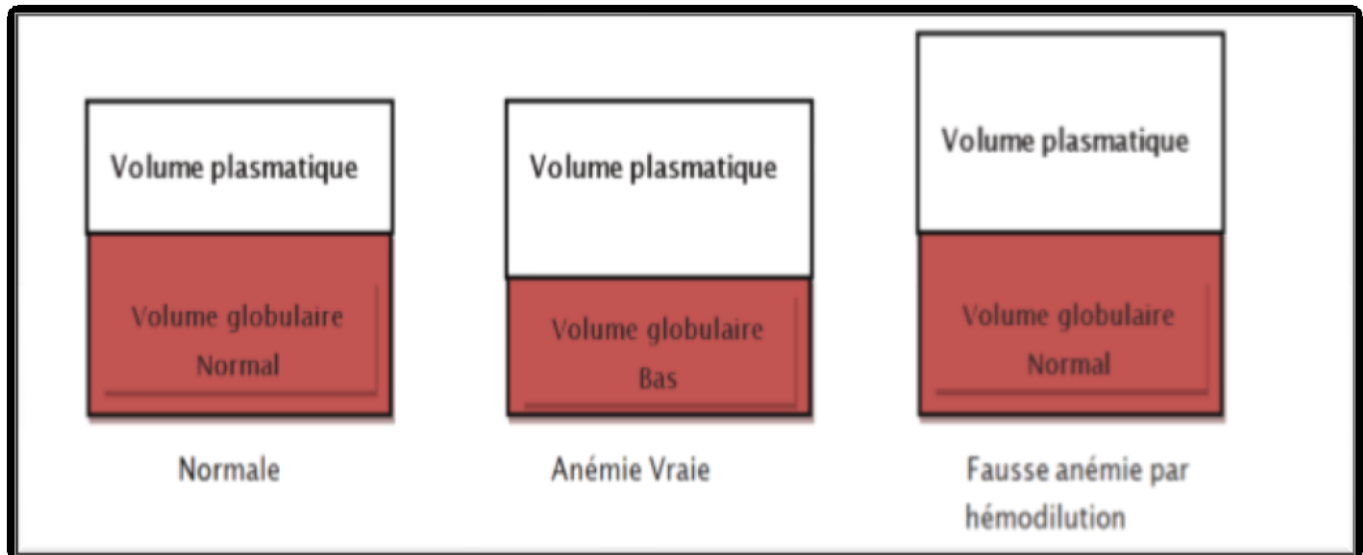
Ce qui est important pour l'organisme, ce n'est pas le nombre de globules rouges, mais la quantité d'oxygène qu'ils transportent et par conséquent le taux d'hémoglobine par unité de volume.

L'hémoglobine normale, chez l'adulte, varie en fonction du sexe:

- Chez l'homme adulte : Hb <13 g/dL.
- Chez la femme adulte : Hb <12 g/dL.

Il faut néanmoins faire une réserve à cette définition car il existe de « fausses » anémies par hémodilution (augmentation du volume plasmatique qui entraîne une diminution relative de l'Hb) dans certaines situations :

- Femme enceinte à partir de 3-4 mois
- Splénomégalie volumineuse (fait partie de l'hypersplénisme)
- Les grandes hyperprotidémies (Essentiellement les gammopathies monoclonales (pic IgM++) par augmentation de la pression oncotique du plasma)
- Insuffisance cardiaque



**Figure 1 : Vraie et Fausse Anémie par Rapport au Taux d'Hb/100ml [6]**

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

Le NCI (National Cancer Institute) [7] et l'OMS [8] sont les deux organisations de référence pour la détermination de la sévérité de l'anémie accompagnant la pathologie cancéreuse. (Tableau 1)

**Tableau 1 : Grades de sévérité de l'anémie proposés par l'OMS et le NCI (USA)**

Sévérité	Grade 0	Grade 1 léger	Grade 2 modéré	Grade 3 sévère	Grade 4 risque vital
OMS	Hb $\geq$ 12 g/dL	10 $\leq$ Hb $\leq$ 11.9 g/dL	8 $\leq$ Hb $\leq$ 9.9 g/dL	6.5 $\leq$ Hb $\leq$ 7.9 g/dL	< 6,5 g/dl
NCI	LN	10 g/dl à LN	8,0 à 10 g/dl	6,5 à 7,9 g/dl	< 6,5 g/dl

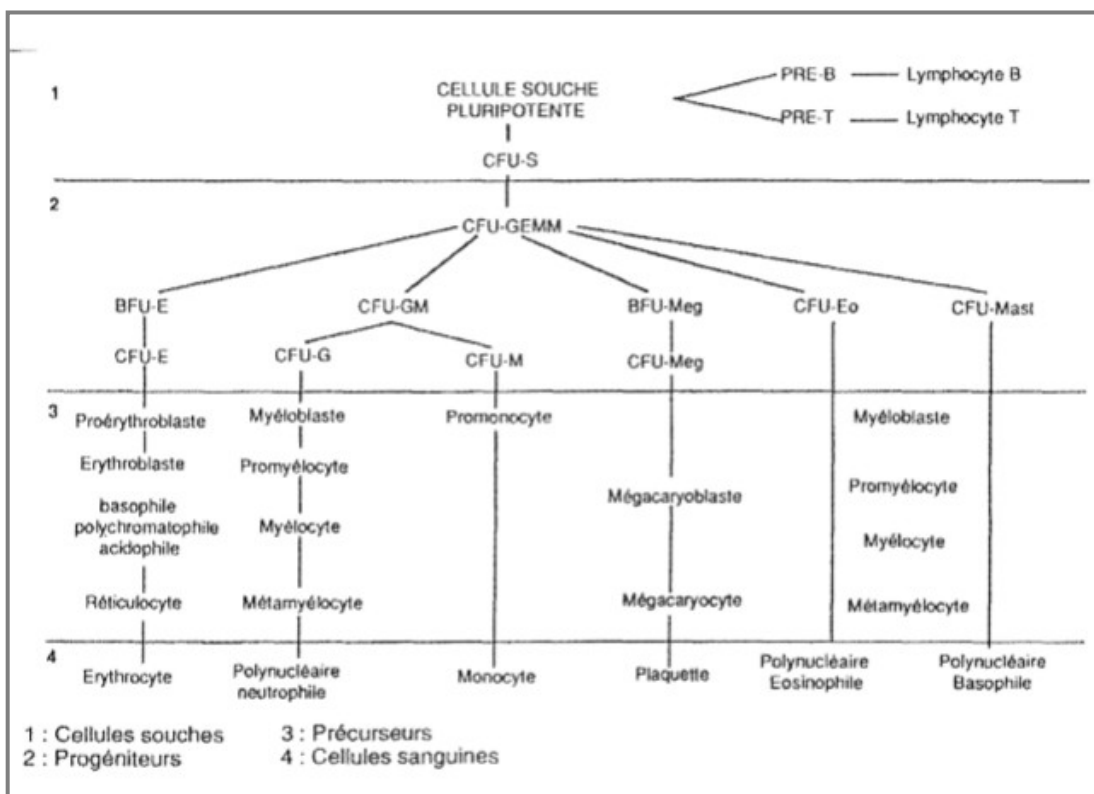
*OMS : Organisation Mondiale de la Santé (WHO). NCI : National Cancer Institute (USA). LN : dans les limites de la normale. Valeurs normales de l'hémoglobine : 12,0 à 16,0 g/dl pour les femmes et 14,0 à 18,0 g/dl pour les hommes*

## II. Physiopathologie :

### A. Rappels sur l'érythropoïèse :

120 jours. C'est la durée de vie moyenne d'un globule rouge dans l'organisme. Cependant, le nombre de globules rouges est constant dans la circulation. Ils sont donc en perpétuel renouvellement. Le processus complexe qui aboutit à la formation de 100 milliards d'hématies par jour est appelé érythropoïèse (**Figure 2**) et a lieu, chez l'homme adulte, dans la moelle osseuse rouge, ou tissu myéloïde, situés chez l'adulte principalement dans les os plats du tronc et des ceintures ainsi que dans les épiphyses proximales de l'humérus et du fémur.

Cette production est constante et suffisante pour s'adapter aux besoins en oxygène des tissus périphériques. C'est un phénomène qui peut, en cas de besoin accru, être multiplié par 7 ou 8. [9–11].



**Figure 2 :** Représentation schématique de l'hématopoïèse [12]

**a. Les progéniteurs érythroblastiques :**

La population des progéniteurs représente une population restreinte par rapport aux éléments identifiables sur un myélogramme: environ 1 progéniteur pour 1000 cellules médullaires. [13]

Ces cellules se caractérisent par leur capacité de prolifération importante et de différenciation progressive irréversible, ne possédant pas de caractères morphologiques propres, elles sont identifiées par leur capacité à croître en culture dans un milieu semi-solide (méthyl-cellulose, agar) et à engendrer des colonies de cellules filles différenciées : [14]

- BFU-E : (« Burst Forming Unit ») : Ce sont les progéniteurs les plus précoces, ils donnent des colonies volumineuses en culture. Les BFU-E sont peu sensibles à l'Epo, ils sont sensibles à l'IL3 qui favorise leur différenciation et leur font acquérir une plus grande sensibilité à l'Epo.
- CFU-E : (Colony Forming Unit) : Des progéniteurs plus tardifs qui donnent de petites colonies en culture. Leur différenciation et leurs vies sont très dépendantes de l'Epo. On regroupe sous le terme d'ERC « Epo Responsive Cells » les BFU-E tardives et les CFU-E.

**b. Les précurseurs érythroblastiques :**

Ce sont les premières cellules morphologiquement reconnaissables dans la moelle. Cette identification correspond à l'apparition de l'hémoglobine dans le cytoplasme. Cette maturation s'accompagne initialement de mitoses (3 à 4) au niveau des cellules érythrocytaires immatures (proérythroblastes, érythroblastes basophiles et polychromatophiles) puis s'effectue sans division jusqu'au stade terminal.

Les cellules de la lignée érythrocytaire ont des caractéristiques communes:

- un noyau rond central
- un cytoplasme sans granulation
- un rapport nucléo-cytoplasmique (NIC) élevé jusqu'au stade acidophile.

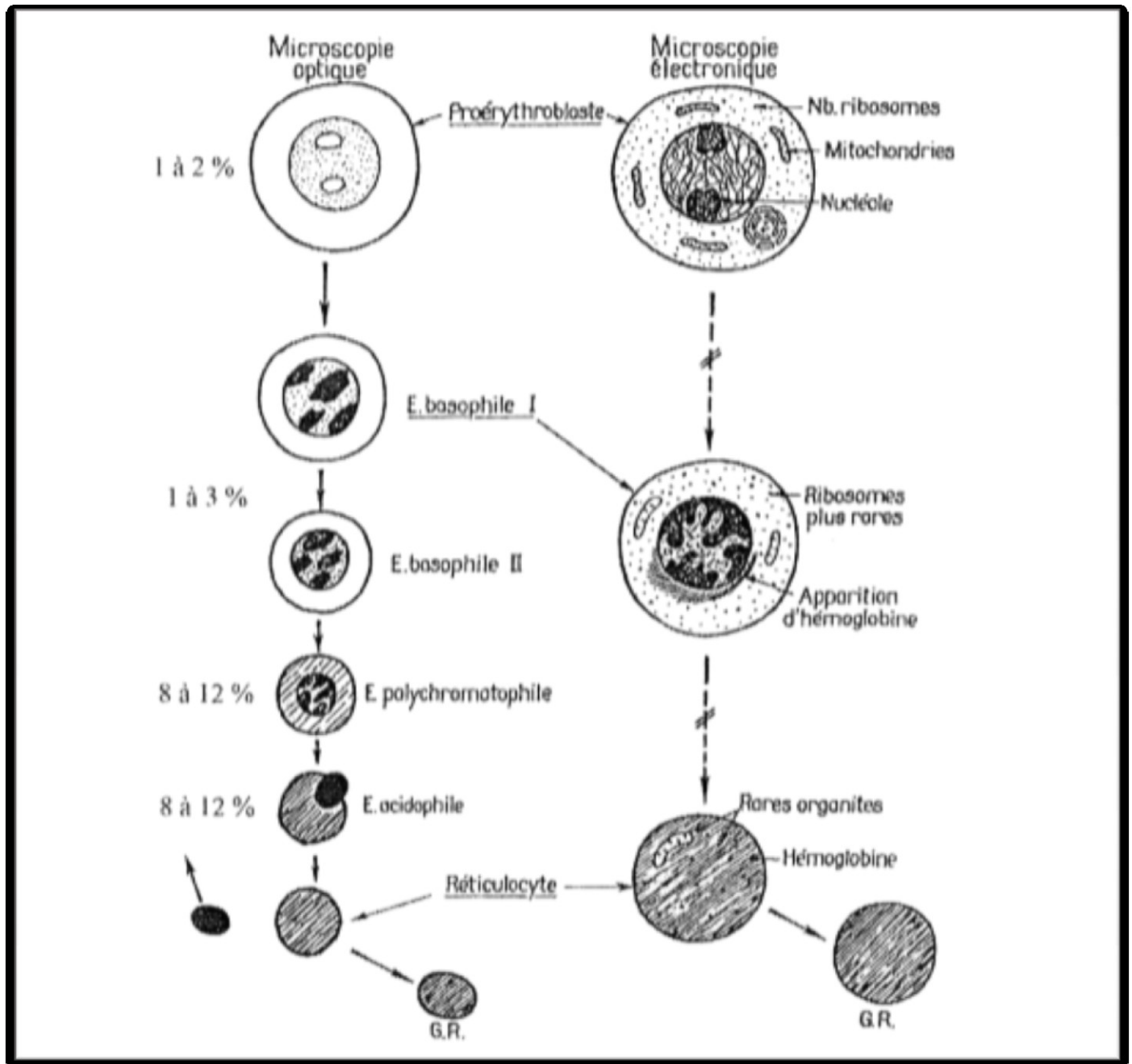


Figure 3 : Les cellules de la lignée érythrocytaire [17]

- **Le proérythroblaste**

C'est la cellule érythroblastique la plus jeune de la lignée érythrocytaire et elle représente environ 1 % des éléments nucléés de la moelle osseuse. C'est une cellule arrondie de grande taille (20 à 25 µm de diamètre), son rapport N/C est de 8/10. La chromatine est fine: un ou deux nucléoles sont visibles. Le cytoplasme est intensément basophile sauf un halo clair péri-nucléaire. On trouve aussi des polyribosomes en quantité importante, microtubules, appareil de Golgi et de nombreuses mitochondries [16,18].

- **Les érythroblastes basophiles I et II**

Ils constituent entre 1 et 3 % des cellules nucléées de la moelle. Ces cellules sont plus petites (15 à 18 µm de diamètre). Le noyau présente une chromatine irrégulière, condensée en mottes, sans nucléole visible. Le cytoplasme est très basophile. Très peu de différence existe entre les érythroblastes basophiles de type I et II [16, 18].

- **Les érythroblastes polychromatophiles**

Dans ces cellules, la coloration du cytoplasme est modifiée par la concentration croissante d'hémoglobine. La taille de la cellule est de 12 à 15 µm, le noyau est petit, la chromatine est dense et irrégulière. Le nombre de mitochondries, de polyribosomes et de petits grains de ferritine diminue [16, 18].

- **Les érythroblastes acidophiles**

Ces cellules mesurent 9 à 12 µm. Leur noyau est petit, rond, très dense, presque noir; il est dit pycnotique. Le cytoplasme a la même couleur que celui des hématies, il apparaît rouge à la coloration au Giemsa. Les sidérosomes apparaissent en microscopie optique par la coloration de Peris (nitroprussiate), seule une partie des érythroblastes ont des sidérosomes visibles à l'état normal: on les appelle des sidéroblastes [16, 18].

- **Les réticulocytes**

Le réticulocyte se différencie de l'érythroblaste acidophile par l'expulsion de son noyau (énucléation). Il passe ainsi immédiatement dans le sang. Cette cellule de 8 à 10  $\mu\text{m}$  est arrondie, très déformable, ce qui lui permet de franchir les orifices des capillaires (calibre de l'ordre de 2–3  $\mu\text{m}$ ) et de passer dans la circulation. Il est reconnu sur des colorations dites « vitales » (bleu de Crésyl brillant) ou en cytométrie de flux par la mise en évidence de résidus d'ARN qui disparaissent au stade du globule rouge. La numération des réticulocytes est un témoin de l'érythropoïèse. Leur durée de vie est de l'ordre de 48h. L'élimination des organelles cytoplasmiques aboutit à l'hématie mature [16, 18].

- **L'hématie mature**

Cette cellule anucléée mesure 7  $\mu\text{m}$  de diamètre en moyenne et est saturée en hémoglobine, ce qui représente environ 32 % de la masse de la cellule. Elle possède une forme caractéristique de disque biconcave. Son épaisseur varie du bord (2,5  $\mu\text{m}$ ) à la partie centrale ( $\mu\text{m}$ ).

Après 120 jours, la membrane plasmique du globule rouge est usée à force d'être comprimée dans les capillaires et devient donc de plus en plus fragile, la cellule risque donc l'éclatement, en particulier lorsqu'elle est comprimée dans les vaisseaux étroits de la rate. Les érythrocytes usés sont retirés de la circulation et détruits par les macrophages dans la rate et le foie et les produits de dégradation de l'hémoglobine sont recyclés [16, 18]

## **B. Régulation de l'érythropoïèse :**

L'érythropoïèse normale dure 7 jours et s'effectue majoritairement au sein d'îlots érythroblastiques avec, au centre, un macrophage pourvoyeur de fer [19].

La régulation de l'érythropoïèse est complexe, faisant intervenir le microenvironnement médullaire (fibronectine) [20], des facteurs de croissance et des facteurs inhibiteurs.

Parmi ces facteurs de croissance, le stem cell factor (SCF), produit par les cellules stromales médullaires, favorise la prolifération aux stades précoces de l'érythropoïèse. Son récepteur cKit (CD117) est présent sur les BFU-E et CFU-E et les sensibilise à l'action de l'EPO qui est le principal facteur de croissance hématopoïétique de l'érythropoïèse.

L'EPO est principalement synthétisée par les cellules endothéliales péri-tubulaires du rein (90%), le reste par le foie. Sa production est fonction de la pression partielle en O<sub>2</sub>. L'expression du gène codant l'EPO (en 7q22) est sous le contrôle des facteurs de transcription HIF [21]. Ainsi, en situation d'hypoxie, HIF se dimérise pour échapper à la dégradation par le protéasome et se fixe sur un HRE (hypoxia response element) pour déclencher la transcription des gènes cibles en présence de coactivateurs et de facteurs de transcription dont GATA-1 [22].

La fixation de l'EPO sur son récepteur active de multiples voies de signalisation. La voie JAK2/STAT5 et la voie PI3K/AKT sont essentielles par leur action anti-apoptotique et proliférative [23] [24], alors que la voie Ras/MAPK agit de façon plus subtile sur l'érythropoïèse terminale [25].

L'érythropoïèse est également régulée par des facteurs inhibiteurs (TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  et INF- $\gamma$ ), et des facteurs exogènes dont les vitamines B9 (folates) et B12 pour la synthèse de l'ADN, ainsi que la vitamine B6 et le fer pour la synthèse de l'hème.

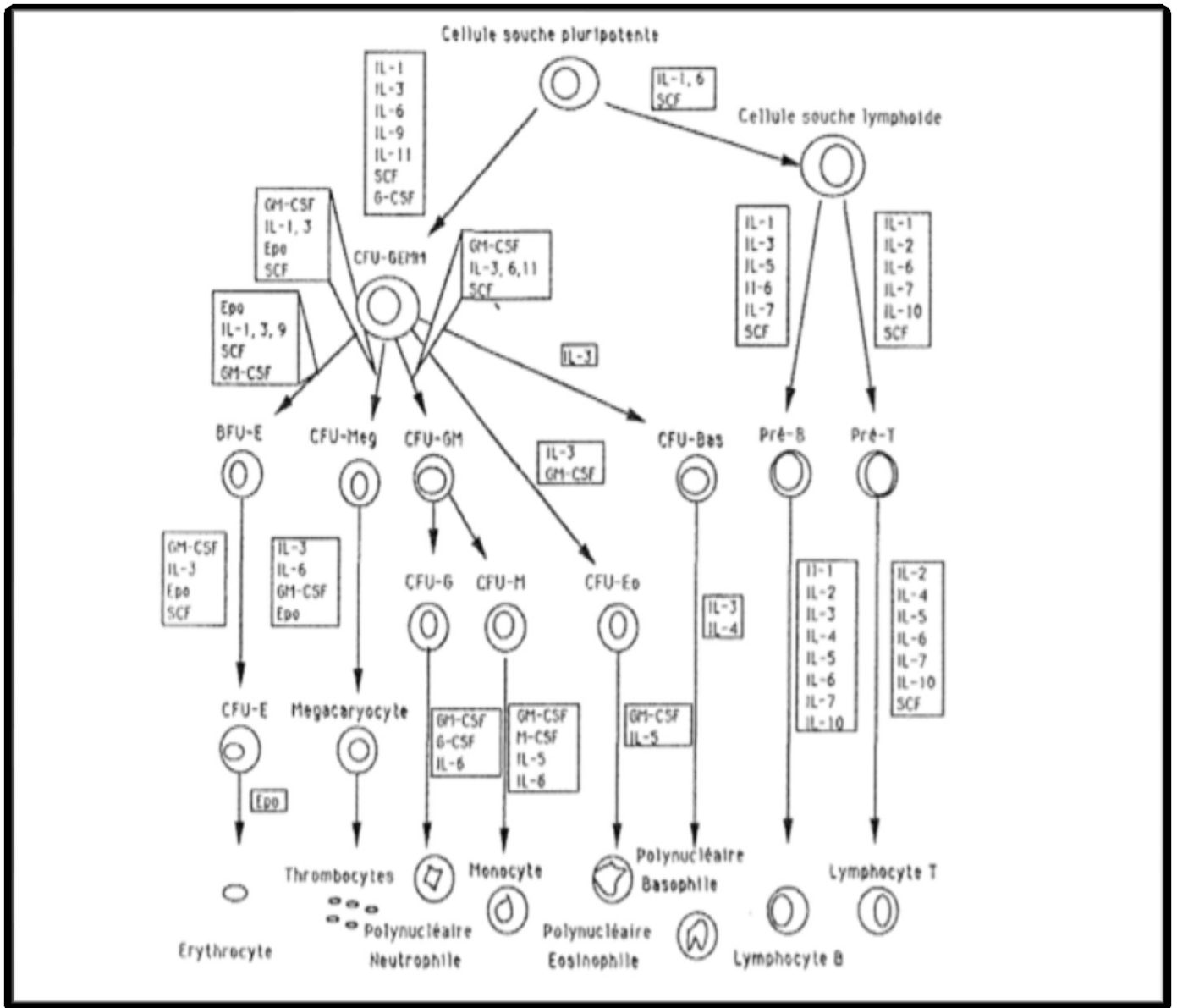


Figure 4 : Niveau d'intervention des facteurs de régulation de l'érythropoïèse [12]

### C. Physiopathologie de l'anémie associée au cancer :

La physiopathologie de l'anémie associée au cancer est complexe. [26]

Un des mécanismes principaux est l'activation du système immunitaire et inflammatoire conduisant à la production de cytokines pro inflammatoires notamment l'IFN- $\gamma$ , le TNF - $\alpha$ , IL-1, IL-6 et IL-10. [27] Ces cytokines vont conduire à :

- Inhiber les précurseurs de l'érythropoïèse
- Raccourcir la durée de vie des hématies
- Perturber la synthèse et l'action de l'érythropoïétine. (Diminution de la production ou augmentation inappropriée au degré de l'anémie) [28]
- La perturbation du métabolisme du fer en augmentant le stockage du fer au niveau du système réticulo endothélial et en diminuant sa disponibilité pour l'érythropoïèse. [29]

Les autres facteurs contribuant à l'anémie associée au cancer sont :

- Envahissement médullaire.
- Tumeur hémorragique.
- Hématotoxicité des traitements de chimiothérapie.
- Dysfonction rénale pouvant altérer la production d'érythropoïétine.
- Carence en vitamine B12 et folates.

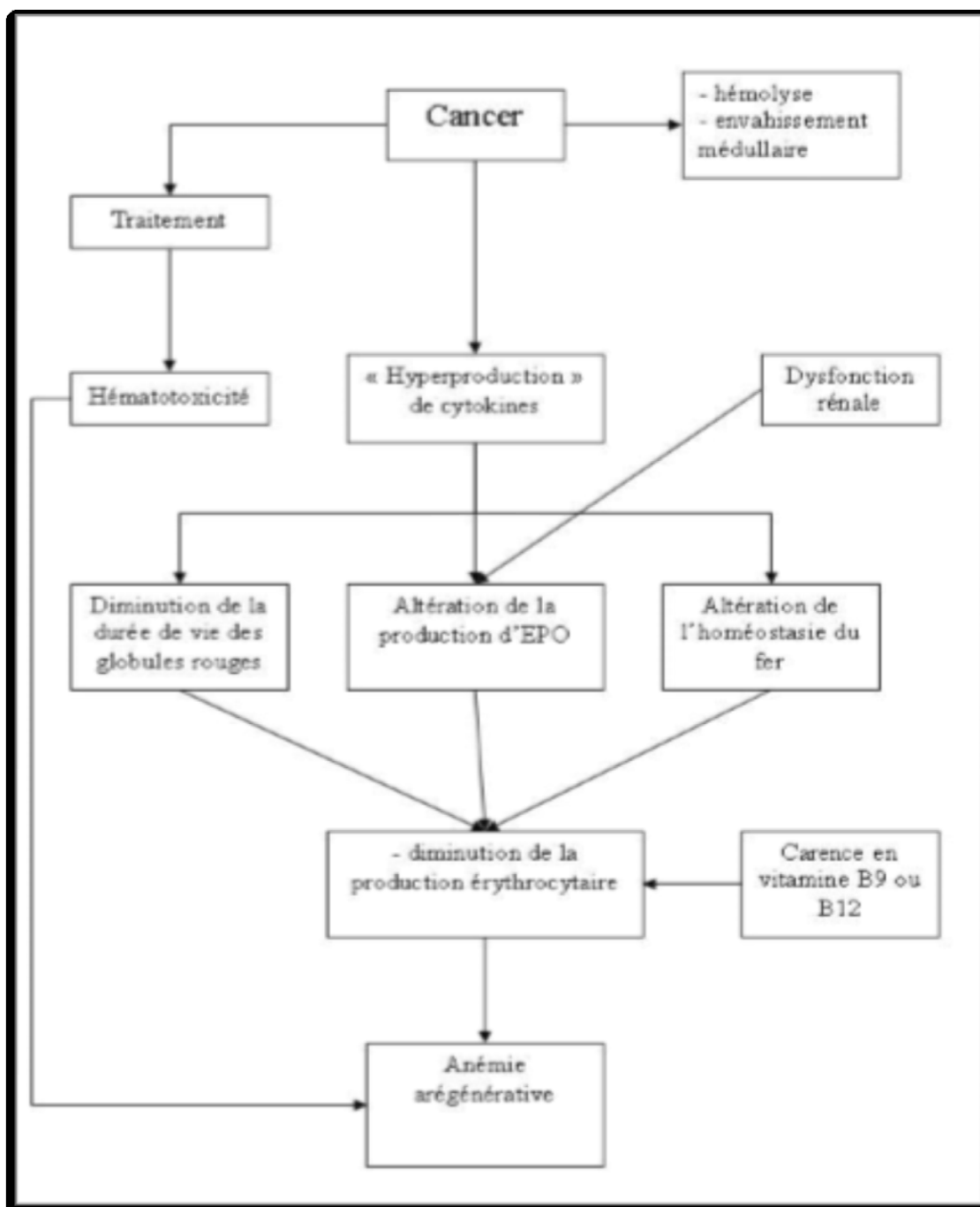


Figure 5 : Physiopathologie de l'anémie associée au cancer [26]

### **III. Signes cliniques et éléments de tolérance**

L'anémie étant liée à la quantité d'hémoglobine circulante, sa conséquence physiopathologique essentielle est la diminution d'oxygène transporté dans le sang et donc l'hypoxie tissulaire.

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

Deux types de signes cliniques sont spécifiques de l'anémie indépendamment de la cause :

- La pâleur
- La symptomatologie fonctionnelle anoxique.

La pâleur est généralisée, cutanée et muqueuse. Elle est surtout nette au niveau de la coloration unguéale et des conjonctives. Elle est très variable d'un patient à l'autre et a d'autant plus de valeur diagnostique que son caractère acquis peut être retrouvé.

Les manifestations fonctionnelles anoxiques sont des signes fonctionnels, non pathognomoniques, mais souvent révélateurs : asthénie, dyspnée d'effort puis pour des efforts de moins en moins marqués, vertiges, céphalées, tachycardie, souffle cardiaque anorganique.

Ces signes sont plus ou moins tolérés par le patient selon que l'anémie est d'installation rapide ou lente. Une anémie installée trop rapidement, appelée anémie aiguë, entraîne une symptomatologie mal tolérée par le patient contrairement à une anémie chronique d'installation lente qui peut passer inaperçue pour un même taux d'hémoglobine, puisque l'adaptation à l'hypoxie se fait plus progressivement.

Devant toute anémie, doivent être recherchés des signes de gravité avant la prise de décision thérapeutique, en particulier transfusionnelle : en plus des signes biologiques (Hb), ce sont certains signes cliniques qui doivent alerter :

- Des signes de décompensation cardiaque : angor, claudication intermittente, insuffisance cardiaque.
- Des signes de décompensation neurologique : vertiges, acouphènes, céphalées, scotomes, convulsions
- Des signes de décompensation pulmonaire : décompensation d'une insuffisance respiratoire.
- Des signes de choc (installation rapide de l'anémie) : sueurs, soif, chute de la tension artérielle, tachycardie.

Ces signes dépendent de l'intensité et de la rapidité d'installation de l'anémie, ainsi que de l'existence de pathologies antérieures. En cas d'installation rapide, les signes de choc sont prédominants, par contre en cas d'anémie peu importante, le syndrome anémique clinique peut être latent et uniquement découvert à l'hémogramme. Il nécessitera la même démarche diagnostique.

#### **IV. Exploration biologique des anémies :**

La Numération Formule Sanguine (NFS) est l'examen de référence. Elle est complétée par différentes analyses biochimiques.

La classification biologique des anémies repose sur la mesure de :

- **4 paramètres hématologiques :**

1. Le V.G.M. : Volume Globulaire Moyen (hématocrite/érythrocyte) exprimé en fl (femtolitre)
2. La C.C.M.H. : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (Hb/hématocrite) \* 100 exprimée en g/L
3. La TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (Hb/érythrocyte) exprimée en pg (picogramme)
4. La numération des réticulocytes

- **1 à 3 paramètres biochimiques du cycle du fer : Bilan martial**

1. La ferritine
2. Le fer sérique
3. La transferrine et sa capacité de saturation

- **Paramètres biochimiques de l'inflammation :**

1. Protéine C Réactive (CRP)
2. Vitesse de sédimentation (VS)

## A. Les paramètres hématologiques

La Numération Formule Sanguine (NFS), est réalisée par un prélèvement sur anticoagulant (solution d'EDTA) , de sang veineux chez l'adulte, il est fait de nos jours par un automate d'analyses médicales. La NFS est à prélever, de préférence le matin et analysé dans les 24 heures.

La NFS renseigne sur diverses données : [30]

- **Hémoglobine** : nombre de globules rouges (GR) rapporté au volume sanguin. Son unité est le g/dL.
- **Hématocrite** : volume circulant occupé par les GR. Elle est obtenue par centrifugation, c'est le rapport du précipitât sur le volume total.
- **Le Volume Globulaire Moyen (V.G.M) des globules rouges** c'est le rapport entre l'hématocrite et le nombre de GR. On parlera de normocytose lorsque le VGM se situe entre **80 et 100 femtolitre fl**. En dessous de 80 fl, on parlera de microcytose, au-dessus de 100 fl de macrocytose.
- **Concentration Corpusculaire Moyenne de l'Hémoglobine (CCMH)** : Rapport entre l'hémoglobine et l'hématocrite. C'est la fraction de l'hématie constituée d'hémoglobine. Le résultat est exprimé en g/dL ou en %. Les valeurs de référence sont comprises entre **32% et 35%**, on parle alors de normochromie. La C.C.M.H peut être abaissée en dessous de 32% quand le contenu en hémoglobine des globules rouges est insuffisant : il y a hypochromie. A savoir, il n'existe pas d'hyperchromie sauf erreur technique ou rare cas de sphérocytoses.
- **Teneur Corpusculaire Moyenne de l'Hémoglobine (TCMH)** : rapport entre hémoglobine et nombre de GR. C'est la quantité d'hémoglobine contenue dans une hématie. Son unité est le picogramme (pg). La TCMH définit

également l'anémie hypochrome ou normochrome.

Le VGM, La TCMH et la CCMH permettent une classification morphologique des anémies :

**Tableau 2 : Classification morphologique des anémies.**

	VGM	TCMH	CCMH
Normocytaire normochrome	Normal	Normale	Normale
Microcytaire hypochrome	Abaissé	Abaissée	Abaissée
Macrocytaire normochrome	Augmenté	Augmentée	Normale

- **Réticulocytes** : Les réticulocytes sont des globules rouges immatures qui sont présents dans le sang. Ces réticulocytes représentent environ 1 % des globules rouges et révèlent l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse. Leur comptage permet donc d'évaluer la capacité de production médullaire en tenant compte de la valeur de l'hémoglobine.

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

## B. Les paramètres biochimiques du bilan martial

### 1. La ferritine :

A l'état normal le fer est stocké dans les macrophages notamment dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Les réserves sont en général beaucoup plus faibles chez la femme que chez l'homme ce qui explique en partie la plus grande fréquence des carences martiales chez la femme.

Le dosage de la ferritine est particulièrement indiqué dans l'exploration du métabolisme martial et permet d'obtenir un taux représentatif des réserves de fer du patient.

Les valeurs biologiques normales de ferritine sérique sont :

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

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

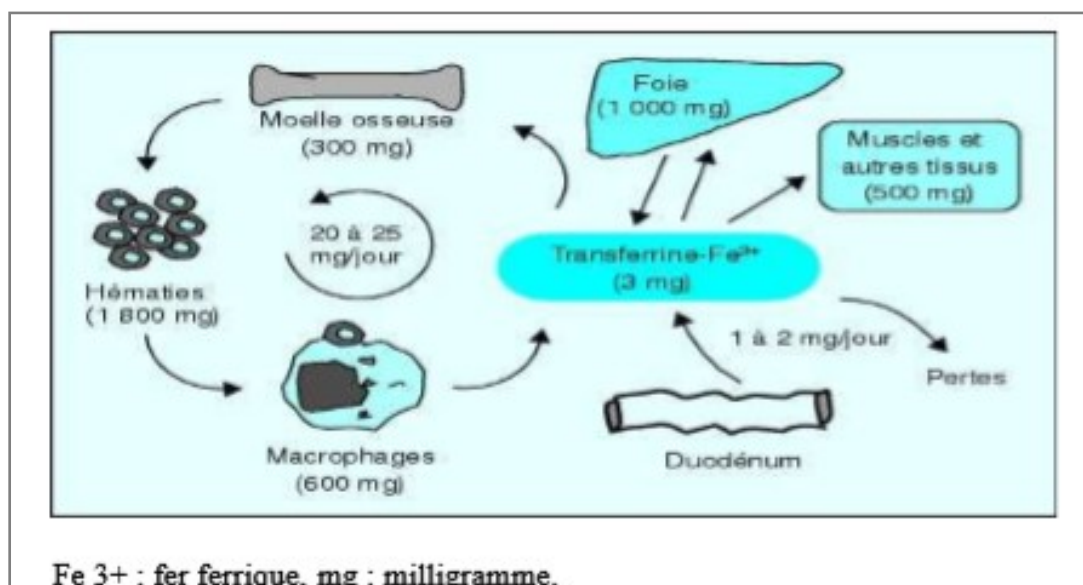


Figure 6 : Répartition du fer dans l'organisme d'après Omar et al. [31]

## 2. Le fer sérique ou plasmatique :

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

Les valeurs biologiques normales sont :

- **Fer plasmatique : 10–30  $\mu\text{mol/L}$**
- **Fer sérique : 0,55–1,66 mg/L**

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

Le dosage du fer sérique n'est pas suffisant pour le diagnostic d'une carence martiale ou d'une surcharge en fer et doit être accompagné du dosage de la transferrine.

## 3. La transferrine : protéine de transfert du fer

- Produite au niveau du foie, la transferrine ou sidérophiline est chargée du transport du fer de l'intestin vers les érythroblastes médullaires et la récupération du fer après destruction des érythrocytes par les macrophages.
- La synthèse hépatique de la transferrine est en partie régulée par l'état des réserves en fer et est donc inversement proportionnelle à la quantité de fer sérique. Lorsque les réserves en fer sont basses, la synthèse de la transferrine augmente et la saturation de la transferrine en fer diminue tandis que lorsque les réserves en fer sont élevées, la synthèse de la transferrine diminue et la saturation de la transferrine en fer augmente.
- Le dosage de la transferrine permet d'obtenir la capacité totale de fixation de la transferrine (transferrine \*25). Celle-ci, couplée au dosage du fer sérique,

mesure le CST.

$$\text{CST (\%)} = \text{Fer } (\mu\text{mol/L}) / \text{Capacité totale de fixation de la Tf } (\mu\text{mol/L})$$

- Sa valeur normale varie entre **20 et 40%**. Un taux bas signe un défaut d'approvisionnement en fer de la moelle osseuse.
- Il est donc diminué en cas de carence martiale ou d'inflammation. Cependant, en cas de carence martiale vraie, le CST sera plus bas qu'en cas d'inflammation associée. En effet, le fer sérique est abaissé dans les deux situations, mais la synthèse de transferrine est stimulée lors d'une carence vraie alors qu'elle est inhibée en situation inflammatoire [31]. Le CST ne suffit pas à différencier ces deux mécanismes.
- La valeur biologique de référence est: **Transferrine sérique 2–4 g/L**

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

## **C. Autres paramètres biochimiques**

### **1. La CRP : C-Reactive Protein**

La CRP est une protéine sérique spécifique de la réaction inflammatoire, synthétisée par le foie, précocement au cours de la réponse inflammatoire. Sa valeur est indépendante de l'âge et du sexe. Lors d'un syndrome inflammatoire, elle peut augmenter jusqu'à 1000 fois sa valeur normale. La valeur biologique usuelle est : **CRP < 5 mg/L** (en l'absence d'inflammation)

## 2. La VS : Vitesse de sédimentation globulaire

La VS est un test qui mesure le taux de sédimentation, ou chute libre des hématies dans un échantillon de sang laissé dans un tube à sédimentation de Westergreen gradué de 0 à 200 mm au bout d'une heure. Le taux de sédimentation est ainsi exprimé en mm/h. La VS permet de dépister de façon non spécifique et indirecte la présence d'une réaction inflammatoire. Ses valeurs varient en fonction de l'âge et du sexe.

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

- **Homme : 2–5 mm (après 1 h)**
- **Femme : 3–7 mm (après 1 h)**

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

Le tableau suivant résume les variations des paramètres biologiques permettant de faire un diagnostic différentiel entre les différents types d'anémie.

**Tableau 3 : Variations des paramètres hématologiques, des marqueurs du bilan martial et des marqueurs inflammatoires dans les différents types d'anémie.**

Valeurs normales	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
<b>Paramètres hématologiques</b>			
Hb (H :13-17 g/dL F:12-16 g/dL)	↓↓	↓	↓
VGM (80-100 fl)	↓↓	N ou ↓ modérément	↓
CCMH (32-35 %)	↓	N ou ↓	N ou ↓
Réticulocytes (20- 80 G/L)	N	N	N
<b>Marqueurs du bilan martial</b>			
Fer sérique (10- 30µmol/L)	↓	↓	↓
Transferrine (2- 4 g/L)	↑	N ou ↓	N ou ↓ ou ↑
CST (20-40 %)	↓↓↓	↓	↓↓
Ferritine (H : 20-250 µg/L F : 15-150 µg/L)	↓	N ou ↑	N ou ↑ ou ↓
RsTf (0,76-1,76 mg/L)	↑	N	↑
<b>Marqueurs inflammatoires</b>			
CRP	N	↑	↑

## **V. Etiologies de l'anémie en oncologie :**

Chez le patient cancéreux, Les étiologies de l'anémie sont multiples, multifactorielles et fréquemment associées. La tumeur et ses éventuelles métastases, l'inflammation consécutive, le déficit nutritionnel des patients et les saignements, peuvent intervenir dans l'étiologie de l'anémie des patients cancéreux.

Sur ce terrain tumoral déjà défavorable, les traitements anti tumoraux peuvent également induire une anémie ou aggraver son intensité. En cours de chimiothérapie ou de radiothérapie, la cause la plus fréquente est une toxicité des traitements.

Ainsi pour une prise en charge thérapeutique éclairée, il est nécessaire d'en définir la cause et donc le type avant de débiter un traitement spécifique.

**Tableau 2 : Etiologies de l'anémie en oncologie [32-36]**

<b>Liées à la pathologie tumorale</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Etat inflammatoire chronique (perturbation du mécanisme de régulation de l'érythropoïèse)</li><li>• Envahissement de la moelle osseuse par les cellules tumorales</li><li>• Saignements</li><li>• Hémolyse</li></ul>
<b>Liées au terrain du patient</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Déficit nutritionnel</li><li>• Carence martiale, en folates, en vitamines B12</li></ul>
<b>Liées aux traitements du cancer</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Chimiothérapie (effets myélosuppresseifs, action toxique sur les tubules rénaux)</li><li>• Radiothérapie (effets myélosuppresseifs)</li><li>• Complications des traitements (infection, sepsis)</li></ul>

## A. Etiologies liées à la pathologie tumorale :

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

[37]

### a. L'aplasie médullaire

L'aplasie médullaire consiste en une insuffisance médullaire globale avec atteinte des trois lignées sanguines. (Érythrocytaire, plaquettaire, lymphoïde) L'atteinte peut être dissociée au début mais elle se complète souvent rapidement. Elle est une complication très fréquemment observée chez le patient atteint de cancer, qu'elle soit due aux traitements ou qu'elle soit liée à l'infiltration néoplasique de la moelle osseuse. Elle se manifeste par des anomalies de l'hémogramme : leucopénie, thrombopénie et anémie.

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

- *D'une anémie arégénérative* associée à un taux bas de réticulocytes témoignant de la nature centrale de l'anémie.
- *D'une neutropénie* : polynucléaires neutrophiles < 1,5 Gil.
- *D'une thrombopénie* : plaquettes < 150 G/l.

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

La tumeur peut elle-même être responsable d'une aplasie médullaire par envahissement de la moelle osseuse. Les envahissements médullaires sont révélés soit par un myélogramme, soit par une biopsie ostéo-médullaire permettant d'évaluer cet

envahissement (métastases) et cette aplasie médullaire (moelle pauvre). Exemple : cancer métastatique, sarcome des organes hématopoïétiques, leucémie aiguë...

**b. Le saignement chronique :**

Une confusion est fréquemment faite entre anémie par hémorragie chronique et anémie hémorragique aiguë. Les hémorragies minimales mais répétées n'affectent guère la masse sanguine mais entraînent assez rapidement un déficit en fer. Elles réalisent un tableau d'anémie microcytaire hypochrome arégénérative par carence martiale.

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

Les points de départ de ces saignements se retrouvent le plus souvent aux niveaux [38] :

- **Des lésions gynécologiques cancéreuses hémorragiques :**
  - Fibrome malin utérin
  - Cancer de l'endomètre
- **Des lésions cancéreuses hémorragiques du tube digestif quel que soit le sexe :**
  - Cancer de l'estomac
  - Cancer du côlon
  - Polypes
  - Tumeurs du grêle
  - Angiomes

- **Des atteintes cancéreuses des voies respiratoires et urinaires :**

- Cancer du poumon
- Cancer du rein métastaté

c. **L'hémolyse :**

Une hémolyse peut être observée et les étiologies principales sont auto-immunes ou mécaniques.

L'origine auto-immune est le plus souvent retrouvée dans les pathologies hématologiques.

L'origine mécanique est associée aux pathologies de l'hémostase (CIVD...) ou à la myélofibrose qui peut se développer lors de cancers ou d'hémopathies.

Quelques exemples :

- Les tumeurs histiocytiques peuvent entraîner une phagocytose des hématies [38]
- Des anticorps peuvent être produits au cours des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), des lymphomes et de certaines tumeurs solides résultant en une anémie hémolytique auto-immune. Les auto-anticorps se fixent à la surface des globules rouges et entraînent leur destruction. Même si l'hémolyse auto-immune est rare au cours du cancer, 20% des hémolyses auto-immunes peuvent être associées à un cancer [38] [39]
- Un hypersplénisme associé à une séquestration des cellules hématopoïétiques est fréquemment retrouvé au cours des pathologies malignes lymphoïdes, des cancers envahissant le foie ou entraînant une hypertension portale [38]
- Des agents pro-coagulants peuvent être sécrétés par des tumeurs solides tels que les cancers de l'estomac, du sein, du pancréas, du colon et de la

prostate et entraîner une anémie hémolytique microangiopathique.

**d. L'état inflammatoire chronique :**

Un état inflammatoire chronique, lié à la réaction du système immunitaire du patient contre la population de cellules cancéreuses, entraîne une augmentation des taux de cytokines inflammatoires telles que l'interféron- $\gamma$  (INF-  $\gamma$ ), l'interleukine-1 (IL1) et le TNF (Tumor Necrosis Factor) et peut altérer l'érythropoïèse à différents niveaux [40] :

- Altération de l'érythropoïèse au sein de la moelle osseuse par blocage de la différenciation des progéniteurs érythroïdes. [27]
- Réduction de la production d'érythropoïétine.
- Troubles du métabolisme du fer.

**e. Déficit d'origine cancéreuse en érythropoïétine :**

L'érythropoïétine est le facteur régulateur principal de l'érythropoïèse. Cette hormone est produite par des cellules rénales péri tubulaires, probablement endothéliales, accessoirement par des cellules du foie et va agir au niveau de la moelle osseuse pour stimuler la production des globules rouges.

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

- Cause intra néphrologique : L'étiologie évidente est le Cancer du rein.
- Causes extra néphrologiques : On retrouve également un déficit en Epo endogène dans l'anémie inflammatoire, l'anémie au cours de l'infection VIH, la drépanocytose, de rares cas sévères de maladie du système nerveux autonome et certaines anémies au cours des maladies tumorales (tumeurs

solides rénales ou hémopathie).

On conclut qu'il existe donc des causes d'anémie normocytaire arégénérative par carence en EPO en l'absence d'insuffisance rénale. Trois organes cibles apparaissent comme ayant un rôle fondamental dans la production (reins et foie) et l'utilisation (moelle osseuse) de l'Epo. C'est ainsi que toute atteinte cancéreuse d'un ou plusieurs de ces organes serait susceptible d'entraîner un déficit en EPO et à plus long terme une anémie.

## **B. Etiologies liées au terrain du patient :**

### **a. Le déficit nutritionnel :**

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

### **b. L'âge avancé du patient :**

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

### **c. Le syndrome carentiel :**

Comme nous l'avons vu précédemment, l'érythropoïèse nécessite du fer pour la synthèse de l'hème et des vitamines B9 (acide folique) et B12 pour la synthèse de l'ADN.

- **Carence en fer :**

La carence en fer est la première cause d'anémie carentielle y compris chez le patient cancéreux [41]

- **Carence en vitamines B9 :**

La carence en vitamine B9 (ainsi que la B12) sont responsables d'un défaut de synthèse de l'ADN qui, au niveau de la moelle osseuse entraîne une diminution des

mitoses érythroblastiques alors que la maturation du cytoplasme se poursuit normalement (d'où une plus grande taille des cellules). Ce phénomène appelé mégaloblastose se traduit par une macrocytose sur l'hémogramme avec un VGM supérieur à 100 fL.

La carence en acide folique est souvent d'origine nutritionnelle par insuffisance d'apport chez le patient cancéreux en phase avancée, ou dans les cas de malabsorption (chirurgie intestinale large, syndrome du grêle court...).

- **Carence en vitamine B12**

La carence en vitamine B12 est moins fréquente du fait de réserves abondantes dans l'organisme. Les carences d'apport sont rares sauf chez les végétaliens stricts ou lors de traitements prolongés par les anti-acides.

Chez les patients âgés, l'augmentation du pH gastrique et la diminution de la production de pepsine entraîne une malabsorption de la vitamine B12 par sa non-dissociation de ses complexes alimentaires.

Enfin, la maladie de Biermer est également à l'origine d'une malabsorption de la vitamine B12 en raison d'auto-anticorps dirigés contre le facteur intrinsèque gastrique. Une surveillance endoscopique régulière est justifiée dans cette pathologie du fait d'un sur-risque de cancer gastrique.

### C. Etiologies liées au traitement anticancéreux :

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

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

- La chimiothérapie :

La plupart des chimiothérapies entraîne à long terme une anémie, en général normocytaire, parfois macrocytaire, dont la correction peut nécessiter des transfusions, lorsque cette anémie devient symptomatique (dyspnée, fatigue), ce qui survient habituellement avec des taux d'hémoglobine au-dessous de 8g/dl.

L'incidence et la sévérité de la myélosuppression induites par la chimiothérapie dépendent de la drogue ou de l'association de drogues utilisées, de la dose-intensité, de la durée du traitement, du stade de la maladie tumorale, de l'âge du patient, de l'existence de traitements préalables et de l'association à d'autres traitements, notamment à la radiothérapie.

Dans les tumeurs solides, ce sont les protocoles à base de sels de platine qui donnent des anémies fréquentes et sévères (cancers pulmonaires, urologiques, ovariens, ORL) [7] et pourtant fréquemment utilisés lors de chimiothérapies anticancéreuses.

Les effets myélosuppresseurs sont cumulatifs et se majorent avec la poursuite des cycles de chimiothérapie. Ainsi, l'étude ECAS a montré que 19,5% des patients présentaient une anémie au premier cycle de chimiothérapie alors qu'ils sont 46,7% lors du cinquième cycle [2]

**Tableau 3 : Chimiothérapies pouvant induire une anémie et leurs incidences [7]**

Agent	Grade 1-2 (%)	Grade 3-4 (%)	Cancer
Cisplatine	NR	11	Tête et cou
Docétaxel	73 - 85	2 - 10	CPNPC
	58 - 60	27 - 42	Ovaire
5 FU	NR	11	Tête et cou
	50 - 54	5 - 8	Colorectal
Paclitaxel	93	7	Sein
Protocole			
Cisplatine - Cyclophosphamide	43	9	Ovaire
Cisplatine - Etoposide	59	16 - 55	CPPC
VIP	NR	52	CPPC
5-FU - Carboplatine	42	14	Tête et cou
CHOP	49	17	LNH
Paclitaxel - Doxorubicine	78 - 84	8 - 11	Sein
Paclitaxel - Carboplatine	10 - 59	5 - 34	CPNPC
NR = non renseigné ; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules ; CPPC = cancer du poumon à petites cellules ; LNH = lymphome non hodgkinien 5-FU = 5-fluorouracil ; VIP = etoposide - ifosfamide - cisplatine ; CHOP = cyclophosphamide - doxorubicine - vincristine - prednisone ; * échelles WHO ou NCI			

L'utilisation de certains traitements antifoliques comme produit de chimiothérapie entraîne des carences. C'est le cas du méthotrexate à très forte dose qui requiert une injection précoce d'acide folinique, ou du Pemetrexed qui nécessite une supplémentation en vitamines B9 et B12 avant et pendant le traitement.

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

- ✓ **Cancers bronchiques** : 70 à 100 % de patients les plus concernés par l'importance du problème, dont 12 à 55 % présentant une anémie de grade 3-4, avec 30 à 50 % des patients transfusés
- ✓ **Cancers du sein et du côlon-rectum** : 50 à 60 % des patients, dont 5 à 10 % présentant une anémie de grade 3-4, avec 15 à 20 % de patients transfusés dans les situations réputées les moins anémiantes. [7]

- **La radiothérapie** :

De manière générale, 50% des patients atteints d'un cancer et traités par radiothérapie sont anémiques avant ou pendant le traitement [42] [43]. L'anémie dépend essentiellement de l'importance du champ d'irradiation et du volume de moelle osseuse compris dans ce champ.

Les aplasies radio-induites sont dues à la toxicité directe des rayons ionisants sur les cellules souches hématopoïétiques qui sont radiosensibles et ont une faible capacité à réparer les dommages engendrés par la radiothérapie

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

- **La chirurgie :**

La chirurgie fait également partie de l'arsenal thérapeutique dans de nombreux cancers et est fréquemment utilisée en première intention. Même si c'est le chirurgien qui est responsable de l'homéostasie du patient, la chirurgie peut provoquer des pertes sanguines considérables.

Chez les patients cancéreux, la cause la plus fréquente est la chirurgie d'exérèse digestive (gastrectomie partielle ou totale, résection iléale) qui entraîne une carence en la vitamine B12, cette dernière étant absorbée dans l'iléon après liaison au facteur intrinsèque gastrique produit par les cellules pariétales gastriques.

## **VI. Conséquences de l'anémie :**

### **A. Généralités :**

La sévérité des symptômes de l'anémie varie considérablement d'un individu à l'autre. La tachycardie, l'hypotension orthostatique et la dyspnée sont caractéristiques d'une hémorragie aiguë. Des mécanismes de compensation, tels que l'augmentation du rythme cardiaque ou le déplacement de la courbe de dissolution de l'hémoglobine, peuvent cependant influencer et retarder l'apparition de ces symptômes chez les patients ayant une anémie chronique. La capacité à mettre en place de tels mécanismes de compensation est probablement réduite chez les patients atteints de cancer [38]

**Tableau 6 : Conséquences de l'anémie sur les différentes fonctions de l'organisme [44, 45]**

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

## **B. Conséquences sur la qualité de vie :**

La qualité de vie a été définie en 1993 par l'OMS « comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ».

L'impact de l'anémie sur la qualité de vie a été essentiellement étudié à travers son symptôme principal qu'est l'**asthénie**. Cette dernière peut être définie comme une sensation subjective de perte d'énergie, de diminution de la résistance physique ou de sensation de sommeil non corrigée par le repos.

L'asthénie touche environ 78% des patients [46] et peut prendre plusieurs aspects : apathie, découragement, indifférence, dépression, anxiété, faiblesse, troubles de sommeil. [46]

Ces symptômes s'accompagnent d'un déclin de la sensation de bien-être et d'une altération des activités de la vie quotidienne : diminution de la tolérance à l'effort, de la capacité à travailler, des relations sociales et du plaisir à pratiquer des activités de loisir [47] [48]

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'asthénie est un facteur invalidant important (60%) affectant la vie de tous les jours loin devant la nausée (22%) la dépression (10%) ou la douleur (6%) [49].

L'asthénie n'est pourtant pas directement corrélée à l'anémie mais reste un indicateur important. Par ailleurs, le taux d'hémoglobine semble être corrélé à l'incidence de la fatigue et à la qualité de vie. Ceci a été noté dans une étude portant sur 50 patients présentant des tumeurs solides ou des hémopathies malignes. Les patients anémiques ayant une hémoglobine inférieure ou égale à 12 g/dl étaient en plus mauvaise condition physique et avaient en général une qualité de vie moins bonne

que ceux qui avaient une hémoglobine supérieure ou égale à 12 g/dl [50].

Une autre étude chez 4382 patients anémiques sous chimiothérapie a trouvé une corrélation entre le taux d'hémoglobine et la qualité de vie, celle-ci devenant optimale pour une hémoglobine entre 11-13 g/dl [51].

L'anémie et la fatigue restent encore aujourd'hui insuffisamment reconnues et prises en charge. La fatigue est un symptôme sous-évalué du fait de sa possible présence en l'absence d'anémie, de sa subjectivité et de la difficulté à la mesurer en grades. Des échelles d'évaluation fonctionnelle ont donc été élaborées et constituent un moyen pratique d'évaluation de la fatigue. Les plus utilisées sont le QLQ C30 de l'EORTC (**Annexe 1**) [52] et le FACT-G [53]. Grâce à ces outils, le patient autoévalue son autonomie, sa symptomatologie physique dont la douleur ou la dyspnée, le retentissement psychologique et social ainsi que l'image de soi.

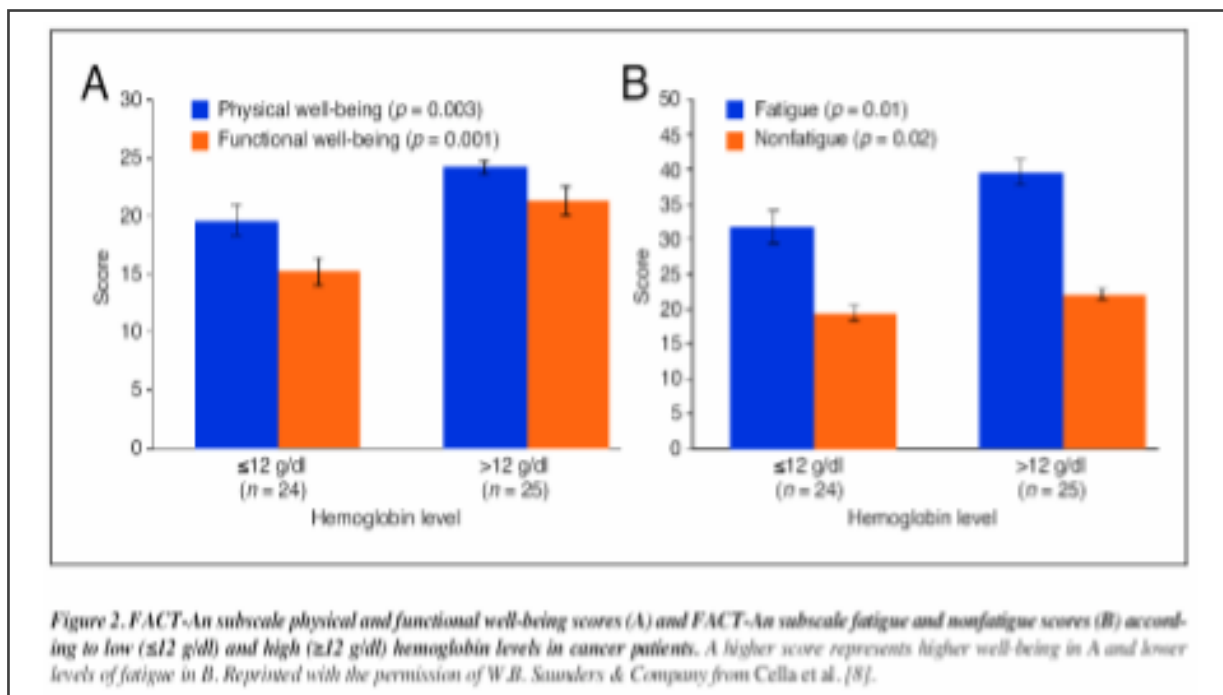
La seule échelle spécifique de l'évaluation de la qualité de vie liée à l'anémie en cancérologie est un module du FACT : le FACT-An (**Annexe 2**) [50] qui reprend le FACT-G en ajoutant 13 items sur la fatigue et 7 items sur l'impact de l'anémie, mais sans passer par l'évaluation de la fatigue.

Il existe d'autres techniques de mesures plus simples, et donc plus facilement utilisables en pratique clinique : la Brief Fatigue Inventory, l'échelle visuelle analogique de la qualité de vie (LASA dans la littérature anglo-saxonne pour Linear analog scale assessment). Le score OMS ou l'échelle de Karnofsky sont d'autres échelles d'évaluation de la fatigue très répandues dans le monde médical mais imprécises, car ce sont des hétéro-évaluations, et non spécifiques.

Une corrélation significative a été établie entre le taux d'hémoglobine et les scores de l'échelle de fatigue chez les patients souffrant de cancer. Les résultats montrent clairement que les patients ayant un taux d'hémoglobine  $\geq 12$  g/dl sont

moins fatigués. Ils présentent, outre la fatigue, moins de symptômes liés à l'anémie et se sentent mieux sur les plans physique et fonctionnel. Ces patients ont un niveau de qualité de vie meilleur que celui des patients dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 12 g/dl [47] [50]

Le traitement de l'anémie par transfusion de culots globulaires ou par ASE a montré une amélioration de la qualité de vie des patients. Ceci sera détaillé dans la partie des traitements.



**Figure 7 :** Echelle de qualité de vie des patients atteints de cancer FACT–An en fonction du taux d'hémoglobine [35]

Outre l'altération de la qualité de vie, l'anémie en oncologie peut avoir un impact défavorable sur l'efficacité thérapeutique de la radiothérapie par le biais de l'hypoxie qu'elle engendre, voire peut-être aussi sur l'efficacité de la chimiothérapie, mais ce dernier point reste encore à être étudié. [54]

### C. Conséquences sur la survie et le contrôle locorégional :

Plusieurs études ont montré que l'anémie était un facteur pronostique indépendant associé à une survie plus courte chez les patients traités pour un cancer.

Ainsi dans une revue de la littérature de 60 études [4], le risque relatif de décès est augmenté de 65% et la survie médiane réduite de 20 à 43% chez les patients anémiés. Des résultats similaires sont retrouvés chez des patients porteurs de cancers pulmonaires dont 80% développent une anémie et l'on note une survie médiane significativement plus élevée lorsque l'Hb est supérieure à 12 g/dL [55]

La plupart des études vont dans le sens d'une corrélation inverse anémie et survie. Ainsi, 348 patients présentant un carcinome prostatique (hormono résistant) ont été évalués par VOLLMER [56]. L'hémoglobine sérique était associée à la mortalité liée à la maladie (tout comme le poids et le PSA) même en analyse multi variée. Cette hypothèse est confirmée par celle de VAN BELLE [57] qui, reprenant les données de la littérature, considère que l'anémie est un facteur pronostique péjoratif dans le traitement des cancers même s'il ne s'agit pas du facteur le plus important. L'hypoxie cellulaire résultant de l'anémie est associée à une instabilité génétique des cellules cancéreuses.

De plus les conditions d'hypoxie sont souvent associées à une résistance à la radiothérapie ou à la chimiothérapie, un potentiel métastatique plus important, une diminution de l'apoptose et une stimulation de l'angiogenèse. Toutes ces données tendent à confirmer le rôle pronostique péjoratif de l'anémie sur la survie dans les carcinomes prostatiques. Seul, DUNPHY n'a pas trouvé d'association significative anémie-mortalité après ajustement au stade tumoral et au score de Gleason [58].

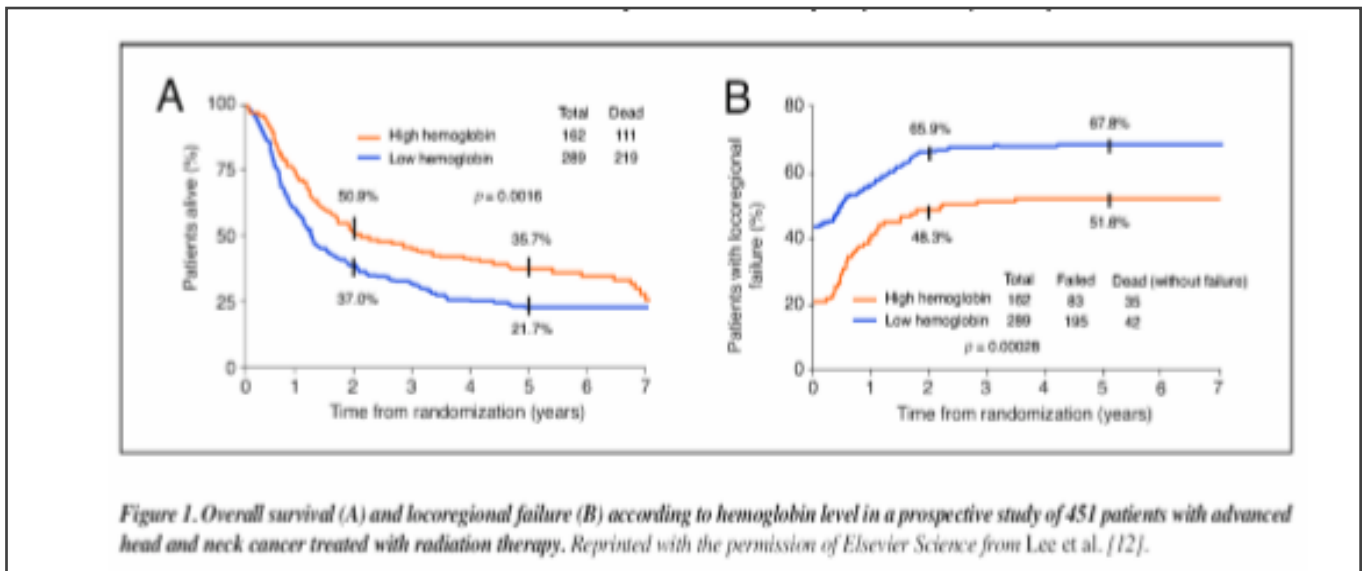
Enfin, concernant les cancers du col utérin, l'impact de l'anémie avant traitement a souvent été étudié et démontré péjoratif en termes de contrôle local et de survie. Il

semble également que les patients non anémiques en début de traitement et qui le deviennent au cours de la radiothérapie aient un pronostic aussi péjoratif que la population initialement anémique [59]

L'activité anti tumorale de la radiothérapie repose sur l'interaction des rayons avec l'oxygène, interaction conduisant à la formation de radicaux libres. Le taux d'oxygène intra tumoral aurait un impact sur l'effet anti tumoral et sur les lésions ADN radio induites [43]. Ainsi, l'anémie pourrait modifier l'efficacité d'un traitement par radiothérapie comme le montrent plusieurs études réalisées dans le cancer du col utérin et la sphère ORL, en occasionnant une diminution de l'oxygénation intra tumorale et en créant des conditions d'hypoxie [60, 61].

La relation entre l'hémoglobine d'une part et l'hypoxie intra tumorale et un pronostic péjoratif d'autre part a été documentée dans plusieurs études où la pression partielle en oxygène (pO<sub>2</sub>) a été mesurée dans le tissu tumoral. Dans les tumeurs prostatiques considérées habituellement comme non hypoxiques, les taux de pO<sub>2</sub> étaient plus bas et de façon significative dans les tissus pathologiques par rapport au tissu prostatique adjacent normal ou aux muscles environnants plus particulièrement chez les patients ayant un stade avancé (T2/T3) ou les patients âgés (> 62ans) [62].

Les hypothèses pour expliquer l'impact pronostique sur la survie sont son association à une survenue plus fréquente d'hypoxie tumorale responsable de résistance à la chimiothérapie et à la radiothérapie, et le fait qu'elle reflète une maladie néoplasique agressive à l'origine de la libération de cytokines en quantité importante responsable d'une anémie inflammatoire.



**Figure 8 :** Impact de l'anémie sur la survie sans régression et sur la récurrence locorégionale chez des patients atteints de cancer de la tête et du cou et recevant un traitement par radiothérapie [35]

#### D. Impact médico-économique :

De nombreuses études font référence à l'anémie liée au cancer, à sa prise en charge et à son coût. L'anémie est fréquente et accroît significativement les coûts liés aux soins. [5] [63] elle entraîne des charges supplémentaires en terme de coûts médicaux directs, il est donc important de la prendre en charge

Dans une revue de 24 études, le coût de l'anémie liée à la chimiothérapie était estimé entre 22775 et 93454 dollars/ an [64]. D'autres études plus récentes ont été réalisées suite à l'utilisation du fer intraveineux dans l'anémie chimio-induite. Elles semblent confirmer l'intérêt économique de son utilisation en permettant une réduction des prescriptions d'ASE et de transfusions de culots globulaires [65] [66].

## VII. Prise en charge de l'anémie en oncologie :

### A. Objectifs de la prise en charge de l'anémie :

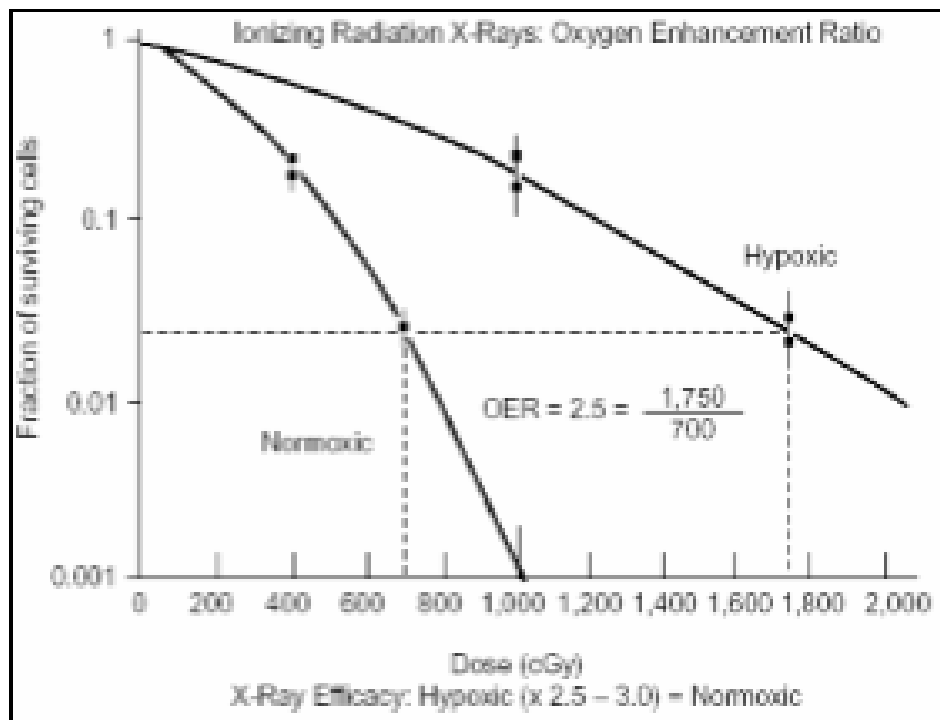
Corriger l'anémie ne permet pas seulement d'améliorer ou de normaliser les paramètres hématologiques mais également de lutter contre les symptômes et complications liés à la diminution du taux d'hémoglobine. La correction de l'anémie permet d'améliorer la qualité de vie des patients et, peut-être, d'influencer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

#### a. Lutter contre les effets défavorables de l'hypoxie :

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

Une relation directe entre anémie et hypoxie tumorale a pu être établie. [60] ont montré que la médiane de la pression partielle en oxygène tumorale et ganglionnaire des tumeurs ORL est significativement corrélée au taux d'hémoglobine [60]. Dans cette étude, les patients ayant un taux d'hémoglobine < 11 g/dl avaient des valeurs médianes de pression partielle en oxygène inférieures à celles des patients ayant un taux > 11 g/dl.

L'hypoxie est un facteur majeur de radiorésistance, Pour éviter l'impact négatif de l'hypoxie sur l'efficacité de la radiothérapie, il semble que le taux d'hémoglobine à atteindre soit supérieur à 13 g/dl chez l'Homme et à 12 g/dl chez la Femme. Des travaux suggèrent que la correction de l'hypoxie pourrait permettre une meilleure efficacité des traitements cytotoxiques. Ces hypothèses restent à confirmer.



**Figure 9** : Courbes de survie de cellules mammaires exposées à la radiothérapie en milieu hypoxique ou normoxique. [67]

**b. Améliorer la qualité de vie des patients :**

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

Deux études ont démontré que l'amélioration la plus importante de la qualité de vie survenait lorsque le taux d'hémoglobine passe de 11 g/dl à 12 g/dl. Ces résultats montrent bien l'effet d'une augmentation, même minime, de l'hémoglobine et mettent en évidence qu'une diminution, même faible de l'hémoglobine, sous les valeurs normales affecte les paramètres de qualité de vie. Encore trop souvent, seules les anémies sévères sont prises en compte. [47] [68]

Outre les domaines de qualité de vie explorés par les instruments de mesure validés en ce domaine, il est possible que la correction de l'anémie puisse améliorer les fonctions cognitives des patients, c'est à dire leur capacité à percevoir, connaître,

comprendre et se représenter le monde extérieur pour interagir avec lui (mémoire, attention, concentration, raisonnement...). Ces fonctions peuvent être altérées chez les patients pendant leur traitement, et ces dysfonctionnements perdurer longtemps après la fin des thérapeutiques.

Une étude [69] a montré, chez les patients traités par EPO, un meilleur maintien du taux d'activité et une amélioration des fonctions cognitives. Ceci pourrait s'expliquer non seulement par la correction de l'hypoxie, mais également par un effet neuroprotecteur propre de l'EPO. Cet effet est bien documenté sur des modèles d'ischémie cérébrale [70]

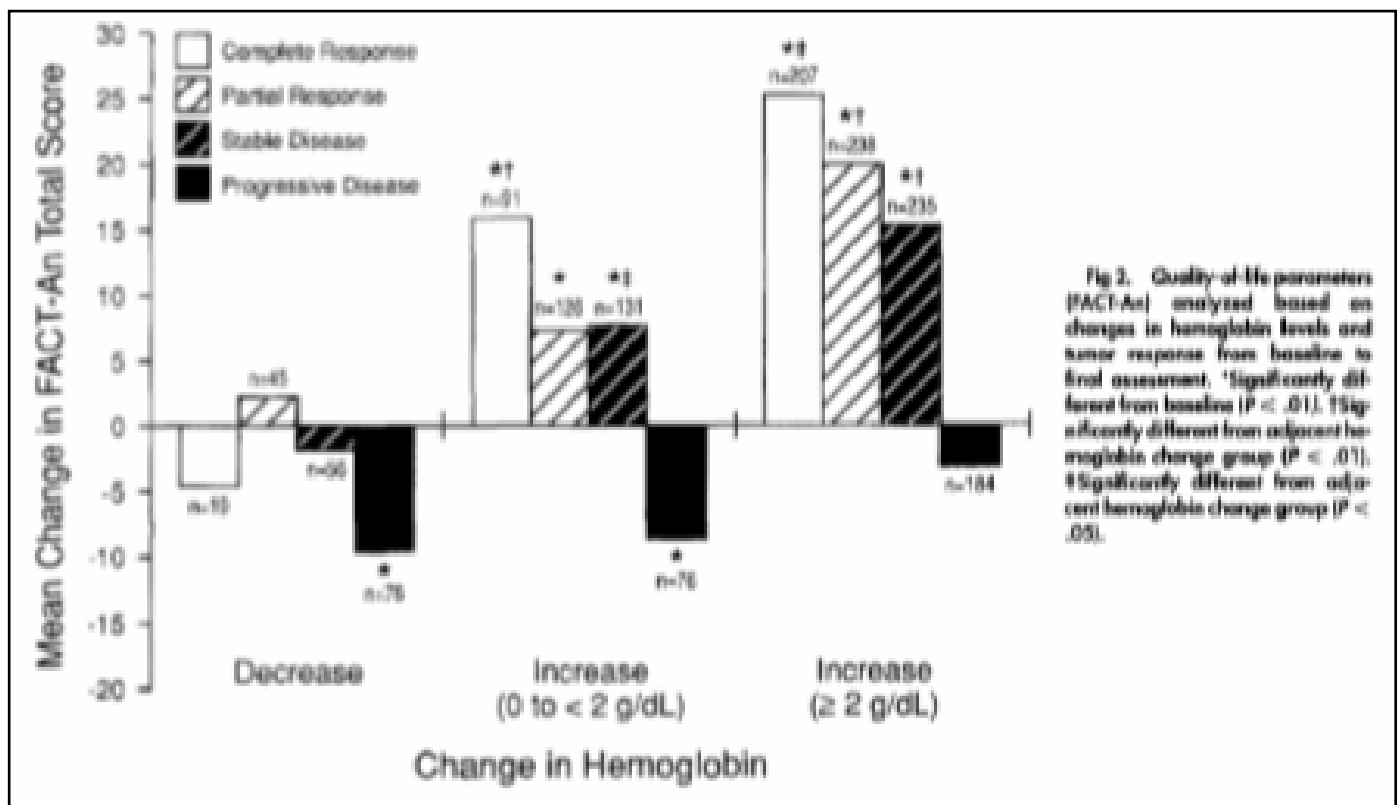


Figure 10 : Impact de la correction de l'anémie sur les scores de l'échelle de fatigue FACT-An [50]

## **B. Bilan à réaliser avant le traitement :**

Le diagnostic biologique de l'anémie se fait sur l'hémogramme complété par un dosage des réticulocytes.

L'enquête étiologique doit comporter un bilan martial incluant ferritine et CST, un bilan inflammatoire avec VS et CRP et un dosage des folates sériques et érythrocytaires ainsi que de la vitamine B12. Il faut éliminer un saignement et une insuffisance rénale.

L'évaluation du statut martial, indispensable avant prescription d'ASE, doit permettre de différencier une carence martiale absolue d'une carence martiale fonctionnelle ou d'une anémie inflammatoire pure.

## **C. Moyens de prise en charge de l'anémie en oncologie :**

Comme l'indique les différentes recommandations internationales, la première étape de la prise en charge de l'anémie en oncologie vise à préciser l'étiologie de l'anémie.

L'étape suivante consiste à évaluer l'anémie d'après les paramètres hématologiques, la symptomatologie physique et les indicateurs de qualité de vie. L'évaluation devrait tenir compte des thérapeutiques instituées et celles envisagées et porter sur la symptomatologie du patient qui affecte directement sa vie.

Par la suite, la correction de l'anémie devrait dépendre de la sévérité des symptômes ressentis par le patient et comporter un traitement parallèle spécifique des autres causes potentiellement impliquées (déficit nutritionnel, infections) et des causes d'asthénie (troubles électrolytiques, hypothyroïdie).

Outre les traitements étiologiques, la prise en charge de l'anémie en oncologie fait appel à plusieurs modalités thérapeutiques telles les transfusions sanguines, des préparations de fer oral ou intraveineux et les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE),

dont les indications, bénéfiques et risques vont être présentés.

a. **Les transfusions sanguines**

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

Au cours de la phase active du traitement d'une tumeur solide, on estime qu'environ un tiers des patients aura recours à une transfusion de culots globulaires. Ceci dépend de l'âge du patient, de la localisation tumorale, du protocole de chimiothérapie et du nombre de cycles administrés. [71]

• **Indications :**

La transfusion de culots globulaires permet d'augmenter rapidement, mais de façon transitoire, le taux d'hémoglobine et de corriger la fatigue. Un concentré globulaire augmente le taux d'hémoglobine de 0,7 à 1 g/dL et apporte environ 200 mg de fer [28].

Le seuil transfusionnel recommandé par l'AFSSAPS en 2002 [72]. Pour les patients suivis en oncologie est situé aux alentours de **8 g/dL**, mais la valeur de ce seuil peut être révisée dans certains cas en fonction de l'état général du patient et de la tolérance cardiaque et respiratoire de l'anémie.

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

Dans le cadre de l'anémie asymptomatique, l'hémoglobine doit être maintenue entre **7 et 9 g/dL**.

En cas d'anémie symptomatique avec hémorragie, la transfusion permet la correction d'une instabilité hémodynamique. En cas d'anémie symptomatique (tachycardie, dyspnée...), l'hémoglobine doit être maintenue aux alentours de **8 à 10**

g/dL pour éviter la réapparition de symptômes.

Enfin, lors des problèmes coronariens, le seuil doit être maintenu au-dessus de 10 g/dL [73].

- **Risques :**

La transfusion a pour intérêt de permettre une compensation rapide de l'anémie. Son recours se justifie quand il y a un risque vital. Malgré les progrès réalisés en termes de sécurisation, la transfusion sanguine n'est pas dénuée de risques qui peuvent être graves voire engager le pronostic vital du patient.

*Les risques de surcharge* sont marqués par l'OAP, qui est la plus fréquente des complications (incidence de 1%), retrouvé principalement chez des patients âgés ou porteurs d'une défaillance rénale ou cardiaque, et l'hémossidérose (hémochromatose post-transfusionnelle) retrouvée chez les patients polytransfusés avec un risque à partir de 20 culots globulaires par an, principalement dans les pathologies hématologiques.

*Les risques immunologiques* sont l'hémolyse aiguë, complication rare rencontrée lorsque les procédures transfusionnelles ne sont pas respectées et faisant intervenir des anticorps réguliers ou irréguliers, le TRALI qui correspond à un œdème pulmonaire lésionnel, et la réaction du greffon contre l'hôte, rare mais fatale dans 90% des cas, rencontrée chez des patients fortement immunodéprimés de façon innée ou acquise. [74] [75] [76]

*Les risques allergiques* sont une complication fréquente de la transfusion : un incident sur 4 avec un risque de 1 pour 1800 transfusion de PSL. Il s'agit de toute manifestation allergique, allant de l'urticaire simple à la réaction anaphylactoïde ou au choc anaphylactique. Ces incidents sont rarement graves. [77]

Enfin, *le risque infectieux* viral et bactérien est toujours présent. Concernant le risque viral et plus précisément le risque sérologique post-transfusionnel concernant l'hépatite B et C [78], VIH et CMV (cytomégalovirus), est aujourd'hui limité grâce aux mesures de sécurité transfusionnelle.

Par contre, le risque bactérien persiste et constitue un accident fréquent et potentiellement redoutable. En effet, la contamination bactérienne d'un produit sanguin labile est suivie d'une multiplication des bactéries lors de la conservation et peut entraîner un choc septique ou un choc endotoxinique chez le patient transfusé.

Même si les transfusions n'offrent pas les garanties équivalentes en terme de sécurité virale par rapport aux autres alternatives thérapeutiques, leur utilisation s'avère indispensable dans les situations d'urgence où le taux d'hémoglobine descend en dessous de 8 g/dl, malheureusement son bénéfice est souvent de courte durée.[54]

#### **b. Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) :**

Les ASE sont constitués d'EPO recombinante humaine. Rappelons que l'EPO est le principal facteur de croissance de l'érythropoïèse et que sa synthèse, majoritairement effectuée par les cellules tubulaires rénales, est stimulée par l'hypoxie [79]

Son utilisation en thérapeutique sous forme d'érythropoïétine recombinante humaine (r-HuEPO) a d'abord été évaluée en néphrologie chez les insuffisants rénaux chroniques dans les années 1990 mais son utilisation en oncologie a été plus tardive du fait d'une physiopathologie complexe et souvent multifactorielle de l'anémie, même s'il a été démontré que les patients cancéreux ont souvent un déficit en EPO [40]

#### **• Indications :**

Plusieurs molécules possèdent actuellement une AMM en oncologie. Il existe trois molécules princeps (époétine alpha : Eprex®, époétine bêta : Neorecormon® et darbépoétine alpha : Aranesp®), deux biosimilaires (époétine alpha : Binocrit®,

époétine zêta : Retacrit®)

Les recommandations de l'ASCO-ASH de 2010 [80] sont de traiter par ASE les patients en cours de chimiothérapie avec une hémoglobine inférieure à 10 g/dL en prenant en compte les facteurs de risque de thromboembolie. En cas de traitement curatif, les ASE ne sont pas recommandés.

Le taux cible de l'hémoglobine correspond au taux minimum pour éviter les transfusions. En l'absence de réponse au traitement (gain de moins de 1 à 2 g/dL ou persistance des besoins transfusionnels) au bout de 6 à 8 semaines, il n'y a pas d'intérêt à poursuivre les ASE. La posologie des ASE doit être réduite de 25 à 50% si le gain d'hémoglobine est supérieur à 1g/dL en 2 semaines.

Les recommandations du NCCN de 2014 [73] reprennent celles de l'ASCO-ASH de 2010 concernant l'utilisation des ASE. La recherche d'une carence martiale est à réaliser avant tout traitement. Dans le cas d'une carence martiale absolue, seule une supplémentation en fer oral ou IV est recommandée. Si la carence martiale est fonctionnelle, un traitement par fer IV peut être proposé en association aux ASE.

Enfin, les SOR de 2007 [81] recommandent de commencer le traitement par ASE en dessous de 10 g/dL en tenant compte des facteurs de risque thromboemboliques. En cas de nécessité d'une correction rapide de l'anémie (moins de trois semaines), il faut débiter par une transfusion de culots globulaires. Une fois l'ASE instauré, l'hémoglobine ne doit pas dépasser 12 g/dL. Il n'y a pas d'indication à instaurer un ASE en l'absence de traitement de chimiothérapie. Si une supplémentation par fer est recommandée, celle-ci doit se faire par voie IV.

En effet, en cas de traitement par ASE, une co-prescription de fer IV est recommandée. Il a été prouvé que le traitement de la carence martiale augmente le nombre de répondeurs aux ASE. Selon plusieurs études, l'association du fer IV améliore

la réponse hématopoïétique d'un traitement par ASE (augmentation du taux d'Hb > 2 g/dL ou Hb ≥ 12 g/dL) (figure 11).

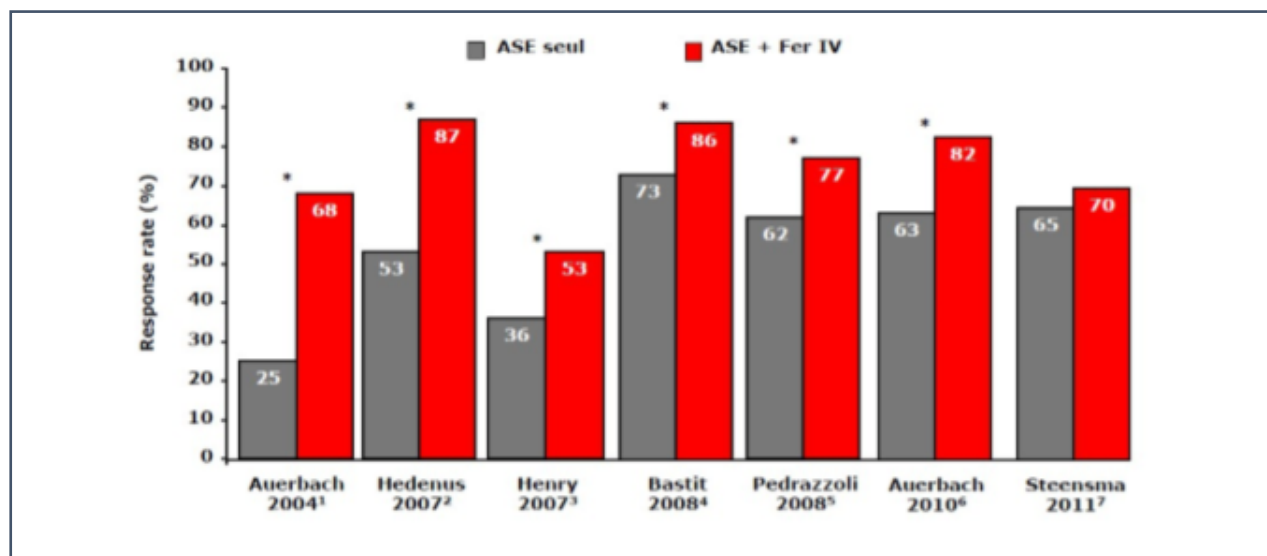


Figure 11 : Intérêt de l'association fer IV et ASE [82]

- **Bénéfices :**

L'objectif des ASE, par le biais de l'augmentation du taux d'hémoglobine, est de diminuer le nombre de transfusions et améliorer la qualité de vie des patients. Plusieurs études et méta-analyses retrouvent une diminution du besoin transfusionnel avec un risque relatif d'environ 0,65 [83–85].

Concernant la qualité de vie, de nombreuses études ont été réalisées avec des résultats contradictoires mais plusieurs d'entre elles montrent une amélioration de la qualité de vie des patients [85] [86] [87]

Dans les carcinomes prostatiques par exemple, l'érythropoïétine [88] constitue une alternative intéressante à la transfusion dans les stades avancés hormono réfractaires.

Au regard du coût d'une telle prescription, la prédiction de l'efficacité des ASE a rapidement constitué un enjeu. Dans les tumeurs solides, environ 65% des patients sont répondeurs à l'EPO, et, l'augmentation précoce à 4 semaines du taux

d'hémoglobine constitue le facteur prédictif de réponse le plus important [89].

- **Risques :**

Cependant, l'utilisation des ASE en oncologie doit être soumise à des recommandations internationales de sociétés savantes, régulièrement mises à jour, devant l'existence de risques liés à leur prescription :

- La thrombo-embolie.
- La possibilité de stimulation de la croissance tumorale.
- La possibilité de diminution de la survie des patients.

Ces sujets restent encore très débattus avec de nombreuses discussions sur la balance bénéfico-risque liée aux ASE.

- **Concernant le risque thrombo-embolique :**

Trois méta-analyses récentes rapportent une augmentation de ce risque avec l'utilisation des ASE chez des patients traités par chimiothérapie, radiothérapie ou sans traitement oncologique. L'augmentation du risque relatif est évalué entre 1,48 et 1,69 selon ces méta-analyses [90], [91], [83]. Dans ces études, il n'est pas retrouvé de facteurs prédisposant au risque de thrombose. Il faut donc rechercher, avant la prescription d'ASE, les facteurs de risque connus de thrombose (antécédent personnel de thrombose, chirurgie, immobilisation...) pour évaluer la balance bénéfico-risque. Cependant, on ne note pas d'augmentation de décès par événement thromboembolique. Il n'y a pas de données de prévention de thrombose par les anticoagulants ou antiagrégants.

➤ **Concernant la possibilité de stimulation de la croissance tumorale :**

Ce risque reste au cœur du débat et s'explique par le fait que le récepteur à l'EPO, présent sur les précurseurs érythroïdes, est également exprimé par de nombreuses lignées de cellules tumorales (sein, ovaire, utérus, foie, rein) sous forme d'ARNm ou de protéine [92]. Plusieurs études précliniques sur le rôle de l'EPO sur les cellules tumorales ont des résultats contradictoires. De plus, il n'existe pas de test fiable de détection des récepteurs à l'EPO car les anticorps anti-récepteur à l'EPO sont non spécifiques. Enfin, certaines études employaient des doses d'ASE largement supérieures aux concentrations physiologiques de l'EPO [93].

➤ **Concernant l'impact négatif des ASE sur la survie globale :**

Chez les patients traités par radiothérapie, on retrouve deux études notables : L'étude **ENHANCE** et l'étude **DAHANCA**.

- L'étude **ENHANCE** en 2003 fut l'une des premières études à poser la question de l'innocuité des ASE chez des patients traités par radiothérapie pour un cancer ORL où l'on observe une réduction de la survie sans progression et de la survie globale dans le bras ASE. Cependant, il faut noter que les patients recevaient des ASE quel que soit leur taux d'hémoglobine [94].
- L'étude **DAHANCA** retrouve une réduction de la survie sans récurrence sans impact sur la survie globale dans le bras ASE [95]. Chez les patients traités par chimiothérapie, trois grandes études sont retrouvées : l'étude BEST, l'étude PREPARE, l'étude GOG-0191.

D'autres études confirment cette théorie.

- L'étude **BEST** réalisée en 2005 chez des patientes en première ligne de traitement pour un cancer du sein métastatique retrouve une survie globale statistiquement diminuée à 12 mois après utilisation d'EPO [96].

- L'étude **PREPARE** retrouve également une tendance à une moins bonne survie sans maladie chez des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du sein [97].
- L'étude **GOG-0191** réalisée chez des patientes traitées pour un cancer du col utérin par radio chimiothérapie retrouve une diminution de la survie globale à 3 ans chez les patientes sous ASE. Néanmoins, l'effectif de l'essai n'est pas suffisant pour obtenir une différence significative [98].
- Trois des quatre grandes méta-analyses récentes portant sur l'efficacité et la sécurité des ASE retrouvent une augmentation significative du risque de mortalité, chez les patients traités par ASE [83] [91] [99] Ces données ne sont pas confirmées dans la méta-analyse de Glaspy où le taux cible d'hémoglobine ne dépassait pas 12 g/dL [90].
- En plus des risques cités, l'argument des coûts trop élevés de l'EPO est souvent avancé contre son utilisation. En effet un programme d'injection d'EPO est quatre fois plus cher qu'un culot globulaire. Ainsi son utilisation serait économique pour des besoins transfusionnels au-delà de quatre culots érythrocytaires.

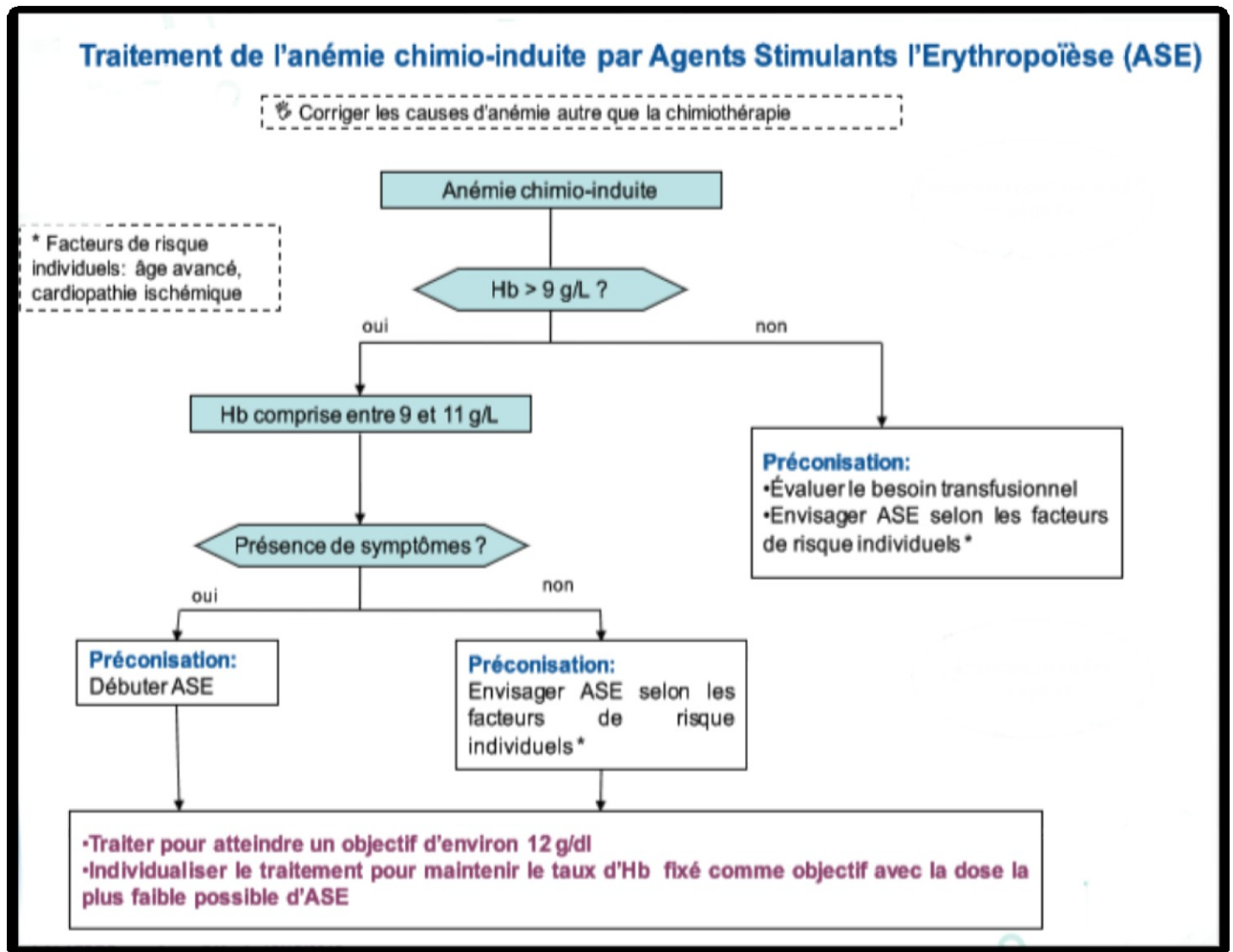


Figure 12 : Traitement de l'anémie chimio-induite par Agents Stimulants de l'Erythropoïèse (ASE) [1]

### c. Les préparations de fer oral ou intraveineux

#### • Indications :

Le fer oral est indiqué dans le traitement d'une carence martiale absolue. Cependant, en pratique, chez un patient dont la qualité de vie est déjà dégradée, les médecins préfèrent le fer injectable en raison de la mauvaise tolérance digestive du fer oral. De plus, dès lors que la carence martiale est fonctionnelle, le fer oral ne pourra pas être absorbé au niveau intestinal, il n'a donc aucun intérêt à être prescrit.

Le fer injectable n'a pas d'AMM spécifique en oncologie, mais l'EORTC recommande son utilisation chez les patients recevant une chimiothérapie anémiante ou en situation de néoplasie active. L'ESMO, l'ASCO et l'ASH recommandent l'utilisation du fer injectable en cas de carence martiale, en oncologie [100]

En ce qui concerne le traitement des anémies par fer oral ou IV, voici les recommandations des NCCN 2017 selon le bilan martial [101] :

- Carence martiale absolue (ferritinémie < 30 ng/mL ET CST < 20%) → supplémentation par fer IV ou oral puis réévaluer à 4 semaines.
- Carence martiale fonctionnelle (ferritinémie entre 30 et 500 µg/L inclus ET CST < 50%) → supplémentation par fer IV avec un traitement par ASE
- Possible carence martiale fonctionnelle (500 < ferritinémie ≤ 800 µg/L ET CST < 50%) → pas d'utilité de la supplémentation systématique par fer, envisager le fer IV pour certains patients.
- Pas de carence en fer (ferritinémie > 800 ng/mL OU CST ≥ 50%) → pas d'utilité de supplémentation par fer oral ou IV.

Dans les recommandations NCCN de 2015, la troisième catégorie n'existait pas mais les limites basses et hautes de la ferritine étaient identiques pour délimiter les carences martiales absolue ou fonctionnelle [73].

Dans les anémies avérées certains associent une prise orale d'acide folique. Son administration lors d'un programme associant l'EPO est indispensable. Par voie orale, il est établi que l'apport quotidien per os de 200 à 300 mg de Fe<sup>++</sup> est bien adapté chez les patients qui ne sont pas anémiés et qui n'ont pas de carence martiale initiale. Dans près de 85 % des cas, ce traitement est bien supporté. [102]

Selon plusieurs sources, le fer IV réduit le coût de la prise en charge de l'anémie dans le cancer, en diminuant l'utilisation des ASE et le nombre de transfusions [103,104]

#### **D. Particularités du traitement de l'anémie au cours de la radiothérapie :**

Compte tenu de la forte prévalence et de la significativité pronostique de l'anémie, même légère à modérée, au cours du traitement par radiothérapie, les tentatives visant à augmenter le taux d'hémoglobine, constituent actuellement une approche clinique rationnelle afin d'optimiser l'efficacité de la radiothérapie ou des chimio-radiothérapies [105]

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

**Bush et al.** dans une étude publiée en 1986, ont rapporté que la transfusion corrige le mauvais pronostic des patientes anémiques traitées par radiothérapie pour un cancer du sein [106]

L'administration d'un activateur de l'érythropoïèse peut s'inscrire dans cette stratégie thérapeutique et pourrait inverser l'impact négatif de l'anémie sur le pronostic en radiothérapie.

La r-HuEPO associée à la radiothérapie, a fait la preuve à travers de nombreuses études cliniques de sa capacité à augmenter et à maintenir le taux d'hémoglobine avant et au cours du traitement par radiothérapie [43] [105] In vivo, l'administration de r-HuEPO permet de corriger l'anémie, d'améliorer l'hypoxie tumorale et l'efficacité de la radiothérapie [107] [108].

Plusieurs études semblent le confirmer. Un meilleur résultat thérapeutique est suggéré chez les patients traités par r-HuEPO et recevant une radiothérapie ou une radio-chimiothérapie, notamment pour les cancers de la tête et du cou et les tumeurs pelviennes. [109] [110] [111]

# MATERIELS ET METHODES

## I. Objectifs

Les objectifs principaux de cette étude sont :

- ✓ Connaitre la prévalence des anémies dans le service d'oncologie médicale à l'hôpital Moulay Ismail de Meknès.
- ✓ Observer comment l'anémie est traitée en oncologie (si elle est traitée) chez les patients atteints de cancers.
- ✓ Déterminer si les prises en charge réalisées dans notre service répondent aux recommandations officielles.

## II. Matériels :

### A. Présentation et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, menée au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès entre Juin et Octobre 2018.

### B. Sélection des patients

#### 1. Critères d'inclusion :

- Age  $\geq 18$  ans.
- Désireux de participer à l'étude.
- Dont le diagnostic de cancer était confirmé.
- Hospitalisés ou consultants au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.
- Nécessité de réalisation d'un bilan biologique à l'issue de la consultation/hospitalisation.

**2. Critères d'exclusion :**

- Les patients dont l'âge est inférieur à 18 ans.
- Les patients ne souhaitant pas participer à l'étude.
- Les patients ne disposant pas de bilan biologique.

**C. Echelle d'anémie utilisée :****Tableau 7 : Rappel pour mémoire des grades OMS de l'anémie**

Grade	Intensité	Hg en g/L (OMS)
0	Aucune	$Hb \geq 12$ g/dL
1	Légère	$10 \leq Hb \leq 11.9$ g/dL
2	Modérée	$8 \leq Hb \leq 9.9$ g/dL
3	Grave	$6.5 \leq Hb \leq 7.9$ g/dL
4	Menace vitale	$< 6.5$

### III. Méthodes d'études

#### A. Recueil des données

Les dossiers inclus dans l'étude provenaient :

- Des patients hospitalisés dans le service.
- Des patients venus en consultation ou se présentant à l'hôpital du jour.

Le recueil des données a été réalisé sur une fiche d'exploitation individuelle

(Annexe 3) comportant en résumé les paramètres suivants :

- Données anamnestiques : identité du patient, ATCD médico-chirurgicaux personnels et familiaux.
- Le type de cancer et le traitement anticancéreux suivi.
- Bilan biologique : NFS, bilan carenciel (fer sérique, ferritine, transferrine, folate), taux de réticulocytes...
- Traitement antianémique et son efficacité.

#### B. Analyse des données

Les informations recueillies ont ensuite été codées, saisies, puis validées pour être analysées. La saisie des données a été effectuée sur un fichier Excel 2016, l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 22.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne plus ou moins écart type. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage.

# RESULTATS

## I. Données socio-démographiques :

### A. Nombre de patients :

Durant la période étudiée, 106 patients se sont présentés au service d'oncologie et qui répondaient à nos critères d'inclusion, dont 84 ont présenté une anémie.

### B. L'âge :

La moyenne d'âge de notre population d'étude était de 54,2 ans, avec des extrêmes de 18 et 79 ans.

**Tableau 8 : Répartition des patients selon l'âge.**

Tranche d'âge (ans)	Nombre de cas	Pourcentage
<20	3	2,8 %
20-29	2	1,9 %
30-39	2	1,9 %
40-49	18	17 %
50-59	37	35 %
60-69	28	26,4 %
70-79	16	15 %
<b>Total</b>	<b>106</b>	<b>100%</b>

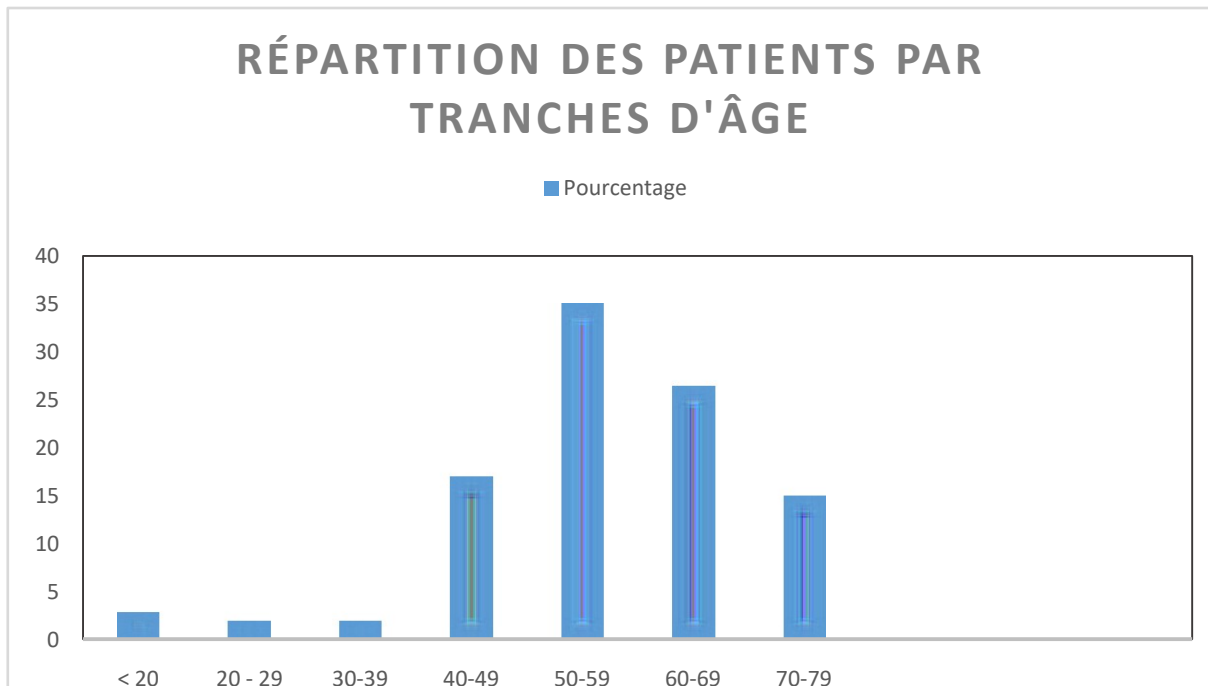


Figure 13 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.

**C. Le sexe :**

Sur les 106 patients de notre population d'étude, 65 étaient de sexe masculin, et 41 de sexe féminin, avec des pourcentages respectifs de 61,3% et 38.7%.

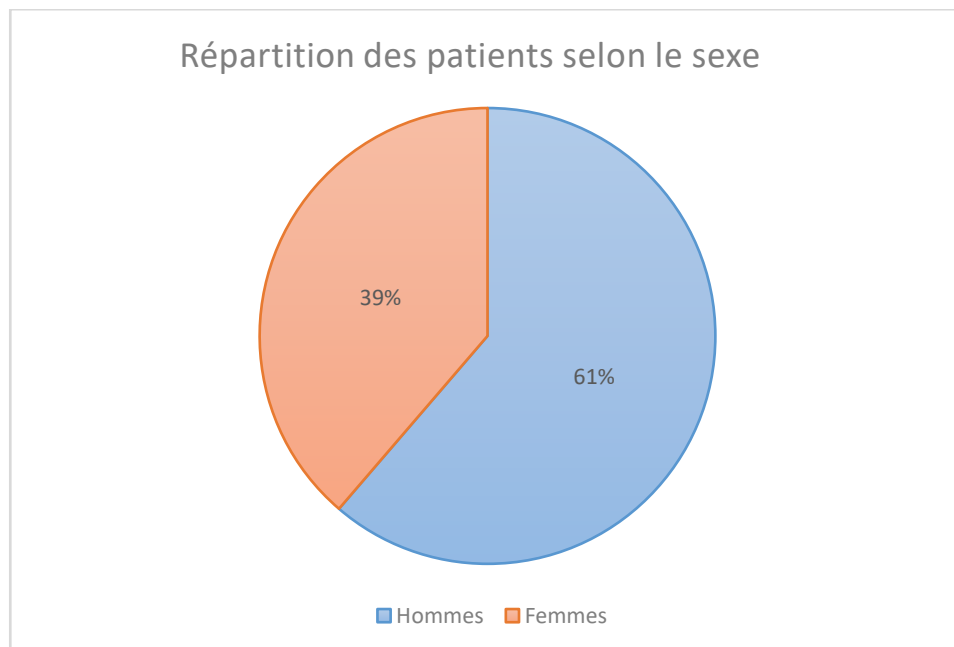


Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe.

## II. Données sur la pathologie cancéreuse :

### A. Type du cancer :

**Cancers du sein :** 18% des dossiers analysés soit près de la moitié des dossiers féminins (46%) et 3% des dossiers masculins

**Cancers bronchiques :** 18 % des dossiers analysés soit 27 % des dossiers masculins et 1 % des dossiers féminins

**Cancers digestifs :** 20 % des dossiers analysés dont 12 % de cancers digestifs divers et 8 % de cancers colo–rectaux soit environ 1/4 des dossiers masculins, et 6% des dossiers féminins

**Cancers gynécologiques féminins :** 8 % des dossiers analysés soit 21% des dossiers féminins

**Cancers de la prostate :** 3% des dossiers analysés soit 6 % des dossiers masculins

**Cancers osseux :** 4% des dossiers analysés soit près de 10% des dossiers féminins et 1,5% des dossiers masculins

**Cancers ORL :** 8.5 % des dossiers analysés soit 10 % des dossiers masculins et 4% des dossiers féminins.

**Tableau 9: Répartition selon le type du cancer.**

Type de cancer	H	F	Total
SEIN	2	17	19
POUMON	18	1	19
ESTOMAC	9	4	13
COLON	5	2	7
RECTUM	2	0	2
OS	1	4	5
PANCREAS	4	0	4
CAVUM	6	2	8
LARYNX	1	0	1
VULVE	0	1	1
COL	0	6	6
ENDOMETRE	0	1	1
OVAIRE	0	1	1
PROSTATE	4	0	4
VESSIE	2	0	2
VESICULE BILIAIRE	5	1	6
PEAU	3	0	3
AMPOULE DE VATER	0	1	1
ORIGINE INCONNUE	3	0	3
<b>TOTAL</b>	<b>65</b>	<b>41</b>	<b>106</b>

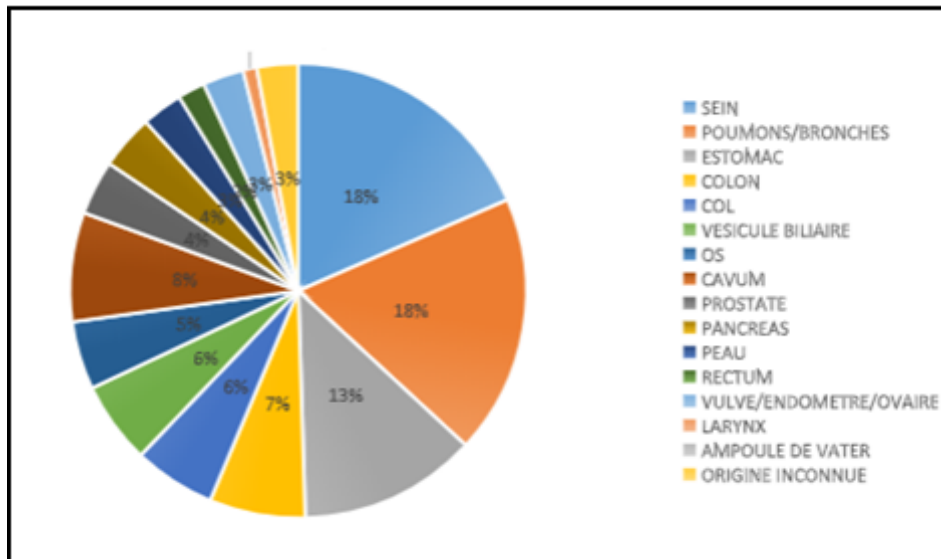


Figure 15 : Répartition par localisation tumorale des patients inclus dans l'étude.

## B. Stade du cancer

Les patients de notre étude avaient des cancers avec un stade localisé pour 38 patients (36%) et un stade avancé avec métastases pour 68 patients (64%)

**Tableau 10 : Répartition des patients selon le stade du cancer.**

Stade du cancer	Nombre de cas	Pourcentage %
Localisé	38	36%
Avancé	68	64%
Total	106	100%

Au stade avancé, les métastases hépatiques étaient les localisations secondaires les plus fréquentes, touchant 41.5% des patients. Les métastases osseuses étaient présentes chez 33.9% des patients alors que les métastases pulmonaires touchaient 21.2% des patients.

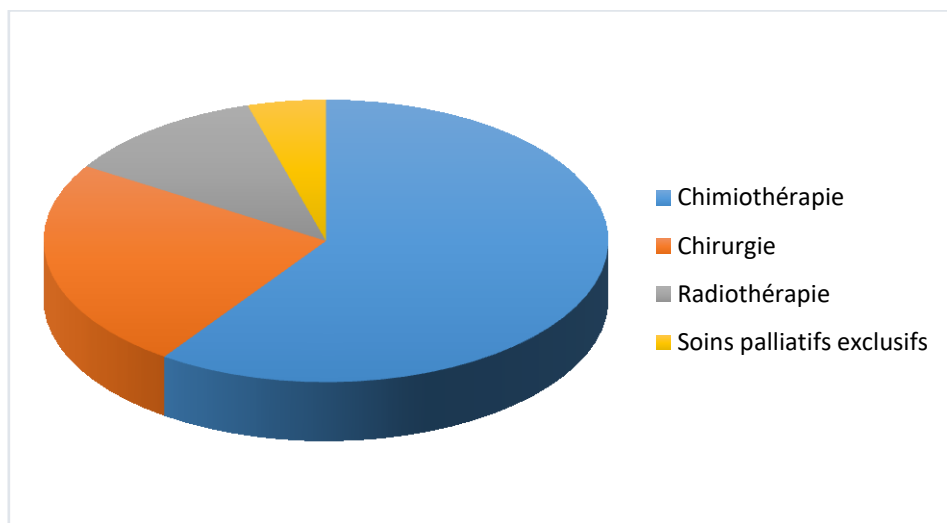
**Tableau 11 : Répartition des patients selon le site des métastases.**

Site de métastases	Nombre de cas	Pourcentage %
Foie	40	37,7%
Os	35	33%
Poumons	20	19%
Autres	11	10,3%

**C. Traitements anticancéreux reçus :**

Les traitements anticancéreux reçus étaient:

- La chimiothérapie (80%)
- La chirurgie (32,4%)
- La radiothérapie (15,6%)
- Soins palliatifs exclusifs : 6%

**Figure 15 : Répartition des patients selon les traitements anticancéreux reçus.**

**Tableau 12 : Les principaux traitements de chimiothérapie prescrits chez les patients retenus dans notre étude selon la localisation tumorale.**

Localisation tumorale	Protocole	Nombre de patients
SEIN	FEC	9
	TAXOL	3
	TAXOTERE/HERCEPTIN	5
	HERCEPTIN	2
	TOTAL	19
UTERUS/ENDOMETRE	TAXOL/CARBOPLATINE	1
	GEMCITABINE	3
	CISPLATINE	1
	CISPLATINE/5FU	2
	TOTAL	7
COLON	5 FU	1
	FOLFOX 4	2
	FOLFIRI/AVASTIN	2
	XELOX	2
	TOTAL	7

RECTUM	5 FU	1
	XELODA/AVASTIN	1
	TOTAL	2
ESTOMAC	FLOT	3
	FOLFOX 4	4
	LV5FU	4
	CISPLATINE/5 FU (CDDP/5FU)	2
	TOTAL	13
PANCREAS	GEMCITABINE	2
POUMONS/BRONCHES	CBDCA/ALIMTA	9
	GEMCITABINE	10
	TOTAL	19
VESSIE	TAXOL	1
	GEMCITABINE	1
	TOTAL	2
VESICULE BILIAIRE	5 FU	2
	GEMCITABINE	2
	CAPECITABINE (XELODA)	2
	TOTAL	6

PROSTATE	TAXOTERE	3
	FOLFOX 4	1
	TOTAL	4
CAVUM	TAXOTERE	3
	GEMCITABINE	4
	CAPECITABINE (XELODA)	1
	TOTAL	8
OS	CDDP/DOXO	3
	DOXO/VINCRISTINE/CYCLOPHOSPHAMIDE	2
	TOTAL	5
AMPOULE DE VATER	GEMCITABINE	1
LARYNX	CDDP/5 FU	1
PEAU (MELANOME)	DACARBAZINE (DTIC)	2
ORIGINE INCONNUE	FOLFOX 4 (5 FU / OXALIPLATINE / AC. FOLINIQUE)	2
	FOLFIRI (5 FU / CARBOPLATINE / TAXOTERE)	1
	TOTAL	3

### III. Données biologiques :

#### A. Le taux d'hémoglobine

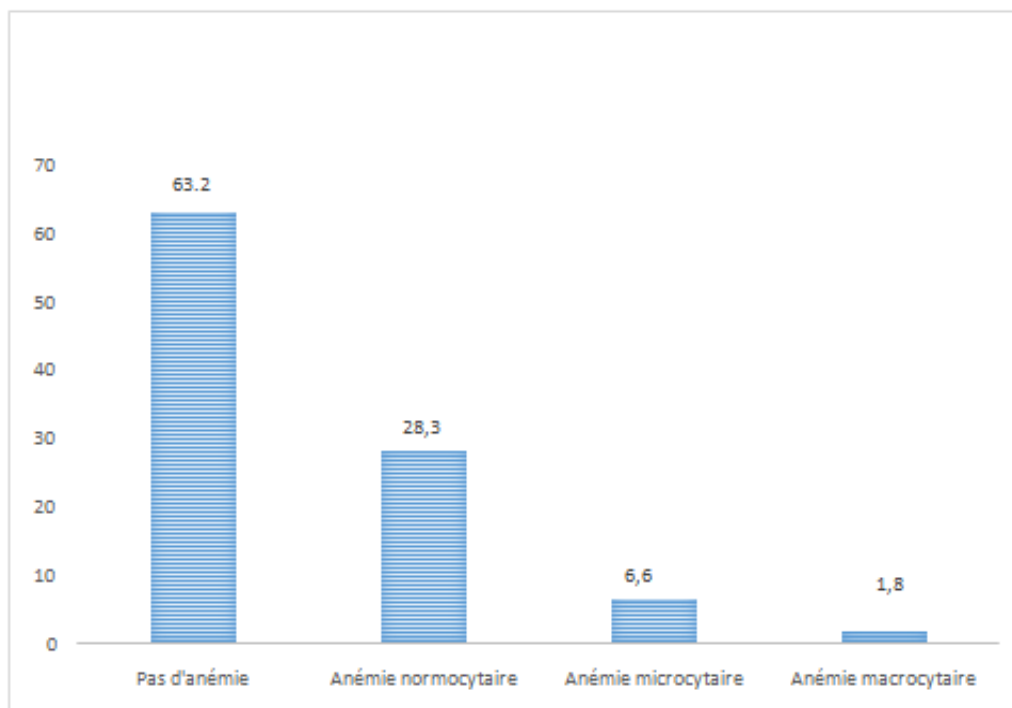
##### a. A l'inclusion

L'hémoglobine moyenne était de 13,1 g/dL. La valeur minimale était de 7,4 g/dL et la valeur maximale de 16,4 g/dL.

A l'inclusion, 39 patients (37%) présentaient une anémie (Hb < 12 g/dL) dont 55 (%) avec une hémoglobine inférieure à 10 g/dL.

Parmi les 39 patients anémiés avant le début du traitement anticancéreux :

- 30 patients (77%) avaient une anémie normocytaire.
- 7 patients (18%) avaient une anémie microcytaire.
- 2 patients (5%) avaient une anémie macrocytaire.



**Figure 16** : Répartition de la population étudiée selon le statut anémique à l'inclusion.

**Tableau 13 : Incidence de l'anémie selon le type de cancer**

Type de tumeur	% des patients anémiés à l'inclusion
Toutes tumeurs	37 %
Cancer du sein	30%
Cancer du poumon	19%
Cancer colorectal	51%
Cancer de l'estomac	39%
Cancer du cavum	28%
Autres cancers	12%

**b. Après l'instauration du traitement anticancéreux****A un mois :**

- L'hémoglobine moyenne était de 12,7 g/dL. La valeur minimale était de 7 g/dL et la valeur maximale de 16,1 g/Dl
- 47 patients ont présenté une anémie (45%) contre 39 patients (37%) à l'inclusion

**A 3 mois :**

- L'hémoglobine moyenne était de 11,3 g/dL. La valeur minimale était de 6,4 g/dL et la valeur maximale de 15,3 g/Dl
- 84 patients ont présenté une anémie (79,2%) contre 39 patients (37%) à l'inclusion, Il existe donc un doublement du taux d'anémie.

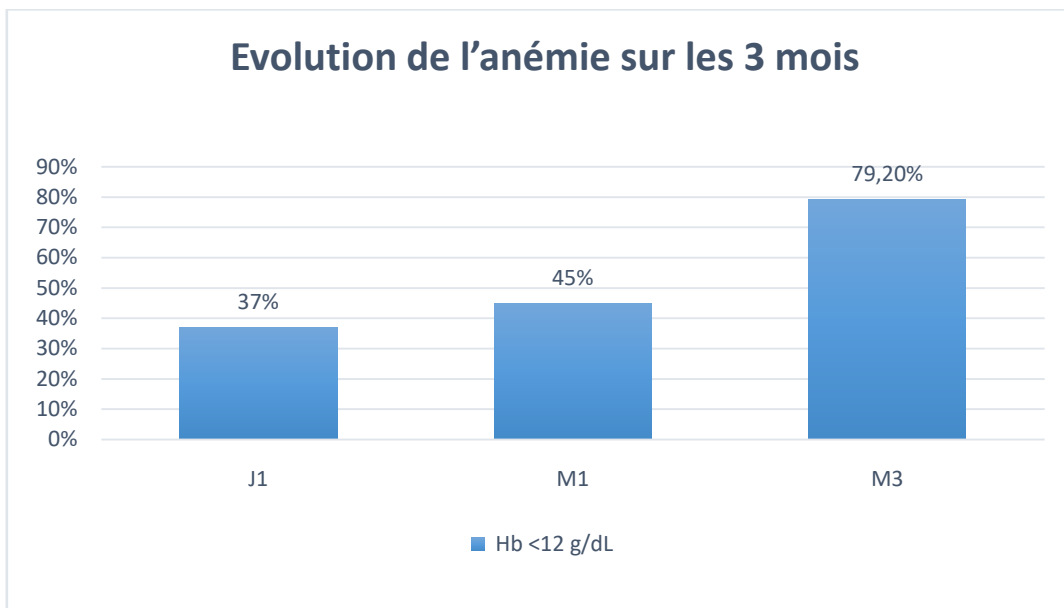


Figure 17 : Évolution de l'anémie sur les 3 mois.

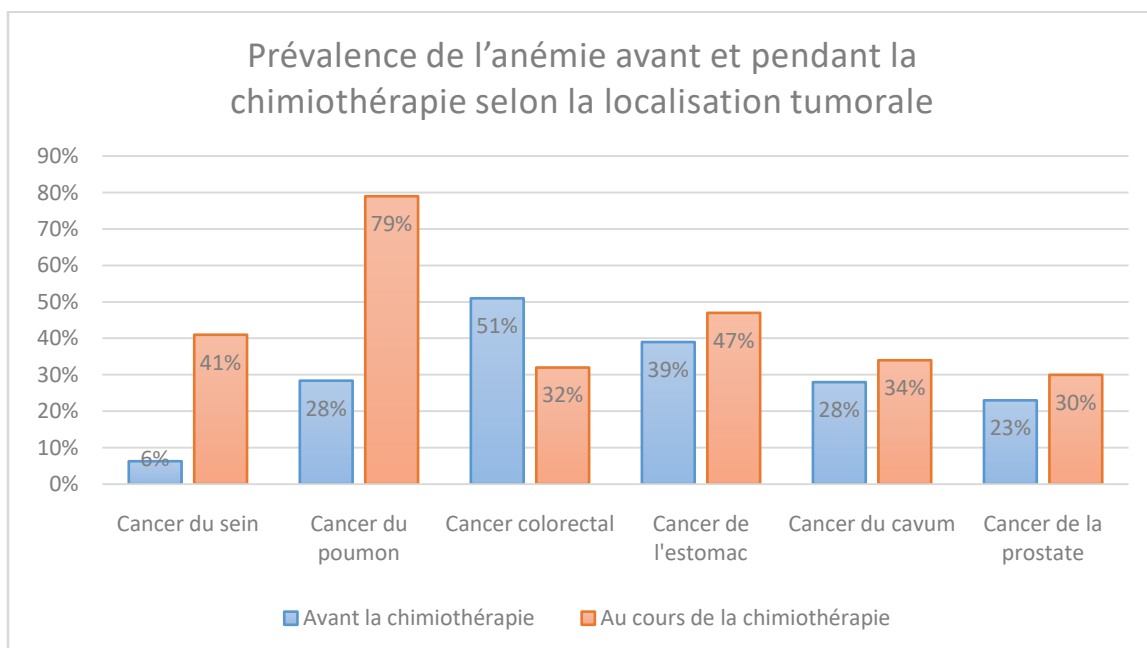


Figure 18 : Prévalence de l'anémie avant et pendant la chimiothérapie selon la localisation tumorale.

c. Relation entre le grade de l'anémie et le type de cancer

- Hb < 8g/dL : Anémie sévère (Echelle OMS)

Au total, 14 patients (9 hommes, 5 femmes) ont présenté un taux d'Hb < 8g/dL

**Tableau 14 : Nombre de patients présentant une anémie sévère.**

Valeur d'Hb	Type de cancer	Nombre de patients	Pourcentage (%)
< 8 g/Dl	Cancer de poumon	4	28.5
	Cancer de sein	3	21.4
	Cancer de prostate	2	14.3
	Cancer du col	2	14.3
	Cancer d'estomac	2	14.3
	Cancer de rectum	1	7.2

- **Hb à 8–9.9 g/dl : Anémie modérée (Echelle OMS)**

Au total 32 patients (14 femmes, 18 hommes) ont un taux d'Hb compris entre 8 et 9.9 g/dL.

**Tableau 15 : Nombre de patients présentant une anémie modérée.**

Valeur d'Hb	Type de cancer	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Hb à 8–9.9 g/dl	Cancer du sein	7	21.8
	Cancer du poumon	6	18.8
	Cancer du côlon	3	9.3
	Cancer du cavum	3	9.3
	Cancer de l'estomac	2	6.2
	Cancer du pancréas	2	6.2
	Cancer de la vessie	2	6.2
	Cancer de l'os	2	6.2 %
	Cancer du col	1	3.2 %
	Cancer de l'endomètre	1	3.2 %
	Cancer de la prostate	1	3.2 %
	Cancer de la vésicule biliaire	1	3.2 %
	Cancer de l'ampoule de Vater	1	3.2 %

- **Hb à 10–11,9 g/dl : Anémie légère (Echelle OMS)**

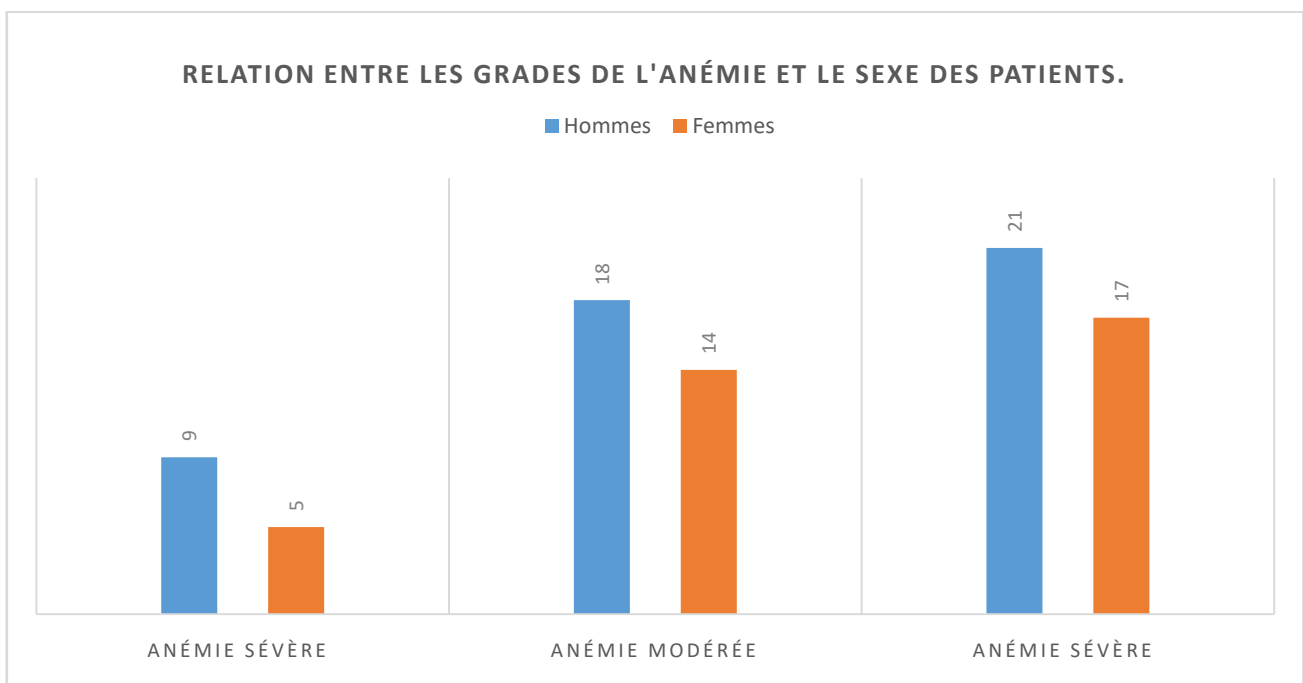
Au total, **38** patients (17 femmes, 21 hommes) ont eu un taux d'Hb compris entre 10 et 11,9 g/dl

**Tableau 16 : Nombre de patients présentant une anémie légère.**

Valeur de l'Hb	Type de cancer	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Hb à 10–11,9 g/dl	Cancer de l'estomac	7	18,4
	Cancer de poumon	6	15,8
	Cancer du sein	5	13
	Cancer du côlon	4	10.5
	Cancer du col	3	7.9
	Cancer du cavum	3	7,9
	Cancer de l'os	3	7.9
	Cancer de la vésicule biliaire	3	7.9
	Cancer du pancréas	2	5.3
	Cancer de la prostate	1	2.7
	Cancer du larynx	1	2.7

**d. Relation entre le grade de l'anémie, l'âge et le sexe des patients**

- Anémie sévère (Echelle OMS)
  - Au total, 14 patients (9 hommes, 5 femmes) ont une anémie sévère :
- Chez les femmes, l'âge moyen est de 56 ans [51–77]
- Chez les hommes, l'âge moyen est de 60 ans [42–61]
- Anémie modérée (Echelle OMS)
- Au total 32 patients (18 hommes, 14 femmes) ont une anémie modérée :
- Chez les femmes, l'âge moyen est de 50 ans [18,75]
- Chez les hommes, l'âge moyen est également de 62 ans [51–79]
- Anémie légère (Echelle OMS)
  - Au total, 38 patients (21 hommes, 17 femmes) ont une anémie légère :
- Chez les femmes, l'âge moyen est de 48 ans [18–71]
- Chez les hommes, l'âge moyen est de 59 ans [31–78]



**Figure 19** : Relation entre les grades de l'anémie et le sexe des patients.

#### IV. Traitement antianémique reçu

Sur les 106 dossiers analysés, nous avons relevé 84 patients présentant une anémie, dont 43 n'ont pas reçu de traitement antianémique et 41 patients ont été traités, soit par transfusion, soit par du fer par voie orale.

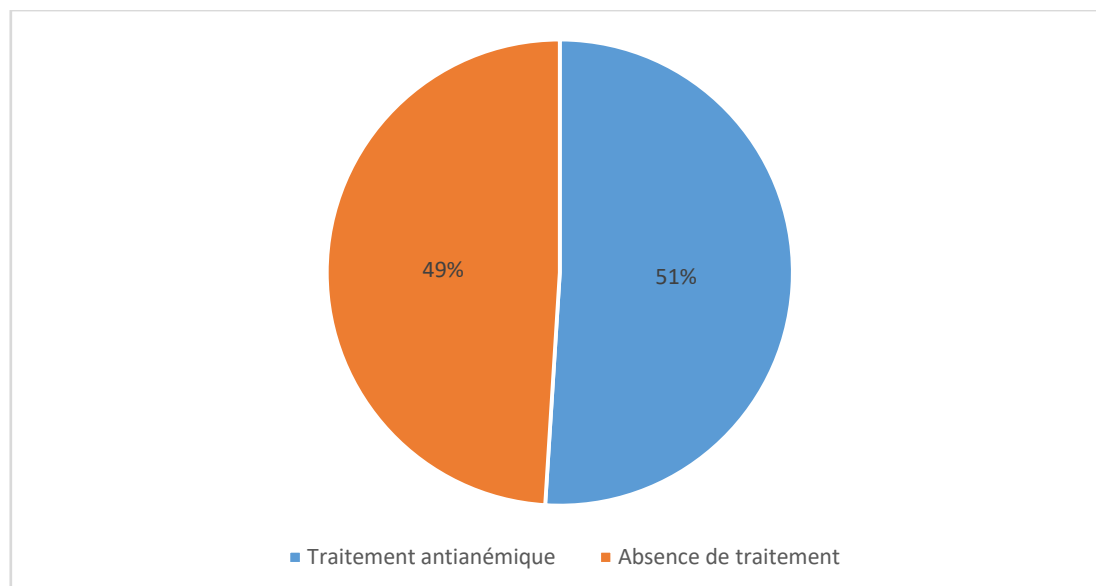


Figure 20 : Prise en charge des patients anémiés

##### 1. Patients ayant reçu un traitement antianémique

###### a. Transfusion de 1 ou plusieurs CGR :

- Au total, 39 patients ont été transfusés :
  - 1 patient a reçu 4 CGR
  - 1 patient a reçu 3 CGR
  - 35 patients (18 femmes et 17 hommes) ont reçu 2 CGR
  - 2 patients ont reçu 1 CGR

**Tableau 17 : Nombre de patients ayant bénéficié d'une transfusion et nombre de culots globulaires transfusés.**

Culots globulaires transfusés (CGR)	Nombre de patients	Pourcentage (%)
4	1	2,5
3	1	2,5
2	35	90
1	2	5

- **Efficacité :**

- 22 patients ont eu une augmentation du taux d'Hb de + 2g/dL
- 6 patients ont eu une augmentation du taux d'Hb comprise entre 1 et 2 g/dL
- 8 patients ont eu une augmentation du taux d'Hb comprise entre 0 et 1 g/dL
- 3 patients n'ont pas montré d'efficacité au traitement.

- b. **Patients traités par du fer oral :**

- Au total, **2 patients** (1 homme et 1 femme) ont été traités par du fer oral.
- Les 2 patients ont présenté une augmentation du taux d'Hb.

## **2. Patients n'ayant pas reçu de traitement antianémique :**

- Au total, **43 patients** (21 femmes, 22 hommes) n'ont pas reçu de traitement antianémique.

# DISCUSSION

L'anémie est très fréquente au cours de l'évolution de la maladie cancéreuse. Elle est à l'origine de multiples symptômes pouvant altérer la qualité de vie des patients. Elle est également multifactorielle et son étiologie n'est pas toujours facile à identifier, ce qui complique sa prise en charge.

Notre étude avait pour but de décrire la prévalence de l'anémie lors de la prise en charge des patients en oncologie médicale, ainsi que son évolution en cours de traitement.

## **I. Bilan de l'étude :**

### **A. Données socio-démographiques et sur le cancer:**

Au total, 106 patients ont été inclus dans l'étude réalisée à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès entre Juin et Octobre 2018, dont 84 ont présenté une anémie.

#### **1. L'âge**

Sur la population étudiée, la tranche d'âge la plus concernée était celle comprise entre 50 et 59 ans et l'âge moyen est de 54,2 avec des extrêmes allant de 18 à 79ans. Elle est relativement comparable à celle des deux registres du cancer national, celui de Rabat et de la région du grand Casablanca [112, 113]

#### **2. Le sexe**

Sur les 106 patients de notre population d'étude, 65 étaient de sexe masculin, et 41 de sexe féminin, avec des pourcentages respectifs de 61,3% et 38.7%.

#### **3. Le cancer primitif**

On a noté une prédominance des localisations digestives (20%) essentiellement le cancer gastrique. Les cancers mammaires et bronchiques étaient en 2ème position avec 18% des cas chacun. Les cancers ORL venaient en 3ème position avec 8,5% des cas. Les autres localisations (Prostate, vessie, os, pancréas, vésicule biliaire, mélanome)

représentaient 35.5%.

Au Maroc, le cancer bronchique reste le cancer le plus fréquent chez l'homme. Il représente environ 20% de tous les cancers chez l'homme, alors que chez la femme, le cancer du sein est la pathologie maligne la plus fréquente représentant environ le tiers de toutes les localisations tumorales chez la femme. [112,113]

#### **4. Le stade du cancer**

Dans notre série, les stades avancés étaient les plus fréquents touchant 68 patientes soit 64% des cas.

L'anémie est pratiquement omniprésente dans ces stades. Environ 80% des patients souffraient d'anémie liée au cancer et ses métastases mais aussi aux thérapeutiques anticancéreuses notamment la chimiothérapie et la radiothérapie.

### **B. Données sur l'anémie :**

#### **1. Prévalence de l'anémie**

Dans notre enquête réalisée auprès de 106 patients, 37% des patients étaient anémiés à l'inclusion, alors que la prise en charge en oncologie médicale n'avait pas encore débuté et que les patients n'avaient donc pas encore reçu un traitement myélotoxique. Les chiffres de notre étude restent en accord avec ceux de la littérature puisque l'étude ECAS rapporte 39,3% de patients anémiés à l'inclusion. [2] et l'étude F-ACT en comptabilise 42% dans les tumeurs solides, avec un seuil d'anémie fixé à 11g/Dl. [115]

#### **2. Evolution de l'anémie :**

Concernant l'évolution du taux d'hémoglobine, la proportion de patients anémiés était de 45% à 1 mois, 52,4% à 2 mois et de 79,2 % au troisième.

### **3. Profondeur de l'anémie :**

Concernant la profondeur de l'anémie, 5,3% des patients de notre population à l'inclusion et 9,4% à trois mois présentaient une anémie de grade 2 à 4 (Hb <10g/dL). Ces chiffres sont comparables à l'étude ECAS et à l'étude de Ludwig de 2013 où 10% des patients en cours de traitement ont présenté une anémie avec une Hb <10 g/dL [2] [114]

### **4. Incidence de l'anémie et localisation du cancer**

Si l'on s'intéresse à la topographie du cancer, dans la population « Anémie » :

**Concernant les cancers du sein :** 6,3 % des patients étaient anémiés à l'inclusion alors qu'ils étaient 41 % à trois mois. Cette constatation suggère un mécanisme probablement chimio-induit de l'anémie puisque 91,2% des patients anémiés au troisième mois ont été traités par chimiothérapie. Nos chiffres sont donc supérieurs à ceux constatés dans l'étude ECAS [2], l'étude Ludwig et al. [114] et l'étude F-ACT [115] où 30,4% des patients avec un cancer du sein sont anémiés à 3 mois. Mais le traitement par chimiothérapie était beaucoup plus fréquent dans notre travail que dans ces études.

**Concernant les cancers du poumon :** 28,4 % des patients étaient anémiés à l'inclusion, l'anémie étant une complication directe de la maladie cancéreuse (syndrome inflammatoire, saignement...), alors qu'ils étaient presque deux fois plus nombreux 79% au troisième mois. Cela suggère encore une part chimio-induite à l'anémie. En effet, ces types de cancers reçoivent très souvent des sels de platine, qui présentent une forte myélotoxicité. [7]

Cependant nos chiffres sont supérieurs à ceux de la littérature car l'anémie est notée dans environ 40% des cancers bronchiques dans l'étude de Ludwig et al. de 2013 [114] et dans 37,6% des cancers bronchiques dans l'étude ECAS [2]

**Concernant les cancers colorectaux :** 51,3 % étaient anémiés dans notre étude à l'inclusion. Ils représentent donc les cancers les plus anémiés à l'inclusion. Par contre ils sont moins retrouvés au troisième mois (32%) Ceci reste conforme à la littérature où ils sont 38,9% dans l'étude ECAS [2] et environ 35% dans l'étude de Ludwig et al. de 2013. [114]

Les patients anémiés à l'inclusion présentaient plus fréquemment un syndrome inflammatoire et une carence martiale. Nous pouvons donc conclure que l'anémie était due en partie à l'inflammation engendrée par la néoplasie et en partie à une hémorragie digestive basse.

Nous pouvons donc observer, grâce aux résultats de notre étude, que la présence d'une anémie est en relation avec différents mécanismes, dont certains sont liés au cancer (saignement, syndrome inflammatoire) et d'autres aux traitements (myélotoxicité). Ces mécanismes peuvent s'intriquer, rendant difficile le diagnostic étiologique et la mise en place des thérapeutiques les plus adaptées.

#### **5. Incidence de l'anémie et chimiothérapie utilisée :**

L'incidence et la sévérité des anémies dépendent non seulement du type de tumeur mais également du type, du rythme et de l'intensité des protocoles de chimiothérapies utilisés.

63% des patients non anémiques à l'inclusion ont développé une anémie au cours de leur traitement par chimiothérapie : 81% des patients ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et 34% des patients n'ayant pas reçu de sels de platine.

Les combinaisons à base de sels de Platine sont largement utilisées en oncologie. Or, ces produits présentent une forte myélotoxicité car ils diffusent dans les tissus. Ainsi, une corrélation significative a été établie entre le taux d'hémoglobine et la dose accumulée de cisplatine essentiellement dans le cancer du poumon.

### **C. Données sur les thérapeutiques et adhésion aux recommandations :**

La littérature retrouve le plus souvent un défaut de prise en charge de l'anémie. Ainsi concernant l'étude ECAS 61,1% des patients anémiés n'ont pas reçu de traitement de l'anémie [2] alors que dans l'étude F-ACT (où l'anémie est définie avec une Hb <11g/dL), 16% des patients suivis pour une tumeur solide n'ont pas eu de traitement de leur anémie. [114]

Dans notre étude, l'anémie à l'inclusion a été prise en charge chez 63 % des patients. Chez les patients avec une anémie de grade 2 à 4 (Hb <10g/dL), la prise en charge était renforcée puisque 88,2 % des patients ont été traités. Nous pouvons donc remarquer qu'il existe un défaut de prise en charge de l'anémie, mais nous constatons tout de même des chiffres supérieurs par rapport à l'étude ECAS.

Concernant le détail de la prise en charge de l'anémie, dans l'étude ECAS où 61,1% des patients anémiés n'ont pas reçu de traitement, 17,4% des patients anémiés ont reçu un ASE seul ou en association à du fer ou une transfusion, 14,9% ont été transfusés avec parfois une supplémentation martiale, et 6,5% ont reçu du fer seul. [2]

Dans l'étude F-ACT où 16% des patients anémiés n'ont pas reçu de traitement, 70% des patients anémiés ont reçu un traitement par ASE seul ou en association à du fer ou une transfusion. 18% ont été transfusés et 7% ont reçu du fer seul. [115]

Concernant la conformité de la prise en charge de l'anémie au sein de notre service aux recommandations officielles, notre étude a permis de mettre en avant que la conduite dans notre service ne correspondait pas toujours à ce qui est recommandé.

Parmi les patients relevant d'une prescription d'ASE (46 patients avec une Hb <10g/dL), aucun patient n'a reçu des ASE (seuls ou en association avec du fer). Nous pouvons donc observer que la prise en charge de l'anémie dans notre étude n'est pas encore optimale.

Cela dit, parmi les patients anémiés et relevant d'une transfusion, 100% ont été transfusés (14 patients au total avec une Hb <8g/dL) ce qui reste conforme aux recommandations de l'AFSSAPS [72] et du NCCN [73]

Le taux de transfusion chez nos patients est de 46,4 % (39 patients) avec une moyenne de 2 poches de sang total par patients.

Il ressort de cette étude, que malgré certaines insuffisances de prises en charge des anémies, l'issue de la prise en charge des patients a été favorable dans 92,30 % des cas.

Cette étude nous a permis de noter qu'en pratique quotidienne, les utilisations d'ASE sont loin des recommandations officielles. Devant le débat persistant sur la balance bénéfice–risque liée aux ASE et l'existence d'études contradictoires, les médecins se montrent toujours réticents à leur utilisation.

Cependant plusieurs études ont démontré l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse, notamment en termes d'épargne transfusionnelle. En effet, L'apport de culots globulaires au patient est une thérapeutique lourde à gérer du fait des risques associés, qu'ils soient infectieux et/ou de compatibilité donneur–receveur. Il nécessite une organisation importante au sein de l'équipe soignante et médicale.

La qualité de vie des patients cancéreux est également améliorée proportionnellement au gain d'hémoglobine et plusieurs études mettent en évidence une action bénéfique de l'EPO sur l'évolution des cancers avec une amélioration de l'efficacité thérapeutique et une augmentation de la survie.

La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes devrait se baser sur le strict respect de leurs indications (*instauration à partir d'un taux d'hémoglobine  $\leq 10$  g/dl, pour atteindre un taux cible n'excédant pas 12 g/dl*), et sur un rapport bénéfice/risque en accord avec chaque patient et en tenant compte du contexte clinique spécifique. Les facteurs à prendre en considération devront inclure : le type et le stade de la tumeur, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient. L'impact économique du traitement par EPO doit également être pris en considération.

Cependant, l'existence d'études contradictoires souligne la nécessité de mettre en œuvre des essais comparatifs supplémentaires afin de vérifier l'absence d'effet favorisant de l'EPO sur la progression de certaines tumeurs.

# CONCLUSION

Dans une ère où les progrès scientifiques sont constants, le cancer reste une source de problèmes en terme de prise en charge. Que ce soit lié à la maladie elle-même ou suite aux effets secondaires des traitements, l'anémie et la fatigue associée sont couramment à redouter tout au long de la prise en charge en service oncologique.

L'anémie est une complication commune chez les patients cancéreux et d'autant plus qu'ils reçoivent un traitement par chimiothérapie.

La radiothérapie externe est également responsable d'une baisse de l'hémoglobine. Celle-ci dépend de l'importance du champ d'irradiation et du volume de moelle osseuse inclus. L'évolution des techniques d'irradiation devrait toutefois aller dans le sens d'une meilleure tolérance hématologique.

L'anémie affecte incontestablement la qualité de vie du patient. Elle semble également avoir un impact péjoratif sur l'évolution de la maladie.

Les anémies étant nombreuses et difficiles à différencier, il est indispensable de standardiser les procédures de diagnostics et de prise en charge, selon les normes recommandées par les sociétés savantes.

Si le traitement de l'anémie passe tout d'abord par le traitement de la maladie causale, la synthèse de l'EPO recombinante humaine a considérablement amélioré la prise en charge des patients anémiques, augmentant les taux d'hémoglobine et réduisant les besoins transfusionnels.

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

# RESUMES

## Résumé :

**Introduction :** L'anémie est un problème fréquent en cancérologie. Elle mérite l'attention du médecin en raison du retentissement sur la qualité de vie des patients et l'éventuel impact sur leur survie. Son traitement est essentiel, afin d'améliorer le quotidien de ces patients et ne pas retarder leur prise en charge anticancéreuse.

**Objectif :** Le but de notre travail est de faire un état des lieux sur la prévalence et la prise en charge de l'anémie chez les patients atteints de cancer au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, menée au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès entre Juin et Octobre 2018. On a inclus tous les patients cancéreux se présentant au service d'oncologie médicale l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès soit en consultation, soit à l'unité de l'hôpital de jour ou à l'unité d'hospitalisation.

**Résultats :** Durant la période d'étude, 106 patients ont été inclus, dont 61,3% étaient de sexe masculin. La moyenne d'âge était de 54,2 ans, avec des extrêmes de 18 et 79 ans. Les cancers les plus fréquents étaient les cancers digestifs (20%), mammaires (18%) et respiratoires (18%).

A l'inclusion 37% des patients ont présenté une anémie avant l'instauration de tout traitement anticancéreux, contre 45% à un mois et 79,2% à 3 mois.

Au total, nous avons relevé 84 patients présentant une anémie sur les 106 dossiers analysés, dont 51% n'ont pas reçu de traitement antianémique contre 49% patients qui ont été traités, soit par transfusion, soit par du fer par voie orale.

Le traitement antianémique s'est fait par transfusion dans 95% des cas contre seulement 5% pour l'utilisation de fer. Aucun patient n'a bénéficié d'un traitement par agents stimulants l'érythropoïèse.

92,2% des patients ont présenté une réponse favorable au traitement antianémique utilisé contre seulement un taux de 7,8% d'échec.

**Conclusion :** L'anémie reste fréquente chez nos patients atteints de cancer et sa prise en charge est globalement satisfaisante malgré une réticence des médecins concernant la prescription des ASE.

## **Abstract:**

**Introduction:** Anemia is a common problem in oncology. It deserves special attention from physicians due to its impact on patients' quality of life and its possible impact on their survival. Its treatment is essential in order to improve the daily life of these patients and not to delay their anti-cancer care.

**Objective:** The purpose of our work is to make an inventory of the management of anemia in cancer patients in the medical oncology department of Moulay Ismail military hospital in Meknes.

**Material and methods:** This is a prospective, descriptive study conducted within the medical oncology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes between June and October 2018. All cancer patients presenting to the medical oncology service Moulay Ismail military hospital in Meknes either in consultation, at the medical day unit or the hospitalization unit were included.

**Results:** During the study period, 106 patients were included, 61.3% of whom were male. The average age was 54.2 years, with extremes of 18 and 79 years. The most common cancer types were digestive (20%), breast (18%) and respiratory (18%) cancers.

37% of patients had anemia before any anti-cancer treatment was introduced, compared to 45% after one month and 79.2% after 3 months of treatment.

In total, we found 84 patients with anemia out of the 106 analysed cases, 51% of whom did not receive anti-anemic treatment compared to 49% of patients who were treated, either by transfusion or by oral iron.

Antianemic treatment was by transfusion in 95% of cases compared to only 5% of patients who received oral iron. No patient was treated with erythropoiesis stimulating agents.

92.2% of patients had a favorable response to anti-anemia treatment against only 7.8% of failure rate.

**Conclusion:** Anemia remains common in our cancer patients and its management is overall satisfactory despite a reluctance of doctors concerning the prescription of ESAs.

## ملخص

**مقدمة:** ان فقر الدم آفة شائعة لدى مرضى السرطان ويتعين على الطبيب ان يهتم اهتماما خاصا بهذا المرض لما له من انعكاس على جودة حياة المرضى وعلى احتمال بقائهم على قيد الحياة لمدة أطول. ان علاج فقر الدم امر ضروري من أجل تحسين الحياة اليومية لهؤلاء المرضى وعدم تأخير علاجهم من السرطان.

**الهدف:** ان الهدف من عملنا هذا هو إجراء دراسة حول تفشي هذا المرض وعلاجه لدى المرضى المصابين بالسرطان في مصلحة الأورام الطبية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس.

**المناهج المتبعة في هذه الدراسة:** يتعلق الامر بدراسة وصفية استشرافية أنجزت بمصلحة الأورام الطبية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس بالفترة الممتدة بين يونيو وأكتوبر 2018. وتشمل هذه الدراسة جميع مرضى السرطان الذين تم استقبالهم بمصلحة الأورام، إما خلال الاستشارة الطبية، او في الوحدة الطبية اليومية أو في وحدة الاستشفاء.

**النتائج:** شملت الدراسة 106 مريضا منهم 61.3 % من الذكور. وبلغ متوسط العمر 54.2 سنة، حيث تراوحت اعمار المرضى ما بين 18 و79 عامًا. وكانت امراض السرطان الاكثر شيوعًا هي سرطان الجهاز الهضمي (20%) ثم سرطان الثدي (18%) وأمراض الجهاز التنفسي (18%).

وبلغ عدد المصابين بمرض فقر الدم قبل الشروع في أي علاج مضاد للسرطان 37% في حين وصل عددهم 45 % بعد شهر واحد من العلاج و79,2 % بعد ثلاثة أشهر.

في المجموع وجدنا انه من أصل 106 ملفا شملته الدراسة، كان هناك 84 مريضا يعانون من مرض فقر الدم. 51% منهم لم يتلقوا اي علاج لفقر الدم، في حين تم علاج 49% إما عن طريق نقل الدم أو تناول الحديد عن طريق الفم.

تم علاج 95 % من حالات فقر الدم عن طريق نقل الدم، مقابل 5 % فقط عن طريق تناول الحديد. ولم يتلق أي مريض علاجًا بواسطة عوامل محفزة لتكوّن الكريات الحمراء.

وبلغ عدد الاستجابات الإيجابية لعلاج فقر الدم 92.2 % من المرضى بينما فشل علاج 7.8 % منهم.

**الخلاصة:** ما يزال فقر الدم مرضاً شائعاً لدى مرضى السرطان. وتبقى طرق تدبير وعلاج هذا المرض مرضية بشكل عام على الرغم من تحفظ الأطباء فيما يتعلق بوصف عوامل محفزة لتكوّن الكريات الحمراء.

## Abstrakt:

**Einleitung:** Anämie ist ein häufiges Problem in der Onkologie. Ärztinnen und Ärzte müssen eine besondere Aufmerksamkeit auf sie legen, da sie Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und mögliche negative Auswirkungen auf ihre Lebenserwartung haben. Ihre Behandlung ist erforderlich, um das tägliche Leben dieser Patienten zu verbessern und ihre Krebsbehandlung nicht zu verzögern.

**Ziel:** Ziel unserer Arbeit ist es, eine Bestandsaufnahme des Managements von Anämie bei Krebspatienten in der Abteilung für medizinische Onkologie des Moulay Ismail–Militärkrankenhauses in Meknès vorzunehmen.

**Material und Methoden:** Dies ist eine prospektive, deskriptive Studie, die zwischen Juni und Oktober 2018 in der Abteilung für medizinische Onkologie des Moulay Ismail–Krankenhauses in Meknes durchgeführt wurde. Alle Krebspatienten, die sich bei der medizinischen Onkologie–Abteilung Moulay Ismail in Meknes entweder in der Konsultation, auf der Tagesstation oder auf der Krankenhausstation vorstellten, wurden eingeschlossen.

**Ergebnisse:** Während des Untersuchungszeitraums wurden 106 Patienten eingeschlossen, von denen 61,3% männlich waren. Das Durchschnittsalter betrug 54,2 Jahre mit Extremen von 18 und 79 Jahren. Die häufigsten Krebsarten waren Verdauungs– (20%), Brustkrebs (18%) und Atemwegserkrankungen (18%).

37% der Patienten hatten vor der Einführung einer Krebsbehandlung eine Anämie, verglichen mit 45% nach einem Monat und 79,2% nach 3–monatiger Behandlung.

Insgesamt fanden wir 84 Patienten mit Anämie aus den 106 analysierten Fällen, von denen 51% keine anti–anämische Behandlung erhielten, verglichen mit 49% der Patienten, die entweder durch Transfusion oder durch orales Eisen behandelt wurden.

Eine antianämische Behandlung erfolgte in 95% der Fälle durch Transfusion im Vergleich zu nur 5% der Patienten, die Eisen zum Einnehmen erhielten. Kein Patient wurde mit Erythropoese stimulierenden Mitteln behandelt.

92,2% der Patienten zeigten eine günstige Reaktion auf eine Anti-Anämie-Behandlung gegen nur 7,8% der Ausfallrate.

**Schlussfolgerung:** Anämie ist bei unseren Krebspatienten nach wie vor üblich und ihre Behandlung ist zufriedenstellend trotz der Zurückhaltung von Ärzten in Bezug auf die Verschreibung von ESAs.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Questionnaire QLQ-C30

### QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE 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.

Vos initiales : .....

Date de naissance : .....

La date d'aujourd'hui : .....

<b>Au cours de la semaine passée</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

<b>Au cours de la semaine passée</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4



## Annexe 2: Questionnaire FACT-An

### 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
01	I have a lack of energy.....	0	1	2	3	4
02	I have nausea.....	0	1	2	3	4
03	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family.....	0	1	2	3	4
04	I have pain.....	0	1	2	3	4
05	I am bothered by side effects of treatment.....	0	1	2	3	4
06	I feel ill.....	0	1	2	3	4
07	I am forced to spend time in bed.....	0	1	2	3	4
<u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u>						
08	I feel close to my friends.....	0	1	2	3	4
09	I get emotional support from my family.....	0	1	2	3	4
10	I get support from my friends.....	0	1	2	3	4
11	My family has accepted my illness.....	0	1	2	3	4
12	I am satisfied with family communication about my illness.....	0	1	2	3	4
13	I feel close to my partner (or the person who is my main support).....	0	1	2	3	4
14	<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>					
15	I am satisfied with my sex life.....	0	1	2	3	4

**SUITE ANNEXE 2:****FACT-An (Version 4)**

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

<b><u>EMOTIONAL WELL-BEING</u></b>		<b>Not at all</b>	<b>A little bit</b>	<b>Some- what</b>	<b>Quite a bit</b>	<b>Very much</b>
<input type="checkbox"/> 1	I feel sad.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> 2	I am satisfied with how I am coping with my illness.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> 3	I am losing hope in the fight against my illness.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> 4	I feel nervous.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> 5	I worry about dying.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> 6	I worry that my condition will get worse.....	0	1	2	3	4

<b><u>FUNCTIONAL WELL-BEING</u></b>		<b>Not at all</b>	<b>A little bit</b>	<b>Some- what</b>	<b>Quite a bit</b>	<b>Very much</b>
<input type="checkbox"/> 1	I am able to work (include work at home).....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> 2	My work (include work at home) is fulfilling.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> 3	I am able to enjoy life.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> 4	I have accepted my illness.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> 5	I am sleeping well.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> 6	I am enjoying the things I usually do for fun.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> 7	I am content with the quality of my life right now.....	0	1	2	3	4

**ANNEXE 3 : Fiche d'exploitation des anémies en oncologie****Service d'oncologie / Hôpital Militaire Moulay Ismail**

Identifiant :

Âge :

Sexe :

Type du cancer :

Stade du cancer :

Traitement anticancéreux :

- Chirurgie (type):
- Radiothérapie (Champs d'irradiation) :
- Chimiothérapie (Protocole) :

ATCD :

- Personnels :
  - Régime alimentaire :
    - Equilibré                    moyen :                    pauvre :
    - Consommation de thé : 1 repas                    2 repas  
3 repas
  - Gynéco obstétrique :
    - G                    P
    - Grossesse rapprochée
    - Allaitement
    - Cycle menstruel
      - Régulier                    oui                    non
      - durée
      - Métrorragie
      - Ménorragie
  - Hémopathie



**Bilan :**

- Hémogramme
  - GR      Hb    VGM                    CCMH            TR
  - Frottis
  - GB :    PNN :            Ly            Mo :            Eosino :
  - Plq :
  - Syndrome inflammatoire :
  - CRP :
  - VS :
- Syndrome carentiel :
  1. Fer sérique : Ferritine :                    Transferrine :
  2. Folate :                    Vit B12 :
- Syndrome hémolytique :
  - Taux de réticulocytes
    - ASAT      BT :                    BNC :
  - Haptoglobine :
  - Test de Coombs direct :
  - Electrophorèse Hb :
  - LDH

**Diagnostic du type d'anémie****Bilan étiologique :**

Ponction sternale :

BOM :

Bilan immunologique :

- AAN                    ANTI DNA

- Anti transglutaminases
- Antiendomysium
- Antigliadine
- Test de Coombs direct

Exploration digestive :

- FOGD :
  - Endoscopie :
  - Histologie :
  - HP :
- Entéroscanner :
- Colonoscopie :
  - Endoscopie
  - Histologie
- Vidéo capsule :
- Entéroscopie poussée :
- Autre :

Sérologies virales :            HVC                            HVB :            Parvovirus B19

**Traitement antianémique :**

Date de début :

Transfusion :

Médicament :            nom :            dose :            Nb de prises :

**Taux d'HB après traitement antianémique :**

**Efficacité :**

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1]. AFSOS. Anémie et cancer; 16 nov 2016 [Internet]. Disponible sur: [http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/anemie\\_2016\\_AFSOS.pdf](http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/anemie_2016_AFSOS.pdf)
- [2]. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón 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. *European Journal of Cancer*. 2004 Oct;40(15):2293-306.
- [3]. Cella D. Quality of life and clinical decisions in chemotherapy-induced anemia. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2006 Jul;20(8 Suppl 6):25-8
- [4]. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001 Jun 15;91(12):2214-21.
- [5]. Nissenon AR, Wade S, Goodnough T, Knight K, Dubois RW. Economic burden of anemia in an insured population. *J Manag Care Pharm*. 2005 Sep;11(7):565-74
- [6]. BERNARD I., LEVY J-P., VARET B., CLAUVEL J-P., RAIN J-D., SULTAN Y. Le globule rouge : physiologie et pathologie. *Abrégé d'hématologie* Edition Masson, 2008 Lange J
- [7]. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Oct 06; 91:1616-34.
- [8] : World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO global database on anaemia

- [9]. HERMINE O., ZERMATI y. Régulation de l'érythropoïèse. *Hématologie*, 2001, n° spécial 7, 7-11
- [10]. LEVY J.-P., VARET S., CLAUVEL J.-P., LEFRERE F., BEZEAUD A., GUILLIN M.-C. *Hématologie et transfusion*. Paris: Masson, 2001.- 388p.- (Abrégés connaissances et pratique)
- [11]. ROYER B., AROCK M. Utilisations thérapeutiques des facteurs de croissance. 1. Érythropoïétine et thrombopoïétine. *Ann. Biol. Clin.*, 1998, 56, 2, 143-152
- [12.] NAJMAN A., GUIGON M., LEMOINE F. Hématopoïèse. In: *Hématologie* / ed. par Albert NAJMAN. Paris: Ellipses, 1994.- 456p.
- [13]. CASADEVALL N., VAINCHENKER W. L'érythropoïèse et sa régulation. *Rev. Prat.*, 1993, 11, II, 1335-134
- [14]. VAINCHENKER W. et coll. Hématopoïèse et sa régulation. Comparaison entre l'érythropoïèse et la mégacaryocytopoïèse. *Bull. Acad. Natle. Méd.*, 1994, 178, 5, 753-779
- [15]. SEBAHOUN G. Érythropoïèse. In : *Hématologie clinique et biologique* / ed. par Gérard SEBAHOUN. Rueil-Malmaison: Arnette, 2005.- 578p
- [16]. VAUBOURDOLLE M. *Hématologie*. Rueil-Malmaison: Groupe Liaisons Santé, 2000.-3, 301p.- (Le Moniteur Internat)
- [17]. LEPORIER M. *Hématologie*. Paris: InterMed, 1999.- 414p.
- [18]. AIME-GENTY N. *Le sang, dictionnaire encyclopédique*. Paris: Vuibert, 1999.- 223p.

- [19]. Weiss L. The structure of bone marrow. Functional interrelationships of vascular and hematopoietic compartments in experimental hemolytic anemia: an electron microscopic study. *J Morphol.* 1965 Nov;117(3):467–537.
- [20]. Eshghi S, Vogelezang MG, Hynes RO, Griffith LG, Lodish HF. Alpha4beta1 integrin and erythropoietin mediate temporally distinct steps in erythropoiesis: integrins in red cell development. *J Cell Biol.* 2007 Jun 4;177(5):871–80.
- [21]. Semenza GL, Dureza RC, Traystman MD, Gearhart JD, Antonarakis SE. Human erythropoietin gene expression in transgenic mice: multiple transcription initiation sites and cis-acting regulatory elements. *Mol Cell Biol.* 1990 Mar;10(3):930–8.
- [22]. Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003 Jan;228(1):1–14
- [23]. Socolovsky M, Fallon AE, Wang S, Brugnara C, Lodish HF. Fetal anemia and apoptosis of red cell progenitors in Stat5a<sup>-/-</sup>5b<sup>-/-</sup> mice: a direct role for Stat5 in Bcl-X(L) induction. *Cell.* 1999 Jul 23;98(2):181–91.
- [24]. Ghaffari S, Kitidis C, Zhao W, Marinkovic D, Fleming MD, Luo B, et al. AKT induces erythroid-cell maturation of JAK2-deficient fetal liver progenitor cells and is required for Epo regulation of erythroid-cell differentiation. *Blood.* 2006 Mar 1;107(5):1888–91.
- [25]. Zhang J, Lodish HF. Endogenous K-ras signaling in erythroid differentiation. *Cell Cycle.* 2007 Aug 15;6(16):1970–3.

- [26]. Grotto HZW. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2008;25(1):12-21.
- [27]. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*. 1992 Apr 15;79(8):1987-94.
- [28]. Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii167-172.
- [29]. Cartron G. Anémie en cancérologie. John Libbey Eurotext, 2012:p. 16
- [30]. ANAES. Lecture critique de l'hémogramme – Valeurs seuils à connaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques. 1997
- [31]. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul;1790(7):682-93.
- [32]. Coiffier B, Guastalla JP, Pujade-Lauraine E et al. Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. *Eur J Cancer* 2001 ; 37 : 1617-23
- [33]. Glaspy J. Role of iron in optimizing responses of anemic cancer patients to erythropoietin. *Oncology* 1999;13(4):461-72.
- [34]. Glaspy J, Singh Jadeja J, Justice G et al. A dose-finding and safety study of novel erythropoiesis stimulating protein in patients receiving multicycle chemotherapy. *Br J Cancer* 2001;84(suppl 1):17-23.
- [35]. Gordon MS. Managing anemia in the cancer patient: old problems, future solutions. *The Oncologist* 2002;7:331-41.

- [36]. Rizzo JD, Seidenfeld J, Piper M et al. Erythropoietin : a paradigm for the development of practice guidelines. *Hematology* 2001:10–30.
- [37]. Ludwig et al. Epoetin in cancer-related anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 14 [Suppl 2]: 85–92
- [38]. Mercadante S. et al. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Canc Treat rev* 2000; 26:303–311
- [39]. Loney Molly, Anemia. *Oncology Nursing Forum* 2000. Vol 27, 6; 951–964
- [40]. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):1011–23.
- [41]. Cartron G. Anémie en cancérologie. John Libbey Eurotext, 2012:p.16
- [42]. DUNST J. : Hemoglobin level and anemia in radiation oncology : prognostic impact and therapeutic implications. *Semin. Oncol.*, 2000 ; 27 : 4–8.
- [43]. HARRISON L., SHASHA D., SHIAOVA L., WHITE C., RAMDEEN B., PORTENOY R. : Prevalence of Anemia in Cancer Patients Undergoing Radiotherapy .*Semin. Oncol.*, 2001 ; 28 : 54–59.
- [44]. Koeller JM. Clinical guidelines for the treatment of cancer-related anemia. *Pharmacotherapy* 1998;18(1):156–69.
- [45]. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia *Semin Oncol*. 2001;28(2 Suppl 8):7–14.

- [46]. VOGELZANG N.J., BREITBART W., CELLA D., CURT G.A., GROOPMAN J.E., HORNING S.J., ITRI L.M., JOHNSON D.H., SCHERR S.L., PORTENOY R.K. : Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue : Results of a tripart assessment survey. *Semin. Hematol.*, 1997 ; 34 : 4–
- [47]. Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improvin *Cancer* 2001;84(suppl 1):31–7.
- [48]. Yellen SB, Cella DF, Webster K et al. Measuring fatigue and other anemiarelated symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13(2):63–74.
- [49]. CURT G.A., BREITBART W., CELLA D., GROOPMAN J.E., HORNING S.J., ITRI L.M., JOHNSON D.H., MIASKOWSKI C., SCHERR S.L., PORTENOYR.K., VOGELZGANG N.J. : Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients : New findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist*, 2000 ; 5 : 353–360.
- [50]. CELLA D. : The Functional Assessment of Cancer Therapy–Anemia(FACTAn) Scale : a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin. Hematol.*, 1997 ; 34 : 13–19.

- [51]. CRAWFORD J., CELLA D., CLEELAND C.S., CREMIEUX P.Y., DEMETRI G.D., SAROKHAN B.J., SLAVIN M.B., GLASPY J.A. : Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*, 2002; 95 : 888–895.
- [52]. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365–76.
- [53]. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *JCO.* 1993 Mar 1;11(3):570–9.
- [54]. Spaeth D. Principes généraux du traitement de l'anémie des patients cancéreux. *Bull Cancer* 2002 ;89(11) : 935–47.
- [55]. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, Waters JH, Friedman AJ, Carson JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesth Analg.* 2005 Dec;101(6):1858–61.
- [56]. VOLLMER R.T., KANTOFF P.W., DAWSON N., VOGELZGANG N.J. : A Prognostic score for hormone-refractory prostate cancer : analysis of two cancer and leukemia group B studies. *Clin. Cancer Res.*, 1999 ; 5 : 831–837.

- [57]. VAN BELLE S.J.F.,COCQUT V. : Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy. Crit. Rev. Oncol. Haematol., 2003 ; 47 : 1–11.
- [58]. DUNPHY E.P., PETERSON I.A., COX R.S., BAGSHAW M.A. : The influence of initial hemoglobin and blood pressure levels on results of radiation therapy for carcinoma of the prostate. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1989 ; 16 : 1173–1178.
- [59]. Grogan M, Thomas GM, Melamed I et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. Cancer 1999;86:1528–36.
- [60]. BECKER A., STADLER P., LAVEY R.S., HANGSEN G., KUHN T., LAUTENSCHLAGER C., FELDMANN H.J., MOLLS M., DUNST J. : Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000 ; 46 : 459–466.
- [61]. HOCKEL M., VORNDRAN B., SCHLENGER K.,BAUSSMANN E., KNAPSTEIN P.G. : Tumor oxygenation : a new predictive parameter in locally advanced cancer of the uterine cervix. Gynecol. Oncol., 1993 ; 51 : 139–140.
- [62]. MOVSAS B., CHAPMAN J.D., GREENBERG R.E., HORWITZ E.M., PINOVER W.H., HANLON A.L., STOBBE C., HANKS G.E. : Increasing levels of hypoxia in human prostate carcinoma correlate significantly with increasing clinical stage and age : an Eppendorf pO<sub>2</sub> study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1999 ; 45 : 202.

- [63]. 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 Apr;8(2):149-56
- [64]. Liou SY, Stephens JM, Carpiuc KT, Feng W, Botteman MF, Hay JW. Economic burden of haematological adverse effects in cancer patients: a systematic review. *Clin Drug Investig*. 2007;27(6):381-96.
- [65]. Szucs TD, Blank PR, Schwenkglens M, Aapro M. Potential health economic impact of intravenous iron supplementation to erythropoiesis-stimulating agent treatment in patients with cancer- or chemotherapy-induced anemia. *Oncology*. 2011;81(1):45-9.
- [66]. Luporsi E, Mahi L, Morre C, Wernli J, de Pouvourville G, Bugat R. Evaluation of cost savings with ferric carboxymaltose in anemia treatment through its impact on erythropoiesis-stimulating agents and blood transfusion: French healthcare payer perspective. *J Med Econ*. 2012;15(2):225-32.
- [67]. Kumar P. Impact of anemia in patients with head and neck cancer. *The Oncologist* 2000 ;5 Suppl 2:13-8
- [68]. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997;15:1218-34.
- [69]. O'Shaughnessy JA. Effect of epoetin alfa on cognitive function, mood, asthenia, and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2002;8(8):S116-20

- [70]. Ehrenreich H et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial . Mol Med 2002;8(8):495–505
- [71]. Poirier A-L, Commer J-M, Kwiatkowski F, Mercier M, Bonnetain F. [Oncology blood transfusion and quality of life: review]. Transfus Clin Biol. 2010 Dec;17(5–6):357–61.
- [72]. AFSSAPS : Transfusion de globules rouges en hématologie et oncologie – Recommandations de bonne pratique / Argumentaire. Août 2002.
- [73]. Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. NCCN clinical practice guidelines in oncology – V1 2014. disponible sur le site [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- [74]. Y. Ozier. Le TRALI : un diagnostic clinique. Ann Fr Anesth réanim.2007 ; 26 : 835–837
- [75]. Muller J.Y. Le Trali, un accident transfusionnel méconnu. Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2004 ; 23 : 1131–1132
- [76]. J.Y. Muller, J. Parpeix, P. Froment, N. Valentin. Le TRALI, syndrome de détresse respiratoire aigue post-transfusionnelle. Rev Hémato. 2004 ; 10 : 297304.
- [77]. L. Nguyen, Y. Ozier. Risques transfusionnels. Réanim. 2008 ; 17 : 326–338.
- [78]. Chassigne M. Transfusion pratique. Paris:Doin,1984:341p
- [79]. Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: a common mechanism of action. Exp Hematol. 2008 Dec;36(12):1573–84.

- [80]. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4996–5010.
- [81]. Ray-Coquard I, Kassab-Chahmi D, Casadevall N, Chastagner P, Marchal C, Marec-Bérard P, et al. [Clinical Practice guidelines for the use of erythropoiesis-stimulating agents (ESA: epoetin alfa, epoetin bêta, darbepoetin) in anaemic patients with cancer: 2007 update (summary report)]. *Bull Cancer*. 2008 Apr;95(4):433–41.
- [82]. Janssen. Anémie et cancer : que retenir? AFSOS Paris ; 16–18 Oct 2013 [Internet]. [consulté le 12 mars 2017]  
<http://ftp.commsante.com/SB/CONGRESAFSOS/vendredi18/scotte.pdf>
- [83]. 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 metaanalysis. *CMAJ*. 2009 May 26;180(11):E62–71.
- [84]. Shehata N, Walker I, Meyer R, Haynes AE, Imrie K. The use of erythropoiesisstimulating agents in patients with non-myeloid hematological malignancies: a systematic review. *Ann Hematol*. 2008 Dec;87(12):961–73.
- [85]. 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. *J Natl Cancer Inst*. 2006 May 17;98(10):708–14.

- [86]. Littlewood TJ, Cella D, Nortier JWR. Erythropoietin improves quality of life. *Lancet Oncol.* 2002 Aug;3(8):459–60.
- [87]. BOGDANOS J., KARAMANOLAKIS D., MILATHIANAKIS K., REPOUSIS P., CHLORAKI-BOBOTA A., MAJED H., PAGALOU-THOUA E., TSINTAVIS A., KOUTSILIERIS M. : Epoetin beta (Neorecormon) Corrects Anaemia in Patients with Hormone-refractory Prostate Cancer and Bone Metastases. *Anticancer Research*, 2004 ; 24 : 1957–1962.
- [88]. BESHARA S., LETOCHA H., LINDE T., WIKSTROM B., SANDHAGEN B., NILSSON S., DANIELSON B.G. : Anemia associated with advanced prostatic adenocarcinoma : effects of recombinant human erythropoietin. *Prostate*, 1997 ; 15 ; 31 : 153–160.
- [89]. Steinmetz T, Hellmich M, Neise M, Aldaud A, Lerchenmüller C, Tsamaloukas A, et al. Prediction of the responsiveness to treatment with erythropoiesis-stimulating factors: a prospective clinical study in patients with solid tumors. *Oncologist.* 2007 Jun;12(6):748– 55.
- [90]. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, Henry D, Rao S, Bowers P, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer.* 2010 Jan 19;102(2):301–15.
- [91]. 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.

- [92]. Acs G, Zhang PJ, McGrath CM, Acs P, McBroom J, Mohyeldin A, et al. Hypoxiainducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor progression. *Am J Pathol.* 2003 Jun;162(6):1789–806
- [93]. Österborg A, Aapro M, Cornes P, Haselbeck A, Hayward CRW, Jelkmann W. Preclinical studies of erythropoietin receptor expression in tumour cells: Impact on clinical use of erythropoietic proteins to correct cancer-related anaemia. *European Journal of Cancer.* 2007 Feb;43(3):510–9.
- [94]. Henke M, Laszig R, Rube C, Schäfer U, Haase K-D, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003 Oct 18;362(9392):1255–60.
- [95]. Overgaard J, Hoff C, Sand Hansen H, Specht L, Overgaard M, Grau C, et al. 6LB Randomized study of the importance of Novel Erythropoiesis Stimulating Protein (Aranesp®) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) – the Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10 randomized trial. *European Journal of Cancer Supplements.* 2007 Sep;5(6):7.

- [96]. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):5960-72.

- [97]. Untch M, von Minckwitz G, Konecny GE, Conrad U, Fett W, Kurzeder C, et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer--outcome on prognosis. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):1999-2006.
- [98]. Thomas G, Ali S, Hoebbers FJP, Darcy KM, Rodgers WH, Patel M, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 Feb;108(2):317-25.
- [99]. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2009 May 2;373(9674):1532-42.
- [100]. Updated Anaemia Guidelines: ASH NICE ESMO - anaemia-neutropenia-thrombosiscancer-2015-09-20-AAPRO.pdf [Internet].  
[http://oncologypro.esmo.org/content/download/65248/1175275/file/anaemia  
aneutropenia-thrombosis-cancer-2015-0920-AAPRO.pdf](http://oncologypro.esmo.org/content/download/65248/1175275/file/anaemia%20neutropenia-thrombosis-cancer-2015-0920-AAPRO.pdf)
- [101]. Cancer- and chemotherapy- Induced Anemia - NCCN version 2.2017 [Internet]. [consulté le 12 mars 2017]. Disponible sur: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anemia.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf)

- [102]. XXIII<sup>e</sup> Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Transfusion érythrocytaire en réanimation et en médecine d'urgence (nouveau-né exclu). Octobre 2003.
- [103]. Luporsi E, Mahi L, Morre C, Wernli J, de Pouvourville G, Bugat R. Evaluation of cost savings with ferric carboxymaltose in anemia treatment through its impact on erythropoiesis-stimulating agents and blood transfusion: French healthcare payer perspective. *J Med Econ.* 2012;15(2):225-32.
- [104]. Szucs TD, Blank PR, Schwenkglenks M, Aapro M. Potential Health Economic Impact of Intravenous Iron Supplementation to Erythropoiesis-Stimulating Agent Treatment in Patients with Cancer- or Chemotherapy-Induced Anemia. *Oncology.* 2011;81(1):45-9.
- [105]. Shasha D. The negative impact of anemia on radiotherapy and chemoradiation outcomes. *Semin Hematol* 2001;38(suppl 7)8-15.
- [106]. Bush RS. Et al. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(11):2047-50
- [107]. Thews O et al. Erythropoietin restores the anemia-induced reduction in cyclophosphamide cytotoxicity in rat tumors. *Cancer Res* 2001;61(4):1358-68
- [108]. Stuben G et al. Erythropoietin restores the anemia-induced reduction in radiosensitivity of experimental human tumors in nude mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1358-62

- [109]. Glaser CM et al. Impact of haemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Phys* 2001;50(3):705–15
- [110]. Blohmer JU et al. Sequential adjuvant chemo–radiotherapy with vs without erythropoietin for patients with high–risk cervical cancer–second analysis of prospective, randomised, open and controlled AGO and NOGO intergroup study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:206a (abstract 823)
- [111]. Antonadou D et al. randomized phase III of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced–stage lun 2001;51(4):915–22
- [112]. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca 2008–2102.pdf [Internet]. Disponible sur: [http://www. Contrelecancer. Ma /site \\_media/uploaded\\_ files/RCRGC.pdf](http://www.Contrelecancer.Ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf)
- [113]. Registre des cancers à Rabat 2005.pdf [Internet]. Disponible sur: [http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB\\_2005.pdf](http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB_2005.pdf)
- [114]. Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol.* 2013 Jul 1;24(7):1886–92.
- [115]. Guardiola E, Morschhauser F, Zambrowski J–J, Antoine E–C. [Management of anaemia in patient with cancer: results of the F–ACT study (French Anaemia Cancer Treatment)]. *Bull Cancer.* 2007 Oct;94(10):907–14.