

Un référentiel anémie en onco-hématologie : pourquoi faire ?



Auteurs

Didier MAYER

Oncologue médical.

Expertise :

Responsable de l'Unité de Soins de Support dans le service d'Hématologie-Oncologie de l'hôpital Mignot. Membre de l'ASCO, l'ESMO et la MASCC. Trésorier adjoint de l'AFSOS qu'il représente au sein du Conseil National de Cancérologie. Président du Réseau Yvelines Sud de Cancérologie et du Comité des Yvelines de la Ligue contre le Cancer.

Déclaration publique d'intérêts :

Orateur pour Amgen, Archimedes, Astellas, Cephalon, Grünenthal, Janssen-Cilag, Léo Pharma, Pfizer, Sandoz, Sanofi, Vifor Pharma.

Correspondance :

Service d'Hématologie-Oncologie de l'hôpital Mignot
177 rue de Versailles
78157 Le Chesnay
Cedex
dmayer@ch-versailles.fr

Coécrit avec :

David BILLARD
PH, service d'Hématologie-Oncologie et Unité de Soins de Support, Centre Hospitalier de Versailles.
dbillard@ch-versailles.fr

Les traitements de l'anémie en onco-hématologie ont fait l'objet de controverses récentes en raison des coûts de traitement et de certaines études faisant craindre un effet délétère des érythropoïétines en termes de survie. Le référentiel de l'AFSOS réalise une synthèse pratique des publications et recommandations concernant la prise en charge de l'anémie en onco-hématologie.

Contexte de création de ce référentiel

L'anémie est une pathologie fréquente en hématologie et en oncologie. Son incidence est longtemps peu rapportée dans les publications des essais thérapeutiques : seuls les grades 3 et 4 sont alors renseignés.

Il est vrai que les seuls traitements correcteurs possibles sont alors le traitement martial, la correction des déficits vitaminiques et la transfusion.

Mais, peu à peu, sous l'influence des patients, de la vigilance accrue suite aux problèmes de sang contaminé et de diminution des ressources en concentrés érythrocytaires, et grâce à la commercialisation des Agents Stimulant l'érythropoïèse (ASE) (ou érythropoïétines = EPO), cet effet indésirable des chimiothérapies est mieux pris en compte, aboutissant à des prescriptions d'ASE pouvant paraître excessives. Sous l'effet conjugué des coûts des traitements par ASE et de la publication d'études, conduites souvent hors AMM (on cherche par exemple à lutter contre l'hypoxie tumorale lors des radiothérapies), montrant un potentiel effet délétère des ASE sur la survie globale et expliqué par la présence possible de récepteurs à l'EPO à la surface des cellules tumorales (en utilisant des anticorps inadaptés et sans que l'on sache si ces anticorps sont fonctionnels ou pas), des méta-analyses sont conduites, montrant des résultats divergents selon leurs auteurs.

L'effet de balancier est cependant là et les ASE sont alors « blacklistées » et les recommandations de diverses sociétés savantes, en particulier outre Atlantique, deviennent

beaucoup plus restrictives. Cependant les indications, effets indésirables et coûts des transfusions ne sont guère pris en compte dans ces recommandations. Aussi, il apparaît nécessaire de proposer aux équipes soignantes un référentiel sur l'anémie en cancérologie, traitant de l'ensemble des aspects pratiques de la question⁽¹⁾.

Diagnostic de l'anémie

Le référentiel traite dans un premier temps du diagnostic biologique et étiologique de l'anémie. En effet, et de manière surprenante, ce temps nécessaire de réflexion est souvent manquant, conduisant à des prescriptions non conformes aux bonnes pratiques. Ainsi, le coefficient de saturation de la transferrine n'est réalisé que pour 14 % des patients anémiques traités par 375 oncologues/hématologues européens. Mais 63 % de leurs patients anémiques sont traités par ASE, 52 % par transfusions et 31 % par supplémentation martiale (par voie intraveineuse pour seulement 26 %)⁽²⁾. Il est donc préconisé un bilan minimal avec une adaptation possible selon le tableau clinico-biologique (**figure 1**) et l'interprétation qui doit en être effectuée (**tableau 1**).

La transfusion

Outre les notions éthiques et économiques, le référentiel

<p>BILAN MINIMAL</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ NFS ➔ Fer sérique ➔ Coefficient de la transferrine CsTRF ➔ Ferritinémie <p>PRÉCONISATIONS À ADAPTER SELON LE CONTEXTE CLINICOBIOLOGIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Réticulocytes ➔ Transferrine ➔ Capacité totale de fixation de la transferrine CTF ➔ VS, CRP 	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Vitamine B12, vitamine B9 (= folates) ➔ Haptoglobine ➔ TSH <p>À DISCUTER</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Récepteur soluble de la transferrine (sTR) ➔ Bilirubinémie ➔ Érythropoïétine endogène en cas de myélodysplasie ➔ Myélogramme
--	---

Figure 1 : Diagnostic : plan biologique.

	Anémie par carence martiale « vraie »	Anémie inflammatoire pure	Anémie inflammatoire + carence martiale fonctionnelle
Fer sérique	N à ↘↘	N à ↘↘	N à ↘↘
Transferrine	↗↗	↘↘	N à ↘
CsTRF	↘↘	N à ↘	N à ↘
Ferritine	↘↘	↗↗	↗↗

Tableau 1 : Interprétation du bilan biologique.

rappelle les qualifications et transformations dont les culots globulaires peuvent bénéficier. Les seuils transfusionnels sont indiqués⁽³⁾ tandis que la chélation du fer voit ses indications et modalités pratiques rappelées. Enfin, une aide à la décision de transfusion en phase terminale est proposée avec un algorithme.

Le traitement par ASE

L'utilisation raisonnée des ASE, avec la correction préalable des causes d'anémie autres que la chimiothérapie, des taux d'hémoglobine qui, corrélés aux éventuels facteurs de risque du patient, motivent le traitement par ASE. Il est rappelé que le taux cible d'hémoglobine est de 12 g/dl, l'objectif majeur du traitement par ASE restant l'épargne transfusionnelle. Indications de poursuite ou d'arrêt du traitement, adaptation des doses et surveillance du traitement par ASE sont explicitées. Enfin, un point particulier est réalisé sur les effets indésirables des traitements par ASE. Les études récentes et rassurantes concernant l'absence d'effet délétère sur la survie, lorsque les ASE sont utilisés selon les recommandations, sont mises en exergue, avec une alerte néanmoins, une prudence qui reste de mise dans le traitement néoadjuvant de carcinomes mammaires de plus de 4 cm ou Elston-Ellis 3.

Le traitement martial

La carence martiale, souvent fonctionnelle dans les pathologies malignes, doit être systématiquement recherchée. Un coefficient de saturation de la transferrine inférieur à 15 % associé à une ferritinémie inférieure à 30 ng/ml motive une supplémentation martiale systématique tandis que cette supplémentation doit être discutée lorsque les chiffres sont respectivement inférieurs à 20 % et 800 ng/ml. Le traitement martial est administré par voie intraveineuse, gage d'une plus grande efficacité que la voie orale^(9,10).

Conclusion

Si la prise en charge de l'anémie en onco/hématologie paraît un exercice facile, voire simplissime, les études montrent qu'en routine, les bilans et prescriptions respectent assez peu les recommandations en cours. Le référentiel de l'AFSOS répond à un besoin d'aide pratique, où, contrairement aux recommandations souvent centrées sur un seul aspect de la prise en charge (la transfusion, les ASE...), le diagnostic et les diverses thérapies possibles trouvent leurs places respectives. La connaissance de ce référentiel, sa diffusion au sein des équipes soignantes devraient permettre de se rapprocher de « la juste prescription » dans ce domaine.

1. <http://ftp.comm-sante.com/SB/anemieetcancer.pdf>.
2. Ludwig H, Aapro M, Bokemeyer C et al. A European patient record study on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced anemia. *Support Care Cancer* 2014, 22:2197-2206.
3. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3a08e904ce75401d27f52e600d53a0cc.pdf.
4. Moebus et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol*, 2010, 28:2874-2880.
5. Engert A et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28:2239-2245.
6. Blohmer J-U et al. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study. *J Clin Oncol*, 2011, 29:3791-3797.
7. Untch M et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose densified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel+/- darbepoetin alfa in primary breast cancer-results at the time of surgery. *Ann Oncol*, 2011, 22:1988-1998.
8. Untch M et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose densified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel+/- darbepoetin alfa in primary breast cancer-outcome on prognosis. *Ann Oncol*, 2011, 22:1999-2006.
9. Auerbach M et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open label, randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 22, 2004 : 1301-1307.
10. Pedrazzoli P et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alfa. *J Clin Oncol*, 2008, 26:1619-1625.