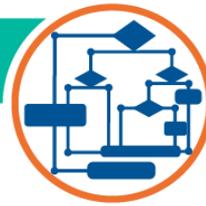




# Référentiels en Soins Oncologiques de Support



## Anémie et cancer



# Contributeurs

## Coordination

Audrey ECHE-GASS, Médecin généraliste, Toulouse ;  
Didier MAYEUR, Oncologue médical, Dijon

## Méthodologie

Amélie ANOTA, statisticienne, Lyon

## Membres du groupe de travail

Anne Laure COUDERC, Gériatre, Marseille ; Stéphane CHEZE, Oncologue médical, Caen ; Didier KAMIONER Onco-hématologue, Trappes ; Nicolas JOVENIN, Oncologue médical, Reims

## Relecture

Florian SCOTTE, Oncologue médical, Villejuif ; David BILLARD Oncologue médical, Paris ; Mario DI CATO Oncologue médical, Luxembourg ; Anny PAROT-MONPETIT, Médecin, Vannes ; Delphine CORNUAULT FOUBERT, Oncologue médical, Angers ; Capucine AELBRECHT-MEURISSE, Médecin de soins de support, Lille ; Karine BEERBLOCK, Oncologue médical, Paris ; Stéphanie TRAGER, Oncologue médical, Puteaux ; Nathalie TRUFFLANDIER, Oncologue médical, La Rochelle ; Sandrine MAHE, IDEC, Compiègne ; Damien TOMASSO, Médecin en équipe mobile soins palliatifs, Paris



# Sommaire

	Page
<u>Contributeurs</u>	2
<u>Abréviations</u>	4
<u>Contexte</u>	5
<u>Etiologies de l'anémie en oncologie</u>	7
<u>Symptômes cliniques</u>	8
<u>Bilan Biologique et interprétation</u>	9
<u>Correction des carences</u>	11
<u>Utilisation des ASE</u>	12
<u>Transfusion de culots globulaires</u>	17
<u>Annexes</u>	25
<u>Bibliographie</u>	29



## Abréviations

**AMM** : Autorisation de mise sur la marché

**ASCO** : American Society of Clinical Oncology

**ASE** : Agent Stimulant l'Erythropoïèse

**CMV** : Cytomégalovirus

**CT** : chimiothérapie

**EFS** : Etablissement Français du Sang

**EORTC** : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

**EPO** : Erythropoïétine

**EIR** : Effet indésirable receveur

**ESMO** : European Society for Medical Oncology

**GR** : Globules Rouges

**Hb** : Hémoglobine

**NCCN** : National Comprehensive Cancer Network

**NCI-CTCAE** : National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events

**PSL** : Produit Sanguin Labile

**RAI** : Recherche d'Agglutinines Irrégulières

**RCP** : Résumé des Caractéristiques Produit

**TVP** : Thrombose Veineuse Profonde



## Pourquoi un référentiel sur l'anémie en cancérologie?

### Les controverses :

Les polémiques sur un possible effet délétère des érythropoïétines (produits considérés comme coûteux) sur le contrôle locorégional, le risque de décès et la diminution de la survie globale, largement basées sur des études conduites hors préconisations, ont conduit à l'élaboration de recommandations assez restrictives des sociétés savantes américaines et à l'insertion en France d'une mise en garde dans l'AMM.

Cependant, les risques, inconvénients et coûts inhérents à la transfusion, ainsi que la non prise en compte des symptômes de l'anémie modérée, ne sont jamais mis en parallèle.



## Pourquoi un référentiel sur l'anémie en cancérologie?

### Définitions

Chez la femme : Hb <12g/dl

Chez l'homme : Hb <13g/dl

### Données épidémiologiques

75 % des patients atteints de cancers (Hedenus M et al. Med Oncol, 2009; 26 (1) : 105-115)

### L'objectif du référentiel

A partir des données de la littérature, synthétiser l'ensemble des indications respectives des traitements par correction des carences, utilisation des ASE et transfusions, à partir des données de la littérature.



## Etiologies et/ou facteurs concourant à la survenue des anémies en cancérologie

### Insuffisance médullaire

- Infiltration de la moelle osseuse par la tumeur
- Anémie de maladies chroniques
- Myelodysplasie

### Inflammation

- Diminution de la survie des GR
- Diminution de l'utilisation du fer

### Causes périphériques

- Hémorragie
- Hémolyse
- Insuffisance rénale
- Déficit nutritionnel

### Traitements

- Anti-cancéreux (Chimiothérapie, thérapies ciblées, Immunothérapie)
- Radiothérapie
- Chirurgie

**Anémie**



### Symptômes cliniques

Légère	Modérée	Sévère
<b>Hb : 10-12 g/dl</b>	<b>Hb : 8-10 g/dl</b>	<b>Hb : &lt;8 g/dl</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fatigue</li><li>• Diminution de la perfusion tissulaire</li><li>• Tachycardie</li><li>• Baisse de la libido</li><li>• Vasodilatation périphérique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fatigue++</li><li>• Difficultés de concentration</li><li>• Tachycardie</li><li>• Palpitations</li><li>• Dyspnée d'effort</li><li>• Pâleur, froideur</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Epuisement</li><li>• Etourdissements/vertiges</li><li>• Humeur dépressive</li><li>• Perturbation du sommeil</li><li>• Altération des fonctions cognitives</li><li>• Dyspnée de repos</li><li>• Décompensation cardiaque, oligurie, œdèmes</li></ul>

D'après Pecorelli, Seminars in Oncology, vol 27. N° 2. Suppl 4 (April)2000



### Diagnostic : bilan biologique

#### Bilan minimal

- ✓ NFS
- ✓ Coefficient de saturation de la transferrine CsTRF
- ✓ Ferritinémie
- ✓ Vitamine B12, vitamine B9 (= folates)

#### Préconisations à adapter selon le contexte clinico-biologique

- ✓ Réticulocytes
- ✓ Transferrine
- ✓ CRP (Intérêt d'avoir un taux de base).
- ✓ Haptoglobine
- ✓ Schizocytes
- ✓ TSH

#### À discuter

- ✓ Récepteur soluble de la transferrine (sTfR)
- ✓ Bilirubinémie
- ✓ Erythropoïétine endogène en cas de myélodysplasie
- ✓ Myélogramme



### Interprétation du bilan biologique

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

- ✎ Éliminer les fausses anémies par hémodilution
- ✎ Ne pas sous estimer les cas d'hémoconcentration



## Utilisation du Fer

### Préconisations sur le bilan biologique:

Précautions à respecter pour réaliser un bilan martial :

- Si possible le matin à jeun
- A distance :
  - ✓ D'une transfusion globulaire: délai de 15 jours (RFL Mai 2012)
  - ✓ D'un traitement par fer oral, veineux ou chélateur du fer: délai de 8 jours – (RFL Mai 2012)
  - ✓ D'une inflammation aiguë (HAS Mars 2011)

**Le diagnostic de la carence martiale, chez le patient atteint de cancer, repose sur le dosage de : fer sérique, ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine:**

- ✓ **Ferritinémie < 800 ng/ml et saturation transferrine < 20 % : supplémentation et/ou discuter ASE**
- ✓ **Ferritinémie < 30 ng/ml et saturation transferrine < 15% : supplémentation**

### Préconisations AFSOS (accord d'experts):

- Nous recommandons de ne pas administrer le même jour une transfusion sanguine et une administration de Fer injectable en raison de difficultés d'imputabilité d'effets indésirables type allergie éventuels.
- Pour les patients ayant une ferritinémie entre 800 et 1000, nous proposons de se baser sur le contexte clinique et les antériorités des résultats biologiques pour évaluer le bénéfice/risque d'une perfusion de fer.



## Utilisation du Fer

### Prescription de fer injectable uniquement :

- **Le carboxymaltose ferrique** a l'intérêt de pouvoir être administré en une seule injection. Les besoins en fer sont déterminés en fonction du tableau suivant:

Hb (g/dl)	Patients avec un poids corporel de 35 kg à <70 kg	Patients avec un poids corporel ≥ 70 kg
<10	1500 mg	2000 mg
≥ 10	1000 mg	1500 mg

- **L'hydroxyde ferrique** (hors AMM) est une autre possibilité :
  - 100 mg/semaine jusqu'à la 6<sup>ème</sup> semaine
  - 100 mg toutes les deux semaines à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine

### Surveillance :

Ferritinémie, CSTRF tous les 2 mois

Ferritinémie >1000 µg/L suspendre le traitement par le fer jusqu'à une valeur de ferritinémie <500 µg/L

*N.B. une étude randomisée n'a pas montré d'intérêt au fer IV par rapport au fer oral mais est très critiquable par les critères d'inclusion (patients sans réelle carence martiale) et les faibles doses de fer injectable administrées*



## Corrections carences vitaminiques

Le diagnostic d'une anémie par carence vitaminique repose sur le dosage de la vitamine B9 (folates) et la vitamine B12 sériques.

La correction des carences passe par la supplémentation :

- **Vitamine B9** : Acide Folique: 5 mg par jour pendant 4 mois mais la posologie peut être augmentée jusqu'à 15 mg par jour.
- **Vitamine B12** : La supplémentation se fait par voie orale ou intra-musculaire à la dose de 1000µg par jour

### Préconisations AFSOS (accord d'experts):

La supplémentation doit être limitée dans le temps en dehors de l'anémie auto-immune de Biermer et des patients gastrectomisés.



## Les Agents Stimulants l'Erythropoïèse

**L'optimisation du caractère approprié d'un traitement par ASE (ou érythropoïétines: EPO) doit prendre en compte les points suivants :**

- Aucune prescription d'ASE ne doit être systématique.
- Passer en revue et corriger au préalable toutes les causes possibles d'anémie ne relevant pas d'un ASE.
- Se limiter aux seules anémies symptomatiques avec un taux d'hémoglobine (Hb)  $\leq 10$  g/dl du patient cancéreux adulte traité par chimiothérapie (hors thérapies ciblées, immunothérapie et hormonothérapie).
- S'assurer régulièrement que les réserves martiales sont suffisantes, en associant si besoin une supplémentation en fer.
- Cibler un taux d'hémoglobine  $\geq 10$  g/dl en utilisant une dose d'ASE la plus faible possible et sans dépasser 12 g/dl.
- Ne pas poursuivre l'ASE en cas de réponse non satisfaisante après 6 à 8 semaines de traitement bien conduit.
- Ne pas poursuivre l'ASE plus d'un mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

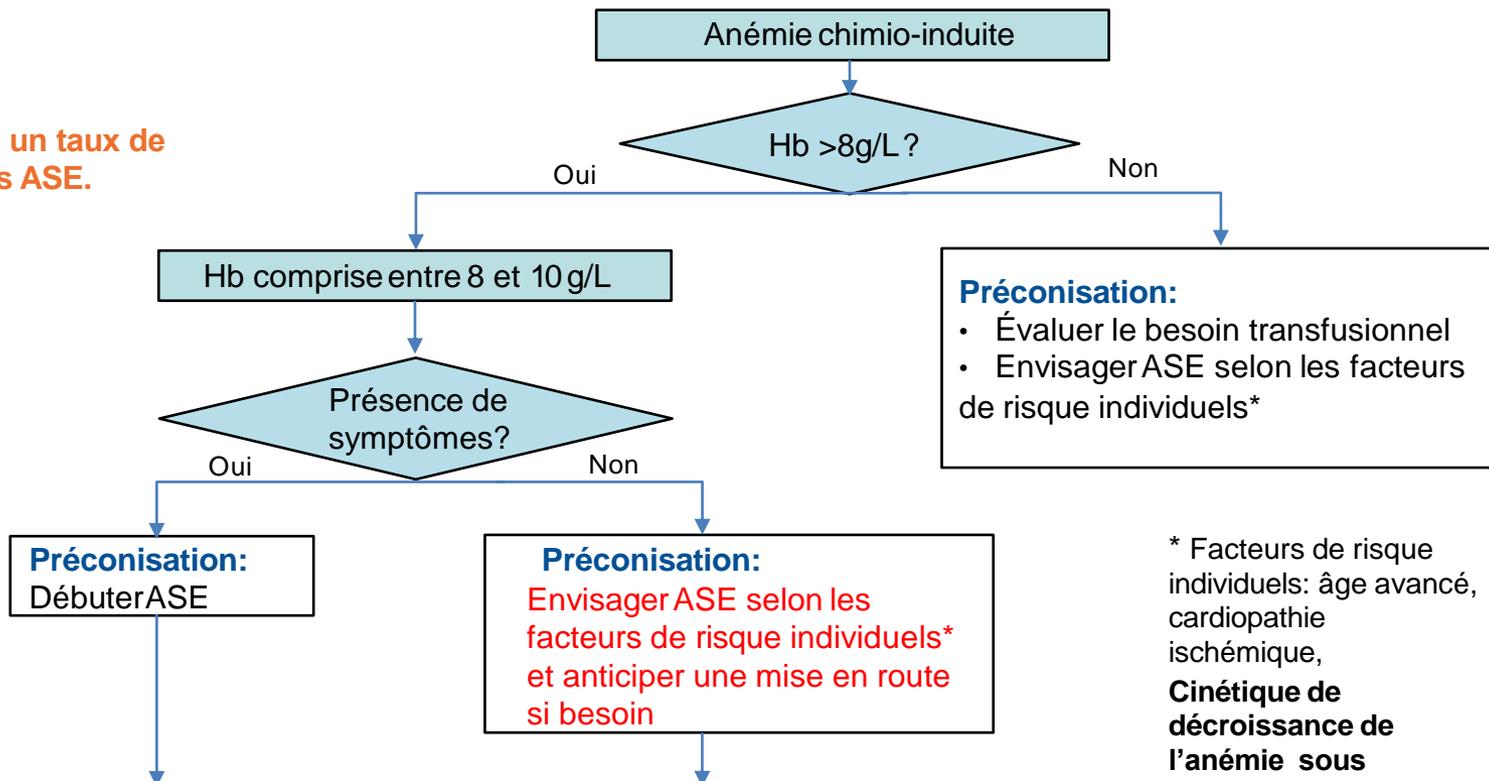
Formes disponibles et  
dosage des ASE en Annexe 2



### Traitement de l'anémie chimio-induite par Agents Stimulants l'Erythropoïèse (ASE) selon ASCO, MASCC, ESMO

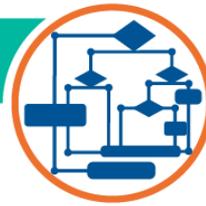
L'EORTC recommande un taux de 11g/dL pour débiter les ASE.

✋ Corriger les causes d'anémie autre que la chimiothérapie



• Traiter pour atteindre un objectif d'environ 12 g/dl  
 • Individualiser le traitement pour maintenir le taux d'Hb fixé comme objectif avec la dose la plus faible possible d'ASE

\* Facteurs de risque individuels: âge avancé, cardiopathie ischémique, Cinétique de décroissance de l'anémie sous chimiothérapie (en dehors du saignement ou hémolyse)



## Effets indésirables et contre indications des ASE

- En cancérologie, les principaux effets secondaires attendus sont l'apparition éventuelle d'une **hypertension artérielle** et d'une **discrète augmentation du risque thromboembolique**.
- En cas d'antécédent de TVP (Thrombose Veineuse Profonde) ou de TVP sous ASE, le rapport risques/bénéfices doit être (ré)évalué (Cf référentiel Thrombose: intérêt RCP Thrombose).
- Lorsque les ASE sont utilisés en traitement d'une anémie chimio-induite et en respectant les recommandations d'utilisation, il n'y a pas d'effet délétère démontré sur la survie des patients.

*N.B. : Ceci est renforcé par des publications récentes en traitement adjuvant de cancer du sein, en radiochimiothérapie de cancers du col utérin avancé et en traitement de la maladie de Hodgkin. Bien qu'il n'y ait pas d'effet délétère significatif, **la prudence s'impose en traitement néoadjuvant de cancer du sein**, en particulier pour les tumeurs de plus de 4 cm ou Elston-Ellis 3. Une étude publiée en 2016 ne met pas en évidence d'effet délétère sur la survie dans le cancer du sein métastatique.*



## Poursuite, surveillance et arrêt d'un traitement par ASE

### Poursuite du traitement :

Jusqu'à 4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie.

- **Adaptation des doses :**

Si Hb augmente de plus de 2g/dL sur une période de 4 semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50 %.

### Arrêt du traitement :

- **Arrêt temporaire :**

Si Hb > 12g/dl. Reprise du traitement lorsque Hb ≤ 11g/dL à une dose 25 % inférieure à la dose précédente.

- **À discuter en cas d'échec :**

Après 8 semaines pour les traitements par époïétine.

Après 9 semaines pour les traitements par darbépoïétine.

### Surveillance biologique au cours du traitement :

- NFS : toutes les 2 à 3 semaines, selon les rythmes des prélèvements imposés par la chimiothérapie.
- Réticulocytes à discuter au cas par cas.
- Ferritinémie, CsTRF tous les 2 mois.
- Vitamine B9 et B12 : en fin de traitement (Accord d'Experts).



## La transfusion

- **Malgré le développement des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE), les transfusions de culots globulaires n'ont jamais été aussi nombreuses en France que ces dernières années.** En effet, le vieillissement de la population et l'augmentation du nombre de patients qui survivent à un cancer favorisent l'apparition de myélodysplasies, pathologies où, souvent l'utilisation des ASE n'est pas suffisante pour maintenir un taux d'hémoglobine satisfaisant.
- Le Code d'éthique relatif au don du sang et à la transfusion insiste sur les points suivants :
  - ✓ « **le besoin clinique authentique est la seule base d'une thérapie par transfusion ; il ne devrait pas y avoir de motivation financière pour prescrire une transfusion ; le gaspillage doit être évité pour préserver les intérêts de tous les receveurs et donneurs potentiels.** »
  - ✓ **Une utilisation optimale des PSL (Produits Sanguins Labiles) liée à « la juste prescription » est la seule réponse que l'on puisse apporter, tant au plan médical qu'au plan économique.**
- Cette attitude d'économie de support transfusionnel, s'intègre également dans une démarche d'information et d'accompagnement du patient.



## Transfusion et responsabilité médicale

### L'Acte Transfusionnel :

- exige l'information systématique du patient par le prescripteur avant la réalisation de l'acte, chaque fois que cela est possible.
- est réalisé par les médecins et, sur prescription médicale, par les sages-femmes ou le personnel infirmier et impose, lorsqu'il est délégué, une collaboration étroite et constante avec les médecins afin que ceux-ci puissent intervenir à tout moment.
- impose une surveillance clinique vigilante du patient.

Il nécessite la préparation attentive des documents spécifiques et du matériel nécessaire. Il oblige à un contrôle ultime pré-transfusionnel, étape indispensable divisée en deux temps essentiels :

- le contrôle ultime de concordance entre le patient, les produits et les documents ;
- le contrôle ultime de compatibilité du patient et du produit.

La sécurité de l'acte transfusionnel repose sur :

- une unité de lieu : contrôle ultime pré-transfusionnel effectué en présence du patient ;
- une unité de temps : contrôle simultané de l'identification du receveur et du produit sanguin labile à transfuser ;
- une unité d'action : réalisation de l'ensemble des contrôles par la même personne.

*Circulaire DGS/DHOS/AFSSAPS n° 2003-582 du 15 décembre 2003 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel*

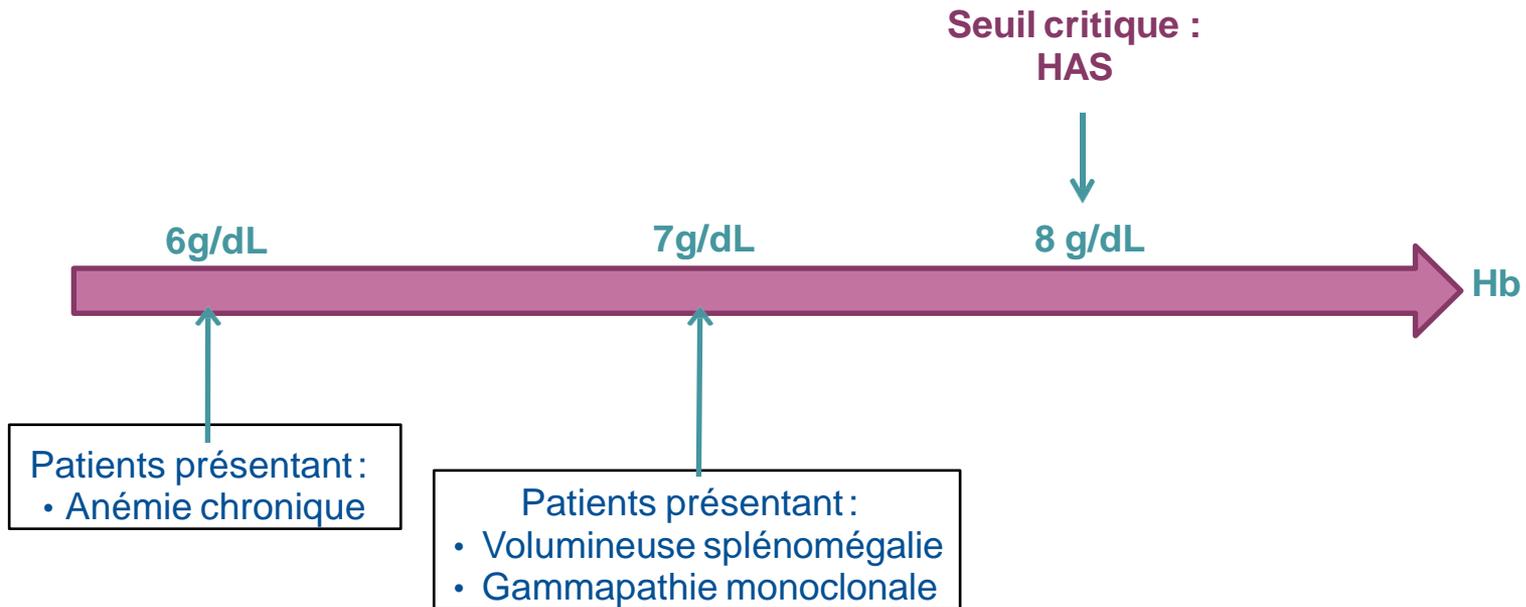


## Responsabilité médicale à toutes les étapes du processus transfusionnel

- Poser l'indication transfusionnelle
- Donner l'information prétransfusionnelle au patient
- Prescrire les examens Immuno-Hématologiques (groupage et RAI) et les examens biologiques nécessaires (NFS, Plaquettes)
- Prescrire le(s) PSL
- Encadrer l'acte transfusionnel
- Prendre en charge et déclarer un EIR
- Maîtriser la gestion documentaire
- Contrôler l'efficacité de la transfusion
- Assurer l'information post-transfusionnelle au patient transfusé et à son médecin traitant
- Mentionner systématiquement la transfusion dans le compte rendu d'hospitalisation de jour ou conventionnelle (nombre de culots reçus et éventuels effets indésirables).



### Seuil transfusionnel



**La justification d'une transfusion prend en compte l'état clinique du patient avant le taux d'hémoglobine.**



**Le seuil de 8g/dL peut être revu à la hausse selon la clinique et les facteurs de gravité : patients de plus de 65 ans, rapidité d'installation de l'anémie, pathologies coronariennes, insuffisance cardiaque, lésions broncho-pulmonaires**

NB: Le seuil transfusionnel est à 7g/dl dans des recommandations anglosaxonnes.



### Type de produits transfusés

Les concentrés globulaires transfusés peuvent être :	
Qualification	
<b>Phénotypé RH-KEL1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>patients ayant développé un ou des allo-anticorps antiérythrocytaires contre au moins l'un des antigènes suivants : RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1</li> <li>femmes, de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice</li> <li>patients atteints d'hémoglobinopathies</li> <li>patients atteints d'affections chroniques dont la survie prolongée est conditionnée par des transfusions itératives de CGR comme dans les myélodysplasies</li> <li>patients présentant un groupe sanguin rare</li> </ul>
<b>Phénotype étendu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>patients ayant développé un ou des allo-anticorps antiérythrocytaires présentant un risque transfusionnel contre au moins un antigène de groupe sanguin du globule rouge dans des systèmes de groupes sanguins autres que RH et KEL1</li> </ul> <p><b>Il est souhaitable dans ce cas de respecter également le phénotype RH-KEL1 (antigènes RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1) à titre préventif</b></p>
<b>Compatibilisé</b>	<p><b>en cas de RAI positive</b></p> <p>en cas de transfusion d'un sujet porteur de drépanocytose</p>
<b>CMV négatif</b>	<p><i>Chez l'adulte, il n'y a pas lieu de prescrire la qualification CMV négatif pour les CGR, quels que soient le terrain, l'âge ou la pathologie du patient.</i></p>

- ✓ Le concentré globulaire se conserve 42 jours.
- ✓ Sa transfusion permet théoriquement l'augmentation du taux d'hémoglobine de 0,7 à 1 g/dL.
- ✓ En cas de doute, contacter le médecin de garde de l'EFS (Etablissement Français du Sang)



### Type de produits transfusés

Les concentrés globulaires transfusés peuvent être:	
Transformation	
<b>Irradié</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>déficit immunitaire congénital cellulaire</li> <li>greffé de CHS (1 semaine avant la greffe, puis pendant au moins 3 mois en cas de greffe autologue et au moins 1 an en cas de greffe allogénique)</li> <li>dons intra-familiaux</li> </ul>
<b>Déplasmatisé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>déficit en IgA sériques avec présence d'anticorps anti-IgA dans le plasma du receveur</li> <li>antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures, ayant mis</li> <li>en jeu le pronostic vital (effet indésirable receveur de grade de sévérité 3 de la classification de l'hémovigilance)</li> <li>antécédents d'effets indésirables receveurs allergiques de grade de sévérité inférieur, dès lors qu'ils sont répétés et deviennent un obstacle à la transfusion</li> </ul>
<i>Réduction de volume</i>	<i>Pas d'indication chez l'adulte</i>
<b>Cryoconservé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>groupes rares</li> <li>association de plusieurs anticorps dirigés contre des antigènes de groupe sanguin de fréquences équilibrées, de telle sorte que la proportion de CGR compatibles dans la population est très faible</li> </ul>



## Chélation du fer

### La surcharge en fer:

- Elle concerne surtout les patients d'hématologie **polytransfusés** (myélodysplasie+++).
- Elle survient après la transfusion de **20 concentrés globulaires**.
- Elle se définit par une **ferritinémie supérieure à 1000 µg/l**.

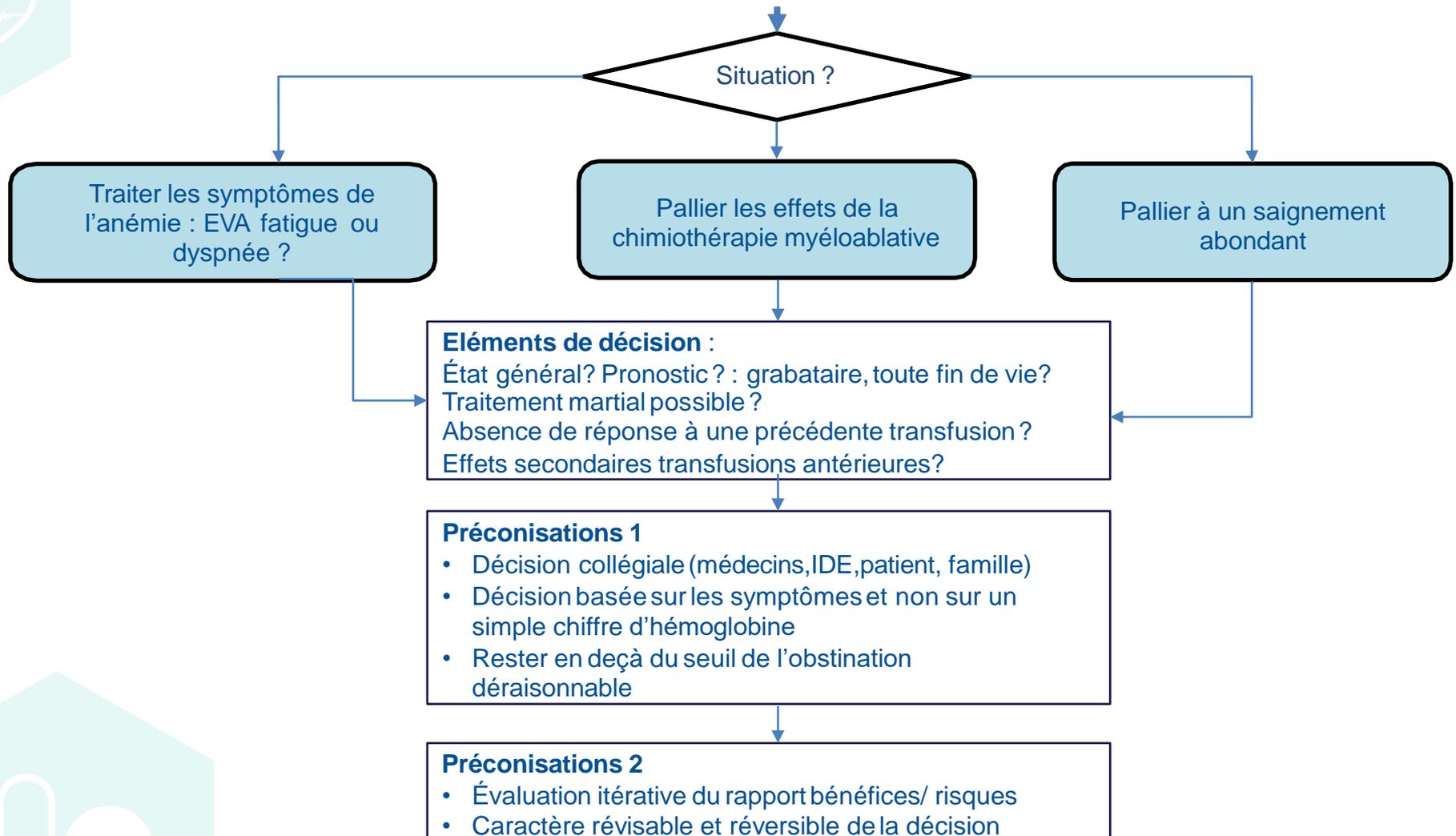
### Chélation du fer

- L'objectif de la chélation est de **diminuer la ferritinémie à moins de 1 000 µg/l**.
- Deux molécules sont utilisables : Le deferasirox PO (EXJADE®) et la deferoxamine SC (DESFERAL®).

 **Chez les patients présentant une myélodysplasie de bas risque, la chélation pourrait améliorer la survie.**



### Décision de Transfusion en prise en charge palliative exclusive





# ANNEXES



### Annexe 1 : Spécificités du sujet âgé

- Le diagnostic étiologique est le même chez le sujet âgé que chez le sujet jeune
- Mais la modification de l'hématopoïèse liée à l'âge entraîne une difficulté d'adaptation au stress comme un cancer et/ou un traitement oncologique
- Avec quelques particularités
  - **Origine souvent multifactorielle**: inflammation ± carence martiale ± carence en folates ± carence en B12 ± insuffisance rénale chronique
  - **Place importante des syndromes myélodysplasiques**
- Moins bonne tolérance de l'anémie (et signes plus atypiques: confusion, perte de l'autonomie, ...)
- Mêmes recommandations de prise en charge que chez les sujets jeunes (selon EORTC)
  - ASE à initier si Hb < 11g/dl
  - Taux cible de 12g/dl

### Transfusions chez le sujet âgé: Recommandations HAS 2014 :

- < 10 g/dL : mauvaise tolérance clinique
  - < 8 g/dL : insuffisance cardiaque ou coronaropathie
  - < 7 g/dL : aucun de ces critères
- Risque de surcharge volémique accru après transfusion

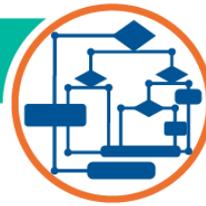


### Annexe 2 : Formes d'ASE disponibles en France

Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les différents ASE

Molécules	Doses recommandées	Doublent de doses à 4 semaines si augmentation des réticulocytes < 40 000/μl ou de l'hémoglobine < 1 g/dl
<b>Darbepoetin α : Aranesp® (P)</b> <i>Seringues préremplies 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 μg</i> <i>Stylos 60, 80, 100, 150, 300 et 500 μg</i>	500 μg toutes les 3 semaines ou 2,25 μg/kg/semaine	
<b>Époétine α : Binocrit® (BS), Eprex® (P)</b> <i>Seringues préremplies 1 000, 2 000, 3 000, 4 000, 5 000, 6 000, 8 000, 10 000, 20 000, 30 000, 40 000 UI</i>	150 UI/kg 3 fois parsemaine ou 450 UI/kg/semaine	X <i>et arrêt après 4 semaines si réponse toujours insuffisante</i>
<b>Epoétine β : Neorecormon® (P)</b> <i>Seringues préremplies 2 000, 3 000, 4 000, 5 000, 6 000, 10 000, 20 000, 30 000 UI</i>	450 UI/kg/semaine	X <i>et arrêt après 4 semaines si réponse toujours insuffisante</i>
<b>Epoétine θ : Eporatio®(BS)</b> <i>Seringues préremplies 20 000, 30 000 UI</i>	20 000 UI/semaine	X <i>Puis 60 000 UI à 8 semaines et arrêt après ces 4 semaines supplémentaires si réponse toujours insuffisante</i>
<b>Epoétine zéta : Retacrit® (BS)</b> <i>Seringues préremplies 1 000, 2 000, 3 000, 4 000, 5 000, 6 000, 8 000, 10 000, 20 000, 30 000, 40 000 UI</i>	150 UI/kg 3 fois parsemaine ou 450 UI/kg/semaine	X <i>et arrêt après 4 semaines si réponse toujours insuffisante</i>

P: Princeps; BS: BioSimilaire



## Annexe 3: Définition des types de produits transfusés

### Qualification

- **Phénotypage** : détermine les antigènes de surface des globules rouges. Classiquement il s'agit des antigènes ABO, Rhésus et Kell. Chez certains patients d'hématologie qui devront être multitransfusés (leucémies aiguës), le phénotypage peut être étendu avec déterminations des antigènes Duffy, Kidd et Lewis.
- **Compatibilisation** : vérification au laboratoire de l'absence d'hémolyse entre le culot et le plasma du receveur.

### Transformation

- **Irradiation** : aux rayons  $\gamma$  de 25 à 45 grays qui permet de détruire les lymphocytes résiduels (du fait de la qualité de la déleucocytation actuelle, cette quantité est très faible). Elle permet de prévenir la réaction du greffon contre l'hôte.
- **Déplasmatisation** : elle consiste en la soustraction de la majeure partie du plasma par triple centrifugation. Les globules rouges sont remis en suspension dans une solution physiologique adaptée.
- **Réduction de volume** : il s'agit d'une centrifugation permettant diminuer le volume à transfuser en enlevant le surnageant. L'hématocrite de la poche est de l'ordre de 70 à 85%.
- **Préparations pédiatriques** : ce sont des préparations issues d'un même concentré culot qui est fractionné en plusieurs sous-unités qui pourront être transfusées séparément.
- **Cryoconservation** : elle concerne uniquement les groupes rares. La conservation peut durer plus de 10 ans à  $-80\text{ °C}$  et plus de 20 ans à  $-196\text{ °C}$



## Références bibliographiques

### ASE et fer

- Aapro, M., et al. (2008). Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline-and/or taxane-based chemotherapy: results of the breast cancer—anemia and the value of erythropoietin (BRAVE) study. *J Clin Oncol*, 26(4), 592-598.
- Aapro, M., et al. (2008). Effect of treatment with epoetin- $\beta$  on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer: an updated meta-analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients. *Br J Cancer*, 99(1), 14-22.
- Aapro, M. S., et al. (2008). September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *The Oncologist*, 13, 33-36.
- Aapro, M., et al. (2015). Safety and efficacy outcomes with erythropoiesis-stimulating agents in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*, 26(4), 688-695.
- Auerbach, M., et al. (2004). 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(7), 1301-1307.
- Blohmer, J. U., et al. (2011). 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*, 29(28), 3791-3797.
- Bohlius, J., et al. (2009). Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 373(9674), 1532-1542.
- Engert, A., et al. (2010). Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol*, 28(13), 2239-2245.
- Jadersten, M., et al. (2008). Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*, 26(21), 3607-3613.
- Leyland-Jones, B., et al. (2016). A randomized, open-label, multicenter, phase III study of epoetin alfa versus best standard of care in anemic patients with metastatic breast cancer receiving standard chemotherapy. *J Clin Oncol*, 34(11), 1197-1207.
- Ludwig, H., et al. (2009). Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*, 27(17), 2838-2847.
- Ludwig, H., et al. (2015). Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 127(23), 907-919.
- Moebus, V., et al. (2010). 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*, 28(17), 2874-2880.
- Moebus, V., et al. (2013). Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(14), 1018-1026.



## Références bibliographiques

### ASE et fer

- Mountzios, et al. (2016). Lessons from the past: long-term safety and survival outcomes of a prematurely terminated randomized controlled trial on prophylactic vs. hemoglobin-based administration of erythropoiesis-stimulating agents in patients with chemotherapy-induced anemia. *Molecular and clinical oncology*, 4(2), 211-220.
- Nitz, U., et al. (2014). Final results from the prospective phase III WSG-ARA trial: impact of adjuvant darbepoetin alfa on event-free survival in early breast cancer. *Ann Oncol*, 25(1), 75-80.
- Pedrazzoli, P., et al. (2008). Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alfa. *J Clin Oncol*, 26(10), 1619-1625.
- Rizzo, J. D., et al. (2010). 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 Oncol Prat*, 6(6), 317-320.
- Schrijvers, D., et al. (2010). Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol*, 21 suppl, v244-v247.
- Steensma, D. P., et al. (2011). 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*, 29(1), 97.
- Tonelli, M., et al. (2009). Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *Cmaj*, 180(11), E62-E71.
- Untch, M., et al. (2011). 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±darbepoetin alfa in primary breast cancer—results at the time of surgery. *Ann Oncol*, 22(9), 1988-1998.
- Untch, M., et al. (2011). 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*, 22(9), 1999-2006
- Van Erps, J., et al. (2010). Promoting evidence-based management of anemia in cancer patients: concurrent and discriminant validity of RESPOND, a web-based clinical guidance system based on the EORTC guidelines for supportive care in cancer. *Support Care Cancer*, 18(7), 847-858.
- [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/ferinject\\_-\\_ct8352.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/ferinject_-_ct8352.pdf)
- [http://www.cochrane.org/CD009624/HAEMATOL\\_role-iron-management-chemotherapy-induced-anemia-cancer-patients-](http://www.cochrane.org/CD009624/HAEMATOL_role-iron-management-chemotherapy-induced-anemia-cancer-patients-)
- [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anemia.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf)



## Références bibliographiques

### Transfusion

- Rapport annuel d'hémovigilance 2019 téléchargeable en PDF : <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-le-rapport-dactivite-hemovigilance-2019> .
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion\\_de\\_globules\\_rouges\\_homologues\\_-\\_produits\\_et\\_examens\\_immuno-hematologiques\\_-\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_et_examens_immuno-hematologiques_-_argumentaire.pdf)
- Code d'éthique relatif au don du sang et à la transfusion sanguine. Assemblée Générale International Society of Blood Transfusion 12 juillet 2000. 2
- Loi n°2002-203 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
- Barr, P. J., et al (2010). The epidemiology of red cell transfusion. *Vox Sang*, 99(3), 239-250.
- Carson, J. L., et al(2016). Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane database of systematic reviews*, (10).
- Ceccaldi J. Limiter les soins comme les traitements. La lettre de l'AFSOS n°2, juin 2009 : 5-6
- Coutré, S. (2008). Myelodysplastic syndromes: disease overview and therapy options. *Managed care (Langhorne, Pa.)*, 17(7 Suppl 6), 3-8.
- Fenaux, P., & Rose, C. (2009). Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes. *Blood reviews*, 23, S15-S19.
- Gattermann, N. (2008). Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol*, 88(1), 24-29.
- Henry, D. H. (2007). Guidelines and recommendations for the management of anaemia in patients with lymphoid malignancies. *Drugs*, 67(2), 175-194.
- Jaulmes, D., et al. (2010). La transfusion dans les hémopathies en fin de vie: aspects éthiques et organisationnels. *Hématologie*, 16(3), 228-234.
- Kelaidi, C., et al. (2010). Daily practice management of myelodysplastic syndromes in France: data from 907 patients in a one-week cross-sectional study by the Groupe Francophone des Myelodysplasies. *Haematologica*, 95(6), 892.
- Oliva, E. N., et al. (2010). Iron chelation therapy associated with improvement of hematopoiesis in transfusion-dependent patients. *Transfusion*, 50(7), 1568-1570.
- Rose, C., et al. (2010). Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM. *Leuk Res*, 34(7), 864-870.
- Schwartz, R. N. (2007). Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm*, 64(3\_Supplement\_2), S5-S13.
- Les limitations thérapeutiques en hématologie : recommandations de la commission d'éthique de la SFH. *Hématologie*, 2005 ; 11- 1 : 71-9
- Circulaire DGS/DHOS/AFSSAPS n° 2003-582 du 15 décembre 2003 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel  
<http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dgsdhosafssaps-n-2003-582-du-15-decembre-2003-relative-a-la-realisation-de-lacte-transfusionnel/>



## Références bibliographiques

### Spécificité du sujet âgé

- Bokemeyer, C. F., et al. (2007). EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *European Journal of Cancer*, 43(2), 258-270.
- Godard, M., et al. (2008). Transfusion in elderly patients. *Transfusion clinique et biologique: journal de la Société française de transfusion sanguine*, 15(5), 212-213.
- Price, E. A. (2008). Aging and erythropoiesis: current state of knowledge. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 41(2), 158-165.
- Roy, C. N. (2011). Anemia in frailty. *Clinics in geriatric medicine*, 27(1), 67-78.
- Zakai, N. A., et al. (2013). Hemoglobin decline, function, and mortality in the elderly: the cardiovascular health study. *American journal of hematology*, 88(1), 5-9.
- HAS Recommandations 2014 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion\\_de\\_globules\\_rouges\\_homologues\\_-\\_produits\\_indications\\_alternatives\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf)

### Données épidémiologiques

- Hedenus, M., & Birgegård, G. (2009). The role of iron supplementation during epoietin treatment for cancer-related anemia. *Medical Oncology*, 26(1), 105.

### Anémie inflammatoire

- Ganz, T. (2019). Anemia of inflammation. *New England Journal of Medicine*, 381(12), 1148-1157.



## Liens d'intérêts

Didier MAYEUR : Pfizer

Audrey ECHE-GASS : Amgen, Pfizer

Amélie ANOTA : Sandoz

Stéphane CHEZE

Anne Laure COUDERC : Amgen

Nicolas JOVENIN : Amgen, Pfizer, Sandoz, Roche, Téva

Didier KAMIONER



## Version initiale du référentiel validée le 02/12/2010

- **Coordination**

Didier MAYEUR

- **Membres du groupe de travail**

Matti AAPRO, Stéphane CHEZE, Laure COPEL, Anne Laure COUDERC, Mario DICATO, Olivier GUERIN, Dominique JAULMES, Nicolas JOVENIN, Didier KAMIONER, Hélène LABROSSE, Annick LEROL, Aimad-Eddine OURAHMOUNE, Michèle PIBAROT, Sophie RIGAUDEAU, Martine VITTOT

- **Relecture**

Fadila FARSI (RRC-RA)

- **Contributeurs (participants à l'atelier des J2R du 02/12/2010)**

Leïla BEN ABDESSELEM (RRC-RA), Isabelle BEREDER (ONCOPACA), Pierre BIRON (RRC-RA), Sabine BROUERS (Belgique), Michel BRUN (ONCOPACA), Anne Laure COUDERC (ONCOPACA), Yves DE MUIZON (RRC-RA), Gérard DINNE, Isabelle DUCLOT (RRC-RA), Marjorie DUMONT (RRC-RA), Hervé GAUTIER (ONCORIF), Véronique GUERIN MEYER (ONCO PAYS DE LOIRE), Louis GUESNIER (Belgique), Tawfiq HENNI (ONCORIF), Nicolas JOVENIN (ONCOCHA), Didier MAYEUR (ONCORIF), Patrick MERLIN (ONCOLOR), Henri PIERSON (ONCOLOR), Florian SCOTTE (ONCORIF), Martine VITTOT (ONCOPACA)

## Mis à jour tous les 2 ans depuis 2010