

**Université de Poitiers**  
**Faculté de Médecine et Pharmacie**

Année 2013

Thèse n°

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**(Décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement

Le 02 Octobre 2013 à Poitiers

Par Mademoiselle Floriane MINNE

**Description de l'anémie et de la carence martiale à l'instauration  
et au cours d'un traitement anticancéreux chez les patients  
pris en charge en oncologie médicale au CHU de Poitiers.  
Evaluation de la prise en charge thérapeutique.**

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI

Membres : Monsieur le Professeur René-Jean BENSADOUN

Madame le Docteur Lydia ROY

Monsieur le Docteur Bernard ROULLET

Directeur de thèse : Madame le Docteur Aurélie FERRU



Le Doyen

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Année universitaire 2013 - 2014

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Pr d'enseignants des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-ultralogie
2. ALLAL Joseph, néphrologie
3. BATAILLE Benoît, néphrologie
4. BENSADO UN René-Jean, cancérologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCCA Christophe, bactériologie - ultralogie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGO RD Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie - réanimation
13. DEBIAS Françoise, hématologie
14. DORE Bertrand, urologie (numembre)
15. DROUOT Xavier, physiologie
16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
17. EUGENE Michel, physiologie (numembre)
18. FAURE Jean-Pierre, anatomie
19. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
20. GAYET Loïc-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytopathologie
25. GUILHOT-GAUDEFROY Françoise, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Remy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
30. HERPIN Daniel, cardiologie
31. HOUETO Jean-Luc, néphrologie
32. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
33. IRANI Jacques, urologie
34. JABER Mohamed, cytopathologie et histologie
35. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (de septembre à décembre)
38. KITZIS Abla, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Charles, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
44. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytopathologie
45. MACCHI Laurent, hématologie
46. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (numembre)
47. MARECHAUD Richard, médecine interne
48. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
49. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
50. MEURICE Jean-Charles, pneumologie
51. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
52. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
53. NEAU Jean-Philippe, néphrologie
54. ORIOT Denis, pédiatrie
55. PACCALIN Marc, gériatrie
56. PAQUEREAU Joël, physiologie
57. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
58. PERDRISOT Remy, biophysique et médecine nucléaire
59. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
60. POURRAT Olivier, médecine interne
61. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
62. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
63. RICHER Jean-Pierre, anatomie
64. ROBERT René, réanimation
65. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
66. ROBLOT Pascal, médecine interne
67. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
68. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
69. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
70. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, hématologie
71. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
72. TOUCHARD Guy, néphrologie
73. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
74. WAGER Michel, néphrologie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - urologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - urologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - urologie
8. DAHYO T-F ZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. HURET Jean-Loup, gériatrie
13. JAFFARI Nemati Elia, psychiatrie d'adultes
14. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
15. MIGNOT Virginie, santé publique
16. ROY Lydia, hématologie
17. SAPANET Michel, médecine légale
18. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
19. THILLE Arnaud, réanimation
20. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

**Professeur des universités de médecine générale**

GOMES DA CUNHA José

**Professeur associé des disciplines médicales**

MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique

**Professeur associé de médecine générale**

VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

BINDER Philippe  
BIRAULT François  
FRECHE Bernard  
GIRARDEAU Stéphanie  
GRANDCOLIN Stéphanie  
PARTHENAY Pascal  
VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

DEBAIL Didier, professeur certifié  
LIUNALL Amy, maître de langues étrangères

**Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine**

MAGNET Sophie, microbiologie, bactériologie

**Professeurs émérites**

1. DABAN Alain, cancérologie radiotérapie
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - urologie
3. GIL Roger, néurologie
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

1. ALCALAY Michel, nématologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECO-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, nématologie (ex émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie - urologie - hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
16. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
17. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex émérite)
18. GOMBERT Jacques, biochimie
19. GIGNON Bernadette, bactériologie
20. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
21. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
22. LAPIERRE Françoise, nématologie (ex émérite)
23. LARSEN Kristina-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
24. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
25. MARILLAUD Albert, physiologie
26. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Jean-Marc Tourani,**

Merci de me faire l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.  
Je suis heureuse de pouvoir continuer mon parcours professionnel dans votre service, grâce à votre soutien, pour apprendre encore tant de choses à vos côtés.  
Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect et de ma gratitude.

### **A Monsieur le Professeur René-Jean Bensadoun,**

C'est un honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, et d'avoir pu travailler à vos côtés dans une ambiance toujours conviviale.  
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

### **A Madame le Docteur Lydia Roy,**

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

### **A Monsieur le Docteur Bernard Roulet,**

Merci d'avoir accepté, avec autant de plaisir, de faire partie du jury pour juger ce travail, et de l'intérêt que vous portez à ce sujet qui m'est cher.  
Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

### **A Madame le Docteur Aurélie Ferru,**

Mille merci pour ton aide et ta disponibilité dans l'élaboration de ce travail, ton regard critique et tes suggestions toujours constructives.  
Merci pour l'ensemble des connaissances et ton sens de l'humanité que tu m'as transmis lors de ces cinq dernières années, et ce, dans une ambiance toujours sympathique.  
Enfin, merci pour m'avoir offert ce qui allait devenir mon livre préféré !

Au **Professeur Pierre Ingrand**, pour votre aide dans la réalisation des statistiques de ce travail.

A **Valérie**, pour m'avoir transmis ton intérêt pour le fer et suggéré l'idée de ce travail.

A **l'ensemble des médecins** du service d'oncologie médicale du CHU de Poitiers, pour votre aide dans la réalisation de ce travail et votre transmission de connaissances tout au long de mon internat : Stéphanie, Nadia, Claire, Karine, Virginie, Laurence, Emmanuelle, Corinne, David et Patrick.

A toute **l'équipe paramédicale** du service, pour l'aide à la réalisation de ce travail mais aussi

pour tous les bons moments de convivialité passés ensemble et ceux à venir, ainsi qu'à **l'ensemble des secrétaires** pour tous ces dossiers mis de côté et notre bonne entente.

A tous **mes co-internes** avec qui j'ai pris plaisir à travailler tout au long de mon internat, et plus particulièrement à Aurélie et Roy (pour nos premiers moments en oncologie et notre insouciance rebelle), Pierre (pour nos interminables discussions du midi dont nous taïrons le sujet), Laurianne et Elise (pour nos dîners entre filles et tout ce qui va avec...), Caroline (pour nos prises de tête organisationnelles sous le soleil), Claire (pour la découverte de la crêperie de Rennes et les lendemains...), Marie et Déborah (pour l'ambiance studieuse et très festive-pailletée de ce dernier semestre qui m'a apaisée).

A **Julien**, pour les premiers moments passés à Angoulême la ville qu'on aime, et nos soirées culinaires (vive le lapin à la moutarde et même les sushis !).

A **Pauline**, ma première expérience de la colocation, qui s'est transformée en belle amitié qui, j'espère, perdurera. A tous nos bons moments passés ensemble et nos soutiens mutuels dans les plus difficiles.

A **Lucie** (ma Lulu !), co-interne d'un jour (cinq ans !) et amie de toujours. Pour toutes les étapes franchies ensemble, les pitreries au secrétariat, les larmes parfois, les fous-rires souvent, et tout ce qui ne peut pas s'écrire. Je suis trop heureuse de rester travailler à tes côtés pour ces deux années à venir et de partager le même bureau !!

Aux **Bordelais** et leurs moitiés, Marion (biche, vivement que je témoigne !), Delphine (on va faire un effort pour que Gabin ait vite plus de copains), Amaury et Alice (les faux fiancés à Rome, on arrête quand les blagues ???!), Sofian (oh le bébé !).

A **Pauline et Grégoire**, pour votre amitié et votre présence dans tous les instants, et à vos deux loulous que j'adore (vivement le troisième que tatie Flo soit marraine !).

A **Gaël et Aurore**, pour tous les très bons moments passés ensemble et notre soutien dans les plus difficiles. Notre bonne entente est précieuse. Vivement que l'on découvre la Guyane à vos côtés !!!

A **Marie-Jeanne** (à quand la deuxième bouteille Mouton Rotschild 1990 ?!) **et Fabrice** (depuis votre océan tant adoré, j'espère que vous êtes fier de moi ; vous me manquez), pour m'avoir si gentiment accueillie dans votre famille.

A **mes parents**, pour votre amour sans faille depuis toutes ces années, merci de me supporter comme je suis, d'être toujours là en toutes circonstances et de croire en moi. Merci Maman pour ta relecture assidue, et merci Papa pour tes messages d'encouragements et de dépaysement. Je vous aime fort.

A **Emmanuel** (mon Manu), merci pour ton aide tout au long de la réalisation de ce travail (le pro du tableur excel !), merci d'être là depuis toutes ces années, de me soutenir dans les moments de doute, d'être patient dans les moments de folie, merci de tout l'amour que tu me donnes. J'espère t'en donner autant. Que nos projets se réalisent enfin ! Je t'aime...

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>13</b>
<b>PREMIERE PARTIE GENERALITES .....</b>	<b>14</b>
<b>I. DEFINITIONS ET PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>	<b>15</b>
<b>IA. ANEMIE .....</b>	<b>15</b>
IA1. SIGNES CLINIQUES ET ELEMENTS DE TOLERANCE .....	15
IA2. CARACTERISATION D'UNE ANEMIE.....	16
IA3. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES .....	16
IA31. Rappels sur l'érythropoïèse .....	16
IA32. Les anémies centrales .....	17
IA33. Les anémies périphériques.....	18
<b>IB. CARENCE MARTIALE.....</b>	<b>18</b>
<b>IB1. METABOLISME DU FER .....</b>	<b>18</b>
IB11. Généralités .....	18
IB12. Absorption digestive du fer.....	19
IB121. Absorption au niveau moléculaire.....	19
IB122. Régulation de l'absorption .....	20
IB13. Recyclage du fer par les macrophages .....	21
IB14. Stockage hépatique du fer et régulation de la synthèse d'hepcidine.....	22
IB15. Fer et érythropoïèse.....	24
IB151. Voie d'acquisition du fer des érythroblastes .....	24
IB152. Régulation de l'acquisition du fer et de la synthèse d'hème.....	24
<b>IB2. EVALUATION DU STATUT MARTIAL .....</b>	<b>25</b>
IB21. Fer sérique.....	25
IB22. Ferritine sérique .....	25
IB23. Coefficient de saturation de la transferrine (CST).....	26
IB24. Pourcentage d'érythrocytes hypochromes .....	26
IB25. Contenu en hémoglobine des réticulocytes.....	27
IB26. Récepteur soluble à la transferrine (Rs-Tf).....	27
IB261. Généralités.....	27
IB262. Méthodes de mesure.....	28
IB263. Applications cliniques .....	28
IB27. Choix des examens du métabolisme du fer.....	28
<b>IB3. DEFINITION DE LA CARENCE MARTIALE.....</b>	<b>29</b>
IB31. Paramètres biologiques .....	29
IB32. Symptomatologie .....	29
<b>IB4. ETIOLOGIES DE LA CARENCE MARTIALE.....</b>	<b>30</b>
<b>IB5. PRISE EN CHARGE DE LA CARENCE MARTIALE.....</b>	<b>30</b>
IB51. Fer oral .....	30
IB52. Fer injectable.....	31
<b>II. ANEMIE EN ONCOLOGIE .....</b>	<b>34</b>

IIA. EPIDEMIOLOGIE .....	34
IIB. ETIOLOGIES .....	34
IIB1. DIMINUTION DE PRODUCTION DES GLOBULES ROUGES .....	34
IIB11. Erythropoïèse carencée .....	34
IIB111. Carence en fer .....	35
IIB112. Carences en vitamines B9 et B12 .....	35
IIB12. L'anémie inflammatoire des maladies chroniques (AIMC) .....	35
IIB13. Traitement anticancéreux .....	37
IIB14. Défaut de sécrétion d'EPO .....	37
IIB15. Envahissement médullaire .....	38
IIB16. Erythroblastopénie .....	38
IIB2. PERTE OU DESTRUCTION DES GLOBULES ROUGES .....	38
IIB21. Hémorragies .....	38
IIB22. Hémolyse .....	38
IIC. CONSEQUENCES DE L'ANEMIE .....	39
IIC1. QUALITE DE VIE .....	39
IIC2. SURVIE .....	40
IIC3. IMPACT MEDICO-ECONOMIQUE .....	40
IID. PRISE EN CHARGE .....	41
IID1. BILAN A REALISER .....	41
IID2. TRAITEMENTS .....	41
IID21. Transfusion de culots globulaires .....	41
IID211. Indications .....	42
IID212. Risques .....	42
IID22. ASE .....	42
IID221. Indications .....	43
IID222. Bénéfices .....	44
IID223. Risques .....	45
III. CARENCE MARTIALE EN ONCOLOGIE .....	46
IIIA. DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE .....	46
IIIB. EPIDEMIOLOGIE .....	47
IIIC. ETIOLOGIES .....	48
IIID. PRISE EN CHARGE .....	48
IIID1. CARENCE MARTIALE SANS ANEMIE .....	48
IIID2. CARENCE MARTIALE AVEC ANEMIE .....	49
<b>DEUXIEME PARTIE ETUDE .....</b>	<b>52</b>
I. MATERIEL ET METHODES .....	53
IA. CRITERES D'INCLUSION .....	53
IB. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS .....	53
IC. CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES .....	54
ID. CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS DE L'ANEMIE ET DE LA CARENCE MARTIALE .....	54
IE. METHODES STATISTIQUES .....	54
II. RESULTATS .....	55

IIA. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	55
IIB. CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES.....	57
IIB1. A L'INCLUSION.....	57
IIB11. Hémoglobine .....	57
IIB12. Statut martial.....	57
IIB13. Syndrome inflammatoire .....	58
IIB14. Comparaison des populations.....	58
IIB2. EVOLUTION SUR SIX MOIS DE L'HEMOGLOBINE ET DU STATUT MARTIAL .....	60
IIB21. Données manquantes .....	60
IIB22. Evolution de l'hémoglobine .....	60
IIB23. Evolution du statut martial .....	63
IIB24. Evolution des différents groupes de départ .....	66
IIB25. Comparaison des groupes « Jamais anémiés », « Toujours anémiés », « Anémiés à J1 puis non anémiés à M3 ou M6 » et « Non anémiés à J1 puis anémiés à M3 ou M6 »	68
IIB26. Facteurs de risque d'être anémié au troisième ou au sixième mois.....	71
IIC. PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE ET DE LA CARENCE MARTIALE A L'INCLUSION.....	72
IIC1. RESUME DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE A L'INCLUSION.....	72
IIC2. RESUME DE LA PRISE EN CHARGE DE LA CARENCE MARTIALE A L'INCLUSION .....	73
IID. CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS DE L'ANEMIE ET DE LA CARENCE MARTIALE AU COURS DE L'ETUDE.....	74
IID1. TRAITEMENT PAR TRANSFUSION.....	74
IID2. TRAITEMENT PAR ASE.....	75
IID21. Nombre de patients traités .....	75
IID22. Conformité des prescriptions aux recommandations .....	75
IID23. Association d'une prescription de fer.....	75
IID3. TRAITEMENT PAR FER .....	75
IID31. Nombre de patients traités et galénique utilisée .....	75
IID32. Effets secondaires .....	76
IID33. Impact sur le taux d'hémoglobine .....	76
IID331. En cas de CMA .....	76
IID332. En cas de CMF.....	77
IID333. Toutes carences confondues .....	77
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>79</b>
I. PREVALENCE, CARACTERISTIQUES ET EVOLUTION DE L'ANEMIE.....	80
II. PREVALENCE, CARACTERISTIQUES ET EVOLUTION DE LA CARENCE MARTIALE .....	82
IIA . CARENCE MARTIALE ET CARENCE MARTIALE AVEC ANEMIE .....	82
IIB. CARENCE MARTIALE SANS ANEMIE .....	85
III. ABSENCE D'ANEMIE ET DE CARENCE MARTIALE .....	86
IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'ANEMIE ET DE LA CARENCE MARTIALE A L'INCLUSION .....	86

IVA. ANEMIE .....	86
IVB. ANEMIE ET CARENCE MARTIALE .....	88
IVC. CARENCE MARTIALE SANS ANEMIE .....	88
V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'ANEMIE ET DE LA CARENCE MARTIALE EN COURS DE TRAITEMENT.....	89
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>92</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>103</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>108</b>
<b>SERMENT .....</b>	<b>109</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AIMC : anémie inflammatoire des maladies chroniques  
ALAS2 : aminolevulinate delta synthase 2  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
APPRISE : assisting providers and cancer patients with risk information for the safe use of ESAs  
ARNm : acide ribonucléique messenger  
ASCO-ASH : American Society of Clinical Oncology-American Society of Hematology  
ASE : agents stimulant l'érythroïèse  
BFU-E : burst-forming unit erythroid  
BMP : bone morphogenic protéin  
CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine  
CD : cluster differentiation  
CFU-E : colony-forming unit erythroid  
CFU-GEMM : colony-forming unit granulocyte-erythroid-megakaryocyte-monocyte  
CHr : contenu en hémoglobine des réticulocytes  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée  
CM : carence martiale  
CMA : carence martiale absolue  
CMF : carence martiale fonctionnelle  
CRP : protéine C réactive  
CST : coefficient de saturation de la transferrine  
CT : chimiothérapie  
curieT : curiethérapie  
Dcyt B : duodenal cytochrome B  
DMT1 : divalent metal transporter 1  
dL : décilitre  
ECAS : European Cancer Anaemia Survey  
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group  
EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer  
EPO : érythropoïétine  
ERK : extracellular signal-regulated kinase  
FACT : Functional assessment of cancer therapy  
F-ACT : French Anaemia Cancer Treatment  
FACT-An : Functional assessment of cancer therapy-Anemia  
FACT-G : Functional assessment of cancer therapy-General  
FDA : food and drug administration

FPN : ferroportine  
fL : femtolitre  
g : gramme  
G : giga  
GPI : glycosyl-phosphatidylinositol  
h : heure  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HAMP1 : Heparin Binding Epithelial Cell Growth Factor 1  
Hb : hémoglobine  
HCP1 : haem carrier protein 1  
HFE : High Fe (human hemochromatosis protein)  
HIF : hypoxia inducible factors  
HJV : hémojuvéline  
HRE : hypoxia response element  
HT : hormonothérapie  
IL : interleukine  
INF : interféron  
IRE : iron-responsive element  
IRP : iron-regulatory proteins  
IV : intraveineuse  
IVD : intraveineuse directe  
JAK2 : Janus Kinase 2  
kDa : kiloDalton  
Kg : kilogramme  
L : litre  
LASA : linear analog scale assessment  
M3 : troisième mois  
M6 : sixième mois  
MAPK : mitogen-activated kinase  
MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales  
mg : milligramme  
min : minute  
mL : millilitre  
μ : micro  
NC : données manquantes  
NCCN : national comprehensive cancer network  
NCI : national cancer institute  
ng : nanogramme  
O2 : dioxygène  
OAP : œdème aigu pulmonaire  
OMS : organisation mondiale de la santé  
OR : odds ratio  
ORL : oto-rhino-laryngologique  
pg : picogramme

PI3K : Phosphoinositide-3 kinase  
QLQ C30 : quality of life questionnaire core 30  
Rs-Tf : récepteur soluble à la transferrine  
RT : radiothérapie  
RT-CT : radio-chimiothérapie concomitante  
SC : sous-cutané  
SOR : standards, options et recommandations  
STAT5 : Signal transducer and activator of transcription 5  
STEAP3 : Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3  
TCMH : teneur corpusculaire moyenne en Hb  
Tf : transferrine  
TfR : récepteur à la transferrine  
TGF : tumor growth factor  
TNF : tumor necrosis factor  
TRALI : Transfusion-related Acute Lung Injury  
UI : unités internationales  
VGM : volume globulaire moyen  
VHC : virus de l'hépatite C  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine  
vs : versus  
VS : vitesse de sédimentation

# INTRODUCTION

L'anémie est l'une des complications les plus fréquentes en oncologie et elle est souvent révélatrice du cancer. 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 (1), elle reste souvent ignorée des médecins.

Pourtant ce n'est pas une complication anodine puisqu'elle est à l'origine d'une altération de la qualité de vie par le biais des symptômes qu'elle occasionne (2) et d'une diminution de la survie (3). De plus, 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 (4).

Ses causes sont multiples, incluant la carence martiale, l'anémie inflammatoire des maladies chroniques (AIMC), les thérapies anticancéreuses...

La carence martiale est la principale cause d'anémie chez les patients cancéreux. On peut retrouver une carence martiale absolue (CMA) avec un déficit en fer vrai (dans le cadre de pertes hémorragiques par exemple), ou bien, le plus souvent, une carence martiale fonctionnelle (CMF). La carence martiale fonctionnelle contribue à l'apparition de l'AIMC par le biais de la sécrétion de cytokines inflammatoires, comme l'interleukine-6 (IL-6) ou le tumor necrosis factor (TNF), fréquemment associée au cancer (5).

Même en l'absence d'anémie, la carence martiale peut être à l'origine de symptômes tels que l'asthénie pouvant nécessiter une prise en charge thérapeutique (6).

Le diagnostic de l'anémie et de la carence martiale constitue donc un enjeu pour le médecin oncologue, d'autant que les thérapeutiques disponibles pour les corriger (transfusion, agents stimulant l'érythropoïèse, supplémentation martiale) ne sont pas dénuées d'effets secondaires 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 au CHU de Poitiers décrivant la prévalence de l'anémie et de la carence martiale à l'instauration et au cours d'un traitement anticancéreux, ainsi que leurs prises en charge thérapeutiques.

**PREMIERE PARTIE**  
**GENERALITES**

# I. DEFINITIONS ET PHYSIOPATHOLOGIE

## IA. ANEMIE

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

L'hémoglobine normale, chez l'adulte, varie en fonction du sexe. Le diagnostic positif d'anémie dépendra donc de ces critères : chez l'homme, Hb <13 g/dL ; chez la femme, Hb <12 g/dL.

Le nombre d'hématies à l'hémogramme et l'hématocrite n'entrent pas dans la définition d'une anémie.

### IA1. SIGNES CLINIQUES ET ELEMENTS DE TOLERANCE

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.

Deux types de signes cliniques sont spécifiques de l'anémie indépendamment de la cause : la pâleur et 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 de repos, vertiges, céphalées, tachycardie, souffle cardiaque anorganique.

Devant toute anémie, doivent être recherchés des signes de gravité avant la prise de décision thérapeutique, en particulier transfusionnelle : plus que les signes biologiques (Hb), ce sont certains signes fonctionnels (dyspnée au moindre effort, vertiges, tachycardie mal supportée, œdèmes, angor, signes déficitaires vasculaires...) qui doivent alerter ; ils 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 : sueurs, impression de soif, chute de la tension artérielle, tachycardie et parfois véritable tableau de choc hypovolémique.

Le retentissement sur les organes peut être cardiaque (décompensation ou aggravation d'une pathologie cardiaque préexistante : angor, claudication intermittente, insuffisance cardiaque),

pulmonaire (décompensation d'une insuffisance respiratoire), ou encore cérébral (vertiges, acouphènes, céphalées, scotome, crise convulsive).

En cas d'anémie peu importante, ou du fait de la grande variabilité individuelle dans la symptomatologie, le syndrome anémique clinique peut être latent et uniquement découvert à l'hémogramme. Il nécessitera la même démarche diagnostique.

## IA2. CARACTERISATION D'UNE ANEMIE

La caractérisation d'une anémie se fait à l'aide des indices érythrocytaires : le VGM (hématocrite/érythrocyte) exprimé en fL, la TCMH (Hb/érythrocyte) exprimée en pg et la CCMH (Hb/hématocrite) \* 100 exprimée en g/L.

Ces indices permettent une classification morphologique des anémies (Figure 1).

Figure 1 : classification morphologique des anémies.

	VGM	TCMH	CCMH
Normocytaire normochrome	normal	normale	normale
Microcytaire hypochrome	abaissé	abaissée	abaissée
Macrocytaire normochrome	augmenté	augmentée	normale

## IA3. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

### IA31. Rappels sur l'érythropoïèse

L'érythropoïèse est le processus de production des érythrocytes à partir de cellules souches hématopoïétiques. Les érythrocytes sont les cellules les plus abondantes de la circulation sanguine ( $20 \cdot 10^{12}$ ). La production quotidienne est de  $200 \cdot 10^9$  et leur durée de vie est de 120 jours. Ils ont pour fonction le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus et l'élimination du dioxyde de carbone.

Au cours de l'hématopoïèse, l'érythropoïèse débute après le stade CFU-GEMM avec l'apparition de progéniteurs érythroïdes BFU-E puis CFU-E qui se différencient ensuite en précurseurs érythroïdes différenciés (basophiles I et II, polychromatophiles et acidophiles) eux-mêmes à l'origine des réticulocytes puis des érythrocytes. L'érythropoïèse normale dure 7 jours et s'effectue majoritairement au sein d'îlots érythroblastiques avec, au centre, un macrophage pourvoyeur de fer (7).

La régulation de l'érythropoïèse est complexe, faisant intervenir le microenvironnement médullaire (fibronectine) (8), 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 c-Kit (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 (9). 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 (10). 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 (11), (12), alors que la voie Ras/MAPK agit de façon plus subtile sur l'érythropoïèse terminale (13).

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.

### **IA32. Les anémies centrales**

Elles sont définies par une valeur de réticulocytes inférieure à 120 G/L et sont dites arégénératives.

Elles témoignent d'une atteinte de production soit par atteinte de la cellule hématopoïétique soit par atteinte de son environnement.

Les étiologies sont les suivantes :

- les anémies normocytaires normochromes : insuffisance rénale, érythroblastopénie, aplasie médullaire, infiltration médullaire, fibrose médullaire, hypothyroïdie.
- les anémies microcytaires hypochromes : carence martiale, anémie inflammatoire des maladies chroniques (AIMC), trouble de l'utilisation du fer (anémie sidéroblastique, thalassémie).
- les anémies macrocytaires normochromes : carence en vitamine B12 et/ou folates, médicaments cytotoxiques, éthylisme, hépatopathie, hypothyroïdie, syndrome myélodysplasique, aplasie médullaire.

### **IA33. Les anémies périphériques**

Elles sont définies par une valeur de réticulocytes supérieure à 120 G/L et sont dites régénératives. Dans ce cas, la production médullaire est normale, voire augmentée.

Les étiologies sont les suivantes : hémorragie aiguë, hémolyse, régénération après anémie centrale. Les hémolyses peuvent être dues à une cause extra-corporelle (auto-immune le plus souvent) ou corporelle par anomalie de la membrane de l'hématie (microsphérocytose héréditaire), du système enzymatique de l'hématie (déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase) ou de hémoglobine (drépanocytose).

## **IB. CARENCE MARTIALE**

### **IB1. METABOLISME DU FER**

#### **IB11. Généralités**

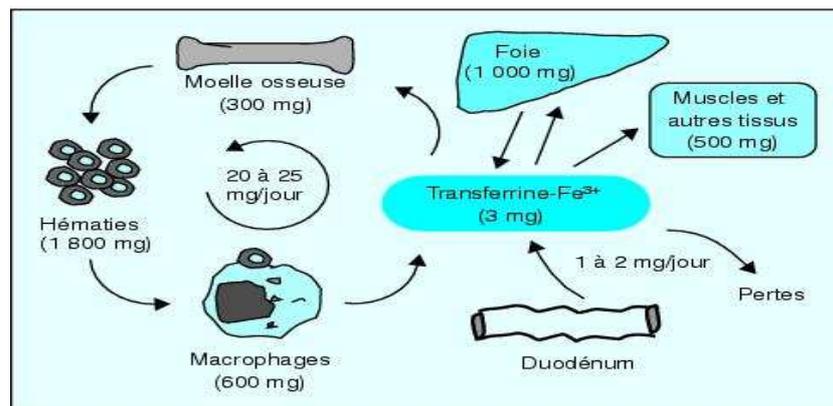
Le fer est un oligo-élément essentiel chez tous les êtres vivants mais paradoxal : il est à la fois primordial au fonctionnement de l'organisme en permettant le transport de l'oxygène, des électrons ou la synthèse d'ADN, et toxique sous sa forme libre en induisant, notamment lors de réactions d'oxydoréduction, la formation de radicaux libres pouvant générer un stress oxydatif.

L'organisme d'un être humain adulte contient normalement entre 3 et 4 g de fer. Les deux tiers (2500 mg) se trouvent sous une forme hémique dans l'hémoglobine des globules rouges circulants, la myoglobine et les enzymes respiratoires (cytochromes, peroxydases, oxydases...). Le fer des réserves (30% de la quantité totale) est non hémique et totalement capté par la ferritine, protéine majeure du stockage intracellulaire. Une faible fraction (1 à 4 mg) est présente dans la circulation liée à sa protéine de transport, la transferrine (Figure 2).

Le fer étant peu éliminé par les voies urinaires et les pertes ne constituant qu'1 à 2 mg par jour (menstruations, desquamation de la muqueuse digestive, autres pertes sanguines), l'organisme en limite les apports en maintenant son absorption intestinale basse et en favorisant son stockage dans le foie et les macrophages de la rate.

Le cycle du fer fonctionne donc en « circuit fermé ».

Figure 2 : Répartition du fer dans l'organisme d'après Omar *et al.* (14)



Fe 3+ : fer ferrique, mg : milligramme.

### **IB12. Absorption digestive du fer**

Même si le métabolisme du fer fonctionne quasiment en cycle fermé, la compensation des pertes se fait par le biais d'une absorption digestive au niveau duodénal sous deux formes : le fer héminique (présent dans les produits carnés) et le fer non héminique (contenu dans les fruits, les légumes, les céréales et les produits laitiers). Le premier a une meilleure biodisponibilité que le second (25% contre 10%), mais c'est le second qui constitue la majorité des apports.

#### ***IB121. Absorption au niveau moléculaire***

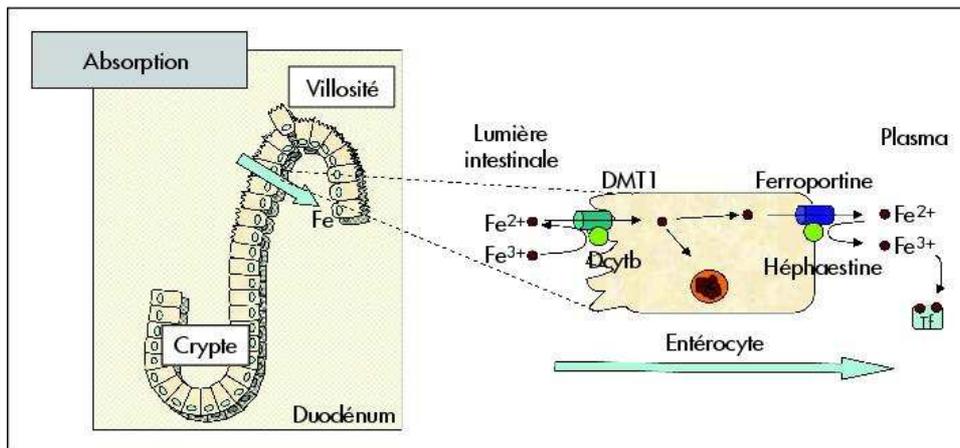
L'absorption du fer alimentaire non héminique nécessite que ce dernier traverse les membranes apicale et basolatérale des cellules épithéliales du duodénum (15).

Avant son absorption, le fer ferrique (Fe 3+) est réduit en fer ferreux (Fe 2+) par une réductase localisée à la surface externe de la membrane apicale appelée Dcyt B. Le fer ferreux est ensuite transporté à travers la membrane grâce au co-transporteur apical DMT1 puis, dans la cellule, il est stocké grâce à la ferritine sous forme non réactive ou livré à la circulation grâce à la ferroportine (FPN) située sur la membrane basolatérale.

La FPN est une protéine transmembranaire également exprimée dans les macrophages qui permet l'export du fer. L'inactivation du gène codant pour la FPN induit une anémie ferriprive par retenue du fer dans les macrophages et les entérocytes duodénaux (16). Une fois exporté par la FPN, le fer ferreux est ré-oxydé en fer ferrique par une ferroxidase membranaire appelée héphaestine avant d'être transféré et capté par la Tf plasmatique pour distribution aux cellules de l'organisme (17) (Figure 3).

Le fer peut également être absorbé sous forme héminique en cas de régime riche en viande rouge et métabolisé dans l'entérocyte par une enzyme appelée hème oxygénase qui libère le fer ferreux. Un transporteur de l'hème (hème carrier protein 1) a été décrit récemment (18) mais son absorption reste encore mal connue.

Figure 3 : Absorption digestive du fer d'après Viatte *et al.* (19)



Dcytb : Duodenal cytochrome B, DMT1 : Divalent metal transporter 1, Fe<sup>2+</sup> : fer ferreux, Fe<sup>3+</sup> : fer ferrique, Tf : transferrine.

### ***IB122. Régulation de l'absorption***

Le niveau des réserves en fer et la demande érythropoïétique sont les principaux déterminants de cette régulation.

Cette régulation intervient à deux niveaux : au niveau cellulaire par le biais du système IRE/IRP, et au niveau systémique grâce à l'hépcidine (20).

#### **- le système IRE/IRP**

Au niveau cellulaire et moléculaire, l'identification des protéines de transport du fer, et principalement de Dcyt B, DMT1 et FPN, a été d'une grande importance pour la compréhension des mécanismes de régulation (15). En effet, leur niveau d'expression est contrôlé par de multiples voies dépendant de la composition en fer du régime alimentaire et des besoins en fer de l'organisme. Ces voies concernent le facteur transcriptionnel sensible à l'hypoxie (HIF) et le système IRE/IRP.

Ainsi, en cas de carence en fer, par l'intermédiaire de l'isoforme HIF-2 $\alpha$  on note une induction de l'expression des protéines de transport du fer et donc une augmentation de son absorption intestinale (21).

La voie la plus étudiée est le système IRE/IRP. Les IRE sont des motifs nucléotidiques situés sur certains ARNm et reconnus par les deux protéines régulatrices IRP1 et IRP2 qui jouent un rôle de senseurs du fer (22). L'ARNm de DMT1 comporte un IRE à l'extrémité 3' non codante et il est stabilisé par un IRP. En revanche, l'ARNm de FPN possède un IRE à l'extrémité 5' non codante et les IRP inhibent sa traduction. L'invalidation spécifique de IRP1 et IRP 2 dans l'intestin chez la souris diminue nettement DMT1 et augmente FPN entraînant ainsi la mort de l'épithélium intestinal (23). Il existe cependant plusieurs isoformes d'ARNm de ces protéines n'exprimant pas toutes des IRE et jouant sûrement un rôle dans l'homéostasie du fer. Enfin, l'affinité des IRP pour les IRE est modulée par les taux de fer intracellulaire de

sorte qu'il existe un rétrocontrôle exercé par la concentration de fer cytosolique sur la synthèse du nombre de protéines impliquées dans le métabolisme du fer (20), (22).

#### - l'hepcidine

Au niveau systémique, la régulation fait intervenir l'hepcidine qui régule négativement l'absorption intestinale du fer.

L'hepcidine est un peptide de 25 acides aminés isolé en 2000 et synthétisé essentiellement par le foie sous forme d'un propeptide de 84 acides aminés. Initialement considérée comme un peptide à activité antimicrobienne, l'hepcidine a montré son importance dans la régulation du métabolisme du fer grâce à deux observations concernant les surcharges en fer. Pigeon *et al.* ont démontré que l'hepcidine était augmentée chez des animaux surchargés en fer (24) et Nicolas *et al.* ont montré que l'inactivation du gène de l'hepcidine entraîne une surcharge martiale (25).

L'hepcidine est en effet une hormone hyposidérémiante. Au niveau des macrophages, elle se fixe sur la FPN et induit son internalisation et sa dégradation dans les lysosomes (26) empêchant le recyclage du fer héminique. Dans les cellules duodénales, l'hepcidine entraînerait d'abord une diminution de l'expression de DMT1 plutôt que celle de la FPN (27), (28) à l'origine d'un arrêt de l'import du fer. En revanche, une augmentation permanente de l'hepcidine finit par induire une disparition complète de FPN à la membrane entérocytaire (29) à l'origine d'une surcharge des tissus en fer.

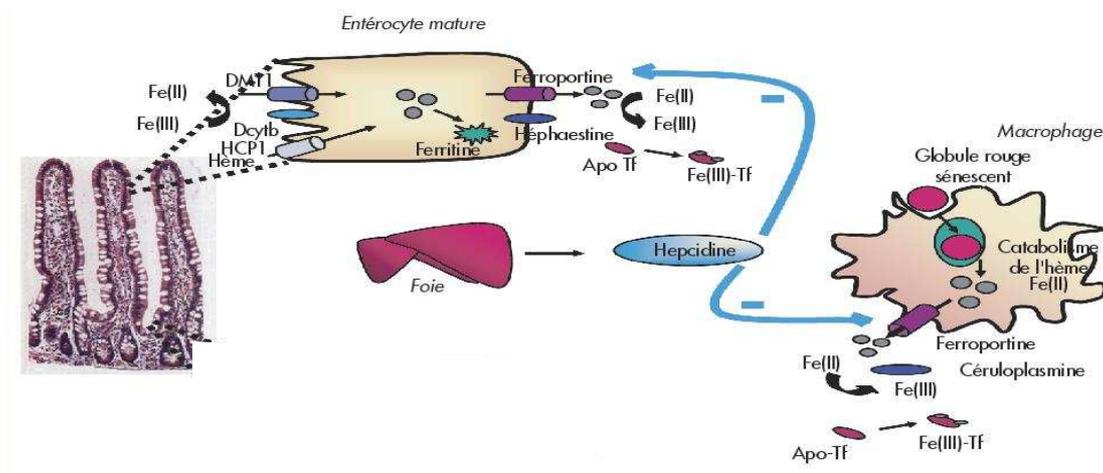
#### **IB13. Recyclage du fer par les macrophages**

Les macrophages tissulaires (ou cellules réticuloendothéliales) sont les responsables majeurs du recyclage du fer et de sa redistribution à la moelle osseuse pour l'érythropoïèse. La source principale des réserves en fer macrophagiques provient de la phagocytose des érythrocytes sénescents et du recyclage du fer héminique à partir de l'hémoglobine (30). Ce mécanisme concerne les macrophages de la rate, de la moelle osseuse et, dans une moindre mesure, les macrophages hépatiques (cellules de Kupffer).

L'érythrophagocytose permet un catabolisme de l'hème par l'hème oxygénase et, une fois dans le cytosol, le fer est soit stocké par la ferritine pour un usage ultérieur, soit exporté vers l'extérieur de la cellule grâce à la FPN couplée à la céruloplasmine qui va permettre sa ré-oxydation en fer ferrique et sa fixation sur la Tf (Figure 4).

Une fois sur la Tf, le fer ferrique peut participer à la synthèse de l'hème dans les précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse.

Figure 4 : Métabolisme du fer d'après Coppin *et al.* (31)



Dcytb : Duodenal cytochrome B, DMT1 : Divalent metal transporter 1, Fe (II) : fer ferreux, Fe (III) : fer ferrique, HCP 1 : haem carrier protein 1, Tf : transferrine.

La quantité de FPN présente à la surface des macrophages dépend de nombreuses régulations intra et extracellulaires et contrôle directement le recyclage du fer héminique. En effet, la synthèse de FPN dans le macrophage est stimulée au niveau transcriptionnel par l'hème, parallèlement à l'activation de l'hème oxygénase, au cours de l'érythrophagocytose. Ensuite le fer libéré stimule la synthèse de FPN en inactivant les IRP (32).

Enfin, la quantité de FPN sur la membrane du macrophage est contrôlée de façon systémique par l'hepcidine circulante. La fixation de l'hepcidine sur la FPN induit son internalisation et sa dégradation par les lysosomes (33).

La quantité de FPN présente sur la membrane des macrophages joue donc un rôle majeur dans le contrôle de la biodisponibilité du fer pour l'érythropoïèse.

#### **IB14. Stockage hépatique du fer et régulation de la synthèse d'hepcidine**

Le foie est un organe de stockage principal pour le fer. Le fer est mis en réserve associé à la ferritine, un hétéropolymère de 24 sous-unités qui sont de deux types, une chaîne lourde et une chaîne légère formant une enveloppe sphérique avec cavité centrale capable de stocker jusqu'à 4500 atomes de fer.

Le foie joue un rôle central dans l'homéostasie du fer car il est le siège de la synthèse d'hepcidine (34), dépendant de l'hémojuvéline (HJV) et des *bone morphogenic proteins* (BMP).

L'hémojuvéline est une protéine extracellulaire ancrée dans la membrane de l'hépatocyte par un groupement GPI. Elle appartient au groupe des *repulsive guidance molecule* et agit comme un co-récepteur des BMP amplifiant l'activation de la voie Smad, et donc la transcription du

gène de l'hepcidine (HAMP1), en réponse à la fixation d'une BMP sur son récepteur (35). Il semble que ce soit principalement BMP6 qui joue un rôle dans l'expression de l'hepcidine (36), (37).

La régulation de l'expression de HAMP1, et donc de l'hepcidine, est complexe et fait appel à de nombreux mécanismes.

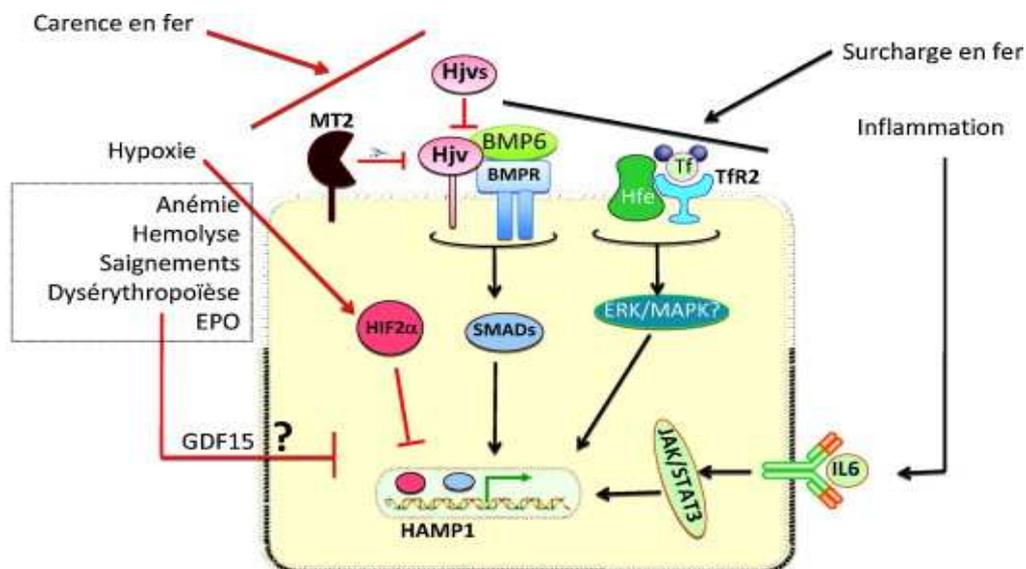
L'augmentation de la Tf plasmatique (surcharge en fer) est détectée par l'association entre un des deux isoformes du récepteur à la Tf et une protéine HFE (TfR2-HFE) sur la membrane de l'hépatocyte, ce système jouant le rôle de senseur du fer, et entraîne une synthèse de l'hepcidine (38).

La stimulation de l'hepcidine par les états inflammatoires sera détaillée ultérieurement dans le paragraphe IIB12 sur les spécificités de l'anémie en oncologie.

A contrario, la carence en fer réprime la synthèse de l'hepcidine de façon à augmenter l'absorption intestinale de fer. Ceci se fait par le biais d'une sérine protéase membranaire exprimée à la surface des hépatocytes, la matriptase 2, qui clive HJV (39).

Enfin, toutes les conditions qui augmentent l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse (injection d'EPO, hémolyse, saignements, dysérythropoïèse, hypoxie) répriment la synthèse d'hepcidine mais les mécanismes sont encore mal connus (Figure 5).

Figure 5 : Régulation de l'hepcidine dans le foie d'après Beaumont *et al.* (40)



BMP6 : bone morphogenic protein 6, BMPR : bone morphogenic protein receptor, EPO :érythropoïétine, ERK : extracellular signal-regulated kinase, GDF15 : growth differentiation factor 15, HAMP1 : hepcidin antimicrobial peptid 1, Hfe : High Fe, HIF : hypoxia inducible factor, Hjv : hémojuvéline, IL6 : interleukine 6, JAK : janus kinase , MAPK : mitogen activated protein kinase, MT2 : matriptase 2, Tf-R2 : récepteur à la transferrine 2, STAT3 : signal transducer and activator of transcription.

### **IB15. Fer et érythropoïèse**

L'activité érythropoïétique de la moelle osseuse joue un rôle prépondérant dans le contrôle de l'homéostasie du fer du fait de la grande quantité de fer (25 à 30 mg) nécessaire à la production journalière de 200 milliards de nouveaux globules rouges.

Ce fer provient essentiellement du recyclage du fer héminique par les macrophages suite à la phagocytose et au catabolisme des globules rouges sénescents.

#### ***IB151. Voie d'acquisition du fer des érythroblastes***

Les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse acquièrent leur fer par endocytose du complexe  $Fe^{3+}$ -Tf fixé sur le récepteur à la Tf (TfR1 ou CD 71). Le récepteur de la Tf est un dimère de deux sous-unités identiques de poids moléculaire 95 kDa, liées par deux ponts disulfures. Il en existe deux isoformes différentes, TfR1 et TfR2, codées par deux gènes différents. TfR1 est fortement exprimé au cours de l'érythropoïèse du stade de proérythroblaste jusqu'à l'érythroblaste tardif, ainsi que sur de nombreuses autres cellules de l'organisme et sur les cellules cancéreuses. TfR2 est limité au foie et n'a probablement pas de rôle dans la captation du fer du fait d'une faible affinité pour le complexe  $Fe^{3+}$ -Tf. Il semble plutôt être une molécule de signalisation en interagissant avec la protéine HFE pour réguler la synthèse d'hepcidine. TfR2 est également exprimé sur les érythroblastes où il interagit avec le récepteur de l'EPO et contrôle leur maturation (41).

Une fois dans l'endosome, le fer est libéré de sa liaison à la Tf suite à l'acidification par une ATPase. L'atome de fer libéré  $Fe^{3+}$  est réduit en  $Fe^{2+}$  par une ferri-réductase endosomale appelée STEAP3 (42), puis sort de l'endosome par l'intermédiaire de DMT1. Quant à la Tf, elle reste fixée sur son récepteur pour être recyclée vers le plasma par fusion de l'endosome avec la membrane plasmique. Dans le cytosol, la majorité du fer est adressée à la mitochondrie via la mitoferrine (43). La synthèse de l'hème se fait grâce à une ferrochélatase qui catalyse l'insertion d'un ion  $Fe^{2+}$  dans la molécule de protoporphyrine IX (44). Le fer intramitochondrial permet également l'assemblage de centres fer-soufre nécessaires à l'activité d'enzymes mitochondriales ou cytosoliques.

#### ***IB152. Régulation de l'acquisition du fer et de la synthèse d'hème***

C'est encore le système IRE/IRP qui permet la régulation de la synthèse de l'hème (22). Cette régulation dépend de ALAS2 (première enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème) et de TfR1. ALAS2 possède à son extrémité 5' terminale une séquence IRE capable d'interagir avec des IRP et TfR1 possède dans sa partie 3' non codante plusieurs IRE. Les IRP 1 et 2, jouant le rôle de senseurs du fer intracellulaire, se fixent sur les IRE en cas d'apports en fer insuffisants, avec pour conséquence une répression de la synthèse d'ALAS2 et une stabilisation de l'ARNm de TfR1. Ceci permet d'augmenter la captation du fer et d'éviter l'accumulation de protoporphyrine IX.

## **IB2. EVALUATION DU STATUT MARTIAL**

Actuellement, il est possible de contrôler les trois compartiments du métabolisme du fer : les réserves en fer par le dosage de la ferritine sérique, son transport par le coefficient de saturation de la transferrine (CST) et son utilisation au niveau de la moelle osseuse par le biais du pourcentage des érythrocytes hypochromes dans le sang et de la teneur en hémoglobine des réticulocytes. Ces deux derniers examens ne sont pas utilisés en routine car ils nécessitent des analyseurs spéciaux.

Rappelons que la certitude du diagnostic d'une carence en fer repose sur l'analyse du fer médullaire par ponction de moelle osseuse avec coloration de Perls, mais celle-ci n'est que très rarement réalisée du fait du caractère invasif du geste.

### **IB21. Fer sérique**

Le dosage du fer sérique est insuffisant pour le diagnostic d'une carence martiale du fait d'une variabilité biologique de ce paramètre très élevée. En effet, il existe d'importantes variations nyctémérales et la concentration peut se modifier en quelques minutes avec une amplitude moyenne de 30 à 40% chez un même individu.

Il constitue un indicateur tardif d'une carence martiale, sa valeur diminuant bien après celle de la ferritine.

Indépendamment des réserves en fer, la valeur du fer sérique diminue en cas de situation inflammatoire.

### **IB22. Ferritine sérique**

La ferritine est une protéine porteuse de fer présente à la fois dans le compartiment intra- et extracellulaire. Elle est composée de 24 sous-unités qui sont de deux types H (heavy) et L (light) pour former une cavité centrale où vient se loger le fer ferrique. La proportion de ces sous-unités varie selon le tissu où l'on retrouve la ferritine (45).

Elle permet de fixer le fer et met ainsi la cellule à l'abri de son pouvoir oxydatif.

La ferritine sérique est un indicateur relativement spécifique des réserves en fer du système réticulo-endothélial. C'est le premier paramètre à diminuer en cas de carence martiale mais également le dernier à se normaliser lors d'une correction du déficit en fer.

Il n'existe pas de cycle nyctéméral pour la ferritine mais les valeurs normales sont néanmoins variables en fonction de l'âge et du sexe : entre 30 et 300 µg/L chez l'homme et entre 20 et 100 µg/L chez la femme. Un taux de ferritine sérique de 100 µg/L représente environ 1 g de réserves en fer. Un taux inférieur à 15 µg/L signe l'absence de réserve en fer

(46), et un taux inférieur à 40 µg/L permet de diagnostiquer une carence martiale avec une bonne sensibilité (45).

En cas d'inflammation ou d'infection, son taux peut être faussement élevé, ce qui rend difficile l'appréciation des réserves réelles en fer. Cette notion souligne l'importance de connaître le contexte pour interpréter les valeurs de la ferritine sérique. Les marqueurs sériques de l'inflammation, notamment la CRP, sont utiles pour identifier une inflammation co-existante.

### **IB23. Coefficient de saturation de la transferrine (CST)**

La transferrine est une bêta globuline synthétisée par le foie. Elle est constituée d'une seule chaîne polypeptidique porteuse de deux sites de fixation du fer, à raison de deux atomes de fer par molécule de transferrine. Elle permet donc le transport du fer de l'intestin vers les érythroblastes médullaires et la récupération du fer après destruction des érythrocytes par les macrophages.

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.

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

Sa valeur normale varie entre 20 et 40%. C'est un bon indicateur du transport et de la livraison du fer, reflétant en premier lieu le fer disponible pour l'érythropoïèse. 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 (47). Le CST ne suffit pas à différencier ces deux mécanismes.

Une des limites du CST est qu'il est fortement influencé par les variations circadiennes du fer sérique.

### **IB24. Pourcentage d'érythrocytes hypochromes**

Les érythrocytes matures conservent à vie leur taille et leur teneur en hémoglobine initiales une fois sortis de la moelle osseuse. En cas de début de carence en fer, les érythrocytes nouvellement formés deviennent microcytaires hypochromes. Le pourcentage d'érythrocytes hypochromes permet d'estimer de façon quantitative et directe si l'approvisionnement en fer est adéquat, ce qui en fait un bon marqueur de la carence martiale fonctionnelle. Les érythrocytes sont dit hypochromes si la teneur corpusculaire en hémoglobine est inférieure à 28 g/dL. Le taux normal d'érythrocytes hypochromes est inférieur à 2,5%.

Un taux supérieur à 10% permet de diagnostiquer un déficit en fer fonctionnel (48).

Une des limites de cet examen est la difficulté à l'utiliser en routine car il ne peut être déterminé qu'avec des analyseurs spéciaux de la formule sanguine. De plus, il n'est pas adapté au dépistage d'une carence martiale en cours de constitution en raison de la longue durée de vie des érythrocytes (120 jours).

### **IB25. Contenu en hémoglobine des réticulocytes**

Les réticulocytes sont de jeunes érythrocytes âgés de moins de cinq jours. L'analyse des indices cellulaires réticulocytaires donne une information sur le statut martial des cinq derniers jours. La détermination du contenu en Hb des réticulocytes (CHr) permet de détecter un déficit en fer relatif de manière précoce (49).

En comparaison avec la ferritinémie et le CST, le CHr prédirait mieux la réponse au fer intraveineux (50).

La valeur normale est de 29 pg. Une valeur inférieure à 26 pg signe une érythropoïèse inefficace de façon précoce.

Son dosage n'est pas effectué en routine.

### **IB26. Récepteur soluble à la transferrine (Rs-Tf)**

#### ***IB261. Généralités***

Le Rs-Tf est la forme tronquée monomérique du récepteur cellulaire de la transferrine (TfR) qui a perdu ses domaines cytoplasmique et transmembranaire, et portant une seule molécule de transferrine (51).

Le TfR est une protéine ubiquitaire (lignée érythroblastique pour les deux tiers, foie, intestin grêle,...). Dans la lignée érythroïde, il est exprimé dès le stade BFU-E puis sa concentration augmente jusqu'à un maximum au stade érythroblaste pour diminuer au stade réticulocyttaire. Les érythrocytes matures en sont dépourvus, ce qui explique le mécanisme quasi-exclusif de captation du fer par l'érythroblaste. Le TfR est une glycoprotéine transmembranaire constituée de deux sous-unités identiques de 95 kDa reliées par deux ponts disulfures. Chaque sous-unité peut lier trois molécules de transferrine par l'intermédiaire de ses domaines cytosolique, transmembranaire et carboxyterminal. 20 000 atomes de fer par minute peuvent être captés par les érythroblastes.

La concentration des Rs-Tf est directement proportionnelle à la quantité totale des récepteurs membranaires présents sur les érythroblastes, ces deux paramètres augmentant parallèlement en réponse à la carence martiale et à l'activité érythropoïétique (52).

### ***IB262. Méthodes de mesure***

Différents kits sont commercialisés faisant appel à des méthodes immunologiques avec différents marquages et principes de mesure. Les techniques Elisa, historiquement très utilisées, sont désormais supplantées par des méthodes automatisées qui permettent sur le même prélèvement et le même analyseur le dosage d'autres paramètres.

La principale difficulté reste l'absence de standardisation internationale qui entraîne une hétérogénéité des résultats ainsi que des valeurs de référence en fonction du système immunologique utilisé (53).

La variabilité intra-individuelle est faible, nettement inférieure à celle de la ferritine ou du CST. Il n'existe pas de différence liée au sexe.

### ***IB263. Applications cliniques***

L'une des principales utilisations actuelles du Rs-Tf est le diagnostic des carences en fer.

Ainsi, lors d'une déplétion en fer et en dehors de tout phénomène concomitant, on note une augmentation de la Tf puis une baisse de la ferritine. La concentration en Rs-Tf augmente ensuite proportionnellement à l'importance du déficit en fer tissulaire et plus précocement que la chute de l'hémoglobine.

Cependant, c'est en situation inflammatoire que le dosage du Rs-Tf prend tout son intérêt car sa concentration n'est pas influencée par l'inflammation contrairement à la ferritine (54), et son taux reste donc stable.

### **IB27. Choix des examens du métabolisme du fer**

Les recommandations de la HAS de 2011 (55) concernant les examens biologiques à réaliser en cas de suspicion de carence en fer préconisent un dosage de la ferritine sérique. Le dosage du CST est à réaliser dans les situations complexes (états inflammatoires, affections malignes, insuffisance rénale chronique,...) pour aider au diagnostic de carence martiale.

Il n'y a pas aujourd'hui d'indication recommandée pour le dosage du Rs-Tf. D'autres ratio (Rs-Tf/log ferritine) pourraient être plus pertinents, pour identifier une carence martiale en situation inflammatoire, que les Rs-Tf seuls. De même, le dosage de l'hepcidine n'est pas utilisé, aujourd'hui, en pratique courante car elle échappe encore à un test diagnostique fiable et reproductible. Elle pourrait néanmoins contribuer dans l'avenir à une meilleure compréhension du métabolisme du fer en clinique.

## **IB3. DEFINITION DE LA CARENCE MARTIALE**

### **IB31. Paramètres biologiques**

La carence martiale absolue (CMA) est définie par des stocks en fer tissulaire insuffisants, correspondant à une ferritine abaissée et par un fer de transport insuffisant correspondant à un CST inférieur à 20%.

La carence martiale fonctionnelle (CMF) est définie par un approvisionnement en fer insuffisant au niveau de la lignée érythropoïétique alors que les réserves en fer dans le système réticulo-endothélial sont correctes. Ceci se définit par une ferritine normale ou élevée et un CST inférieur à 20%. La physiopathologie de la CMF sera détaillée dans le paragraphe IIIA sur les spécificités de la carence martiale en oncologie.

### **IB32. Symptomatologie**

La carence martiale peut être à l'origine de symptômes même en l'absence d'anémie (6).

L'asthénie est le symptôme le plus fréquemment retrouvé même s'il reste non spécifique. Plusieurs études ont montré une amélioration du score global d'asthénie après une supplémentation martiale chez des femmes jeunes non anémiées avec une ferritine basse (56), (57).

L'altération des capacités cognitives avec difficultés d'apprentissage et de mémorisation est également retrouvée. Une étude réalisée chez des adolescentes carencées en fer mais non anémiques a montré une amélioration de leurs tests cognitifs dans le groupe traité par fer oral versus placebo (58).

Sur le plan physique, une plus grande fatigabilité musculaire est notée. Celle-ci est corrigée grâce à une supplémentation orale dans plusieurs études (59), (60).

Des cas d'alopécies non cicatricielles sont également décrits car de nombreuses enzymes, dont l'activité dépend du fer, sont présentes dans les cellules du follicule pileux pour participer à la croissance du poil (61).

Enfin, un lien entre réserves en fer diminuées et le syndrome des jambes sans repos est suggéré depuis plusieurs années. Une étude réalisée chez 365 patients âgés a montré que les paramètres sériques du fer étaient normaux dans le sous-groupe des patients affectés par ce syndrome (62). Néanmoins, certains auteurs ont suggéré qu'il pourrait exister un déficit des réserves en fer des tissus cérébraux et que la supplémentation aurait un effet bénéfique chez ces patients (63).

## **IB4. ETIOLOGIES DE LA CARENCE MARTIALE**

La première cause de carence martiale est le saignement aigu ou chronique. Il peut être d'origine digestive (hématémèses, mélénas, rectorragies) ou gynécologique (ménométrorragies, post-partum) le plus souvent. Plus rarement, on retrouve des hématuries, des parasitoses digestives (ankylostome duodéal), des hémolyses intravasculaires, des saignées répétées par prélèvements biologiques itératifs (dons de sang) ou des saignements volontaires (phlébotomies, syndrome de Lathénie de Ferjol).

Moins fréquemment, on retrouve une malabsorption intestinale liée à une maladie du tube digestif (maladie cœliaque, MICI), ou une augmentation des besoins en fer (grossesse, lactation, croissance).

Un défaut d'apport alimentaire isolé n'est pas une cause reconnue, même chez des sujets dénutris ou malnutris puisqu'une alimentation normale apporte en moyenne dix fois plus de fer que ne le permet l'absorption intestinale. Le fer alimentaire ne fait que compenser les pertes liées à la desquamation des muqueuses et de la peau, et aux menstruations.

Enfin, il peut exister un déficit en fer fonctionnel. Ce paragraphe sera détaillé dans le chapitre III C sur les spécificités de la carence martiale en oncologie.

## **IB5. PRISE EN CHARGE DE LA CARENCE MARTIALE**

Le traitement de la cause doit être toujours envisagé lorsque celui-ci est possible.

Le traitement de la carence martiale repose sur une supplémentation martiale orale ou intraveineuse (64).

### **IB51. Fer oral**

Il existe plusieurs spécialités disponibles sous forme de sulfate ou fumarate ferreux ( $Fe^{2+}$ ) différant entre elles par la quantité de fer qu'elles contiennent et l'adjonction pour certaines de vitamine B9 ou de vitamine C (cette dernière augmentant l'absorption de fer).

Rappelons que l'absorption du fer par voie orale, comme tout fer alimentaire, est médiocre (10 à 20%), et qu'il faut l'administrer à jeun (une heure avant le repas). Certains traitements associés comme des antibiotiques (quinolones, cyclines), la L-thyroxine, la lévodopa, les inhibiteurs de la pompe à protons et anti-acides (aluminium, zinc) ainsi que la théine réduisent l'absorption du fer (65).

Pour reconstituer les réserves en fer (normalisation de la ferritine), la durée de la supplémentation est de 4 mois à la posologie de 150 à 200 mg par jour.

Le coût du traitement reste faible (moins de dix euros par mois).

L'inconvénient principal est la relative mauvaise tolérance digestive (constipation ou diarrhées, douleurs abdominales, nausées, selles noires), concernant jusqu'à 20% des patients, d'un traitement prescrit sur une longue durée et à l'origine d'une mauvaise observance. Dans ce cas, il faut proposer d'autres formulations (comprimé, poudre, sirop), une prise au moment des repas (diminution de 50% de l'absorption) ou la diminution de la dose, avant de discuter un traitement sous forme intraveineuse.

Les principales indications d'une supplémentation martiale sont l'anémie par carence martiale, l'asthénie chez les femmes jeunes (moins de 55 ans) sans anémie avec une ferritinémie basse (inférieure à 50 µg/L) et la carence martiale chez les adolescentes sans anémie. Ces indications sont justifiées par les résultats de plusieurs études montrant une amélioration des scores d'asthénie et des capacités cognitives dans ces populations comme détaillé dans le paragraphe IB32 (56), (57), (58). D'autres essais contre placebo ont montré une amélioration sur différents éléments du métabolisme (endurance physique, seuil ventilatoire...) (66), même s'il est difficile de mener des études avec placebo (selles noires avec le produit actif). Il n'existe pas de données solides chez l'homme carencé sans anémie.

### **IB52. Fer injectable**

Les spécialités de fer intraveineux ont mauvaise réputation à cause de la survenue de chocs anaphylactiques parfois fatals (jusqu'à 0,6%) qui existaient avec les anciennes formulations (fer dextran) (67).

Les complexes d'hydroxyde ferrique-saccharose actuellement les plus utilisés en France ont un risque bien moindre (0,002% d'anaphylaxie fatale). Il en est de même pour les nouvelles formulations de fer injectables (carboxymaltose ferrique actuellement seul disponible en France, fer gluconate, fer isomaltoside) mais les données de pharmacovigilance sont un peu plus limitées (Figure 6) et une réévaluation de la sécurité de ces produits est actuellement en cours.

L'avantage des nouvelles formulations sont de deux types : durée d'injection intraveineuse plus courte (100 mg de carboxymaltose ferrique possible en IVD contre 15 à 30 minutes pour l'hydroxyde ferrique-saccharose) et dose injectable maximale possible par perfusion plus importante (1000 mg pour le carboxymaltose ferrique contre 300 mg pour l'hydroxyde ferrique-saccharose).

Le prix du carboxymaltose ferrique est trois à quatre fois plus élevé que celui de l'hydroxyde ferrique-saccharose (27,65 euros contre 8,00 euros pour 100 mg).

Les doses de fer à administrer par perfusion et le rythme d'administration sont difficiles à préciser et dépendent du type d'indication, de la profondeur de l'anémie, du taux cible d'hémoglobine, du poids du patient. Ainsi la formule de Ganzoni (68) devrait être théoriquement utilisée pour définir la dose totale à perfuser (en mg) :

Poids corporel [kg] x (Hb cible-Hb réelle) [g/dL] x 2,4 + réserves en fer [mg] (15 mg/kg pour un poids <35 kg, 500 mg pour un poids ≥35 kg)

Le plus souvent, les doses administrées sont de 100 mg deux à trois fois par semaine pour un poids inférieur à 50 kg, et de 200 mg pour un poids supérieur à 50 kg. Plusieurs essais sont actuellement en cours pour définir si de plus fortes doses de fer autorisées par les nouvelles formulations (500 à 1000 mg) administrées en une ou deux perfusions espacées d'une semaine seraient équivalentes voire plus efficaces que la répétition des injections de plus faibles doses d'hydroxyde ferrique-saccharose. Récemment, il a été montré qu'un schéma posologique simplifié, fondé sur le taux d'hémoglobine (inférieur ou supérieur à 10 g/dL) et le poids (inférieur ou supérieur à 70 kg) était supérieur à la formule de Ganzoni pour corriger l'anémie par carence martiale de patients porteurs de MICI (69).

Les effets secondaires sont une coloration rouge des urines et parfois un goût métallique. Quelques effets secondaires intestinaux sont également retrouvés avec le fer injectable (douleurs, constipation, diarrhées, nausées). Les effets indésirables peuvent être une réaction anaphylactoïde (œdèmes des extrémités, dyspnée, tachycardie, hypotension) voire un choc anaphylactique (65). L'extravasation de fer au site d'injection peut provoquer douleurs, inflammation, formation d'abcès stériles et pigmentation brune définitive de la peau. Les effets des perfusions chroniques de fer à long terme, notamment sur les risques infectieux, athérosclérogènes (par déclenchement de phénomènes oxydatifs) et de cancer font l'objet de discussions et d'études sans permettre de conclure. Une vigilance reste donc nécessaire (65), (70), (71).

Les contre-indications à la perfusion de fer injectable sont l'alcoolisme chronique, l'hémochromatose, une infection non contrôlée et l'hypersensibilité au produit.

Les principales indications de fer injectable sont l'anémie de l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, les anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir de fer oral, et les anémies par carence martiale lorsque le traitement par voie orale n'est pas possible, inefficace ou mal toléré. Dans ce cadre rentrent les patients atteints de MICI et présentant une anémie par carence martiale chez qui il a été montré qu'une supplémentation par carboxymaltose ferrique était supérieure au fer oral sur la rapidité de correction de l'anémie et des valeurs de la ferritine (72). De même, plusieurs études randomisées réalisées dans le cadre de l'anémie ferriprive du post-partum montrent des résultats similaires (73), (74), (75). Enfin, chez des patients insuffisants cardiaques avec ou sans anémie, l'étude de Anker *et al.* (76) retrouve une amélioration de la qualité de vie et de l'insuffisance cardiaque chez des patients traités par fer injectable versus placebo.

Figure 6 : Fers injectables commercialisés en France

Substance active	Carboxymaltose ferrique	Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose			
		Nom déposé	VENOFER®	FER MYLAN®	FER ACTAVIS®
Laboratoire	Vifor Pharma	Vifor Pharma	Mylan	Actavis	Sandoz
Teneur en complexe	50 mg/mL	2,7 g/ampoule			
Teneur en fer	Flacon 2 mL = 100 mg et 10 mL = 500 mg	Ampoule de 5 mL = 100 mg			
Dispensation	Pharmacie hospitalière et de ville	Pharmacie hospitalière Rétrocession			
Dates d'AMM	2010	1998	2008	2011	2010
Indications	Traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées.	<p>1. Traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale, lorsqu'un traitement par fer oral s'est révélé inefficace ou mal toléré.</p> <p>2. Situation préopératoire : chez les malades inclus dans un programme de don de sang autologue en association avec les ASE, à condition qu'ils aient une anémie modérée (Hb entre 9 et 11 g/dL) et une ferritinémie initiale &lt;150 µg/L.</p> <p>3. Traitement des anémies aiguës en postopératoire immédiat chez les malades ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale.</p> <p>4. Traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.</p>			
Posologie	<p><i>* Poids 35 kg à &lt;70 kg :</i></p> <p>- Hb &lt;10 g/dL : 1500 mg</p> <p>- Hb ≥10 g/dL : 1000 mg</p> <p><i>* Poids ≥70 kg :</i></p> <p>- Hb &lt;10 g/dL : 2000 mg</p> <p>- Hb ≥10 g/dL : 1500 mg</p>	<p>1. Si ferritinémie &lt;100 µg/L ou si ferritinémie &lt;200 µg/L avec traitement par ASE :</p> <p>1 à 2 ampoules par semaine pendant 4 à 12 semaines puis 1 ampoule 1 à 2 fois par mois</p> <p>2. 2 à 3 mg/kg par semaine pendant 5 semaines</p> <p>3. 100 à 200 mg/injection 1 à 3 fois par semaine en respectant un intervalle de 48 h</p> <p>4. 100 à 200 mg/injection 1 à 3 fois par semaine en respectant un intervalle de 48 h</p>			
Modalités d'administration	<p>Injection IVD (jusqu'à 15 mg/kg)</p> <p>200 à 500 mg : 6 min</p> <p>500 à 1000 mg : 15 min</p> <p>Perfusion IV</p>	Perfusion IV lente : 3,5 mL/min soit 300 mg en 1h30			
Prix	27,65 € les 100 mL	8 € les 100 mL			

mg : milligrammes, mL : millilitre, min : minutes, h : heure, g : gramme, µg : microgramme, L : litre, kg : kilogramme, € : euros, IV : intraveineuse, IVD : intraveineuse directe.

## **II. ANEMIE EN ONCOLOGIE**

L'anémie est l'une des complications les plus fréquentes en oncologie et elle est souvent révélatrice du cancer. Sa fréquence, son retentissement sur la qualité de vie des patients et son effet délétère sur la survie en font un problème quotidien dans la prise en charge. 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 (1), elle reste souvent ignorée des médecins.

### **IIA. EPIDEMIOLOGIE**

En cancérologie, les valeurs seuils habituellement utilisées pour définir l'anémie varient selon les auteurs et les études. L'OMS et le National Cancer Institute (NCI) définissent l'anémie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL. C'est cette valeur qui est le plus souvent retenue pour les deux sexes (1).

Ils évaluent sa sévérité en grades : 0 (valeur normale), 1 (Hb entre 10 et 11,9 g/dL), 2 (Hb entre 8 et 9,9 g/dL), 3 (Hb entre 6,5 et 7,9 g/dL) et 4 (Hb <6,5 g/dL).

C'est un symptôme fréquent lors de la maladie cancéreuse puisqu'elle est rencontrée chez 30 à 75% des patients selon les différentes études (44% dans l'étude F-ACT (77)) avec une prévalence de 67% au cours de l'évolution d'une néoplasie solide dans l'étude ECAS (1).

### **IIB. ETIOLOGIES**

L'anémie est toujours liée à un déséquilibre entre la production de globules rouges par la moelle osseuse et leur destruction, ou éventuellement en rapport avec des pertes excessives. Ces deux mécanismes peuvent être intriqués (78).

Chez le patient cancéreux, des causes spécifiques sont retrouvées dont voici le détail.

#### **IIB1. DIMINUTION DE PRODUCTION DES GLOBULES ROUGES**

##### **IIB11. Erythropoïèse carencée**

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.

### ***IIB111. Carence en fer***

La carence en fer est la première cause d'anémie carencielle y compris chez le patient cancéreux (79). Ce chapitre sera détaillé ultérieurement dans le paragraphe IIC sur les spécificités de la carence martiale en oncologie.

### ***IIB112. Carences en vitamines B9 et B12***

Elles 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,...). Il existe également des carences par utilisation de traitements antifoliques comme produit de chimiothérapie. 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.

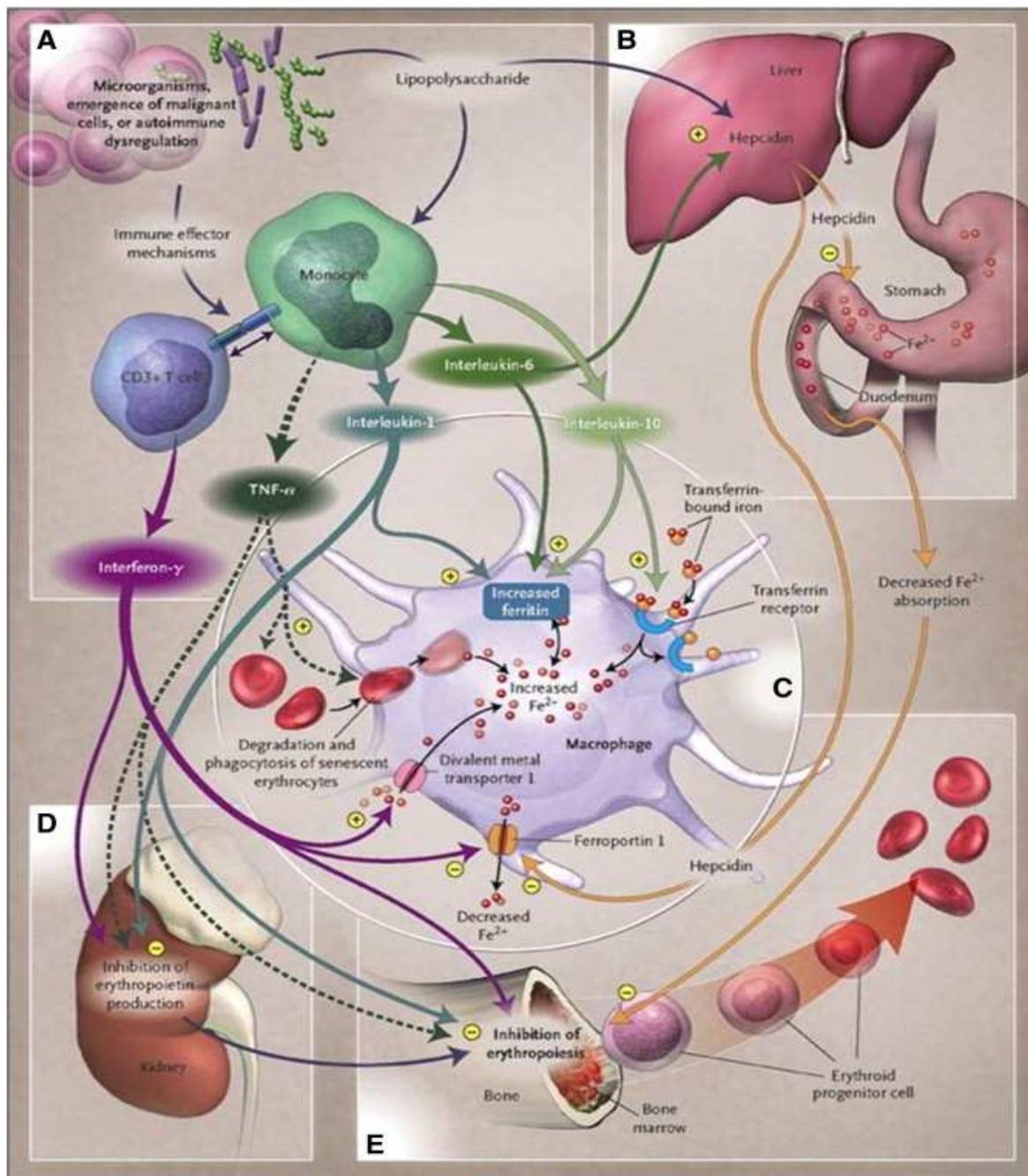
La carence en vitamine B12 est moins fréquente du fait de réserves abondantes dans l'organisme. Les carences d'apport sont rares sauf chez les végétaliens stricts ou lors de traitements prolongés par les anti-acides. Chez les patients cancéreux, la cause la plus fréquente est la chirurgie d'exérèse digestive (gastrectomie partielle ou totale, résection iléale) puisque la vitamine B12 alimentaire est absorbée dans l'iléon après liaison au facteur intrinsèque gastrique produit par les cellules pariétales gastriques. 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.

### **IIB12. L'anémie inflammatoire des maladies chroniques (AIMC)**

L'AIMC est la seconde cause d'anémie après la carence martiale. Elle est généralement normochrome normocytaire arégénérative, et de sévérité légère à modérée (5). Elle survient chez les patients présentant une activation immunitaire (lymphocytes T CD 3+ et monocytes) pouvant être due à une pathologie néoplasique, infectieuse, auto-immune ou dans le cadre d'un rejet de greffon d'organe solide.

Les mécanismes immunitaires font intervenir les cytokines et les cellules du système réticulo-endothélial qui modifient l'homéostasie du fer, la prolifération des progéniteurs érythroïdes, la production d'EPO et la durée de vie des érythrocytes (Figure 7).

Figure 7 : L'anémie inflammatoire des maladies chroniques d'après Weiss *et al.* (5)



CD : cluster differentiation, Fe 2+ : fer ferreux, TNF : tumor necrosis factor.

Les perturbations de l'homéostasie du fer sont marquées par une augmentation de l'assimilation du fer et sa séquestration dans les macrophages aux dépens de la circulation. Le fer n'est donc plus disponible pour l'érythropoïèse. Ceci est dû aux cytokines inflammatoires comme l'INF-γ, le TNF-α et les lipopolysaccharides qui augmentent l'expression de DMT1 sur les macrophages pour favoriser la séquestration du fer, et diminuent l'expression de la FPN sur les entérocytes duodénaux empêchant ainsi l'exportation du fer alimentaire absorbé dans la circulation. L'IL-10 augmente l'expression du récepteur à la Tf et l'assimilation du fer

de transport lié à la Tf. La synthèse de ferritine, permettant le stockage du fer, est augmentée directement par l'IL-1 et le TNF- $\alpha$ , mais il existe également des mécanismes post-transcriptionnels, activés par l'IL-1 et l'IL-6, impliqués dans la production de ferritine (80). Enfin, la production hépatique d'hepcidine, stimulée par l'IL-6 et les lipopolysaccharides, entraîne une inhibition de l'absorption duodénale du fer et de la sortie des macrophages du fer, à l'origine d'une hypoferrémie.

Tous ces mécanismes conduisent à une diminution du fer circulant et disponible pour l'érythropoïèse.

La prolifération et la différenciation des progéniteurs érythroïdes est également altérée par la production d'INF- $\gamma$ , d'IL-1 et de TNF- $\alpha$  qui entraînent une induction d'apoptose des progéniteurs, une diminution de l'expression des récepteurs à l'EPO sur les progéniteurs, une altération de la formation et de l'activité de l'EPO et une diminution du SCF, un des principaux facteurs de croissance de l'érythropoïèse.

De même, la production d'EPO au niveau du rein est inhibée par le TNF- $\alpha$  et l'INF- $\gamma$  à l'origine d'une inhibition de l'érythropoïèse.

Enfin, le TNF- $\alpha$  est à l'origine d'une apoptose des érythrocytes par activation des macrophages qui vont phagocyter les GR sénescents.

### **II B13. Traitement anticancéreux**

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) (81).

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 (1).

### **II B14. Défaut de sécrétion d'EPO**

L'EPO est le principal facteur de croissance hématopoïétique de la lignée érythrocytaire. Elle est produite au niveau du cortex rénal, le stimulus étant une hypoxie au niveau des artères rénales. En se liant à son récepteur sur les progéniteurs de la lignée érythroblastique, elle induit leur prolifération et leur différenciation.

Un défaut de sa production peut être engendré par une altération de la fonction rénale (pathologie rénale cancéreuse, chirurgie rénale, toxicité rénale des traitements anticancéreux,...).

Egalement, les cytokines inflammatoires (IL-1, TNF- $\alpha$ ,...) produites par les cellules tumorales en situation d'hypoxie, bloquent la synthèse d'EPO (82) (voir paragraphe IIB12).

### **IIB15. Envahissement médullaire**

Une insuffisance médullaire avec anémie voire pancytopénie peut être observée lors d'un envahissement médullaire par des cellules tumorales de cancers ostéophiles (poumon, prostate, sein, rein, thyroïde). Ceci est dû au remplacement des cellules normales par des cellules tumorales mais surtout à la perturbation du microenvironnement médullaire.

### **IIB16. Erythroblastopénie**

Ce cas rare peut se retrouver dans certaines tumeurs thymiques de mécanisme vraisemblablement immunologique.

## **IIB2. PERTE OU DESTRUCTION DES GLOBULES ROUGES**

### **IIB21. Hémorragies**

Les hémorragies aiguës ou chroniques peuvent être révélatrices du cancer comme vu dans le paragraphe IB4, ou en compliquer l'évolution. Elles peuvent être favorisées par une thrombopénie liée à la maladie ou à son traitement.

### **IIB22. 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.

## IIC. CONSEQUENCES DE L'ANEMIE

### IIC1. QUALITE 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. L'asthénie 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. Son évaluation dans les études est délicate du fait de sa possible présence en l'absence d'anémie, de sa subjectivité et de la difficulté à la mesurer en grades. Cependant, il existe une relation forte, même en cancérologie, entre anémie et fatigue (2), (83), avec un retentissement sur les activités physiques et sociales (84). La corrélation entre le degré d'anémie et l'index de performance est valable et statistiquement significative quelque soit le stade ou le traitement de la maladie cancéreuse (1).

La mesure de la qualité de vie a fait l'objet de très nombreuses études ces vingt dernières années avec le développement d'échelles fiables et reproductibles.

L'évaluation clinique de la fatigue et de son impact sur la qualité de vie des patients est basée principalement sur des outils psychométriques d'auto-évaluation. Les plus utilisés sont le QLQ C30 de l'EORTC (Annexe 1) (85) et le FACT-G (86). Grâce à ces outils, le patient auto-évalue son autonomie, les symptômes physiques 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) (87) 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. Ces questionnaires sont disponibles sur internet.

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.

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 le paragraphe IID2.

## **IIC2. SURVIE**

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 (3), 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 (88).

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.

## **IIC3. IMPACT MEDICO-ECONOMIQUE**

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 (4), (89).

Dans une revue de 24 études, le coût de l'anémie liée à la chimiothérapie était estimé entre 22775 et 93454 dollars par an (dollars 2006) (90). Une étude récente a conclu, par le biais d'une modélisation médico-économique s'appuyant sur les recommandations récentes, que le recours aux ASE est associé à un ratio coût-efficacité incrémental non économiquement pertinent (91).

Des études ont également été menées depuis la mise en place du programme APPRISE. L'une d'elles, réalisée dans l'anémie chimio-induite chez des patientes traitées pour un cancer de l'ovaire, ne retrouve pas d'augmentation du taux de transfusion sanguine alors que la prescription d'ASE a complètement cessé (92).

Enfin, des 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 (93), (94).

## **IID. PRISE EN CHARGE**

### **IID1. BILAN A REALISER**

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.

### **IID2. TRAITEMENTS**

Il existe deux moyens de corriger l'anémie lorsque celle-ci n'est pas due à une carence martiale absolue ou fonctionnelle : la transfusion de culots globulaires et les agents stimulants l'érythropoïèse dont les indications, bénéfices et risques vont être présentés.

#### **IID21. Transfusion de culots globulaires**

Jusqu'à la fin des années 1980, la transfusion de globules rouges était employée pour des taux d'hémoglobine inférieurs à 10 g/dL et était historiquement le principal traitement de l'anémie liée au cancer.

Puis au début des années 1990, avec le risque de contamination virale concernant principalement le VIH et le VHC, le seuil transfusionnel a été revu à la baisse (Hb < 8g/dL) et de nombreuses mesures de sécurité transfusionnelle (sélection des donneurs, dépistage génomique viral, préparation des produits sanguins) ont été mises en place pour limiter la transmission d'agents infectieux.

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 (95).

### ***IID211. 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 (78).

Le seuil transfusionnel recommandé par l'AFSSAPS en 2002 (96) pour les patients suivis en oncologie est situé aux alentours de 8 g/dL, mais il peut être revu à la hausse (10 g/dL) en cas de mauvaise tolérance de l'anémie, notamment chez les patients âgés.

Les recommandations du NCCN précisent que, dans le cadre de l'anémie asymptomatique, elle maintient l'hémoglobine 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 (97).

### ***IID212. Risques***

Bien que la transfusion soit un traitement rapidement efficace de l'anémie, elle expose à des complications 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. Enfin, le risque infectieux viral et bactérien est toujours présent. Concernant le risque viral, il est aujourd'hui limité grâce aux mesures de sécurité transfusionnelle, mais le risque bactérien persiste et constitue un accident fréquent et potentiellement grave.

Enfin, le sang reste une ressource limitée par le nombre de donneurs.

### **IID22. 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 et interagit directement au niveau des précurseurs érythroïdes par le biais du récepteur à l'EPO en favorisant leur prolifération et leur différenciation et en empêchant leur apoptose (98).

Son utilisation en thérapeutique sous forme de molécules recombinantes a d'abord été évaluée en néphrologie chez les insuffisants rénaux chroniques mais son utilisation en oncologie a été plus tardive du fait d'une physiopathologie complexe et souvent multifactorielle de l'anémie, même s'il est démontré que les patients cancéreux ont souvent un déficit en EPO (5). C'est en 1993 aux Etats-Unis que l'utilisation de l'EPO a été approuvée dans le traitement de l'anémie chimio-induite chez les patients atteints de tumeurs non myéloïdes par la FDA.

### *IID221. Indications*

Plusieurs molécules possèdent actuellement en France 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®) et une EPO recombinante humaine produite dans des cellules d'ovaire de hamster avec technologie de recombinaison de l'ADN (époétine thêta : Eporatio®) (Figure 8).

Leur indication est la correction de l'anémie chimio-induite. Il n'existe pas de différence d'efficacité entre les différents ASE (99).

Figure 8 : Posologie et adaptation des doses d'ASE

Substance active	Epoétine alpha	Epoétine bêta	Darbépoétine alpha
Nom déposé	EPREX®	NEORECORMON®	ARANESP®
Laboratoire	Janssen-Cilag	Roche	Amgen
Demi-vie	24 h	13 à 28 h	73 h
Dose initiale	150 UI/kg x 3 par semaine en SC 450 UI/kg x 1 par semaine en SC	30000 UI x 1 par semaine en SC	2,25 µg/kg x 1 par semaine (= 150 µg) en SC 6,75 µg/kg toutes les 3 semaines (= 500 µg) en SC
Augmentation de dose	Si absence de réponse à 4 semaines (augmentation de l'Hb <1 g/dL) : 300 UI/kg x 3 par semaine en SC	Si absence de réponse à 4 semaines (augmentation de l'Hb <1 g/dL) : 60000 UI x 1 par semaine en SC	Non recommandée
Réduction de dose	Réduction de 25 à 50% des doses si taux cible atteint, augmentation de l'Hb >1 g/dL /2 semaines		
Arrêt du traitement	Hb >12 g/dL, arrêt de la chimiothérapie, absence de réponse à 8 semaines		Hb >12 g/dL, arrêt de la chimiothérapie, absence de réponse à 9 semaines

Hb : hémoglobine, g : gramme, dL : décilitre, h : heure, UI : unités internationales, µg : microgramme, kg : kilogramme, SC : sous-cutané.

NB : Les posologies recommandées pour les biosimilaires correspondent à celles de l'époétine alpha.

Les recommandations de l'ASCO-ASH de 2010 (99) 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. La dose initiale pour l'époétine est de 150 UI/kg 3 fois par semaine ou 40000 UI par semaine en SC, et pour la darbépoétine est de 2,25 µg/kg par semaine ou 500 µg toutes les 3 semaines en SC. 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. L'évaluation du bilan martial est indispensable mais le traitement par fer injectable, bien qu'augmentant la réponse aux ASE, n'est pas considéré comme un standard.

Les recommandations du NCCN de 2014 (97) 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.

Les recommandations de Nice-Saint-Paul-de-Vence 2011 (100) retiennent une prescription d'ASE dans le traitement de l'anémie symptomatique du patient cancéreux adulte en cours de chimiothérapie pour une pathologie maligne non myéloïde. Le traitement est initié pour un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL et la valeur cible est de 11 à 12 g/dL. Lorsqu'une supplémentation en fer est nécessaire, le fer IV doit être préconisé. La surveillance du traitement par fer IV nécessite l'évaluation initiale et périodique du statut martial. Ces données sont également reprises par l'AFSOS en 2012 dans leur référentiel sur Anémie et Cancer (101).

Enfin, les SOR de 2007 (102) 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. Une supplémentation par fer IV en association aux ASE, chez les patients ne présentant pas de carence martiale et soumis à une chimiothérapie, reste une option, tout en veillant à ne pas entraîner de surcharge martiale.

### ***IID222. Bénéfices***

L'objectif des ASE, par le biais de l'augmentation du taux d'hémoglobine, est une réduction de l'incidence transfusionnelle et une amélioration de 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 (103), (104), (105). 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 (106), (105).

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 (107).

### *IID223. 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 : thrombo-embolie, possibilité de stimulation de la croissance tumorale et 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 (108), (109), (103). 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 thrombo-embolique. Il n'y a pas de données de prévention de thrombose par les anticoagulants ou antiagrégants.

La possibilité de stimulation de la croissance tumorale, et donc de progression du cancer, reste au cœur du débat. Cette crainte est sous-tendue 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 (110). 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 (111).

Enfin, l'impact négatif des ASE sur la survie globale a été mis en évidence dans plusieurs études. 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 quelque soit leur taux d'hémoglobine (112). L'étude DAHANCA retrouve une réduction de la survie sans récurrence sans impact sur la survie globale dans le bras ASE (113). Chez les patients traités par chimiothérapie, trois grandes études sont retrouvées : l'étude BEST, l'étude PREPARE, l'étude GOG-0191. 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 dans le bras EPO versus placebo (114). 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 (115). L'étude GOG-0191 réalisée chez des patientes traitées pour un cancer du col utérin par radiochimiothérapie 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 (116). 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, évalué entre 1,1 et 1,17 (109), (103), (117). Ces données ne sont pas confirmées dans la méta-analyse de Glaspy où le taux cible d'hémoglobine ne dépassait pas 12 g/dL (108).

Ainsi, devant les nombreux travaux réalisés et leurs résultats contradictoires quant à l'innocuité des ASE, les différentes sociétés savantes ont établi des recommandations de bonnes pratiques sur la prise en charge de l'anémie chez les patients cancéreux, notamment sur les règles de prescriptions des ASE.

Un guide d'information sur les risques des ASE a été publié par la FDA afin de faciliter la communication entre le patient et son médecin autour de ce traitement. Il est également proposé aux prescripteurs d'ASE d'intégrer un programme de surveillance des risques d'utilisation des ASE (programme APPRISE).

### **III. CARENCE MARTIALE EN ONCOLOGIE**

#### **IIIA. DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE**

Chez les patients cancéreux, on peut retrouver deux types de carence martiale : la carence martiale absolue (CMA) ou la carence martiale fonctionnelle (CMF).

La définition biologique de la carence martiale est un CST inférieur à 20%, ce qui correspond à un défaut d'approvisionnement en fer de la moelle osseuse.

Pour différencier la CMA de la CMF, il faut utiliser d'autres paramètres biologiques tels que la ferritine qui est abaissée en cas de CMA, et normale ou augmentée en cas de CMF. De même, les paramètres biologiques de l'inflammation (VS, CRP, fibrinogène) sont augmentés en cas de CMF. Le Rs-Tf permet de différencier la CMA de la CMF puisqu'il est élevé en cas de CMA mais reste normal en cas de CMF (54).

Cependant, les définitions biologiques de la carence martiale et les distinctions entre CMA et CMF ne répondent pas encore à un vrai consensus. Les recommandations des sociétés savantes, régulièrement actualisées, modifient ces définitions d'une année sur l'autre. Ainsi les dernières recommandations du NCCN de 2014, non encore publiées car élaborées en juillet 2013, définissent désormais la CMA comme une ferritine <30 µg/L associée à un CST <20%, et la CMF comme une ferritine entre 30 et 800 µg/L associée à un CST entre 20 et

50% (97). Les valeurs de ferritine restent purement indicatives car les normes de ferritine varient suivant les techniques de laboratoire et la coexistence d'un syndrome inflammatoire. En pratique, dans deux revues de la littérature de 2012, Steinmetz *et al.* (118) et Aapro *et al.* (119) retiennent une valeur de CST <20% pour diagnostiquer la carence martiale et une valeur seuil de la ferritine de 100 µg/L pour discriminer la CMA de la CMF (118). Jusqu'en 2012, les recommandations du NCCN (120) définissaient la CMF par un CST <20% et une ferritine entre 100 et 800 µg/L. Les recommandations de l'AFSOS de 2012 (101) et celles de Nice-Saint-Paul-de-Vence en 2011 (100) reprennent ces valeurs. Nous avons donc retenu ces derniers chiffres pour distinguer la CMA de la CMF dans notre travail réalisé en 2012.

Sur le plan physiopathologique, la CMF est due à l'inflammation engendrée par la pathologie néoplasique via la sécrétion de cytokines inflammatoires. Ces dernières sont à l'origine de perturbations de l'homéostasie du fer par le biais de la synthèse d'hepcidine, comme nous l'avons détaillé dans le paragraphe IIB12 concernant l'AIMC. Il en résulte un déficit en fer fonctionnel puisque ce dernier ne peut être mobilisé depuis le système réticuloendothélial vers l'érythropoïèse malgré des réserves suffisantes.

## **IIIB. EPIDEMIOLOGIE**

La prévalence de la carence martiale sans anémie en oncologie reste un sujet peu développé dans la littérature malgré la fréquence de celle-ci.

Une étude récente de Ludwig *et al.* (121) réalisée sur 1053 patients traités pour une tumeur solide rapporte une carence martiale (définie par un CST <20%) chez 45,9% et une anémie chez 33,0% des patients. Parmi les patients carencés, 63,2% étaient suivis pour un cancer du pancréas, 51,9% pour un cancer colique et 50,7% pour un cancer pulmonaire. 81,9% des patients carencés présentaient une carence martiale fonctionnelle (définie par un CST <20% et une ferritine  $\geq$ 30 µg/L). L'étude de Beale *et al.* de 2005 retrouve, chez des patients suivis depuis moins d'un an pour un cancer colique, une carence martiale (définie par un CST <14% et/ou une ferritine <15 µg/L) chez 60% des patients (122). Kuvibidila *et al.* en 2004 rapporte, chez des patients porteurs d'un cancer de prostate, une carence martiale définie par une ferritine <100 µg/L chez 35,3% des patients, ou définie par un CST <16% chez 32,0% des patients (123). L'étude de Beguin *et al.* en 2009 a retrouvé chez des patients présentant une anémie chimio-induite, 43,0% de carence martiale (définie par un CST <20% et/ou une ferritine <100 µg/L) (124).

Les conséquences de la carence martiale, associée ou non à une anémie, restent mal connues et non étudiées dans la littérature.

### **IIIC. ETIOLOGIES**

Les carences d'apport sont rares puisque les apports alimentaires fournissent en moyenne dix fois plus de fer que ne le permet l'absorption intestinale et que le circuit du fer est un circuit fermé. Cependant, il est possible d'en retrouver chez le patient multicarencé en phase cancéreuse très avancée ou chez les patients qui ont bénéficié d'une gastrectomie partielle, la suppression de l'acidité gastrique réduisant l'absorption du fer.

Les principales causes de carence martiale en oncologie sont représentées par les saignements aigus ou chroniques, et par un déficit en fer fonctionnel.

Les saignements sont retrouvés chez des patients atteints de cancers digestifs (œsogastriques et colorectaux principalement) qui, tout comme les pathologies bénignes du tube digestif, sont de hauts pourvoyeurs de carence martiale. De même, chez la femme, les ménométrorragies sont souvent révélatrices de cancers de l'endomètre ou du col utérin. Ces saignements peuvent parfois passer totalement inaperçus et être à l'origine d'une anémie profonde très hypochrome et microcytaire, bien tolérée sur le plan hémodynamique car installée sur plusieurs semaines voire mois. Enfin, les traitements par corticoïdes souvent adjoints aux protocoles de chimiothérapie peuvent aussi favoriser les saignements digestifs occultes.

Le déficit en fer fonctionnel existe lorsque le fer n'est pas assez rapidement mobilisable pour l'érythropoïèse alors que les réserves sont suffisantes. Cette situation se retrouve dans les états inflammatoires chroniques que sont le cancer ou les infections, et chez les patients traités par ASE où érythropoïèse stimulée nécessite un apport basal supérieur en fer.

### **IIID. PRISE EN CHARGE**

La carence martiale ne s'accompagne pas nécessairement d'une anémie et il faut donc distinguer différentes situations qui n'impliqueront pas des traitements identiques.

#### **IIID1. CARENCE MARTIALE SANS ANEMIE**

Une supplémentation martiale est recommandée en cas de carence en fer absolue. Le choix de la forme orale ou intraveineuse va dépendre de la nature de la carence martiale. En effet, en cas de CMA la forme orale peut être proposée. En cas de CMF, qui est la situation la plus fréquente chez les patients traités pour une néoplasie, la forme orale ne sera pas efficace du fait des taux élevés d'hepcidine empêchant l'absorption duodénale du fer. Il faudrait donc privilégier les formes intraveineuses de fer mais il n'existe pas de recommandation dans la littérature sur le traitement de la carence martiale fonctionnelle sans anémie.

## IIID2. CARENCE MARTIALE AVEC ANEMIE

Les recommandations du NCCN de 2014 (97) préconisent, dans le cas d'une CMA, une supplémentation en fer oral ou IV seule. Dans le cas d'une CMF, un traitement par fer injectable peut être proposé en association aux ASE.

Plusieurs études ont montré que la supplémentation en fer par voie IV augmentait la réponse aux ASE, réduisait le temps d'obtention d'une réponse aux ASE, permettait de réduire les doses d'ASE administrées aux patients et diminuait le recours aux transfusions de culots globulaires (119). Ceci se justifie par le fait qu'un traitement par ASE, en stimulant rapidement l'érythropoïèse, va induire une carence martiale fonctionnelle pouvant déjà être préexistante et empêchant une réponse hématopoïétique satisfaisante (125).

Une méta-analyse récente de 2012 a montré une augmentation de la réponse aux ASE de 28% et une diminution des besoins transfusionnels de 24% chez les patients supplémentés en fer IV, s'accompagnant d'une amélioration significative de la qualité de vie et d'une augmentation des paramètres du bilan martial (ferritine et CST). Il faut cependant noter que, dans les études sélectionnées dans cette méta-analyse, les paramètres du bilan martial n'étaient pas comparables (126).

Ainsi, dans l'étude d'Auerbach *et al.* de 2004, les patients étaient inclus s'ils avaient, sur leur bilan martial, une ferritine  $\leq 203$   $\mu\text{g/L}$ , ou une ferritine  $\leq 305$   $\mu\text{g/L}$  associée à un CST  $\leq 19\%$ . Une réponse aux ASE était notée chez 68% des patients supplémentés en fer IV, chez 36% des patients supplémentés en fer per os et chez 25% des patients non supplémentés ( $p < 0,01$ ) (127).

L'étude d'Henry *et al.* de 2007 excluait les patients avec une CMA définie par une ferritine  $< 100$   $\mu\text{g/L}$  et un CST  $< 15\%$ , mais également les patients avec une ferritine  $> 900$   $\mu\text{g/L}$  et un CST  $> 35\%$ . La réponse aux ASE a été de 73% chez les patients dans le bras fer IV contre 46% dans le bras fer per os et 41% dans le bras sans fer ( $p = 0,0099$  vs fer per os et  $p = 0,0029$  vs sans fer) (128).

Dans l'étude de Bastit *et al.* en 2008, les patients présentant une CMA définie par une ferritine  $< 10$   $\mu\text{g/L}$  et un CST  $< 15\%$ , ou une ferritine  $> 800$   $\mu\text{g/L}$  étaient exclus. La réponse aux ASE était obtenue chez 86% des patients traités par fer IV contre 73% des patients sans fer IV ( $p = 0,011$ ). 9% de transfusions ont eu lieu dans le bras avec fer IV contre 20% dans le bras sans fer IV ( $p = 0,005$ ) (129).

L'étude d'Auerbach *et al.* de 2010 excluait aussi les patients avec une CMA définie par une ferritine  $< 10$   $\mu\text{g/L}$  et un CST  $< 15\%$ . L'hémoglobine cible était atteinte chez 82% des patients avec fer IV contre 72% des patients sans fer IV mais cette différence n'est pas significative (130).

Dans l'étude d'Hedenus *et al.* en 2007 chez des patients porteurs d'un syndrome lymphoprolifératif indolent non traités par chimiothérapie et considérés non carencés en fer sur une ponction de moelle, les patients avec une ferritine  $> 800$   $\mu\text{g/L}$  étaient exclus. Une

réponse aux ASE était présente chez 93% des patients du bras fer IV contre 53% du bras sans fer ( $p=0,001$ ). Une diminution de la posologie des ASE était retrouvée au bout de 15 semaines de traitement de façon significative dans le bras fer IV ( $p=0,051$ ) (125).

L'étude de Pedrazzoli *et al.* en 2008 sélectionnait des patients ne présentant pas de carence martiale, avec une ferritine entre 100 et 800  $\mu\text{g/L}$  et un CST entre 20 et 40%. Une réponse aux ASE était notée chez 92,5% des patients du bras fer IV contre 70,0% des patients sans fer ( $p=0,0033$ ) (131).

Enfin, l'étude de Steensma *et al.* publiée en 2011 et réalisée chez des patients avec une ferritine  $>20 \mu\text{g/L}$  et un CST  $<60\%$ , n'a pas retrouvé de différence significative en terme de réponse aux ASE entre les bras fer IV, fer oral et pas de fer (69,5% vs 66,9% vs 65,0%,  $p=0,75$ ) ni en terme de besoin transfusionnel ou de qualité de vie. Néanmoins, cette étude est très critiquable car le schéma de supplémentation en fer IV n'était pas optimal (doses quotidienne et totale insuffisantes) et les paramètres du bilan martial étaient très différents des autres études (CST jusqu'à 60%) (132).

Deux études se sont intéressées au traitement de l'anémie chimio-induite par fer injectable seul, sans recours aux ASE. Dans la première étude contrôlée menée chez 75 patientes anémiées en cours de radio-chimiothérapie pour un cancer du col utérin, la proportion de patientes transfusées est passée de 64 à 40% ( $p=0,04$ ) (133). Dans la seconde étude prospective randomisée comparant fer oral et fer IV chez 44 patientes en cours de chimiothérapie par sel de platine pour un cancer gynécologique, la proportion de patientes transfusées est passée de 63,6 à 22,7% ( $p=0,01$ ) (134). Cependant, dans ces deux études, aucun renseignement sur le statut martial initial n'est communiqué.

Plus récemment en 2012, l'étude de Steinmetz *et al.* a montré, dans une population de patients anémiés suivis pour une néoplasie et présentant une CMA ou une CMF, que le gain en hémoglobine était comparable entre le groupe carboxymaltose ferrique seul et le groupe carboxymaltose ferrique associé aux ASE, et que ce gain était statistiquement significatif dans les deux groupes par rapport au taux d'hémoglobine à l'inclusion ( $p<0,0001$ ). Les patients avec une ferritine  $<100 \mu\text{g/L}$  ou ceux avec une ferritine élevée mais un CST  $<20\%$  semblent mieux tirer bénéfice du fer IV avec une augmentation plus rapide du taux d'hémoglobine (135).

Ainsi, comme nous l'avons vu dans cet exposé, l'anémie et la carence martiale sont très souvent rencontrées chez le patient suivi en oncologie, et de causes diverses. Ces perturbations biologiques méritent l'attention du médecin car elles altèrent la qualité de vie des patients et sont à l'origine de la prescription de thérapeutiques non dénuées d'effets secondaires et au coût non négligeable.

C'est pourquoi nous avons souhaité réaliser une étude prospective descriptive dans notre service d'oncologie médicale du CHU de Poitiers.

L'objectif de cette étude descriptive est de faire un état des lieux de la prévalence de l'anémie et de la carence martiale lors de la prise en charge des patients en consultation d'annonce dans le service d'oncologie médicale et d'observer leur évolution à 3 et 6 mois ainsi que les traitements mis en place.

Cette étude se justifie devant la fréquence de l'anémie et de ses conséquences chez les patients suivis en oncologie ainsi que la fréquence de la carence martiale à l'origine de cette anémie ; par contre, on ne retrouve que très peu de données dans la littérature sur la prévalence, les conséquences et la prise en charge de la carence martiale sans anémie.

**DEUXIEME PARTIE**  
**ETUDE**

# **I. MATERIEL ET METHODES**

## **IA. CRITERES D'INCLUSION**

Les patients venus en consultation d'annonce diagnostique et thérapeutique dans le service d'oncologie médicale entre le 16 janvier et le 21 mai 2012 ont été inclus.

Il s'agit d'une étude prospective unicentrique réalisée au CHU de Poitiers.

Les critères d'inclusion étaient :

- Age  $\geq$ 18 ans
- Diagnostic récent de cancer ou de récurrence de néoplasie, amenant à une consultation d'annonce en oncologie médicale pour mise en place d'un traitement spécifique du cancer
- Nécessité de réalisation d'un bilan biologique à l'issue de la consultation d'annonce

Les critères d'exclusion étaient :

- Prise en charge palliative décidée à l'issue de la consultation d'annonce.

## **IB. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS**

Nous avons recueilli l'âge, le sexe, et l'état général (évalué par le score OMS) des patients.

Nous avons également noté s'ils avaient bénéficié dans les trois mois précédents d'un traitement par ASE, par fer ou par transfusion de culots globulaires.

Nous avons recueilli le siège de la tumeur principale et réalisé une répartition en cinq groupes : **1/** Digestif haut (estomac, œsophage, foie, pancréas et voies biliaires), **2/** Digestif bas (intestin grêle, colon, rectum, anus), **3/** Sein, **4/** Poumon, ORL et primitif inconnu, **5/** Autres (rein, vessie et tractus urothélial, endomètre, ovaire, vagin, sarcome et GIST, SNC, prostate). Nous avons également indiqué s'il s'agissait d'un premier diagnostic ou d'une récurrence, l'extension de la pathologie néoplasique et quel traitement du cancer avait été réalisé préalablement à la consultation d'annonce.

Enfin, nous avons recueilli la nature du traitement anticancéreux mis en place à l'issue de la consultation d'annonce pour les 6 mois à venir.

## **IC. CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES**

A l'issue de la consultation d'annonce, au bilan biologique prévu habituellement contenant notamment la NFS, un bilan comportant CRP, fibrinogène et bilan martial était ajouté.

Ce bilan était également réévalué à 3 mois puis à 6 mois de la consultation d'annonce. Il pouvait également être réitéré lors du suivi des patients à la discrétion des médecins prenant en charge le patient.

## **ID. CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS DE L'ANEMIE ET DE LA CARENCE MARTIALE**

La prise en charge thérapeutique de l'anémie et de la carence martiale était laissée à la discrétion des médecins prenant en charge le patient.

Les prescriptions de transfusions de culots globulaires, d'ASE et de fer étaient recueillies entre la consultation d'annonce et le troisième mois, ainsi qu'entre le troisième et le sixième mois de suivi.

Concernant les transfusions, on recueillait le nombre de culots globulaires administrés.

Concernant les ASE, on recueillait la valeur de l'hémoglobine à l'instauration.

Concernant les prescriptions de fer, on notait la galénique, la posologie et les effets secondaires éventuels.

## **IE. METHODES STATISTIQUES**

Toutes les données concernant les caractéristiques des patients, les bilans biologiques et les caractéristiques des traitements ont été recueillies sur un tableur Excel.

Les tests statistiques réalisés ont été faits par l'intermédiaire du test du  $\chi^2$  ou du test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient réduits. La significativité statistique du test était obtenue pour une valeur de  $p < 0,05$ .

Pour l'identification des facteurs de risque d'anémie au troisième ou au sixième mois, nous avons comparé les variables d'intérêt chez les patients anémiés et non anémiés au troisième ou au sixième mois par le biais d'une analyse univariée. Les variables statistiquement significatives ont été incluses en régression logistique permettant l'obtention d'odds ratio (OR) ajustés et d'intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

## II. RESULTATS

### IIA. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Au total, 201 patients ont été inclus dans l'étude réalisée au CHU de Poitiers entre le 16 janvier et le 21 mai 2012 (Figure 9).

On comptait 101 femmes (50,2%) et 100 hommes (49,8%).

L'âge moyen était de 61,4 ans avec une médiane de 62 ans.

174 patients (86,6%) avaient un OMS entre 0 et 1 et 27 patients (13,4%) avaient un OMS supérieur ou égal à 2.

Concernant la prise de traitements, un patient (0,5%) recevait un traitement par ASE au long cours pour une insuffisance rénale chronique, 9 patients (4,5%) avaient reçu du fer, 8 par voie orale et 1 par voie IV, et 2 (1%) une transfusion de culots globulaires dans les trois mois précédant la prise en charge.

Parmi les 201 patients inclus, 34 (16,9%) présentaient un cancer digestif haut, 36 (17,9%) un cancer digestif bas, 51 (25,4%) un cancer du sein, 41 (20,4%) un cancer du poumon, ORL ou de primitif inconnu, et 39 (19,4%) un cancer autre.

Concernant le statut de la maladie, le cancer était nouvellement diagnostiqué chez 168 patients (83,6%) tandis qu'il s'agissait d'une récurrence chez 33 patients (16,4%).

Concernant l'étendue de la maladie, 49 patients (24,4%) étaient en situation néoadjuvante ou avaient une tumeur localement évoluée, 65 patients (32,3%) étaient en situation adjuvante et 87 patients (43,3%) avaient une maladie métastatique au diagnostic.

Concernant le traitement préalable à la consultation du cancer, 122 patients (60,7%) avaient déjà bénéficié d'un traitement pour leur cancer. Il s'agissait d'une chirurgie pour 110 d'entre eux (54,7%), d'une chimiothérapie pour 6 patients (3%), d'une thérapie ciblée pour 2 patients (1%), d'une radiothérapie pour 21 patients (10,4%), d'une radio-chimiothérapie concomitante pour 4 patients (2%), d'une curiethérapie pour 2 patients (1%) et d'une hormonothérapie pour 9 patients (4,5%).

Concernant le traitement du cancer mis en place dans les 6 mois suivant la consultation d'annonce, 21 patients (10,4%) ont bénéficié d'une chirurgie, 162 (80,6%) ont reçu une chimiothérapie dont 77 (38,3%) à base d'un sel de platine, 35 (17,4%) ont eu une thérapie ciblée, 44 (21,9%) ont eu une radiothérapie, 44 (21,9%) ont eu une radio-chimiothérapie concomitante, 1 (0,5%) a eu une curiethérapie et 15 (7,5%) une hormonothérapie.

Figure 9 : Caractéristiques de la population à l'inclusion

	Population à l'inclusion N=201
<b>Sexe</b>	
Homme	100 (49,8%)
Femme	101 (50,2%)
<b>Age moyen (années)</b>	61,4 ± 11,2
<b>Score OMS</b>	
<2	174 (86,6%)
≥2	27 (13,4%)
<b>Traitements préalables de l'anémie</b>	
ASE	1 (0,5%)
Fer (per os/IV)	9 (8/1) (4,5%)
Transfusion	2 (1,0%)
<b>Topographie</b>	
Digestif haut	34 (16,9%)
Digestif bas	36 (17,9%)
Sein	51 (25,4%)
Poumon + ORL + inconnu	41 (20,4%)
Autres	39 (19,4%)
<b>Statut</b>	
Diagnostic récent	168 (83,6%)
Récidive	33 (16,4%)
<b>Etendue</b>	
Néo-adjuvant + LA	49 (24,4%)
Adjuvant	65 (32,3%)
Métastatique	87 (43,3%)
<b>Traitement anticancéreux préalable</b>	122 (60,7%)
- chirurgie	110 (54,7%)
- CT	6 (3,0%)
- thérapie ciblée	2 (1,0%)
- RT	21 (10,4%)
- RT-CT	4 (2,0%)
- curieT	2 (1,0%)
- HT	9 (4,5%)
<b>Traitement anticancéreux institué</b>	201 (100%)
- chirurgie	21 (10,4%)
- CT	162 (80,6%)
- CT par platine	77 (38,3%)
- thérapie ciblée	35 (17,4%)
- RT	44 (21,9%)
- RT-CT	44 (21,9%)
- curieT	1 (0,5%)
- HT	15 (7,5%)

LA : localement avancé, CT : chimiothérapie, RT : radiothérapie, RT-CT : radio-chimiothérapie concomitante, curieT : curiethérapie, HT : hormonothérapie.

## IIB. CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES

### IIB1. A L'INCLUSION

#### IIB11. Hémoglobine

L'hémoglobine moyenne était de 12,7 g/dL, la médiane de 12,8 g/dL. La valeur minimale était de 7,4 g/dL et la valeur maximale de 17,2 g/dL.

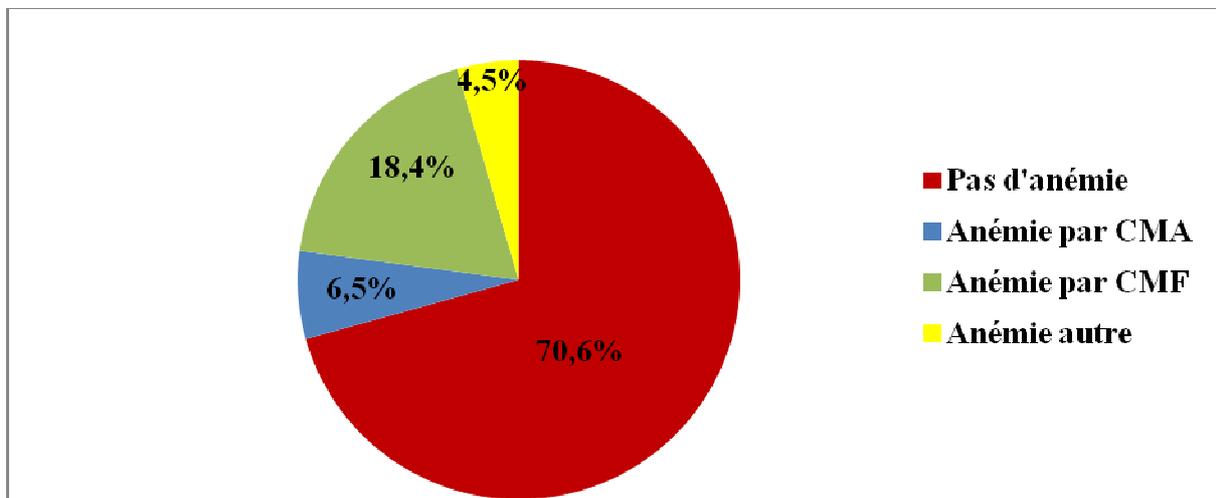
59 patients (29,4%) présentaient une anémie, définie par une hémoglobine inférieure à 12 g/dL dont 14 (7%) avec une hémoglobine inférieure à 10 g/dL.

La valeur moyenne du VGM était de 89,9 fL et la médiane de 90 fL.

Parmi les 59 patients anémiés, 9 patients (15,3%) avaient une anémie microcytaire, 48 (81,4%) une anémie normocytaire et 2 (3,4%) une anémie macrocytaire.

La figure 10 détaille la répartition de la population en fonction des différents types d'anémie.

Figure 10 : Répartition de la population suivant le statut anémique à l'inclusion



Pas d'anémie : Hb  $\geq$ 12 g/dL, CMA : carence martiale absolue, CMF : carence martiale fonctionnelle, Anémie autre : anémie non causée par une carence martiale.

#### IIB12. Statut martial

La valeur moyenne du CST était de 17% et la valeur médiane de 15%.

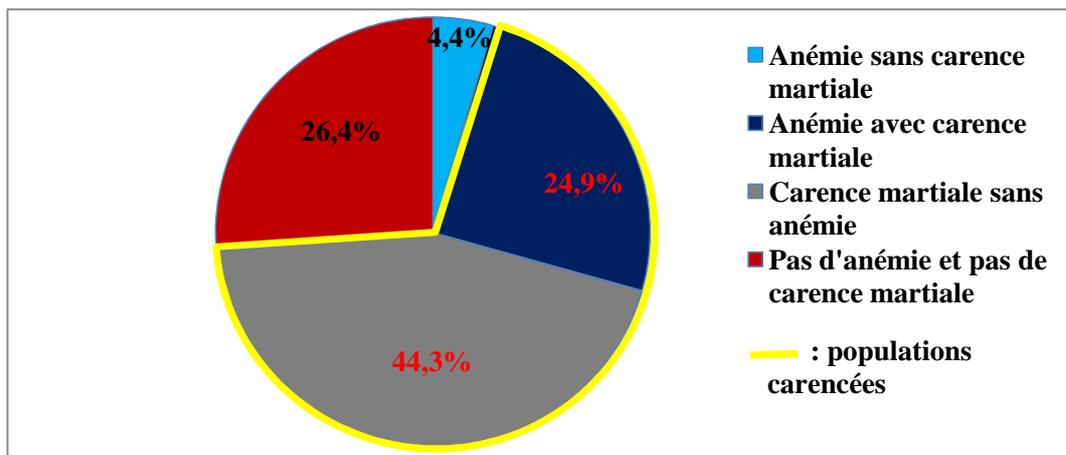
La valeur moyenne de la ferritine était de 371  $\mu$ g/L et la valeur médiane de 228  $\mu$ g/L.

La carence martiale était très fréquente dans notre population puisque 139 patients (69,2%) avaient une carence martiale, définie par un CST <20%. 32 patients (23,0%) avaient une carence martiale absolue (CMA) définie par une ferritine <100 µg/L, et 107 patients (77,0%) avaient une carence martiale fonctionnelle (CMF) définie par une ferritine ≥100 µg/L.

50 patients (24,9%) présentaient une anémie associée à une carence martiale.

La figure 11 nous permet de classer notre population de 201 patients en 4 groupes distincts à l'inclusion : « Anémie avec carence martiale », « Anémie sans carence martiale », « Carence martiale sans anémie » et « Pas d'anémie et pas de carence martiale ».

Figure 11 : Répartition de la population suivant le statut anémique et carentiel à l'inclusion



### II B13. Syndrome inflammatoire

La valeur moyenne de la CRP était de 25,2 mg/L (normale <1 mg/L) et la valeur moyenne du fibrinogène était de 4,6 g/L (normale entre 2 et 4 g/L). Nous avons défini la présence d'un syndrome inflammatoire lorsque la CRP était supérieure à 3 mg/L et/ou que le fibrinogène était supérieur à 4 g/L.

132 patients (65,7%) avaient un syndrome inflammatoire à l'inclusion.

### II B14. Comparaison des populations

Nous avons comparé à l'inclusion la population « Anémie » comprenant 59 patients (29,4%), la population « Carence martiale sans anémie » comprenant 89 patients (44,3%), et la population « Pas de carence martiale, pas d'anémie » comprenant 53 patients (26,4%) (Figure 12).

Nous pouvons remarquer qu'il existe des différences significatives entre ces populations.

En effet, dans la population « Anémie », nous retrouvons une proportion plus importante de patients ayant été traités par fer dans les trois mois précédant la prise en charge en oncologie (11,9%, p=0,0062). De même, ces patients avaient un état général plus altéré (32,2% d'OMS  $\geq 2$ , p=0,000006), présentaient majoritairement une maladie métastatique au diagnostic (59,3%, p=0,0069), et de façon plus fréquente un syndrome inflammatoire (87,0%, p=0,00006).

Concernant la topographie du cancer, le cancer du sein représentait une proportion importante de la population « Pas de carence martiale, pas d'anémie » (45,3%, p=0,0022), alors qu'il était le moins fréquent des cancers dans la population anémiée (6,8%, p=0,0022). Ceci se reflétait sur une importance de cancers en situation adjuvante dans le groupe « Pas de carence martiale, pas d'anémie » (45,3%, p=0,0069) en lien avec les cancers du sein. Les cancers digestifs bas étaient moins représentés dans la population « Pas de carence martiale, pas d'anémie » (7,5%, p=0,0022).

Figure 12 : Comparaison des populations à l'inclusion

	Anémie (N=59)	Carence martiale sans anémie (N=89)	Pas de carence martiale, pas d'anémie (N=53)	p
<b>Age moyen</b> (années)	63,9 $\pm$ 10,5	60,8 $\pm$ 11,9	59,8 $\pm$ 10,5	NS (0,15)
<b>Sexe</b>				NS (0,30)
Homme	33 (55,9%)	45 (50,6%)	22 (41,5%)	
Femme	26 (44,1%)	44 (49,4%)	31 (58,5%)	
<b>Score OMS</b>				<b>0,000006</b>
<2	40 (67,8%)	83 (93,3%)	51 (96,2%)	
$\geq 2$	19 (32,2%)	6 (6,7%)	2 (3,8%)	
<b>Fer &lt;3 mois</b>	7 (11,9%)	2 (2,3%)	0 (0,0%)	<b>0,0062</b>
<b>Transfusion &lt;3 mois</b>	1 (1,7%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	NS (1,00)
<b>Topographie</b>				<b>0,0022</b>
Digestif haut	12 (20,3%)	14 (15,7%)	8 (15,1%)	
Digestif bas	15 (25,5%)	17 (19,1%)	4 (7,5%)	
Sein	4 (6,8%)	23 (25,9%)	24 (45,3%)	
Poumon + ORL + inconnu	14 (23,7%)	17 (19,1%)	10 (18,9%)	
Autres	14 (23,7%)	18 (20,2%)	7 (13,2%)	
<b>Statut</b>				NS (0,34)
Diagnostic récent	46 (78,0%)	74 (83,1%)	47 (88,7%)	
Récidive	13 (22,0%)	15 (16,9%)	6 (11,3%)	
<b>Etendue</b>				<b>0,0069</b>
Néo-adjuvant + LA	11 (18,7%)	29 (32,5%)	9 (17,0%)	
Adjuvant	13 (22,0%)	28 (31,5%)	24 (45,3%)	
Métastatique	35 (59,3%)	32 (36,0%)	20 (37,7%)	
<b>Traitement anticancéreux préalable</b>	36 (61,0%)	50 (56,2%)	36 (67,9%)	NS (0,38)
<b>Syndrome inflammatoire (NC=33 (16%))</b>	40 (87,0%)	58 (74,4%)	20 (45,5%)	<b>0,00006</b>

LA : localement avancé, NC : données manquantes, NS : non significatif.

## **IIB2. EVOLUTION SUR SIX MOIS DE L'HEMOGLOBINE ET DU STATUT MARTIAL**

### **IIB21. Données manquantes**

**A trois mois**, 10 patients (5,0%) étaient décédés (6 du groupe Poumon, ORL et primitif inconnu, 2 du groupe Digestif haut, 1 du groupe Digestif bas, 1 du groupe Autres).

Concernant l'hémoglobine, l'information n'était pas disponible pour 13 patients, incluant les décédés (6,5%).

Concernant le statut martial, le CST n'était pas disponible pour 38 patients (18,9%), la ferritine pour 37 patients (18,4%), incluant les décédés.

Les données manquantes non en rapport avec le décès des patients sont dues à des oublis de contrôle des paramètres biologiques ou à des contrôles incomplets.

**A six mois**, 23 patients (11,4%) étaient décédés (10 du groupe Poumon, ORL et primitif inconnu, 7 du groupe Digestif haut, 4 du groupe Autres, 1 du groupe Digestif bas et 1 du groupe Sein).

Concernant l'hémoglobine, l'information n'était pas disponible pour 38 patients incluant les décédés (18,9%).

Concernant le statut martial, le CST n'était pas disponible pour 80 patients (39,8%), la ferritine pour 79 patients (39,3%), incluant les décédés.

Les données manquantes non en rapport avec le décès des patients sont dues à des oublis de contrôle des paramètres biologiques ou à des contrôles incomplets.

### **IIB22. Evolution de l'hémoglobine**

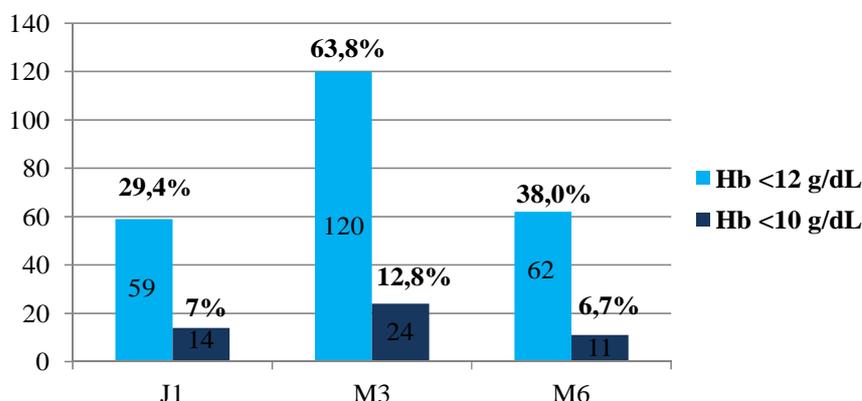
**A trois mois**, l'hémoglobine moyenne était de 11,5 g/dL, la médiane de 11,5 g/dL. La valeur minimale était de 6,9 g/dL et la valeur maximale de 15,8 g/dL. La valeur moyenne du VGM était de 92,4 fl.

120 patients (63,8%) présentaient une anémie, dont 24 (12,8%) avec une hémoglobine inférieure à 10 g/dL, contre respectivement 59 patients (29,4%) et 14 patients (7,0%) à l'inclusion (Figure 13). Il existe donc un doublement du taux d'anémie.

**A six mois**, l'hémoglobine moyenne était de 12,2 g/dL, la médiane de 12,4 g/dL. La valeur minimale était de 6,5 g/dL et la valeur maximale de 15,8 g/dL. La valeur moyenne du VGM était de 94,5 fl.

62 patients (38,0%) présentaient une anémie dont 11 (6,7%) avec une hémoglobine inférieure à 10 g/dL (Figure 13). On assiste donc à une correction partielle de l'anémie.

Figure 13 : Evolution de l'anémie sur les 6 mois



Nous avons étudié les caractéristiques de la population anémiée aux différents moments de notre étude, c'est-à-dire à l'inclusion puis au troisième et au sixième mois (Figure 14). Ces populations ne peuvent pas être comparées statistiquement puisqu'elles peuvent comprendre des patients identiques.

Ce tableau fait ressortir plusieurs informations importantes.

Tout d'abord, concernant les effectifs des populations, moins de 30% des patients étaient anémiés à l'inclusion alors qu'ils étaient le double au troisième mois. Si cette anémie était principalement liée à une carence martiale à l'inclusion (CST à 14%), c'était moins le cas au troisième et au sixième mois (CST  $\geq 20\%$ ). De même, une part inflammatoire de l'anémie est à prendre en compte, principalement à l'inclusion, où la quasi-totalité des patients présentait un syndrome inflammatoire (87,0%), alors que celui-ci se corrigeait partiellement en cours de traitement. Ce syndrome inflammatoire participe à une part fonctionnelle de la carence martiale à l'inclusion. Les informations concernant le syndrome inflammatoire sont à analyser avec prudence au vu d'un nombre important de données manquantes.

Si à l'inclusion et au sixième mois la répartition par sexe restait assez homogène, on constate qu'au troisième mois une majorité des patients anémiés était des femmes (60,8%). Ceci est à relier à une proportion très importante de cancers du sein (31,7%) dans la population anémiée au troisième mois, alors qu'à l'inclusion le cancer du sein était le moins représenté des cancers (6,8%). En valeur absolue, cela représentait quasiment dix fois plus de cancers du sein anémiés au troisième mois qu'à l'inclusion (38 patients contre 4, soit 74,5% contre 7,8%). Cette constatation, que nous ne pensons pas mettre en évidence, nous incite à nous interroger sur une part très probablement chimio-induite de l'anémie. Si l'on regarde les cancers digestifs hauts et les cancers du poumon, ORL et de primitif inconnu, il existait en valeur absolue environ deux fois plus de patients anémiés au troisième mois qu'à l'inclusion : 23 patients contre 12, soit 71,9% contre 35,3% dans le groupe Digestif haut, et 27 patients contre 14, soit 77,1% contre 34,1% dans le groupe Poumon, ORL et de primitif inconnu. Les chiffres, au sixième mois, se superposent à ceux de l'inclusion mais la proportion de patients

anémiés reste élevée (37,0% pour le groupe Digestif haut, 45,2% pour le groupe Poumon, ORL et primitif inconnu) du fait d'un nombre important de patients décédés dans ces deux groupes. Là encore, un mécanisme chimio-induit de l'anémie peut être supposé. En effet, plus de 80% des patients ont été traités par chimiothérapie dont près de la moitié par sels de platine.

Figure 14 : Caractéristiques des populations anémiées à J1, M3 et M6

	J1 (N=59)	M3 (N=120)	M6 (N=62)
<b>Age moyen</b> (années)	63,9 ± 10,5	61,2 ± 11	62,0 ± 12,4
<b>Sexe</b>			
Homme	33 (55,9%)	47 (39,2%)	29 (46,8%)
Femme	26 (44,1%)	73 (60,8%)	33 (53,2%)
<b>Topographie</b> (N à J1/M3/M6)			
Digestif haut (34/32/27)	12 (20,3%)	23 (19,2%)	10 (16,1%)
Digestif bas (36/35/35)	15 (25,4%)	11 (9,2%)	9 (14,5%)
Sein (51/51/50)	4 (6,8%)	38 (31,7%)	13 (21,0%)
Poumon + ORL + inconnu (41/35/31)	14 (23,7%)	27 (22,5%)	14 (22,6%)
Autres (39/38/35)	14 (23,7%)	21 (17,5%)	16 (25,8%)
<b>Statut</b>			
Diagnostic récent	46 (78,0%)	100 (83,3%)	49 (79,0%)
Récidive	13 (22,0%)	20 (16,7%)	13 (21,0%)
<b>Etendue</b>			
Néo-adjuvant + LA	11 (18,6%)	32 (26,7%)	17 (27,4%)
Adjuvant	13 (22,0%)	39 (32,5%)	12 (19,4%)
Métastatique	35 (59,4%)	49 (40,8%)	33 (53,2%)
<b>Traitement anticancéreux préalable</b>	36 (61,0%)	72 (60,0%)	35 (56,5%)
<b>Traitement onco</b>		120 (100%)	62 (100%)
- chir		13 (10,8%)	7 (11,3%)
- CT		98 (81,7%)	52 (83,9%)
- CT par platine		54 (45%)	31 (50,0%)
- thérapie ciblée		18 (15%)	12 (19,4%)
- RT		31 (25,8%)	10 (16,1%)
- RT-CT		28 (23,3%)	15 (24,2%)
- curieT		1 (0,8%)	0 (0,0%)
- HT		7 (5,8%)	4 (6,5%)
<b>Syndrome inflammatoire</b>	40 (87,0%) (NC=13)	38 (54,3%) (NC=50)	21 (60,0%) (NC=27)
<b>CST (%)</b>	14 (4-67)	22 (4-67) (NC=15)	20 (6-64) (NC=12)
<b>Fer &lt; 3 mois</b>	7 (11,9%)	52 (43,3%)	15 (24,2%)
<b>ASE &lt; 3 mois</b>	1 (1,7%)	22 (18,3%)	10 (16,1%)
<b>Transfusion &lt; 3 mois</b>	1 (1,7%)	13 (10,8%)	15 (24,2%)

LA : localement avancé, onco : anticancéreux, chir : chirurgie, CT : chimiothérapie, RT : radiothérapie, RT-CT : radio-chimiothérapie concomitante, curieT : curiethérapie, HT : hormonothérapie, NC : données manquantes.

A l'inverse des cancers du sein, les cancers digestifs bas étaient les plus représentés à l'inclusion (25,5%) alors qu'ils étaient les moins fréquents au troisième (9,1%) et au sixième mois (14,5%). Ceci est en partie dû à une anémie liée à une carence martiale absolue au diagnostic dans le cadre de tumeurs souvent symptomatiques et dont la plupart ont été traitées par chirurgie corrigeant ainsi le symptôme et donc l'anémie qui en était la conséquence.

Concernant l'étendue de la maladie, on retrouvait toujours chez les populations anémiées, et ce, quelque soit le moment de l'étude, une proportion plus importante de maladie métastatique. Cependant au troisième mois, cette information est à nuancer puisque 32,5% des patients anémiés sont en situation adjuvante. Ceci est encore à rapporter à l'importance des cancers du sein dans cette population.

Enfin, à propos des traitements reçus, plus de patients (43,3%) ont été traités par fer entre l'inclusion et le troisième mois, alors qu'entre le troisième et le sixième mois, une proportion plus importante de patients (24,2%) ont été transfusés.

### **IIB23. Evolution du statut martial**

Concernant les contrôles du bilan martial, entre l'inclusion et le troisième mois, 63 patients ont eu un bilan de contrôle et 3 patients en ont eu deux. Entre le troisième et le sixième mois, 36 patients ont eu un bilan de contrôle et 5 patients en ont eu deux.

**Au troisième mois**, la valeur moyenne du CST était de 22% et la médiane de 20%.

La valeur moyenne de la ferritine était de 494 µg/L et la valeur médiane de 405 µg/l.

72 patients (44,2%) avaient une carence martiale, définie par un CST <20%. 7 patients (9,7%) avaient une carence martiale absolue (ferritine <100 µg/L) et 65 patients (90,3%) avaient une carence martiale fonctionnelle (ferritine ≥100 µg/L).

52 patients (31,9%) présentaient une anémie associée à une carence martiale.

**Au sixième mois**, la valeur moyenne du CST était de 23% et la médiane de 22%.

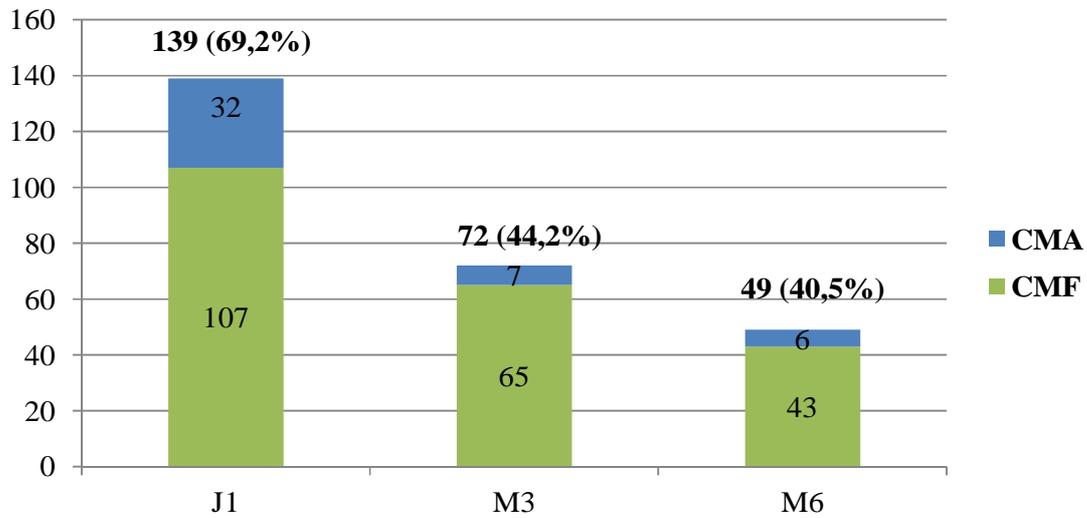
La valeur moyenne de la ferritine était de 511 µg/L et la valeur médiane de 352 µg/l.

49 patients (40,5%) avaient une carence martiale. 6 patients (12,2%) avaient une carence martiale absolue et 43 patients (87,8%) avaient une carence martiale fonctionnelle.

30 patients (24,8%) présentaient une anémie associée à une carence martiale.

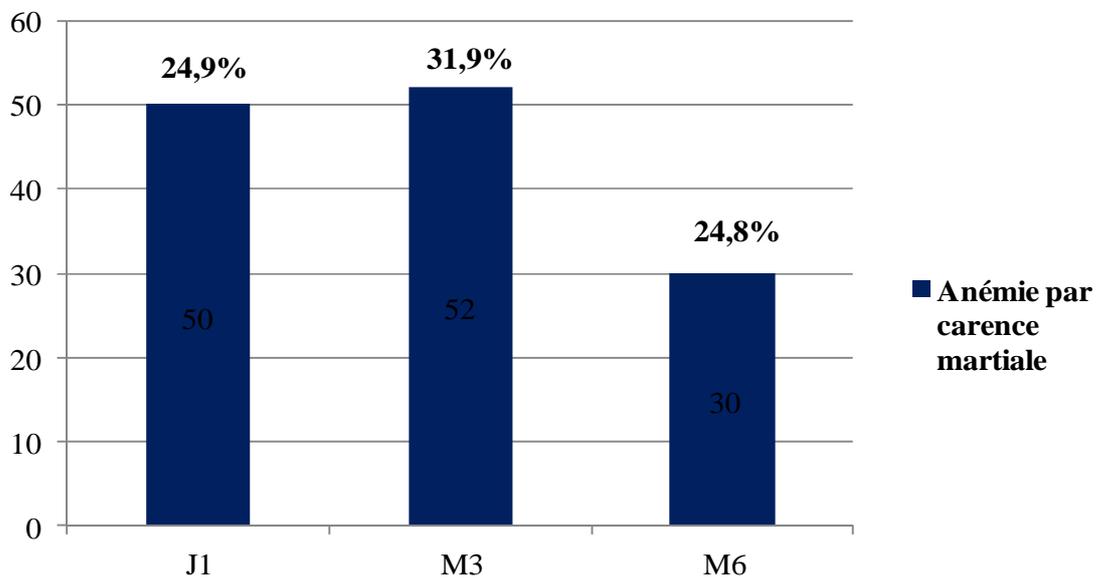
Si la carence martiale était très fréquente au début de notre étude, nous pouvons constater qu'elle devient plus rare en cours de traitement, alors que l'anémie par carence martiale reste dans des proportions quasiment similaires tout au long de l'étude (Figures 15 et 16).

Figure 15 : Evolution sur six mois du statut martial



CMA : carence martiale absolue, CMF : carence martiale fonctionnelle.

Figure 16 : Evolution sur six mois de l'anémie liée à la carence martiale



Nous avons étudié les caractéristiques de la population carencée en fer aux différents moments de notre étude, c'est-à-dire à l'inclusion puis au troisième et au sixième mois (Figure 17). Ces populations ne peuvent pas être comparées statistiquement puisqu'elles peuvent comprendre des patients identiques.

Figure 17 : Caractéristiques des populations carencées à J1, M3 et M6

	J1 (N=139)	M3 (N=72)	M6 (N=49)
<b>Age moyen</b> (années)	61,8 ± 11,3	60,9 ± 10,3	62,1 ± 11,3
<b>Sexe</b>			
Homme	73 (52,5%)	30 (41,7%)	24 (49,0%)
Femme	66 (47,5%)	42 (58,3%)	25 (51,0%)
<b>Topographie</b> (N à J1/M3/M6)			
Digestif haut (34/32/27)	25 (18,0%)	10 (13,9%)	3 (6,1%)
Digestif bas (36/35/35)	31 (22,3%)	8 (11,1%)	15 (30,6%)
Sein (51/51/50)	26 (18,7%)	28 (38,9%)	11 (22,4%)
Poumon + ORL + inconnu (41/35/31)	28 (20,1%)	12 (16,7%)	9 (18,4%)
Autres (39/38/35)	29 (20,9%)	14 (19,4%)	11 (22,4%)
<b>Statut</b>			
Diagnostic récent	116 (83,5%)	60 (83,3%)	39 (79,6%)
Récidive	23 (16,5%)	12 (16,7%)	10 (20,4%)
<b>Etendue</b>			
Néo-adjuvant + LA	39 (28,1%)	19 (26,4%)	12 (24,5%)
Adjuvant	40 (28,8%)	31 (43,1%)	13 (26,5%)
Métastatique	60 (43,2%)	22 (30,6%)	24 (49,0%)
<b>Traitement anticancéreux préalable</b>	80 (57,6%)	49 (68,1%)	29 (59,2%)
<b>Traitement onco</b>		72 (100%)	49 (100%)
- chir		8 (11,1%)	7 (14,3%)
- CT		58 (80,6%)	43 (87,8%)
- CT par platine		24 (33,3%)	17 (34,7%)
- thérapie ciblée		16 (22,2%)	12 (24,5%)
- RT		22 (30,6%)	7 (14,3%)
- RT-CT		16 (22,2%)	9 (18,4%)
- curieT		0 (0,0%)	0 (0,0%)
- HT		9 (12,5%)	2 (4,1%)
<b>Syndrome inflammatoire</b>	94 (79%) (NC=20)	26 (55,3%) (NC=25)	23 (63,9%) (NC=13)
<b>Hb</b> (g/dL)	12,3 (7,4-17,2)	11,3 (6,9-14,2)	11,3 (6,5-14,7)
<b>Fer &lt;3 mois</b>	8 (5,8%)	29 (40,3%)	14 (28,6%)
<b>ASE &lt;3 mois</b>	1 (0,7%)	10 (13,9%)	8 (16,3%)
<b>Transfusion &lt;3 mois</b>	1 (0,7%)	3 (4,2%)	8 (16,3%)

LA : localement avancé, onco : anticancéreux, chir : chirurgie, CT : chimiothérapie, RT : radiothérapie, RT-CT : radio-chimiothérapie concomitante, curieT : curiethérapie, HT : hormonothérapie, NC : données manquantes.

Comme nous l'avons vu dans la figure 13 décrivant les caractéristiques des populations anémiées, l'âge est réparti de façon homogène dans les populations carencées aux différents moments de l'étude. Concernant le sexe, la répartition était moins homogène au troisième mois avec une prépondérance de femmes (58,3%). Ceci était en lien avec une représentation plus importante de cancer du sein (38,9%) au troisième mois.

Concernant la représentation par cancer, celle-ci était à peu près homogène à l'inclusion alors qu'au troisième mois il existait une proportion plus importante de cancer du sein (38,9%). Si l'on s'intéresse aux valeurs absolues, il faut remarquer que le nombre de cancers du sein était stable entre l'inclusion et le troisième mois (26 puis 28 patients, soit 51,0% puis 54,9%), alors

que pour les autres topographies de cancer il existait nettement moins de patients carencés à trois mois qu'à l'inclusion (entre 2 à 4 fois moins suivant la topographie). Ceci était particulièrement vrai pour les cancers digestifs bas dont 86,1% étaient carencés à l'inclusion et 22,9% au troisième mois.

On retrouvait une prépondérance de la carence martiale dans les maladies métastatiques, sauf au troisième mois où la situation adjuvante était la plus représentée (43,1%), en lien encore avec les cancers du sein. Ceci se retrouvait également avec le syndrome inflammatoire qui était moins fréquent (55,3%) au troisième mois pour des raisons similaires.

Concernant les prescriptions, le traitement par fer a été beaucoup plus utilisé entre l'inclusion et le troisième mois qu'entre le troisième et le sixième mois, alors que la population à l'inclusion n'était pas anémiée (Hb à 12,3 g/dL) mais qu'elle l'était au troisième mois (Hb à 11,3 g/dL). Une proportion plus importante de patients a donc été transfusée entre le troisième et le sixième mois qu'entre l'inclusion et le troisième mois (16,3% vs 4,2%).

#### **IIB24. Evolution des différents groupes de départ**

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe IIB12 où la figure 10 nous a permis de classer notre population de 201 patients en 4 groupes distincts à l'inclusion : « Anémie avec carence martiale », « Anémie sans carence martiale », « Carence martiale sans anémie » et « Pas d'anémie et pas de carence martiale » (Figure 18), nous avons souhaité suivre l'évolution de ces 4 groupes au troisième et au sixième mois (Figures 19 et 20).

Figure 18 : Répartition de la population suivant le statut anémique et carenciel à l'inclusion

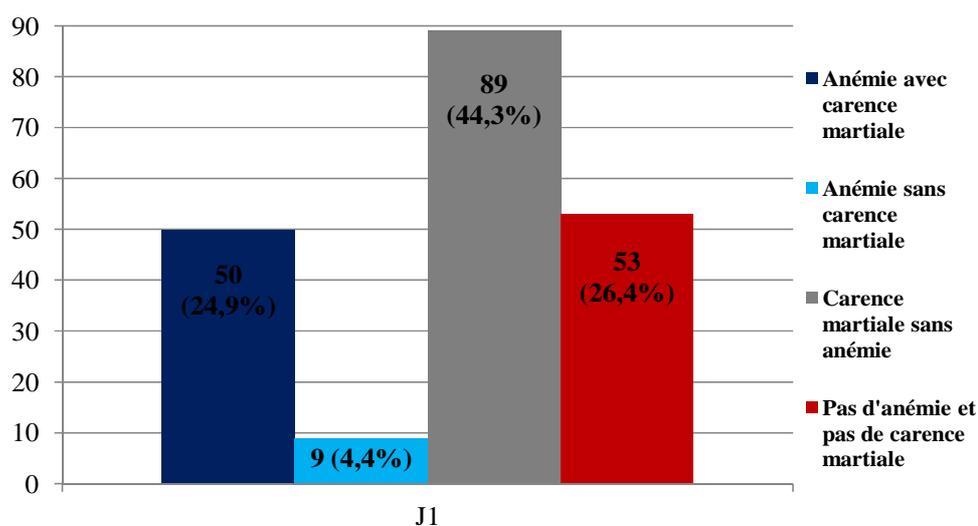


Figure 19 : Evolution des populations à M3 suivant le statut anémique et carentiel à l'inclusion

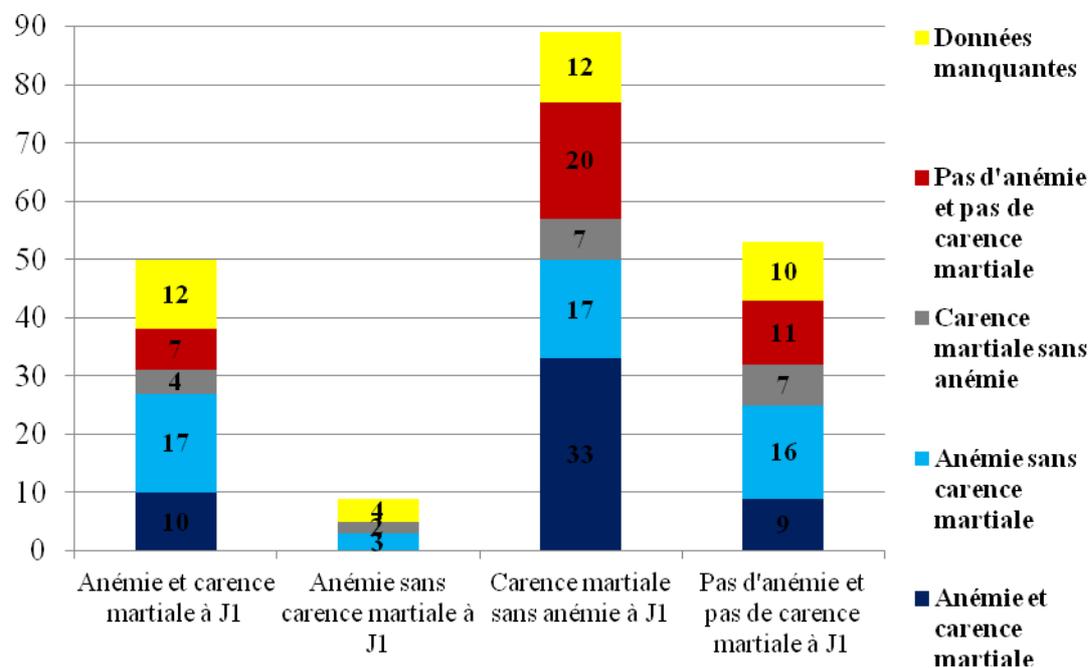
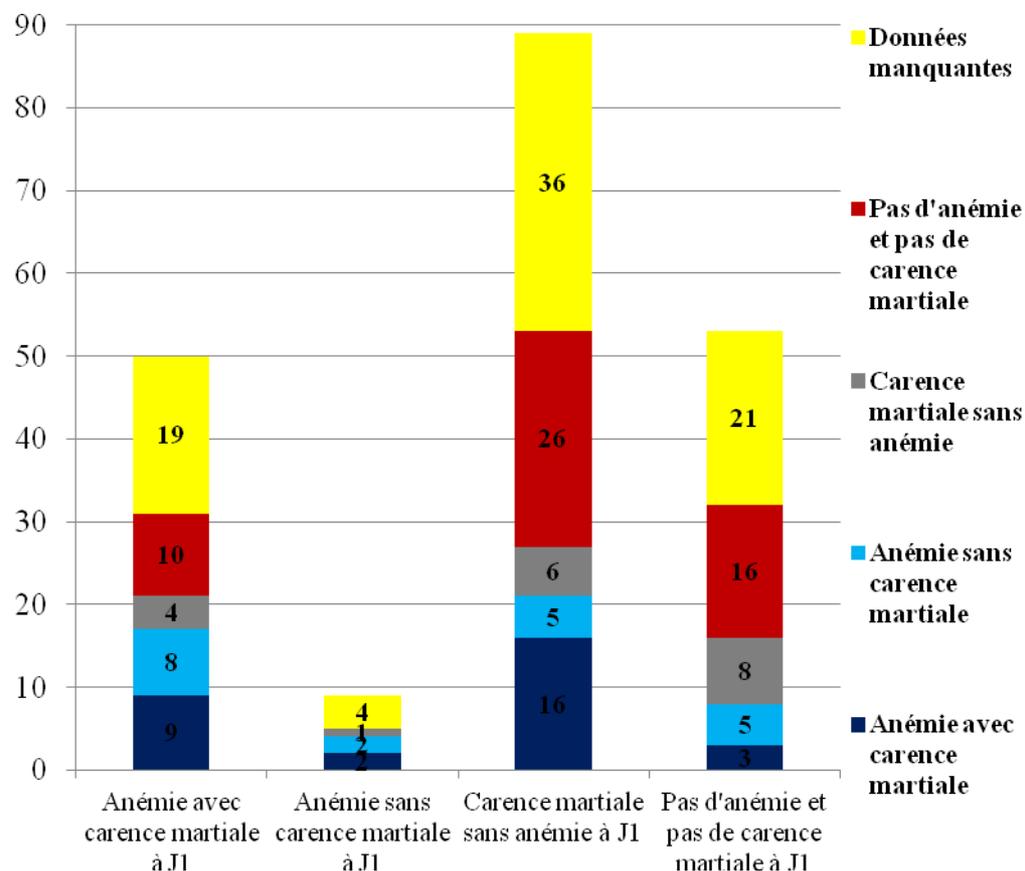


Figure 20 : Evolution des populations à M6 suivant le statut anémique et carentiel à l'inclusion



Les figures 18, 19 et 20 rapportent plusieurs informations intéressantes.

**Au troisième mois**, plus de la moitié des patients des groupes « Anémie et carence martiale à J1 » et « Carence martiale sans anémie à J1 » étaient anémiés (respectivement 54,0% et 56,2%), avec une prépondérance d'anémie par carence martiale dans ce dernier groupe par rapport aux autres groupes. Dans les groupes « Pas d'anémie et pas de carence martiale à J1 » et « Anémie sans carence martiale à J1 », la proportion de patients anémiés n'était pas négligeable également (respectivement 47,2% et 33,3%) même s'il faut tenir compte de l'effectif restreint du groupe « Anémie sans carence martiale à J1 » (9 patients à J1) et des données manquantes à trois mois dans ce groupe (44,4%).

Dans le groupe « Carence martiale sans anémie à J1 », un peu moins de la moitié des patients restait carencée en fer (44,9%), tandis que dans les 3 autres groupes, moins d'un tiers des patients présentait une carence martiale (30,2% dans le groupe « Pas d'anémie et pas de carence martiale à J1 », 28,0% dans le groupe « Anémie et carence martiale à J1 » et 22,2% dans le groupe « Anémie sans carence martiale à J1 ») quel que soit le statut carenciel initial.

Enfin dans le groupe « Pas d'anémie et pas de carence martiale », seuls 11 patients (20,8%) restaient sans anémie ni carence martiale.

**Au sixième mois**, les données sont à analyser avec prudence avec 38,0 à 44,4% de données manquantes suivant les groupes. Hormis le groupe « Anémie sans carence martiale à J1 » où 4 patients (44,4%) restaient anémiés (contre 33,3% à trois mois) mais avec 44,4% de données manquantes, la proportion de patients anémiés était plus faible qu'au troisième mois quel que soit le groupe étudié (34,0% dans le groupe « Anémie et carence martiale à J1 » contre 54,0% ; 23,6% dans le groupe « Carence martiale sans anémie à J1 » contre 56,2% ; 15,1% dans le groupe « Pas d'anémie et pas de carence martiale à J1 » contre 47,2%).

Concernant la carence martiale, elle était moins fréquente qu'au troisième mois et répartie de façon homogène dans les 4 groupes (26,0% contre 28,0% dans le groupe « Anémie et carence martiale à J1 » ; 24,7% contre 44,9% dans le groupe « Carence martiale sans anémie à J1 » ; 20,8% contre 30,2% dans le groupe « Pas d'anémie et pas de carence partielle à J1 »).

Une proportion plus importante de patients n'avait ni anémie ni carence martiale par rapport au troisième mois, quel que soit le groupe de départ (20,0% contre 14,0% dans le groupe « Anémie et carence martiale à J1 » ; 29,2% contre 22,5% dans le groupe « Carence martiale sans anémie à J1 » ; 30,2% contre 20,8% dans le groupe « Pas d'anémie et pas de carence martiale à J1 »).

**II B25. Comparaison des groupes « Jamais anémiés », « Toujours anémiés », « Anémiés à J1 puis non anémiés à M3 ou M6 » et « Non anémiés à J1 puis anémiés à M3 ou M6 »**

La figure 21 rapporte plusieurs différences significatives dans les populations étudiées.

Figure 21 : Comparaison des groupes « Jamais anémiés », « Toujours anémiés », « Anémiés à J1 puis non anémiés à M3 ou M6 » et « Non anémiés à J1 puis anémiés à M3 ou M6 ».

<b>N=188</b> (13 NC à M3 et M6)	Jamais anémiés <b>(N=46)</b>	Toujours anémiés <b>(N=26)</b>	Anémiés à J1 → Non anémiés à M3 ou M6 <b>(N=25)</b>	Non anémiés à J1 → Anémiés à M3 ou M6 <b>(N=91)</b>	p
<b>Age moyen</b> (années)	60,9 ± 10,8	65,3 ± 11,4	63,9 ± 9,7	59,8 ± 11,7	NS(0,10)
<b>Sexe</b>					<b>0,0161</b>
Homme	30 (65,2%)	12 (46,2%)	14 (56,0%)	34 (37,4%)	
Femme	16 (34,8%)	14 (53,8%)	11 (44,0%)	57 (62,6%)	
<b>Topographie</b>					<b>&lt;0,0001</b>
Digestif haut	7 (15,2%)	7 (26,9%)	4 (16,0%)	13 (14,3%)	
Digestif bas	14 (30,4%)	4 (15,4%)	11 (44,0%)	6 (6,6%)	
Sein	12 (26,1%)	3 (11,5%)	1 (4,0%)	35 (38,5%)	
Poumon + ORL + inconnu	3 (6,5%)	4 (15,4%)	4 (16,0%)	23 (25,3%)	
Autres	10 (21,7%)	8 (30,8%)	5 (20,0%)	14 (15,4%)	
<b>Statut</b>					NS
Diagnostic récent	40 (87,0%)	20 (77,0%)	20 (80,0%)	76 (83,5%)	(0,69)
Récidive	6 (13,0%)	6 (23,1%)	5 (20,0%)	15 (16,5%)	
<b>Etendue</b>					NS
Néo-adjuvant + LA	9 (19,6%)	5 (19,2%)	5 (20,0%)	27 (29,7%)	(0,10)
Adjuvant	20 (43,5%)	4 (15,4%)	9 (36,0%)	32 (35,2%)	
Métastatique	17 (37,0%)	17 (65,4%)	11 (44,0%)	32 (35,2%)	
<b>Traitement anticancéreux préalable</b>	32 (69,6%)	16 (61,5%)	17 (68,0%)	54 (59,3%)	NS
<b>Traitement onco - CT par platine</b>	8 (17,4%)	15 (57,7%)	8 (32,0%)	38 (41,8%)	<b>0,0029</b>
<b>Syndrome inflammatoire à J1</b> (NC=33 (16%))	25 (61,0%)	17 (77,3%)	18 (94,8%)	49 (64,5%)	<b>0,0248</b>
<b>Carence martiale</b>					<b>0,0091</b>
- jamais	12 (31,6%)	2 (10,0%)	2 (8,3%)	23 (28,7%)	
- carence à J1	21 (55,3%)	12 (60,0%)	18 (75,0%)	30 (37,5%)	
- carence >3 mois (NC=26 (14%))	5 (13,1%)	6 (30,0%)	4 (16,7%)	27 (33,8%)	
<b>Carence martiale les 3 premiers mois traitée par fer</b>	19 (61,3%)	16 (88,9%)	17 (77,2%)	34 (51,5%)	<b>0,0110</b>

LA : localement avancé, onco : anticancéreux, chir : chirurgie, CT : chimiothérapie, RT : radiothérapie, RT-CT : radio-chimiothérapie concomitante, curieT : curiethérapie, HT : hormonothérapie, NC : données manquantes, NS : non significatif.

Tout d'abord, concernant le sexe, on retrouvait une proportion plus importante d'hommes dans le groupe « Jamais anémiés » (65,2%,  $p=0,0161$ ) et de femmes dans le groupe « Non anémiés à J1 puis anémiés à M3 ou M6 » (62,6%,  $p=0,0161$ ). Cette dernière information est en rapport avec une surreprésentation de cancer du sein (38,5%,  $p<0,0001$ ) dans cette population. On notait également une présence plus importante de cancers digestifs bas (44,0%,  $p<0,0001$ ) dans la population « Anémiés à J1 puis non anémiés à M3 ou M6 ». Comme nous l'avons vu précédemment, ces cancers sont très souvent symptomatiques au diagnostic avec hémorragie digestive à l'origine d'une anémie, corrigée par le traitement de chirurgie. Quant au groupe cancers du poumon, ORL et de primitif inconnu, ils étaient moins fréquents dans la population « Jamais anémiés » (6,5%,  $p<0,0001$ ).

De façon significative ( $p=0,0029$ ), un sel de platine était plus fréquemment administré dans le groupe « Toujours anémiés » confortant un mécanisme chimio-induit à l'anémie.

On retrouvait plus de syndrome inflammatoire (94,8%,  $p=0,0248$ ) dans la population « Anémiés à J1 puis non anémiés à M3 ou M6 ».

Enfin, concernant la carence martiale, on retrouvait moins fréquemment une carence à l'inclusion dans le groupe « Non anémiés à J1 puis anémiés à M3 ou M6 » (37,5%,  $p=0,0091$ ) ce qui peut nous faire supposer qu'un mécanisme de toxicité de chimiothérapie soit à l'origine du développement de l'anémie. On retrouvait plus fréquemment une carence martiale traitée par fer lors des trois premiers mois de traitement dans le groupe « Toujours anémiés » (88,9%,  $p=0,0110$ ).

### II B26. Facteurs de risque d'être anémié au troisième ou au sixième mois

En analyse univariée (Figure 22), nous avons retrouvé plusieurs facteurs de risque d'anémie en cours de traitement : la chimiothérapie par platine (OR : 3,59, IC 95% : [1,67-7,72], p=0,0008), le fait d'être anémié à l'inclusion (OR : 2,36, IC 95% : [1,06-5,26], p=0,0464) et la topographie du cancer (OR et IC 95% non calculables, p=0,0003).

Figure 22 : Facteurs de risque d'anémie à M3 ou M6 : analyse univariée (NC=13)

Paramètre étudié	Anémie à M3 ou M6 (N=133)	Pas d'anémie à M3 et M6 (N=55)	OR	IC 95%	p
<b>Score OMS</b>			2,20	[0,61-7,94]	NS (0,28)
<2	118 (88,7%)	52 (94,5%)			
≥2	15 (11,3%)	3 (5,5%)			
<b>CT par platine</b>			3,59	[1,67-7,72]	<b>0,0008</b>
Oui	59 (44,4%)	10 (18,2%)			
Non	74 (55,6%)	45 (81,8%)			
<b>Anémie à J1</b>			2,36	[1,06-5,26]	<b>0,0464</b>
Oui	42 (31,6%)	9 (16,4%)			
Non	91 (68,4%)	46 (83,6%)			
<b>Carence martiale à J1</b>			1,60	[0,83-3,11]	NS (0,17)
Oui	96 (72,2%)	34 (61,8%)			
Non	37 (27,8%)	21 (38,2%)			
<b>Etendue</b>					NS (0,27)
Néo-adjuvant + LA	34 (25,6%)	12 (21,8%)			
Adjuvant	41 (30,8%)	24 (43,6%)			
Métastatique	58 (43,6%)	19 (34,5%)			
<b>Topographie</b>					<b>0,0003</b>
Digestif haut	24 (18,0%)	7 (12,7%)			
Digestif bas	14 (10,5%)	21 (38,2%)			
Sein	39 (29,3%)	12 (21,8%)			
Poumon + ORL + inconnu	30 (22,6%)	4 (7,3%)			
Autres	26 (19,5%)	11 (20,0%)			

LA : localement avancé, OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance, NS : non significatif.

En analyse multivariée (Figure 23), la chimiothérapie par platine n'était plus retrouvée comme facteur de risque indépendant (OR ajusté : 2,18, IC 95% : [0,69-6,94], p=0,19), probablement du fait de sa relation forte avec la topographie du cancer. On retrouvait toujours l'anémie à l'inclusion (OR ajusté : 4,02, IC 95% : [1,50-10,79], p=0,0057), et la topographie du cancer pour le cancer du sein (OR ajusté : 11,48, IC 95% : [3,69-35,70], p=0,0247). La carence martiale à l'inclusion était en limite de significativité avec p=0,08.

Figure 23 : Comparaison des facteurs de risque d'anémie à M3 ou M6 : analyse multivariée

Paramètre étudié	OR ajustés	IC 95%	p
<b>CT par platine</b>	2,18	[0,69-6,94]	NS (0,19)
<b>Anémie à J1</b>	4,02	[1,50-10,79]	<b>0,0057</b>
<b>Carence martiale à J1</b>	2,03	[0,93-4,46]	NS (0,08)
<b>Topographie</b>			
Digestif haut vs digestif bas	5,52	[1,48-20,63]	NS (0,69)
Sein vs digestif bas	11,48	[3,69-35,70]	<b>0,0247</b>
Poumon + ORL + inconnu vs digestif bas	9,51	[1,59-59,79]	NS (0,23)
Autres vs digestif bas	3,76	[1,16-12,23]	NS (0,53)

OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance, NS : non significatif.

## IIC. PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE ET DE LA CARENCE MARTIALE A L'INCLUSION

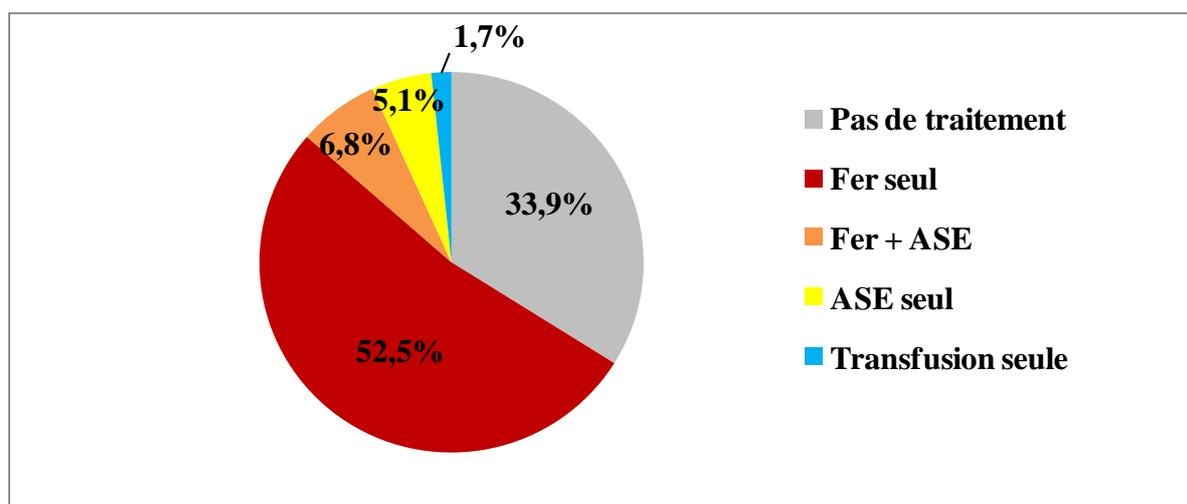
### IIC1. RESUME DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE A L'INCLUSION

59 patients étaient anémiés dans notre population à l'inclusion.

39 patients (66,1%) ont bénéficié d'une prise en charge thérapeutique de leur anémie se répartissant comme suit : 1 patient a eu une transfusion seule, 3 patients ont reçu un ASE seul, 4 patients ont reçu une association de fer et d'ASE et 31 patients ont reçu du fer seul (Figure 24).

20 patients (33,9%) n'ont pas reçu de traitement (Figure 24).

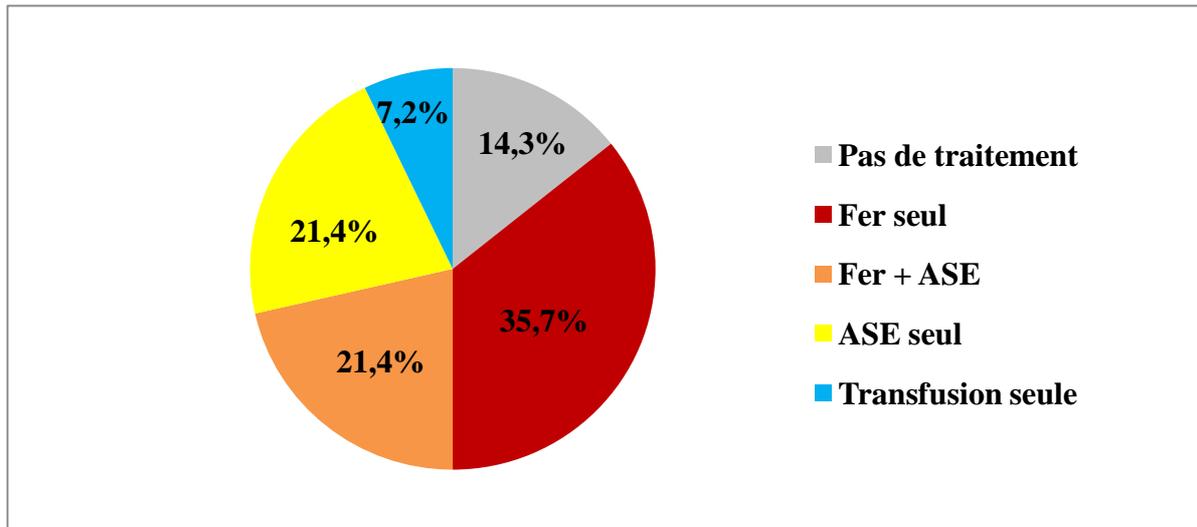
Figure 24 : Prise en charge de l'anémie à l'inclusion dans notre population



Si l'on s'intéresse plus précisément à l'anémie de grade 2 à 4 (Hb <10 g/dL), 14 patients correspondaient à ce critère dans notre étude dont 12 (85,7%) ont été traités comme suit : 1 patient a eu une transfusion seule, 3 patients ont reçu un ASE seul, 3 patients ont reçu une association de fer et d'ASE et 5 patients ont reçu du fer seul (Figure 25).

2 patients (14,3%) n'ont pas reçu de traitement (Figure 25).

Figure 25 : Prise en charge de l'anémie de grade 2 à 4 à l'inclusion dans notre population



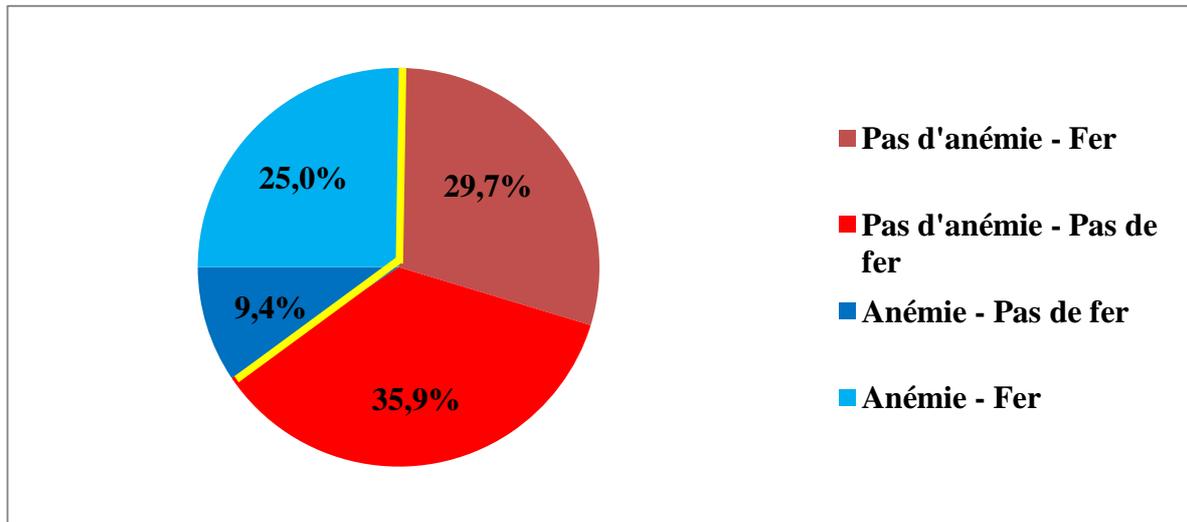
## IIC2. RESUME DE LA PRISE EN CHARGE DE LA CARENCE MARTIALE A L'INCLUSION

Dans notre population, 128 patients pouvaient répondre aux critères de supplémentation martiale définie par le NCCN en 2012 par un CST <20% et une ferritine  $\leq$ 800  $\mu$ g/L. 70 patients (54,7%) ont effectivement bénéficié d'une supplémentation martiale à l'inclusion.

Parmi ces 128 patients, 44 (34,4%) étaient anémiés, dont 31 présentaient une CMF et 13 une CMA. 32 de ces 44 patients (72,7%) ont reçu un traitement par fer par voie IV dont 1 en association aux ASE (Figure 26).

84 de ces 128 patients n'étaient pas anémiés (65,6%). 38 de ces patients (45,2%) ont reçu un traitement par fer dont 37 par voie IV (Figure 26).

Figure 26 : Répartition du statut anémique et du traitement par fer chez les patients répondant aux critères de supplémentation martiale à l'inclusion



## **IID. CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS DE L'ANEMIE ET DE LA CARENCE MARTIALE AU COURS DE L'ETUDE**

Il faut rappeler que la prescription des traitements était laissée au jugement des médecins du service.

### **IID1. TRAITEMENT PAR TRANSFUSION**

Avant l'inclusion, 2 patients (1%) ont bénéficié d'une transfusion de globules rouges, un patient présentant un cancer digestif haut et l'autre un cancer digestif bas. Ces patients n'avaient pas été opérés avant l'inclusion.

Entre **l'inclusion et le troisième mois**, 13 patients (6,5%) ont bénéficié d'une transfusion de globules rouges, avec une moyenne de 2,8 culots globulaires par patient. L'ensemble de ces transfusions a été réalisé pour des anémies avec une hémoglobine inférieure ou égale à 8 g/dL. Ces transfusions concernaient 8 patients avec un cancer du groupe « Autres », 4 patients avec un cancer du groupe « Poumon, ORL et primitif inconnu » et 1 patiente avec un cancer du sein.

Entre **le troisième et le sixième mois**, 15 patients (7,9%) ont bénéficié d'une transfusion de globules rouges, avec une moyenne de 3,1 culots globulaires par patient. 2 patients ont été transfusés malgré une hémoglobine supérieure à 8 g/dL. L'indication de ces transfusions n'a pas été retrouvée. Parmi les 13 patients transfusés pour une hémoglobine inférieure ou égale à 8 g/dL, 5 patients avaient un cancer du groupe « Poumon, ORL et primitif inconnu », 5

patients avaient un cancer du groupe « Autres », 2 patients avaient un cancer digestif haut et 1 patient un cancer digestif bas.

## **IID2. TRAITEMENT PAR ASE**

### **IID21. Nombre de patients traités**

1 patient (0,5%) était traité par ASE au long cours à l'inclusion, dans le cadre d'une anémie sur insuffisance rénale chronique.

Entre **l'inclusion et le troisième mois**, 29 patients (14,4%) ont reçu un traitement par ASE.

Entre **le troisième et le sixième mois**, 16 patients (8,4%) ont reçu un traitement par ASE.

### **IID22. Conformité des prescriptions aux recommandations**

Entre **l'inclusion et le troisième mois**, chez 4 des 29 patients (13,8%), la prescription d'ASE a été faite alors que l'hémoglobine était supérieure ou égale à 10 g/dL.

Entre **le troisième et le sixième mois**, 1 des 16 patients (6,3%) a reçu des ASE alors que l'hémoglobine était supérieure ou égale à 10 g/dL.

### **IID23. Association d'une prescription de fer**

Entre **l'inclusion et le troisième mois**, parmi les 29 patients traités par ASE, 18 (62,1%) ont reçu un traitement par fer de façon concomitante dont un par voie orale. Tous ces patients avaient un CST <20% et 17 patients avaient une ferritine  $\leq$ 800  $\mu$ g/L.

Entre **le troisième et le sixième mois**, 5 des 16 patients (31,3%) traités par ASE ont bénéficié de façon concomitante d'une prescription de fer injectable. Ces patients avaient tous un CST <20% et une ferritine  $\leq$ 800  $\mu$ g/L.

## **IID3. TRAITEMENT PAR FER**

### **IID31. Nombre de patients traités et galénique utilisée**

83 patients (41,3%) ont reçu un traitement par fer entre **l'inclusion et le troisième mois**, sous forme IV pour 81 d'entre eux et par voie orale pour 2 d'entre eux. La posologie moyenne de fer IV reçue par patient était de 852 mg. 3 patients avec un CST  $\geq$ 20% ont reçu un traitement par fer dont 2 sous forme IV. 2 patients avec une ferritine  $\geq$ 800  $\mu$ g/L ont reçu un traitement par fer dont 1 sous forme IV.

33 patients (17,3%) ont reçu un traitement par fer entre **le troisième mois et le sixième mois**, sous forme IV pour 32 d'entre eux et par voie orale pour l'un d'entre eux. La posologie moyenne de fer IV reçue par patient était de 794 mg. Un patient avec un CST  $\geq 20\%$  a reçu du fer, sous forme IV.

### IID32. Effets secondaires

Parmi tous les patients traités par fer injectable, un seul a présenté des effets secondaires à type de céphalées.

### IID33. Impact sur le taux d'hémoglobine

#### *IID331. En cas de CMA*

Chez les patients présentant une carence martiale absolue (CST  $< 20\%$  et ferritine  $< 100 \mu\text{g/L}$ ), la prescription de fer permettait un gain d'hémoglobine entre **l'inclusion et le troisième mois**, alors que sans fer, l'hémoglobine baissait de plus d'un point. Il faut noter que les patients ayant reçu du fer présentaient une anémie à l'inclusion, contrairement à ceux qui n'en avaient pas reçu. Cette anémie s'était corrigée au troisième mois. Ces données sont cependant à analyser avec prudence du fait des effectifs modestes des populations étudiées (Figure 27).

Figure 27 : Variation du taux d'Hb entre J1 et M3 chez les patients avec une CMA

	Hb J1 (g/dL) Moyenne / Médiane	Hb M3 (g/dL) Moyenne / Médiane	Variation Hb Moyenne / Médiane
Fer N=25	11,7 / 11,5	12 / 11,9	+0,3 / +0,4
Pas de fer N=7	13,7 / 13,2	12,4 / 12,1	-1,3 / -1,1

Entre **le troisième et le sixième mois**, les données sont peu analysables du fait des effectifs très réduits des populations. Des taux similaires d'hémoglobine étaient notés au sixième mois, qu'une prescription de fer ait été faite ou non, avec une tendance à une baisse plus importante du taux d'hémoglobine dans le bras traité (Figure 28).

Figure 28 : Variation du taux d'Hb entre M3 et M6 chez les patients avec une CMA

	Hb M3 (g/dL) Moyenne / Médiane	Hb M6 (g/dL) Moyenne / Médiane	Variation Hb Moyenne / Médiane
Fer N=7	12,3 / 11,7	11,7 / 11,4	-0,6 / -0,3
Pas de fer N=4	11,8 / 11,8	11,8 / 11,5	0 / -0,3

### ***IID332. En cas de CMF***

Chez les patients présentant une carence martiale fonctionnelle (CST <20% et ferritine entre 100 et 800 µg/L), la prescription de fer permettait une diminution moins importante du taux d'hémoglobine entre **l'inclusion et le troisième mois**, que chez les patients non traités par fer. Les taux d'hémoglobine à trois mois étaient donc similaires entre les groupes alors que le bras sans fer avait un taux d'hémoglobine plus élevé à l'inclusion (Figure 29).

Figure 29 : Variation du taux d'Hb entre J1 et M3 chez les patients avec une CMF

	Hb J1 (g/dL) Moyenne / Médiane	Hb M3 (g/dL) Moyenne / Médiane	Variation Hb Moyenne / Médiane
Fer N=53	12,4 / 12,4	11,2 / 11,2 (NC=3)	-1,2 / -1,2
Pas de fer N=47	12,6 / 12,9	11,2 / 11,1 (NC=5)	-1,4 / -1,8

NC : données manquantes.

Entre **le troisième et le sixième mois**, on ne retrouvait plus ce bénéfice au traitement par fer puisque les anémies du troisième mois se corrigeaient dans les deux bras (Figure 30).

Figure 30 : Variation du taux d'Hb entre M3 et M6 pour les patients avec une CMF

	Hb M3 (g/dL) Moyenne / Médiane	Hb M6 (g/dL) Moyenne / Médiane	Variation Hb Moyenne / Médiane
Fer N=24	11,4 / 11,3	12,1 / 12,2 (NC=2)	+0,7 / +0,9
Pas de fer N=40	11,3 / 11,4	12,2 / 12,4 (NC=4)	+0,9 / +1

NC : données manquantes.

### ***IID333. Toutes carences confondues***

En cas de carences martiales absolue et fonctionnelle pouvant relever d'une indication de traitement par fer (CST <20% et ferritine ≤800 µg/L), on retrouvait toujours un bénéfice du traitement par fer entre **l'inclusion et le troisième mois**, puisque ce dernier permettait une baisse moins importante du taux d'hémoglobine que dans le bras sans fer (Figure 31).

Figure 31 : Variation du taux d'Hb entre J1 et M3 pour les patients avec une CM

	Hb J1 (g/dL) Moyenne / Médiane	Hb M3 (g/dL) Moyenne / Médiane	Variation Hb Moyenne / Médiane
Fer N=78	12,1 / 12,2	11,4 / 11,3 (NC=4)	-0,7 / -0,9
Pas de fer N=54	12,8 / 13	11,4 / 11,2 (NC=5)	-1,4 / -1,8

NC : données manquantes.

Comme dans les précédentes figures, entre **les troisième et sixième mois** on ne retrouvait pas d'effet bénéfique du traitement par fer sur le taux d'hémoglobine, puisque des taux similaires étaient notés dans les deux bras, avec correction de l'anémie présente au troisième mois (Figure 32).

Figure 32 : Variation du taux d'Hb entre M3 et M6 pour les patients avec une CM

	Hb M3 (g/dL) Moyenne / Médiane	Hb M6 (g/dL) Moyenne / Médiane	Variation Hb Moyenne / Médiane
Fer N=31	11,6 / 11,5	12 / 12,2 (NC=2)	+0,4 / +0,7
Pas de fer N=44	11,3 / 11,5	12,2 / 12,3 (NC=4)	+0,9 / +1

NC : données manquantes.

En conclusion, l'effet du traitement par fer sur le taux d'hémoglobine semble être plus important en cas de carence martiale absolue et principalement en début de prise en charge. Cependant, notre étude ne peut pas répondre à la question de l'intérêt d'un traitement par fer par rapport à l'absence de traitement car il ne s'agit pas d'une étude randomisée, et que les populations ayant reçu ou non du fer étaient différentes. D'autre part nous n'avons pas pris en compte les éventuelles prescriptions d'ASE qui modifient elles-mêmes les taux d'hémoglobine.

# **DISCUSSION**

L'anémie est très fréquente au cours de l'évolution de la maladie cancéreuse. Comme nous l'avons vu dans l'introduction, 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. Une des étiologies principales est la carence martiale, qui peut être absolue avec un déficit en fer vrai, ou le plus souvent fonctionnelle avec un fer non déficitaire mais peu mobilisable pour l'érythropoïèse.

Notre étude avait pour but de décrire la prévalence de l'anémie et de la carence martiale lors de la prise en charge des patients en oncologie médicale, ainsi que leur évolution en cours de traitement. Nous nous sommes également intéressés à leurs prises en charge thérapeutiques dans les suites immédiates de la consultation d'annonce, ainsi qu'entre l'inclusion et le troisième mois puis entre le troisième et le sixième mois.

## **I. PREVALENCE, CARACTERISTIQUES ET EVOLUTION DE L'ANEMIE**

A l'inclusion, dans notre population, 29,4% des patients étaient anémiés, soit près d'un tiers des patients, alors que la prise en charge en oncologie médicale n'avait pas encore débuté et que peu de patients avaient donc reçu un traitement myélotoxique. Cette information est peu décrite dans la littérature puisque les deux grandes études décrivant la prévalence de l'anémie en oncologie (étude ECAS et étude F-ACT) ont été réalisées chez des patients déjà pris en charge en oncologie. L'étude ECAS rapporte 39,3% de patients anémiés à l'inclusion (1), et l'étude F-ACT en comptabilise 42,0% dans les tumeurs solides, avec un seuil d'anémie fixé à 11g/dL (77). Quant à l'étude de Ludwig *et al.* de 2013, elle retrouve 33,0% d'anémie chez les patients suivis pour une tumeur solide (121). Les chiffres de notre étude restent donc en accord avec ceux de la littérature même si les études n'ont pas été réalisées à des moments identiques de la prise en charge thérapeutique oncologique : en effet, les patients étaient en cours de chimiothérapie dans 39,4% des cas dans l'étude ECAS (1) et dans 71,0% des cas dans l'étude F-ACT (77). Dans l'étude de Ludwig *et al.* de 2013, 34,7% des patients avaient reçu un traitement anticancéreux dans le mois précédent (121).

Concernant l'évolution du taux d'hémoglobine, la proportion de patients anémiés était de 63,8% au troisième mois et de 38,0% au sixième mois. Cette correction partielle de l'anémie s'explique par le fait que les traitements de chimiothérapie sont la plupart du temps terminés aux alentours du cinquième mois.

Concernant la profondeur de l'anémie, 7,0% des patients de notre population à l'inclusion, 12,8% à trois mois et 6,7% à six 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 une anémie avec une Hb <10 g/dL (1), (121).

Parmi les patients anémiés à l'inclusion, en comparaison aux patients carencés sans anémie et aux patients sans carence ni anémie, on retrouvait de façon significative plus de patients avec un état général altéré (32,2% d'OMS  $\geq 2$ ) et avec une maladie métastatique (59,3%). Ces données sont confirmées dans la littérature, l'étude de 2013 de Ludwig *et al.* retrouvant une anémie chez 60,2% des patients avec un ECOG entre 2 et 4 contre 27,9% des patients avec un ECOG entre 0 et 1 ( $p=0,001$ ), et chez 41,2% des stades IV contre 19,8% des stades I-II ( $p<0,001$ ) (121). De la même façon, l'étude ECAS met en évidence un lien entre un taux bas en hémoglobine et un score OMS élevé ( $p<0,001$ ) (1), l'anémie étant probablement le reflet d'une maladie plus évoluée ou agressive. Enfin, on retrouvait plus fréquemment dans la population « Anémie », la présence d'un syndrome inflammatoire de façon statistiquement significative (87,0%,  $p=0,00006$ ) ce qui signe une part inflammatoire très importante de l'anémie chez les patients cancéreux, et est en lien avec un plus mauvais pronostic (3), (136).

Si l'on s'intéresse à la topographie du cancer, dans la population « Anémie » 7,8% des cancers du sein étaient anémiés à l'inclusion alors qu'ils étaient 74,5% à trois mois. Cette constatation suggère un mécanisme probablement chimio-induit de l'anémie puisque 81,7% des patients anémiés au troisième mois ont été traités par chimiothérapie. La littérature retrouve des chiffres très variables d'incidence d'anémie dans le cancer du sein dépendant du stade d'évolution de la maladie et des molécules de chimiothérapie employées (6,1 à 86,2% en adjuvant, 6 à 97% en métastatique) (137), (138), (81). Dans l'étude ECAS, 30,4% des patients avec un cancer du sein sont anémiés (1), et dans l'étude de Ludwig *et al.* de 2013 et l'étude F-ACT environ 30% des cancers du sein ont une anémie (121), (77). Ces derniers chiffres sont donc nettement inférieurs à ceux constatés dans notre étude, mais le traitement par chimiothérapie était beaucoup plus fréquent dans notre travail que dans ces études.

Concernant les cancers du poumon, ORL et de primitif inconnu et les cancers digestifs hauts, respectivement 34,1% et 35,3% 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 (respectivement 77,1% et 71,9%) au troisième mois. Cela suggère encore une part chimio-induite à l'anémie, d'autant plus que cette anémie se corrigeait partiellement à six mois, où 45,2% des cancers du poumon, ORL et de primitif inconnu et 37,0% des cancers digestifs hauts étaient anémiés, une fois les cycles de chimiothérapie terminés. En effet, ces types de cancers reçoivent très souvent des sels de platine, que nous savons être hauts pourvoyeurs d'anémie chimio-induite (81). Cette donnée était d'ailleurs retrouvée dans notre étude en analyse univariée. Cependant nos chiffres sont supérieurs à ceux de la littérature car l'anémie est notée dans environ 40% des cancers bronchiques et dans environ 20% du groupe Autres comprenant les cancers ORL dans l'étude de Ludwig *et al.* de 2013 (121), et dans 37,6% des cancers bronchiques et 24,9% des cancers ORL dans l'étude ECAS (1).

Concernant les cancers digestifs bas, 41,7% 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 (30,6%) et sixième mois (25,0%). Ceci reste conforme à la littérature où ils sont 38,9% dans l'étude ECAS (1), 38,0% dans l'étude F-ACT (77) et environ 35% dans l'étude de Ludwig *et al.* de 2013 (121). C'est aussi pourquoi, dans notre étude, ils

représentaient 44,0% des cancers du groupe « Anémiés à J1 puis non anémiés à M3 ou M6 ». Ils présentaient plus fréquemment un syndrome inflammatoire et une carence martiale à l'inclusion. Nous pouvons penser que l'anémie était due en partie à l'inflammation engendrée par la néoplasie et en partie à une hémorragie digestive basse, les deux ayant été corrigées par un traitement chirurgical (72% des cancers digestifs bas ont bénéficié d'une chirurgie préalable à la prise en charge en oncologie médicale).

Enfin, 70,4% des patients de notre étude étaient anémiés au troisième ou au sixième mois. Ces chiffres sont confirmés dans l'étude ECAS où 67,0% des patients présentaient une anémie lors du suivi (1). Nous avons pu identifier dans notre étude des facteurs de risque d'anémie à trois ou six mois en analyse univariée. Ces facteurs de risque sont la chimiothérapie par platine, l'anémie à l'inclusion et la topographie du cancer. En analyse multivariée, on ne retrouve plus la chimiothérapie par platine, celle-ci étant très en rapport avec la topographie du cancer. On retrouve donc l'anémie à l'inclusion et la topographie du cancer pour le cancer du sein. Aussi dans la littérature, un taux bas d'hémoglobine à l'inclusion est fréquemment associé à la présence d'une anémie ultérieure (139), (140). La carence martiale à l'inclusion, malgré sa fréquence et étant une des principales étiologies de l'anémie, n'est pas retrouvée comme facteur de risque d'anémie dans notre étude même si elle est en limite de significativité dans l'analyse multivariée ( $p=0,08$ ).

Nous pouvons donc observer, grâce aux résultats de notre étude, que la présence d'une anémie est en rapport 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.

## **II. PREVALENCE, CARACTERISTIQUES ET EVOLUTION DE LA CARENCE MARTIALE**

### **IIA . CARENCE MARTIALE ET CARENCE MARTIALE AVEC ANEMIE**

La carence martiale (CST <20%) à l'inclusion était très fréquente dans notre population puisqu'elle était retrouvée chez 69,2% des patients. Concernant la topographie du cancer, il est intéressant de remarquer que la répartition était assez homogène dans le groupe « Carence martiale sans Anémie » (entre 19,1 et 25,9% de chaque groupe topographique) et que donc toutes les localisations tumorales sont à risque de carence martiale à l'inclusion.

La littérature reste très pauvre quant à la description de la carence martiale en oncologie. Une revue de la littérature réalisée en 2012 par Aapro *et al.* (119) relate la prévalence de la carence martiale dans quelques populations : 60% des cancers coliques dans l'étude de Beale *et al.* en

2005 (122) et 35,3% des cancers de prostate dans l'étude de Kuvibidila *et al.* en 2004 (123). Cependant, dans ces études, la définition de la carence martiale n'est pas consensuelle avec dans l'étude de Beale *et al.* un CST <15% (122), et dans l'étude de Kuvibidila *et al.* un CST <14% et/ou une ferritine <15µg/L (123). La CMF est donc trop souvent ignorée dans ces études, alors qu'elle représente la cause principale de carence martiale en oncologie. Une étude récente de 2013 réalisée par Ludwig *et al.* rapporte, chez les patients suivis pour une tumeur solide, la présence d'une carence martiale définie par un CST <20% dans 45,9% des cas (121).

Dans notre étude, nous avons distingué la CMA de la CMF en choisissant une valeur discriminante de la ferritine à 100 µg/L. Ce choix était basé sur plusieurs revues de la littérature récente, et plus particulièrement celle d'Aapro *et al.* en 2012 (119) et celle de Steinmetz *et al.* en 2012 (118), ainsi que sur les normes de notre laboratoire (valeurs normales de la ferritine entre 10 et 100 µg/L chez les femmes, entre 30 et 300 µg/L chez les hommes). Parmi les 69,2% de patients carencés en fer, 23,0% avaient une CMA et 77,0% une CMF. Ceci reflète l'importance des mécanismes inflammatoires dans le développement de la carence martiale en oncologie entraînant une séquestration du fer dans le système réticulo-endothélial et l'empêchant ainsi d'être disponible pour l'érythropoïèse. Dans les précédentes études étudiant la prévalence de la carence martiale, la distinction entre CMA et CMF n'était pas réalisée.

Il faut noter que 66,7% de nos patients avaient un syndrome inflammatoire à l'inclusion. La définition du syndrome inflammatoire par une CRP >3 mg/L et/ou un fibrinogène >4 g/L a été basée sur plusieurs articles de la littérature qui retrouvent un plus mauvais pronostic et une mortalité plus élevée par cancer lorsque ces valeurs seuils sont dépassées (136), (141), (142). Dans notre étude, le syndrome inflammatoire était plus souvent retrouvé dans le groupe « Anémie » que dans le groupe « Carence martiale sans anémie » (87% vs 74,4%), mais il était surtout beaucoup moins fréquent dans le groupe « Pas d'anémie, pas de carence martiale » (45,5%), de façon significative (p=0,00006).

Dans notre étude, parmi les 29,4% de patients anémiés à l'inclusion, 84,7% avaient une carence martiale associée. Ce chiffre important doit nous inciter à rechercher systématiquement la présence d'une carence martiale associée chez nos patients. Cette carence martiale était fonctionnelle chez 74,0% des patients anémiés (CST <20% et ferritine ≥100 µg/L). Une étude de Beguin *et al.* réalisée en 2009 retrouve, chez des patients pris en charge pour une anémie chimio-induite (définie par une Hb <11 g/dL), 42,9% de carence martiale associée (CST <20% et/ou ferritine <100 µg/L) (124). Les normes utilisées pour définir la carence martiale étant différentes de celles de notre étude où seule la valeur du CST pose le diagnostic, le nombre de patients carencés en fer est donc nettement sous-estimé et la carence martiale fonctionnelle totalement ignorée dans cette étude.

36,0% des patients carencés en fer à l'inclusion présentaient une anémie associée (soit 24,9% de notre population totale à l'inclusion). Dans l'étude de Ludwig *et al.* de 2013, 50,4% des patients carencés ont aussi une anémie, mais rappelons que plus d'un tiers des patients de cette étude ont reçu un traitement anti-cancéreux dans le mois précédent (121). Dans l'étude

de Beale *et al.* réalisée chez des patients porteurs d'un cancer colorectal, 69,0% des patients carencés en fer sont aussi anémiés (122). Là encore, ce chiffre est beaucoup plus important que dans notre étude mais la population étudiée n'est pas la même puisque cette étude s'intéresse uniquement à des cancers colorectaux récemment diagnostiqués et donc souvent symptomatiques (hémorragie digestive basse) expliquant la fréquence de l'anémie.

Concernant l'évolution de la carence martiale, nous avons remarqué dans nos résultats qu'elle était de moins en moins fréquente en cours de traitement (69,2% à l'inclusion, 44,2% à trois mois et 40,5% à six mois) avec un mécanisme fonctionnel prépondérant. Son évolution est donc totalement opposée à celle de l'anémie qui progresse nettement au troisième mois. Une explication possible à ce phénomène est que le développement de l'anémie est en rapport avec l'institution des traitements anticancéreux (chimiothérapie) alors que la carence martiale absolue disparaît (étant le plus souvent en rapport avec une tumeur symptomatique et une chirurgie avant l'inclusion) et que la carence martiale fonctionnelle régresse par correction partielle du syndrome inflammatoire, les patients bénéficiant d'un traitement de leur cancer.

Si l'on s'intéresse au suivi des populations carencées sur les six mois, le cancer du sein est le cancer le plus représenté dans cette population au troisième mois (38,9% contre 18,7% à l'inclusion). Il est intéressant de noter que malgré la diminution de la prévalence de la carence martiale au troisième mois par rapport à l'inclusion (44,2% contre 69,2%), une proportion identique de cancer du sein reste carencée (51,0% à l'inclusion et 54,9% à trois mois) alors que toutes les autres topographies de cancers sont 2 à 4 fois moins carencées qu'à l'inclusion. Ceci est particulièrement vrai pour les cancers digestifs bas (86,1% de patients carencés à l'inclusion contre 22,9% à trois mois). Paradoxalement au sixième mois, les cancers digestifs bas sont les cancers les plus fréquemment carencés. Néanmoins, cette information est à analyser avec précaution du fait d'un grand nombre de données manquantes (39,8% de CST manquants à six mois). L'étude récente de 2013 de Ludwig *et al.* qui rapporte, chez les patients suivis pour une tumeur solide, la présence d'une carence martiale dans 45,9% des cas, la retrouve chez 51,9% des cancers colorectaux, 50,7% des cancers du poumon et 39,6% des cancers du sein (121). Dans notre population, la diminution de la fréquence de la carence martiale dans la plupart des topographies de cancer hormis le cancer du sein, peut s'expliquer par la correction partielle du syndrome inflammatoire (pourvoyeur de la CMF) grâce au traitement anticancéreux institué et la disparition d'une CMA engendrée par une chirurgie hémorragique ou une tumeur symptomatique avant l'inclusion. Concernant le cancer du sein, la plupart de nos patients étaient en situation adjuvante (68,7%) et la présence d'une carence martiale est difficilement rattachable à un mécanisme inflammatoire ou une chirurgie hémorragique. Cependant dans cette population de cancers du sein, 34,0% des patients sont des femmes de moins de 50 ans, donc à risque de carence martiale (menstruations). Cette constatation que nous ne pensions pas mettre en évidence peut nous inciter à l'avenir à réaliser de façon systématique un bilan martial chez ces patientes avant l'instauration d'un traitement anticancéreux et même en l'absence d'anémie.

Nous avons également étudié le devenir sur six mois des patients du groupe « Anémie et carence martiale » qui représentait 24,9% des patients à l'inclusion. On notait respectivement une anémie à trois mois dans 54,0% des cas (dont 37,0% par carence martiale), et à six mois

dans 34,0% des cas (dont 52,9% par carence martiale). 28,0% des patients restaient carencés en fer (avec ou sans anémie) à trois mois et 26,0% à six mois.

Enfin, lors de l'étude des facteurs de risque d'anémie à trois ou six mois, la carence martiale à l'inclusion n'est pas retrouvée, mais est en limite de significativité ( $p=0,08$ ) dans l'analyse multivariée. Encore une fois, l'effectif réduit de notre population est peut être en cause dans ce résultat. De même, ce n'est pas un facteur totalement indépendant car elle est en rapport avec le statut anémique et la topographie du cancer.

## **IIB. CARENCE MARTIALE SANS ANEMIE**

Dans notre population à l'inclusion, 44,3% des patients présentaient une carence martiale sans anémie. Malheureusement, très peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la carence martiale sans anémie en oncologie. Dans l'étude de Ludwig *et al.* de 2013 (121), 50,4% des patients carencés (représentant eux-mêmes 45,9% de la population totale) ayant une anémie associée, nous pouvons donc en déduire que 49,6% des patients carencés n'ont pas d'anémie, ce qui revient à 22,8% de la population totale de l'étude. Ceci est donc nettement inférieur aux chiffres de notre étude.

Dans notre travail, nous ne mettons pas en évidence de relation entre carence martiale sans anémie à l'inclusion et le score OMS ou l'étendue de la maladie. Ceci peut être dû à un effectif trop réduit de notre population. L'étude de Ludwig *et al.* de 2013 retrouve une prévalence de la carence martiale chez 61,1% des patients avec un ECOG entre 2 et 4 contre 43,9% des patients avec un ECOG entre 0 et 1 ( $p=0,005$ ) et chez 53,6% des stades IV contre 35,4% des stades I-II ( $p<0,001$ ) (121). Cependant, ces données ne peuvent être comparées à notre travail puisque l'étude de Ludwig *et al.* (121) ne distingue pas la carence martiale du statut anémique ou non.

Si nous étudions l'évolution sur six mois du groupe « Carence martiale sans anémie » qui représentait 44,3% de nos patients à l'inclusion, 56,2% de ces patients étaient anémiés à trois mois avec une anémie par carence martiale dans deux tiers des cas, et 23,6% étaient anémiés à six mois avec une anémie par carence martiale dans 76% des cas. La carence martiale sans anémie est donc pourvoyeuse d'anémie par carence martiale lors de l'évolution de la maladie cancéreuse, même si nous n'avons pas retrouvé la carence martiale à l'inclusion comme facteur de risque d'anémie dans notre travail. Enfin, 44,9% des patients restaient carencés en fer (avec ou sans anémie) à trois mois et 24,7% à six mois. Ces données sont aussi à analyser avec réserve du fait du nombre important de données manquantes (13,5% à trois mois et 40,4% à six mois). Néanmoins, ces chiffres de fréquence de carence martiale, associée ou non à l'anémie, sont aussi importants, voire plus, que ceux du groupe « Anémie et carence martiale » (respectivement 28,0% et 26,0%), ce qui suggère qu'une carence martiale sans anémie à l'inclusion doit mériter l'attention du médecin et faire poser la question d'un traitement spécifique.

### **III. ABSENCE D'ANEMIE ET DE CARENCE MARTIALE**

Concernant notre population à l'inclusion, il est intéressant de noter que plus d'un quart des patients ne présentaient ni anémie ni carence martiale (26,4%) à l'inclusion.

Concernant la topographie du cancer, on constate que le cancer du sein est le plus représenté dans ce groupe avec 45,3%. Ceci est à mettre en lien avec l'étendue de la maladie puisque dans ce groupe, 45,3% des patients étaient en situation adjuvante. Les cancers du sein sont en effet des pathologies qui ne donnent pas de symptômes pouvant être à l'origine d'une anémie, et sont moins fréquemment associés à un syndrome inflammatoire car diagnostiqués le plus souvent à un stade localisé. C'était le cas dans notre étude où 68,7% des cancers du sein étaient en situation adjuvante.

Si nous étudions l'évolution sur six mois du groupe « Pas d'anémie et pas de carence martiale », seuls 20,8% et 30,2% des patients à trois et six mois n'ont pas développé d'anémie ni de carence martiale. 47,2% des patients étaient devenus anémiés à trois mois et 15,1% à six mois. Ceci suggère encore une fois, un mécanisme chimio-induit de l'anémie qui ne dépend pas du statut anémique ou carenciel initial, et qui va donc se corriger lorsque le traitement sera arrêté. 30,2% et 20,8% des patients à trois et six mois étaient carencés en fer. Il y a donc un réel intérêt chez ces patients à surveiller l'évolution du taux d'hémoglobine et du statut martial en cours de traitement.

### **IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'ANEMIE ET DE LA CARENCE MARTIALE A L'INCLUSION**

L'objectif de cette étude était également de s'intéresser à la prise en charge thérapeutique de l'anémie et de la carence martiale à l'inclusion.

#### **IVA. ANEMIE**

La littérature retrouve le plus souvent un défaut de prise en charge de l'anémie. Ainsi, dans l'étude ECAS de 2004, 61,1% des patients anémiés n'ont pas reçu de traitement de l'anémie (1), chiffre qui paraît très important. Cependant, cette information reste à nuancer puisque 47,2% des patients avaient une Hb entre 10 et 12 g/dL. Il y a donc 13,9% des patients avec une Hb <10g/dL qui n'ont pas reçu de traitement de l'anémie. 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 (77).

Dans notre étude, l'anémie à l'inclusion a été prise en charge chez 66,1% des patients. Chez les patients avec une anémie de grade 2 à 4 (Hb <10g/dL), la prise en charge était renforcée puisque 85,7% des patients ont été traités. Nous pouvons donc remarquer que l'anémie était insuffisamment prise en charge alors que les prescripteurs étaient sensibilisés à ce sujet grâce au travail en cours. Nous constatons tout de même une franche amélioration par rapport à l'étude ECAS.

Concernant le détail des traitements de l'anémie, dans l'étude ECAS où 61,1% des patients anémiés n'ont pas été traités, 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 (1). Dans l'étude F-ACT où 16% des patients anémiés n'ont pas été traités, 70% des patients anémiés ont reçu un traitement par ASE et l'on notait dans 32% des cas une association par fer oral ou IV. 18% ont été transfusés et 7% ont reçu du fer seul (77). Ces deux études ne précisent pas le statut martial des patients et nous ne connaissons donc pas les conditions dans lesquelles les prescriptions de fer ont été réalisées. L'étude AnemOnHe de Spielman *et al.* en 2011, étudiant le diagnostic et la gestion de l'anémie et de la carence martiale, confirme le fort taux de recours aux ASE dans le traitement de l'anémie chimio-induite (89% dans les tumeurs solides), avec une prescription de fer chez 42% des patients dont seulement 25% de fer IV. Chez 81% des patients de cette étude, aucun paramètre biologique du statut martial n'était évalué (143). Des données similaires sont retrouvées dans une étude d'Aapro *et al.* de 2011 sur la prise en charge de l'anémie chimio-induite, où 73% des patients reçoivent un ASE et 22% un traitement par fer, le fer injectable représentant seulement 19% des prescriptions totales de fer (144). L'ASE constitue donc toujours le traitement de référence de l'anémie chimio-induite dans les études récentes sur la prise en charge de l'anémie en oncologie médicale, le fer restant un traitement mineur, et ce malgré les recommandations actuelles sur la prise en charge de l'anémie chimio-induite.

A contrario, dans notre étude, 59,3% des patients ont reçu une prescription de fer (en association ou non avec des ASE) et 11,9% des patients ont reçu des ASE (en association ou non avec du fer). Nos données sont donc bien différentes de celles des études précédemment citées. Il faut cependant rappeler que les grandes méta-analyses portant sur l'évaluation des bénéfices et risques des ASE de Bohlius *et al.* (117), Bennett *et al.* (109) et Tonelli *et al.* (103) et retrouvant une augmentation du risque thrombo-embolique veineux entre 1,48 et 1,69 et une augmentation du risque de mortalité estimé entre 1,10 et 1,17, datent respectivement de 2009, 2008 et 2009 et n'étaient donc pas encore disponibles lorsque ces études ont été réalisées. Depuis ces méta-analyses, les sociétés savantes ont revu à la baisse les seuils d'hémoglobine autorisant la prescription d'ASE.

Parmi les patients relevant d'une prescription d'ASE (14 patients avec une Hb <10g/dL), 42,8% des patients ont reçu un ASE dont la moitié en association avec du fer. Il y a eu une prescription d'ASE pour un taux d'Hb  $\geq$ 10g/dL, ce qui ne correspond pas aux recommandations récentes des sociétés savantes.

Parmi les patients relevant d'une transfusion, 100% ont été transfusés (1 patient au total avec une Hb <8g/dL). Il n'y a pas eu de transfusion pour une Hb ≥8g/dL, ce qui reste conforme aux recommandations de l'AFSSAPS (96) et du NCCN (97).

#### **IVB. ANEMIE ET CARENCE MARTIALE**

Parmi les patients anémiés et pouvant relever d'une supplémentation martiale (44 patients avec une Hb <12 g/dL, CST <20% et ferritine ≤800 µg/L dont 31 CMF et 13 CMA), 72,7% des patients ont été traités par fer injectable.

Nous pouvons donc observer par ces chiffres que la prise en charge de l'anémie dans notre étude n'est pas encore optimale, mais que les prescriptions actuelles laissent une place plus importante à la supplémentation martiale en particulier par voie injectable. Ceci est en accord avec les études plus récentes d'Hedenus *et al.* en 2007 (125), d'Henry *et al.* en 2007 (128), de Bastit *et al.* en 2008 (129), de Pedrazzoli *et al.* en 2008 (131) et d'Auerbach *et al.* en 2010 (130) qui démontrent que la supplémentation martiale augmente le taux et la rapidité de réponse aux ASE, en diminuant les taux de transfusions. Une étude de 2012 de Steinmetz *et al.* (118) a montré que la supplémentation en fer sans adjonction d'ASE obtenait les mêmes résultats qu'un traitement par fer associé aux ASE en termes de gain d'hémoglobine et de taux de transfusion. D'autres études sur ce sujet sont nécessaires pour valider ces résultats avant d'envisager une modification des pratiques.

Sur le plan économique, une étude réalisée en 2012 par Luporsi *et al.* a démontré l'intérêt de l'utilisation du fer injectable en terme de réduction de dépenses de santé, en respectant les recommandations de prescription des sociétés savantes, principalement dans l'anémie chimio-induite des cancers du sein (94).

#### **IVC. CARENCE MARTIALE SANS ANEMIE**

Concernant les patients pouvant relever d'une supplémentation martiale, mais sans anémie (84 patients), 45,2% des patients ont reçu un traitement par fer sous forme injectable pour tous les patients sauf un.

Cette prise en charge n'est pas conforme aux recommandations des sociétés savantes qui encadrent la supplémentation martiale dans un contexte d'anémie chimio-induite, et non pas dans le cas de la carence martiale seule. Il n'existe pas de données dans la littérature sur la prise en charge thérapeutique de la carence martiale sans anémie, en cancérologie malgré la fréquence de celle-ci et ses conséquences possibles (fatigue, développement d'une anémie).

## V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'ANEMIE ET DE LA CARENCE MARTIALE EN COURS DE TRAITEMENT

Dans notre étude, les transfusions de culots globulaires sont un traitement de l'anémie peu souvent utilisé du fait d'un faible nombre de patients présentant une anémie de grade 3 ou plus. En effet, seuls 6,5% des patients ont été transfusés lors des trois premiers mois de traitement et 7,9% lors des trois derniers mois. L'étude de Poirier *et al.* (95) rapporte qu'environ un tiers des patients aura recours à une transfusion lors de l'évolution de la maladie tumorale et que la proportion de patient nécessitant une transfusion est dépendante de l'âge du patient, de la localisation du cancer, de la chimiothérapie et du nombre de cycles administrés. Les cancers du poumon, ORL et de primitif inconnu, ainsi que les cancers Autres ont été le plus souvent transfusés dans notre étude. Nous n'avons pas retrouvé l'indication des transfusions réalisées chez les 2 patients avec une Hb  $\geq 8$  g/dL. Néanmoins, le seuil transfusionnel peut être revu à la hausse en cas de mauvaise tolérance de l'anémie ou selon les antécédents du patient.

Concernant les prescriptions d'ASE, 14,4% des patients en ont reçu entre l'inclusion et le troisième mois et 8,4% entre le troisième et le sixième mois. Ces chiffres relativement faibles s'expliquent par le fait qu'il existe peu d'anémie de grade 2 ou plus dans notre étude, et donc peu d'indications de prescription d'ASE. Néanmoins, nous avons pu noter dans notre travail que quelques prescriptions d'ASE n'ont pas respecté les recommandations des sociétés savantes (13,8% des prescriptions entre l'inclusion et le troisième mois, et 6,3% entre le troisième et le sixième mois). Devant le débat persistant sur la balance bénéfico-risque liée aux ASE, un programme de surveillance des risques d'utilisation des ASE est proposé aux prescripteurs aux Etats-Unis (programme APPRISE). L'association d'une prescription de fer était fréquemment retrouvée entre l'inclusion et le troisième mois (62,1%) et respectait les conditions d'une supplémentation martiale (CST  $< 20\%$  et ferritine  $\leq 800$   $\mu\text{g/L}$ ) alors qu'elle l'était beaucoup moins entre le troisième et le sixième mois (31,3%). Cette information paraît surprenante car malgré une prévalence plus élevée de l'anémie et moins élevée de la carence martiale au troisième mois par rapport à l'inclusion, le taux d'anémie par carence martiale reste assez stable dans notre étude (Figure 16).

41,3% des patients ont reçu un traitement par fer entre l'inclusion et le troisième mois et 17,3% entre le troisième et le sixième mois. Là encore, cette information nous interroge même si la prévalence de la carence martiale a diminué entre l'inclusion (69,2%) et le troisième mois (44,2%). Nous avons étudié l'impact sur le taux d'hémoglobine du traitement par fer même si notre étude n'a pas été conçue pour cela. Celui-ci semblait être plus efficace avec un gain en hémoglobine lorsqu'il était prescrit en cas de CMA entre l'inclusion et le troisième mois. En cas de CMF, il permettait une baisse moins importante du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et le troisième mois. Dans l'étude de Steinmetz *et al.* de 2012 rapportant l'expérience de l'utilisation du carboxymaltose ferrique dans l'anémie chimio-induite, les patients avec une ferritine  $< 100$   $\mu\text{g/L}$  augmentaient plus rapidement leur taux d'hémoglobine, même si les patients avec une CMF en bénéficiaient aussi (135).

Enfin, il faut remarquer qu'il n'existe actuellement aucune recommandation dans la littérature sur le suivi du statut martial après supplémentation en fer injectable.

Ainsi la carence martiale fonctionnelle ou absolue en oncologie médicale est peu ou mal décrite dans la littérature. Comme nous l'avons vu, les rares études publiées utilisent des définitions très variables. Les conséquences de cette carence sur l'évolution de l'anémie en cours de chimiothérapie ne sont pas connues. Aucune étude ne répond à la question du traitement des différentes carences martiales en l'absence d'anémie et de leur intérêt sur la prévention de l'anémie ou leurs conséquences au long cours.

C'est pourquoi nous pensons qu'une étude prospective randomisée menée chez les patients d'oncologie médicale présentant une carence martiale absolue ou fonctionnelle sans anémie ou avec une anémie de grade 1 (Hb entre 10 et 11,9 g/dL) serait intéressante pour évaluer l'intérêt ou non de traiter les patients précocement. En effet, nous pouvons supposer qu'une prise en charge de la carence martiale en amont pourrait réduire le risque de développer une anémie et les conséquences qui en résultent, tant sur le plan clinique que sur le plan thérapeutique, ainsi qu'en termes de coût. Cependant, comme notre étude le montre, les mécanismes de l'anémie sont très variables en fonction des moments de la prise en charge oncologique et l'intérêt des divers traitements de l'anémie est probablement différent selon ces mécanismes. Un bilan biologique complet ainsi que le développement de nouveaux marqueurs biologiques sont nécessaires pour une meilleure compréhension des mécanismes de l'anémie et de la carence martiale, et la mise en place du traitement optimal.

# CONCLUSION

L'anémie et la carence martiale ont une grande prévalence chez les patients pris en charge en oncologie médicale et méritent l'attention du médecin en raison du retentissement sur leur qualité de vie et l'éventuel impact sur leur survie. Elles vont également être à l'origine de prescriptions thérapeutiques non dénuées d'effets secondaires et dont les coûts ne sont pas négligeables.

Dans notre étude, la carence martiale était très fréquente à l'inclusion (69,2%) avec dans 77,0% des cas un mécanisme fonctionnel sous-tendu par le syndrome inflammatoire dû à la néoplasie, alors que l'anémie était retrouvée chez 29,4% des patients à l'inclusion. La carence martiale fonctionnelle est pourvoyeuse de l'anémie inflammatoire des maladies chroniques. Ces chiffres doivent nous inciter à évaluer de façon plus systématique le statut martial chez nos patients, même en l'absence d'anémie.

Lors de l'instauration d'un traitement anticancéreux, le taux d'hémoglobine doit être régulièrement surveillé puisqu'une anémie était observée dans notre étude chez 70,4% des patients lors du suivi sur six mois.

La carence martiale voit sa fréquence diminuer de façon modérée en cours de traitement (44,2% à trois mois et 40,5% à six mois) avec un mécanisme fonctionnel toujours prépondérant.

Malgré les recommandations régulièrement actualisées sur la prise en charge de l'anémie chimio-induite, les patients restent insuffisamment traités (66,1% de patients traités selon les recommandations à l'inclusion).

Les études récentes sur la prise en charge de l'anémie chimio-induite s'intéressent de plus en plus à la place du fer injectable, en association ou non aux ASE. Cependant, il n'existe pas de données dans la littérature sur la prise en charge de la carence martiale sans anémie en oncologie, alors que cette dernière est fréquemment rencontrée.

C'est pourquoi, il serait pertinent de réaliser une étude prospective randomisée sur la prévalence de la carence martiale en oncologie médicale et d'observer si une prise en charge thérapeutique bien menée permettrait de diminuer l'incidence de l'anémie en cours de traitement.

# BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Cella D. Quality of life and clinical decisions in chemotherapy-induced anemia. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2006 Jul;20(8 Suppl 6):25–8.
3. 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.
4. Nissenson 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.
5. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):1011–23.
6. Ruivard M. La carence en fer sans anémie. *La Revue de Médecine Interne*. 2012 Jun;33, Supplement 1:S19–S20.
7. 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.
8. Eshghi S, Vogelesang 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.
9. 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.
10. Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003 Jan;228(1):1–14.
11. 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.
12. 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.
13. Zhang J, Lodish HF. Endogenous K-ras signaling in erythroid differentiation. *Cell Cycle*. 2007 Aug 15;6(16):1970–3.
14. Omar S, Feki M, Kaabachi N. Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements. *Ann Biol Clin* 2006;64(6):523-34.

15. Anderson GJ, Frazer DM. Recent advances in intestinal iron transport. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005 Oct;7(5):365–72.
16. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab.* 2005 Mar;1(3):191–200.
17. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet.* 1999 Feb;21(2):195–9.
18. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.* 2005 Sep 9;122(5):789–801.
19. Viatte L, Vaulont S. L'hepcidine :un nouveau regard sur le métabolisme du fer. *Hépatogastro.* 2005 May 1;12(3):199–209.
20. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell.* 2010 Jul 9;142(1):24–38.
21. Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, Simon MC, Vaulont S, Peyssonnaud C. HIF-2alpha, but not HIF-1alpha, promotes iron absorption in mice. *J Clin Invest.* 2009 May;119(5):1159–66.
22. Muckenthaler MU, Galy B, Hentze MW. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annu Rev Nutr.* 2008;28:197–213.
23. Galy B, Ferring-Appel D, Kaden S, Gröne H-J, Hentze MW. Iron regulatory proteins are essential for intestinal function and control key iron absorption molecules in the duodenum. *Cell Metab.* 2008 Jan;7(1):79–85.
24. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem.* 2001 Mar 16;276(11):7811–9.
25. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 Jul 17;98(15):8780–5.
26. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004 Dec 17;306(5704):2090–3.
27. Chaston T, Chung B, Mascarenhas M, Marks J, Patel B, Srani SK, et al. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells. *Gut.* 2008 Mar;57(3):374–82.
28. Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, Bekri S, Bado A, Beaumont C. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology.* 2011 Apr;140(4):1261–1271.

29. Viatte L, Nicolas G, Lou D-Q, Bennoun M, Lesbordes-Brion J-C, Canonne-Hergaux F, et al. Chronic hepcidin induction causes hyposideremia and alters the pattern of cellular iron accumulation in hemochromatotic mice. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):2952–8.
30. Beaumont C, Canonne-Hergaux F. [Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin]. *Transfus Clin Biol*. 2005 Jun;12(2):123–30.
31. Coppin H, Roth M-P. Hémochromatoses héréditaires : les molécules en jeu et leur implication dans la régulation de l'homéostasie du fer. *Hépatogastro*. 2005 Jul 1;12(4):281–8.
32. Delaby C, Pilard N, Puy H, Canonne-Hergaux F. Sequential regulation of ferroportin expression after erythrophagocytosis in murine macrophages: early mRNA induction by haem, followed by iron-dependent protein expression. *Biochem J*. 2008 Apr 1;411(1):123–31.
33. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell*. 2007 Jul;18(7):2569–78.
34. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011 Apr 28;117(17):4425–33.
35. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet*. 2006 May;38(5):531–9.
36. Andriopoulos B Jr, Corradini E, Xia Y, Faasse SA, Chen S, Grgurevic L, et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat Genet*. 2009 Apr;41(4):482–7.
37. Meynard D, Kautz L, Darnaud V, Canonne-Hergaux F, Coppin H, Roth M-P. Lack of the bone morphogenetic protein BMP6 induces massive iron overload. *Nat Genet*. 2009 Apr;41(4):478–81.
38. Goswami T, Andrews NC. Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *J Biol Chem*. 2006 Sep 29;281(39):28494–8.
39. Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab*. 2008 Dec;8(6):502–11.
40. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. *La Revue de Médecine Interne*. 2013 Jan;34(1):17–25.
41. Forejtniková H, Vieillevoys M, Zermati Y, Lambert M, Pellegrino RM, Guihard S, et al. Transferrin receptor 2 is a component of the erythropoietin receptor complex and is required for efficient erythropoiesis. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5357–67.

42. Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A, Fleming MD. The Steap proteins are metalloreductases. *Blood*. 2006 Aug 15;108(4):1388–94.
43. Shaw GC, Cope JJ, Li L, Corson K, Hersey C, Ackermann GE, et al. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation. *Nature*. 2006 Mar 2;440(7080):96–100.
44. Puy H, Gouya L, Deybach J-C. Porphyrias. *Lancet*. 2010 Mar 13;375(9718):924–37.
45. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV. Ferritin for the Clinician. *Blood Rev*. 2009 May;23(3):95–104.
46. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med*. 1974 May 30;290(22):1213–6.
47. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul;1790(7):682–93.
48. Heming N, Montravers P, Lasocki S. Iron deficiency in critically ill patients: highlighting the role of hepcidin. *Crit Care*. 2011;15(2):210.
49. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol*. 2008 Apr;83(4):307–10.
50. Chuang C-L, Liu R-S, Wei Y-H, Huang T-P, Tarng D-C. Early prediction of response to intravenous iron supplementation by reticulocyte haemoglobin content and high-fluorescence reticulocyte count in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Feb;18(2):370–7.
51. Shih YJ, Baynes RD, Hudson BG, Cook JD. Characterization and quantitation of the circulating forms of serum transferrin receptor using domain-specific antibodies. *Blood*. 1993 Jan 1;81(1):234–8.
52. Choi JW, Pai SH. Associations between serum transferrin receptor concentrations and erythropoietic activities according to body iron status. *Ann Clin Lab Sci*. 2003;33(3):279–84.
53. Doyen C, Revenant M. Le récepteur de la transferrine : intérêt dans l'exploration du statut martial. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2001 Mar;16(2):71–7.
54. Désidéri-Vaillant C, Galinat H, Sapin-Lory J, Valero E, Perennec V, Lefevre F. Apport du dosage du récepteur soluble de la transferrine. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2011 Feb;18(1):36–9.
55. HAS, choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion d'une carence en fer. Rapport d'évaluation. Mars 2011. Service d'évaluation des actes professionnels.
56. Verdon F, Burnand B, Stubi C-LF, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2003 May 24;326(7399):1124.

57. Krayenbuehl P-A, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*. 2011 Sep 22;118(12):3222–7.
58. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet*. 1996 Oct 12;348(9033):992–6.
59. Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, Viola T, Hughes G, Haas JD. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr*. 2003 Feb;77(2):441–8.
60. Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, Haas JD. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J Appl Physiol*. 2000 Mar;88(3):1103–11.
61. St Pierre SA, Vercellotti GM, Donovan JC, Hordinsky MK. Iron deficiency and diffuse nonscarring scalp alopecia in women: more pieces to the puzzle. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec;63(6):1070–6.
62. Berger K, von Eckardstein A, Trenkwalder C, Rothdach A, Junker R, Weiland SK. Iron metabolism and the risk of restless legs syndrome in an elderly general population--the MEMO-Study. *J Neurol*. 2002 Sep;249(9):1195–9.
63. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2007;22 Suppl 18:S440–448.
64. Arlet J-B, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Supplémentation en fer : indications, limites et modalités. *La Revue de Médecine Interne*. 2013 Jan;34(1):26–31.
65. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*. 2011 Apr;64(4):287–96.
66. Agarwal R. Nonhematological benefits of iron. *Am J Nephrol*. 2007;27(6):565–71.
67. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011 May;4(3):177–84.
68. Ganzoni AM. [Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1970 Feb 14;100(7):301–3.
69. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chohey I, Felder M, Gudehus M, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;11(3):269–77.
70. Fishbane S. Review of issues relating to iron and infection. *Am J Kidney Dis*. 1999 Oct;34(4 Suppl 2):S47–52.
71. Maynor L, Brophy DF. Risk of infection with intravenous iron therapy. *Ann Pharmacother*. 2007 Sep;41(9):1476–80.

72. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008 May;103(5):1182–92.
73. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007 Aug;110(2 Pt 1):267–78.
74. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Oct;199(4):435.e1–7.
75. Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008 Apr;101(1):67–73.
76. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2436–48.
77. 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.
78. Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii167–172.
79. Cartron G. Anémie en cancérologie. John Libbey Eurotext, 2012:p. 16.
80. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002 May 15;99(10):3505–16.
81. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-Induced Anemia in Adults: Incidence and Treatment. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1999 Oct 6;91(19):1616–34.
82. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*. 1992 Apr 15;79(8):1987–94.
83. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux P-Y, Demetri GD, Sarokhan BJ, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002 Aug 15;95(4):888–95.
84. Glaspy J. Anemia and fatigue in cancer patients. *Cancer*. 2001 Sep 15;92(6 Suppl):1719–24.
85. 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.

86. Cella DF, Tulskey 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.
87. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997 Feb;13(2):63–74.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Klarenbach S, Manns B, Reiman T, Reaume MN, Lee H, Lloyd A, et al. Economic evaluation of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer. *Cancer*. 2010 Jul 1;116(13):3224–32.
92. Boone JD, Fauci JM, Walters CL, Whitworth JM, Bevis KS, Alvarez RD. The effect of the APPRISE mandate on use of erythropoiesis-stimulating agents and transfusion rates in patients with ovarian cancer receiving chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Feb;23(2):367–71.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. AFSSAPS : Transfusion de globules rouges en hématologie et oncologie - Recommandations de bonne pratique / Argumentaire. Août 2002.
97. Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. NCCN clinical practice guidelines in oncology - V1 2014. disponible sur le site [www.nccn.org](http://www.nccn.org) consulté le 01 août 2013.
98. Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: a common mechanism of action. *Exp Hematol*. 2008 Dec;36(12):1573–84.

99. 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.
100. Kamioner D, Aapro M, Cheze S, Deblock M, Deray G, Mayeur D. Recommandations pour l'utilisation de l'érythropoïétine (EPO) et du fer dans l'anémie chimio-induite - RPC Nice Saint-Paul De Vence 2011 - *Oncologie* 2011;13:833–8.
101. Référentiels inter-régionaux en soins oncologiques de support (référentiel AFSOS) - Anémie et Cancer - 2012.
102. 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.
103. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume MN, Lloyd A, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009 May 26;180(11):E62–71.
104. Shehata N, Walker I, Meyer R, Haynes AE, Imrie K. The use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with non-myeloid hematological malignancies: a systematic review. *Ann Hematol*. 2008 Dec;87(12):961–73.
105. 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.
106. Littlewood TJ, Cella D, Nortier JWR. Erythropoietin improves quality of life. *Lancet Oncol*. 2002 Aug;3(8):459–60.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Acs G, Zhang PJ, McGrath CM, Acs P, McBroom J, Mohyeldin A, et al. Hypoxia-inducible 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.

111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. Steinmetz HT. The role of intravenous iron in the treatment of anemia in cancer patients. *Ther Adv Hematol*. 2012 Jun;3(3):177–91.
119. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol*. 2012 Aug 1;23(8):1954–62.
120. Rodgers GM, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 May 1;10(5):628–53.
121. 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.

122. L Beale A, Penney MD, Allison MC. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2005;7(4):398–402.
123. Kuvibidila SR, Gauthier T, Rayford W. Serum ferritin levels and transferrin saturation in men with prostate cancer. *J Natl Med Assoc*. 2004 May;96(5):641–9.
124. Beguin Y. A Prospective Observational Study Exploring the Impact of Iron Status On Response to Darbepoetin Alfa in Patients with Chemotherapy Induced Anemia. *Blood*. 2009;114(22):792–3.
125. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P, Ahlberg L, Karlsson T, Lauri B, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia*. 2007 Apr;21(4):627–32.
126. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, Leibovici L, Vansteenkiste J, Gafter U, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia - systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol*. 2013 Jan;52(1):18–29.
127. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1301–7.
128. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, Tchekmedyian S, Laufman LR. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*. 2007 Feb;12(2):231–42.
129. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pintér T, Suto TS, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1611–8.
130. Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT, Averyanova S, Ciuleanu T-E, Shao J, et al. Darbepoetin alfa 300 or 500 µg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am J Hematol*. 2010 Sep;85(9):655–63.
131. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, Del Gaizo F, Ferrari D, Bianchessi C, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1619–25.
132. Steensma DP. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):97–105.
133. Kim YT, Kim SW, Yoon BS, Cho HJ, Nahm EJ, Kim SH, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2007 Apr;105(1):199–204.

134. Dangsuan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):522–5.
135. Steinmetz T, Tschechne B, Harlin O, Klement B, Franzem M, Wamhoff J, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol*. 2013 Feb;24(2):475–82.
136. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011 Aug;48(4):155–70.
137. Denison U, Baumann J, Peters-Engl C, Samonigg H, Krippel P, Lang A, et al. Incidence of anaemia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2003 Jun;79(3):347–53.
138. Durigova A, Lamy P-J, Thezenas S, Poudroux S, Montels F, Romieu G, et al. Anemia and iron biomarkers in patients with early breast cancer. Diagnostic value of hepcidin and soluble transferrin receptor quantification1). *Clin Chem Lab Med*. 2013 Jun 20;1–9.
139. Coiffier B, Guastalla J-P, Pujade-Lauraine E, Bastit P. Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. *European Journal of Cancer*. 2001 Sep;37(13):1617–23.
140. Barrett-Lee PJ, Ludwig H, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis PA, et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey. *Oncology*. 2006;70(1):34–48.
141. Ko Y-J, Kwon Y-M, Kim KH, Choi H-C, Chun SH, Yoon H-J, et al. High-sensitivity C-reactive protein levels and cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Nov;21(11):2076–86.
142. Zhao J, Zhao M, Jin B, Yu P, Hu X, Teng Y, et al. Tumor response and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer: the predictive value of chemotherapy-induced changes in fibrinogen. *BMC Cancer*. 2012;12:330.
143. Spielmann M, Luporsi E, Ray-Coquard I, de Botton S, Azria D, Lasocki S, et al. Diagnosis and management of anaemia and iron deficiency in patients with haematological malignancies or solid tumours in France in 2009-2010: the AnemOnHe study. *Eur J Cancer*. 2012 Jan;48(1):101–7.
144. Aapro MS, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Diagnosis, treatment, and use of intravenous iron for chemotherapy-induced anemia in Europe. *J Clin Oncol*;29: 2011 (suppl; abstr e19557).

# 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.**

<b><u>PHYSICAL 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"/> P1	I have a lack of energy.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> P2	I have nausea.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> P3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> P4	I have pain.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> P5	I am bothered by side effects of treatment.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> P6	I feel ill.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> P7	I am forced to spend time in bed.....	0	1	2	3	4

<b><u>SOCIAL/FAMILY 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"/> S1	I feel close to my friends.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> S2	I get emotional support from my family.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> S3	I get support from my friends.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> S4	My family has accepted my illness.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> S5	I am satisfied with family communication about my illness.....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> S6	I feel close to my partner (or the person who is my main support).....	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/> S7	<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>					
<input type="checkbox"/> S8	I am satisfied with my sex life.....	0	1	2	3	4

FACT-An (Version 4)

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

<u>EMOTIONAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
Q1	I feel sad.....	0	1	2	3	4
Q2	I am satisfied with how I am coping with my illness.....	0	1	2	3	4
Q3	I am losing hope in the fight against my illness.....	0	1	2	3	4
Q4	I feel nervous.....	0	1	2	3	4
Q5	I worry about dying.....	0	1	2	3	4
Q6	I worry that my condition will get worse.....	0	1	2	3	4

<u>FUNCTIONAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
Q7	I am able to work (include work at home).....	0	1	2	3	4
Q8	My work (include work at home) is fulfilling.....	0	1	2	3	4
Q9	I am able to enjoy life.....	0	1	2	3	4
Q10	I have accepted my illness.....	0	1	2	3	4
Q11	I am sleeping well.....	0	1	2	3	4
Q12	I am enjoying the things I usually do for fun.....	0	1	2	3	4
Q13	I am content with the quality of my life right now.....	0	1	2	3	4

FACT-An (Version 4)

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

<u>ADDITIONAL CONCERNS</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
HA1	I feel fatigued.....	0	1	2	3	4
HA12	I feel weak all over.....	0	1	2	3	4
AA1	I feel listless (“washed out”).....	0	1	2	3	4
AA2	I feel tired.....	0	1	2	3	4
AA3	I have trouble <u>starting</u> things because I am tired.....	0	1	2	3	4
AA4	I have trouble <u>finishing</u> things because I am tired.....	0	1	2	3	4
AA5	I have energy.....	0	1	2	3	4
AA6	I have trouble walking.....	0	1	2	3	4
AA7	I am able to do my usual activities.....	0	1	2	3	4
AA8	I need to sleep during the day.....	0	1	2	3	4
AA9	I feel lightheaded (dizzy).....	0	1	2	3	4
AA10	I get headaches.....	0	1	2	3	4
BA	I have been short of breath.....	0	1	2	3	4
AA11	I have pain in my chest.....	0	1	2	3	4
AA12	I am too tired to eat.....	0	1	2	3	4
BA*	I am interested in sex.....	0	1	2	3	4
AA13	I am motivated to do my usual activities.....	0	1	2	3	4
AA14	I need help doing my usual activities.....	0	1	2	3	4
AA15	I am frustrated by being too tired to do the things I want to do.....	0	1	2	3	4
AA16	I have to limit my social activity because I am tired.....	0	1	2	3	4

# RESUME

**Introduction :** l'anémie est l'une des complications les plus fréquentes en oncologie, souvent révélatrice du cancer et à l'origine d'une altération de la qualité de vie et d'une réduction de la survie des patients. Cependant, elle n'est pas toujours bien prise en charge par les médecins. La carence martiale est la principale cause d'anémie chez les patients cancéreux. Elle peut être due à un déficit en fer vrai ou bien fonctionnel.

**Objectifs :** l'objectif de ce travail est de faire un état des lieux de la prévalence de l'anémie et de la carence martiale à l'instauration et au cours d'un traitement anticancéreux, ainsi que d'étudier leurs prises en charge thérapeutiques.

**Méthodes :** une étude prospective unicentrique a été réalisée au sein du service d'oncologie médicale du CHU de Poitiers incluant 201 patients venus en consultation d'annonce dans le cadre de la prise en charge d'une tumeur solide.

**Résultats :** la population de 201 patients compte 100 hommes (49,8%) et 101 femmes (50,2%) avec une moyenne d'âge de 61,4 ans. L'anémie à l'inclusion est retrouvée chez 59 patients de notre étude (29,4%) et est statistiquement associée à un état général altéré ( $p=0,000006$ ), la présence d'une maladie métastatique ( $p=0,0069$ ) et d'un syndrome inflammatoire ( $p=0,00006$ ). La carence martiale à l'inclusion est présente chez 139 patients (69,2%) et est associée à une anémie chez 50 patients (24,9%). Elle est fonctionnelle dans 77,0% des cas. 70,4% des patients présentent une anémie au troisième ou au sixième mois de suivi. Les facteurs de risque d'être anémié en cours de traitement sont la chimiothérapie par platine (OR : 3,59, IC 95% : [1,67-7,72],  $p=0,0008$ ), l'anémie à l'inclusion (OR : 2,36, IC 95% : [1,06-5,26],  $p=0,0464$ ) et la topographie du cancer (OR et IC 95% non calculables,  $p=0,0003$ ). La fréquence de la carence martiale baisse en cours de traitement (44,2% à trois mois et 40,5% à six mois) avec un mécanisme fonctionnel toujours prépondérant. Parmi les 59 patients anémiés à l'inclusion, 39 (66,1%) reçoivent un traitement de l'anémie : fer seul (52,5%), fer associé à un ASE (6,8%), ASE seul (5,1%) et transfusion seule (1,7%). Parmi les 44 patients anémiés, carencés en fer et répondant aux critères de supplémentation martiale, 32 (72,7%) sont traités par fer. L'effet du traitement par fer injectable sur le taux d'hémoglobine semble être plus important en cas de carence martiale absolue.

**Conclusion :** l'anémie et la carence martiale ont une grande prévalence chez les patients cancéreux. Les patients développent fréquemment une anémie en cours de traitement. Malgré les recommandations régulièrement actualisées sur la prise en charge de l'anémie chimio-induite, les patients restent insuffisamment traités. Il n'existe pas de données dans la littérature sur la prise en charge de la carence martiale sans anémie en oncologie. Ceci pourrait être le sujet d'une étude clinique prospective.

**Mots clés :** anémie, carence martiale absolue, carence martiale fonctionnelle, agents stimulants l'érythropoïèse, fer injectable.



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de Pharmacie

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

