



institut
Sainte Catherine



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

Gestion de la carence martiale pour préserver le capital sanguin

Société Française de Pharmacie Oncologique

« Capital sanguin et digestif en cancérologie : comment le préserver ? »

Symposium Vifor France

10 octobre 2019

Dr Julie Coussirou

Pharmacien hospitalier

Institut Sainte-Catherine

Avignon, France

Plan

- Introduction
- Métabolisme du fer
- La carence martiale : définition et diagnostic
- Impact de la carence martiale chez le patient atteint de cancer
- La prise en charge de la carence martiale
- Les recommandations des sociétés savantes
- Expérience du carboxymaltose ferrique à l'Institut Sainte-Catherine

Introduction (1)

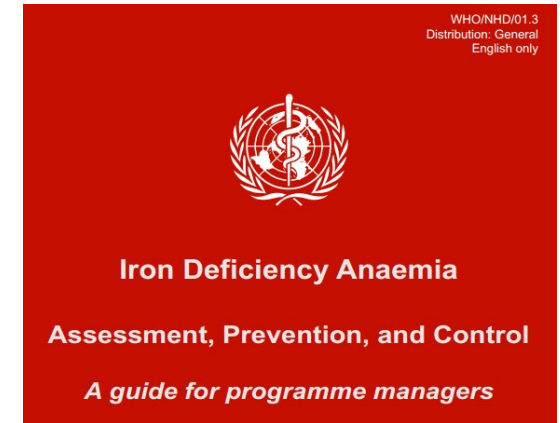
L'anémie est reconnue comme problème de santé publique par l'OMS.

Définition de l'anémie (OMS)

Taux d'hémoglobine chez l'homme < 13 g/dL
Taux d'hémoglobine chez la femme < 12 g/dL

GRADES DE TOXICITE

Grade 0 : > 11 g/dL
Grade 1 : 9.5 à 10.9 g/dl
Grade 2 : 8 à 9.4 g/dl
Grade 3 : 6.5 à 7.9 g/dl
Grade 4 : < 6.5 g/dl



→ Réduction du taux d'hémoglobine circulant par rapport aux valeurs attendues pour des personnes de même âge et de même sexe.

La **carence martiale** est la cause la plus fréquente d'anémie dans la population générale (**sous-diagnostiquée+++ chez les patients atteints de cancers**)

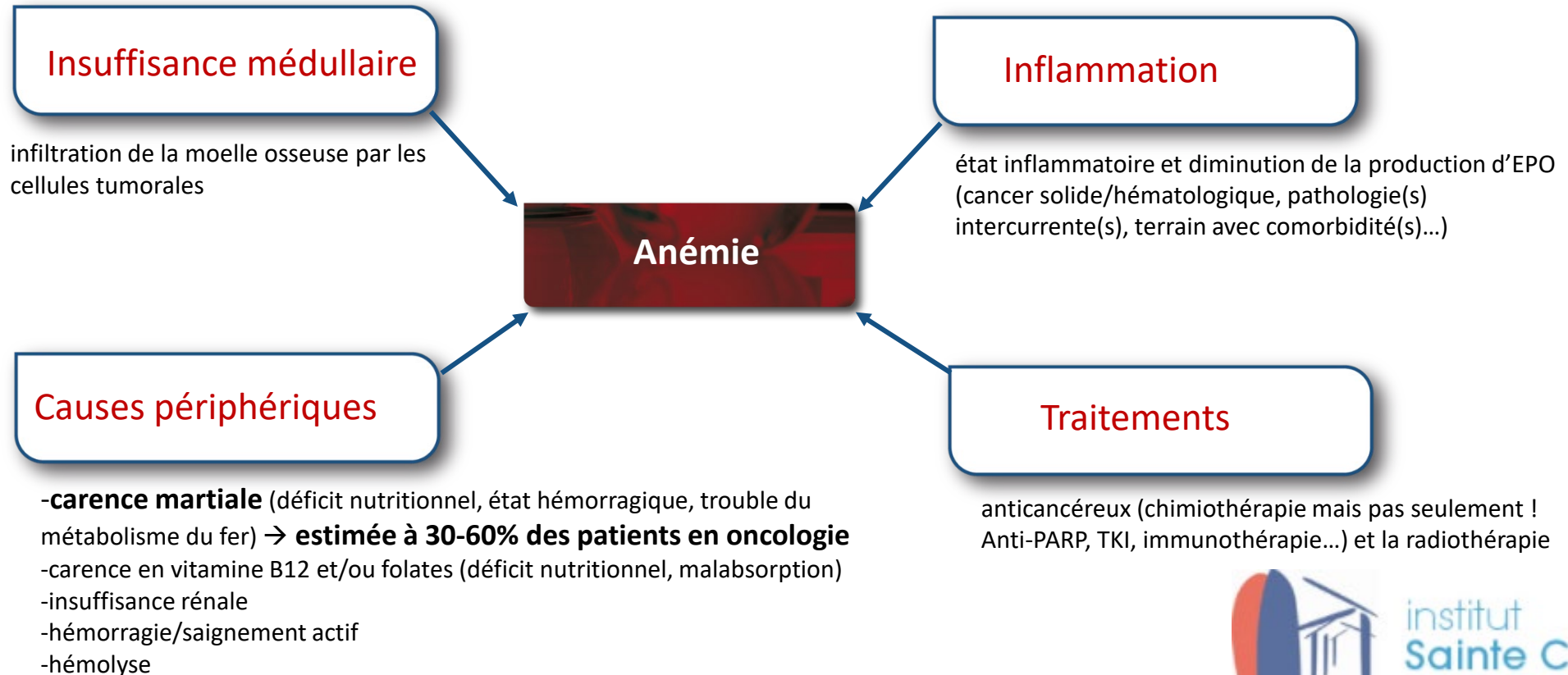
L'anémie résulte d'un déséquilibre entre la production et la destruction d'érythrocytes.

-demi-vie du globule rouge : 120 jours

-destruction naturelle : 1% sont éliminés quotidiennement de la circulation
remplacés par des réticulocytes

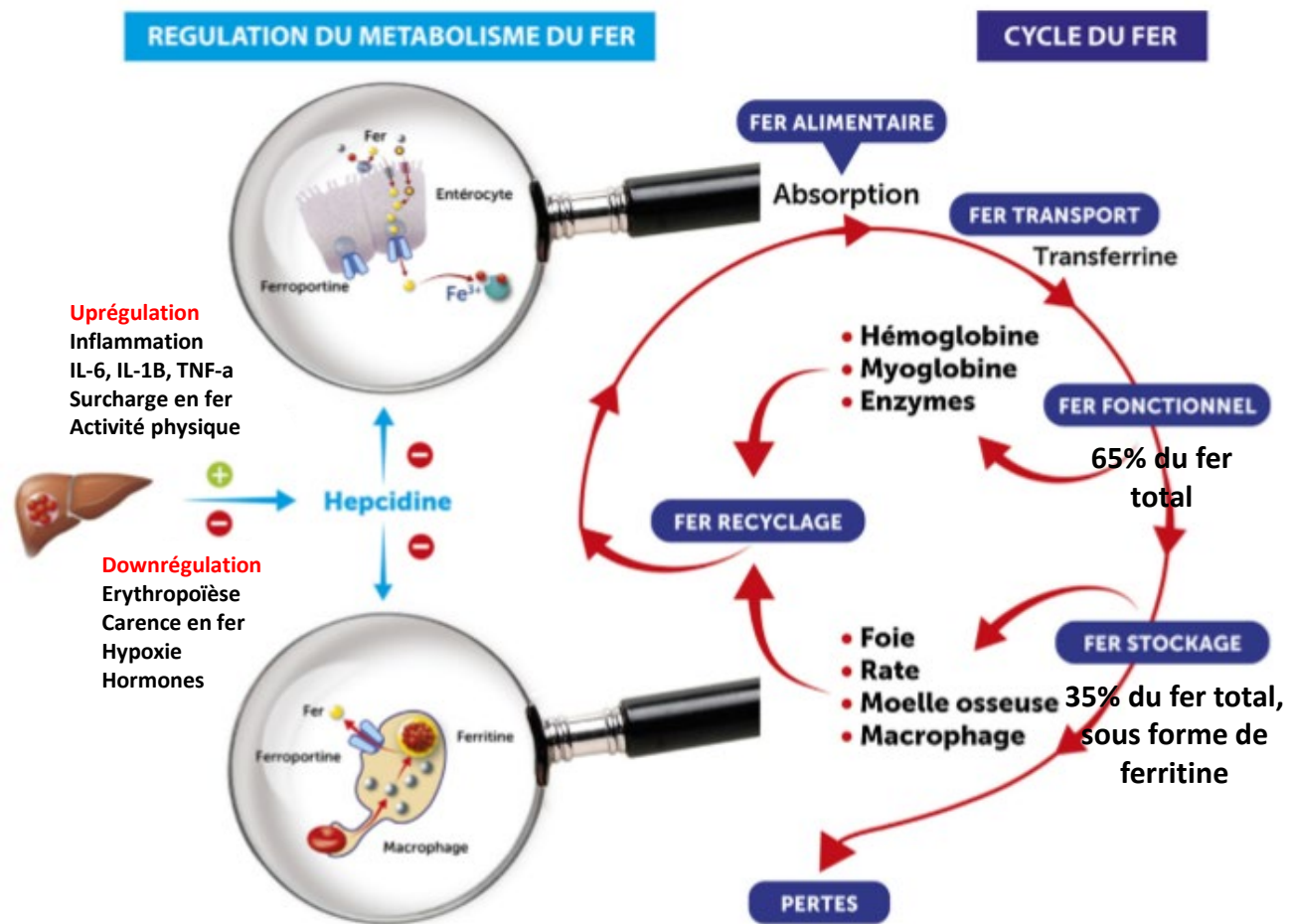
Introduction (2)

En oncologie, l'anémie est fréquente (75% des patients¹) et d'étiologie souvent **multifactorielle** :



¹Hedenus M et al. Med Oncol, 2009; 26 (1) : 105-115.

Physiopathologie et métabolisme du fer



Fer = élément essentiel de l'hémoglobine des érythrocytes

Stock martial total : 3 à 5g
 Besoin quotidien : 20 à 25mg

Rôle de la transferrine (transport) et de la ferroportine (transporteur membranaire)

Rôle de l'hepcidine hépatique (régulation+++)

→ Sa production entraîne une séquestration du fer dans les zones de stockage, limitant ainsi le fer fonctionnel dans la circulation sanguine

Entrée : alimentation (1 à 2mg/j), recyclage

Fer ferreux Fe²⁺ (héminique) mieux absorbé que Fer ferrique Fe³⁺
 Le calcium, le café et le thé diminue l'absorption du fer.
 La vitamine C augmente l'absorption du fer.

Sortie : destruction par macrophages, pertes (1 à 2mg/j)

La carence martiale : définition

La carence martiale est la carence nutritionnelle la plus fréquente dans le monde, y compris dans les pays industrialisés.

Il existe 2 types de carence martiale

Carence martiale absolue

→ Épuisement du stock de fer total

²Ferritinémie < 30 ng/mL et CST < 20%

¹Ferritinémie < 100ng/mL et CST < 20%

Carence martiale fonctionnelle

→ Baisse de la disponibilité du fer fonctionnel nécessaire pour réaliser une érythropoïèse suffisante

¹Ferritinémie normale et CST < 20%

²Ferritinémie entre 30-800 ng/mL et CST < 20%

En cas de carence martiale, l'utilisation d'EPO sans supplémentation en fer **majoré** cette carence martiale.

¹ ESMO

² AFSOS

La carence martiale : comment la diagnostiquer ?

Recommandations de la HAS¹ (2011)

- Réalisation d'un hémogramme → anémie microcytaire ou normocytaire (+/-hypochrome ou normochrome) ou absence d'anémie (carence en fer récente), arégénérative (réticulocytes < 70G/L)
- **Dosage ferritinémie → si < 30 µg/L : carence martiale** (si ferritinémie normale ou élevée → contrôle CST)

Pour les terrains inflammatoires ou certaines maladies chroniques (cancers, IRC...) : **Dosage de la transferrine et fer sérique** pour le calcul du coefficient de saturation en fer de la transferrine (CST)

- si CST < 20% : carence martiale

--> reflet du fer fonctionnel mobilisable pour l'érythropoïèse

$$\text{CST (\%)} = \frac{\text{Fer sérique (\mu\text{moles/L})}}{\text{Transferrine (g/L) x 25}}$$

Si dosages répétés (contrôle de l'efficacité du traitement) : préférer les réaliser dans le même laboratoire.

Prise de sang de préférence à jeun le matin (pour s'affranchir des variations nycthémérales).

¹Diagnostic biologique d'une carence en fer. HAS, 2011

Impact de la carence martiale chez le patient atteint de cancer (1)

Des **symptômes cliniques** et un **retentissement sur l'état général et la tolérance au traitement oncologique**...donc impact sur la qualité de vie et la morbi-mortalité du patient.

Symptômes de l'anémie

Pâleur cutanéomuqueuse, érythème palmaire, déformation unguéale

Asthénie, dyspnée

Céphalées, vertiges

Tachycardie

Glossite atrophique

Syndrome des jambes sans repos

Dysphagie

Alopécie

Troubles des fonctions cognitives, troubles de la concentration

Baisse de la libido

→ Importance du dépistage +++ chez les patients avec pathologies chroniques (dont cancer++) car complications même en l'absence d'anémie

Symptômes de la carence martiale sans anémie

Asthénie

Fonctions cognitives diminuées

Diminution de la capacité physique

Syndrome des jambes sans repos

Alopécie

Conséquences de l'anémie chez le patient atteint de cancer ?

Le cercle vicieux de l'anémie

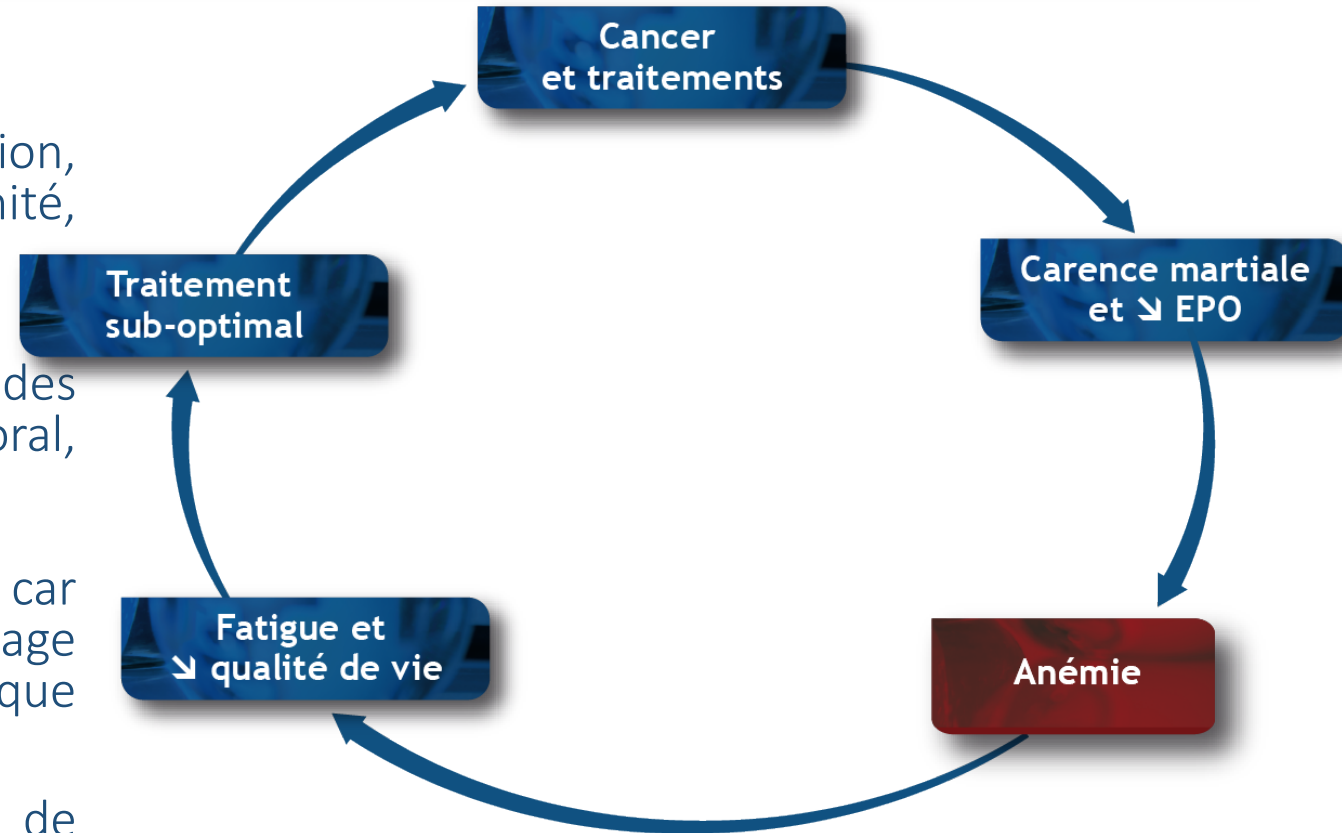
Impact sur l'état général : fatigue, dépression, fonctions cognitives altérées, baisse de l'immunité, symptômes cliniques...

→ Baisse de la qualité de vie (réduction des activités quotidiennes, baisse du moral, affaiblissement général...)

→ Prise en charge thérapeutique sous-optimale car traitement mal supporté (baisse posologie, décalage de cures, arrêt du traitement oncologique, risque d'inobservance au traitement...)

→ Augmentation du risque de morbidité et de mortalité : complications liées au traitement, au cancer et aux comorbidités

→ Complications entraînent un état inflammatoire qui entretient l'anémie



Les options thérapeutiques et prise en charge de l'anémie ?

Traitement de l'étiologie+++
saignement actif, hémolyse,
inflammation/état infectieux,
maladie hématologique...

+/- Prise en charge nutritionnelle
+/- Adaptation du traitement
oncologique

Supplémentation
en Fer



Anémie
en cancérologie

Agents stimulants
l'érythropoïèse (EPO)



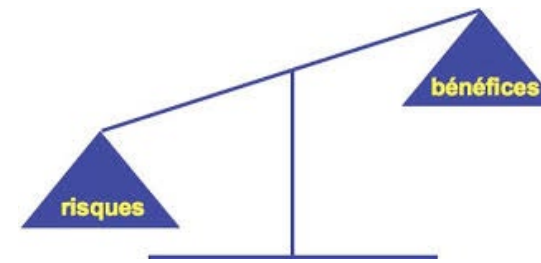
Supplémentation en
Vitamine B12
Vitamine B9



Transfusion
culot(s) globulaire(s) rouges



L'anémie en cancérologie



	Bénéfices attendus	Risques/Limitations
ASE	<ul style="list-style-type: none">- réduction des transfusions- diminution des symptômes	<ul style="list-style-type: none">- risque accru d'évènements thrombotiques- augmente la mortalité des patients sans traitement oncologique ou traités seulement par radiothérapie- efficace sur 60% des patients- induction d'une carence martiale fonctionnelle
Fer injectable	<ul style="list-style-type: none">- correction de la carence martiale- réduction des transfusions- amélioration de la réponse à l'ASE	<ul style="list-style-type: none">- tolérance au long cours n'est pas encore établie en oncologie
Transfusion CGR	<ul style="list-style-type: none">- augmentation immédiate de l'Hb et de l'hématocrite- amélioration rapide des symptômes	<ul style="list-style-type: none">- risque accru d'évènements thrombotiques- risques liés à la transfusion (infections, réactions anaphylactiques...)

La prise en charge de la carence martiale (1)

→ **Dépistage et traitement de la cause** de la carence martiale

Quand les apports alimentaires en fer ne suffisent plus à compenser les pertes/séquestrations du fer :

→ Traitement par **supplémentation en fer pour avoir une quantité suffisante de fer fonctionnel**

- pour la production d'hémoglobine et donc d'érythrocytes
- pour la production de myoglobine
- pour les nombreuses fonctions enzymatiques de l'organisme

OBJECTIFS → **disparition des symptômes**, amélioration de la **qualité de vie** et du **pronostic du patient**

2 types de supplémentation : **fer par voie orale** et **fer par voie injectable**



La prise en charge de la carence martiale (2)

En 1^{er} lieu, conseiller une alimentation plus riche en fer (avantage = n'expose pas aux effets indésirables).

Si le tube digestif fonctionnel (pas de problème de (mal)absorption) et bonne tolérance → proposer une **supplémentation par voie orale en 1^{ère} intention**.

Traitement curatif essentiellement en cancérologie (préventif rare).

Le fer par voie orale

Posologie habituelle : 100-200 mg d'élément fer* réparti en 2 à 3 prises par jour. A prendre à jeun de préférence (meilleure absorption +40% mais moins bonne tolérance digestive).

Inconvénients : biodisponibilité restreinte (10-20%), effets indésirables, nécessité d'observance, délai d'action plus lent que le fer intraveineux

→ disponible en ville et remboursé à 65% par la sécurité sociale

Sulfate ferreux

Fumarate ferreux

Gluconate ferreux

Sulfate ferreux + acide ascorbique

Succinate ferreux + acide succinique

*Le dosage des spécialités pharmaceutiques de fer voie orale est exprimé en élément fer



Le fer par voie orale (1)

L'alimentation :

fer ferreux (origine animale : viandes, poissons)
et fer ferrique (origine végétale)

LES SOURCES VÉGÉTALES DE FER

Pour 100g

 SPIRULINE 60mg	 DULSE 30mg	 THÉ NOIR 17mg	 SÉSAME 14mg	 CHANVRE 14mg	 CACAO 13mg	 PAVOT 9,5mg	 AMARANTE 9mg	 LIN 8,2mg
 LENTILLE 8mg	 QUINOA 8mg	 CITROUILLE 8mg	 ORTIE 8mg	 PISTACHE 7,3mg	 CHIA 7mg	 MILLET 6,9mg	 HARICOT LIMA 6,8mg	 SOJA 6,6mg
 HAR. BLANC 6,5mg	 TOURNESOL 6,3mg	 POIS CHICHE 6,1mg	 SUCRE BRUN 6mg	 PERSIL 6mg	 N. DE CAJOU 6mg	 TRITICALE 5,9mg	 AVOINE 5,8mg	 NORI 5,2mg
 ABRICOT SEC 4,4mg	 ÉPEAUTRE 4,4mg	 AMANDE 4,1mg	 WAKAME 3,9mg	 NOISETTE 3,8mg	 SARRASIN 3,8mg	 TOPINAMBOUR 3,7mg	 POURPIER 3,6mg	 N. DU BRÉSIL 3,4mg
 ÉPINARD 3,4mg	 OIGNON 3,3mg	 FIGUE 3,3mg	 SALSIFIS 3,3mg	 BLÉ 3,2mg	 RIZ BRUN 3,2mg	 CRESSON 3,1mg	 ORGE 2,8mg	 SEIGLE 2,8mg
 FENOUIL 2,7mg	 NOIX 2,5mg	 COCO 2,3mg	 RAISIN SEC 2,3mg	 PRUNEAU 2,3mg	 DATTE 1,9mg	 CHOU VERT 1,9mg	 OLIVE 1,8mg	 CACAHUÈTE 1,8mg

Les médicaments : fer ferreux

Médicaments à base de fer non associé commercialisés en France
pour la supplémentation orale en cas d'anémie carencielle (3 février 2016)

Quantité de fer élément par unité de prise	Forme pharmaceutique et quantité de sel de fer par unité de prise	Nom de spécialité
32,5 mg	comprimé de 100 mg de succinate ferreux	Inofer°
33 mg	poudre orale, 100 mg de fumarate ferreux par gramme de poudre	Fumafer°
33 mg	gélule de 245 mg d'ascorbate ferreux (a)	Ascofer°
34 mg	sirop, 238 mg de sodium ferédétate par 5 ml	Ferrostrane°
50 mg	solution buvable, 400 mg de gluconate ferreux par ampoule	Tot'hema°
50 mg	gélule de 173 mg de sulfate ferreux (a)	Timoferol°
66 mg	comprimé de 200 mg de fumarate ferreux	Fumafer°
80 mg	comprimé de 256 mg de sulfate ferreux	Tardyferon 80 mg°

Source : La Revue Prescrire® AVRIL 2016

→ Pas de supériorité démontrée d'une spécialité par rapport à une autre (y compris parmi les formes à libération prolongée)

Le fer par voie orale (2)

Principaux effets indésirables → digestifs++ (dose-dépendants)

- Inconfort épigastrique, douleurs abdominales
- Nausées
- Diarrhées ou constipation
- Hypersensibilité
- Selles noires (prévenir le patient)

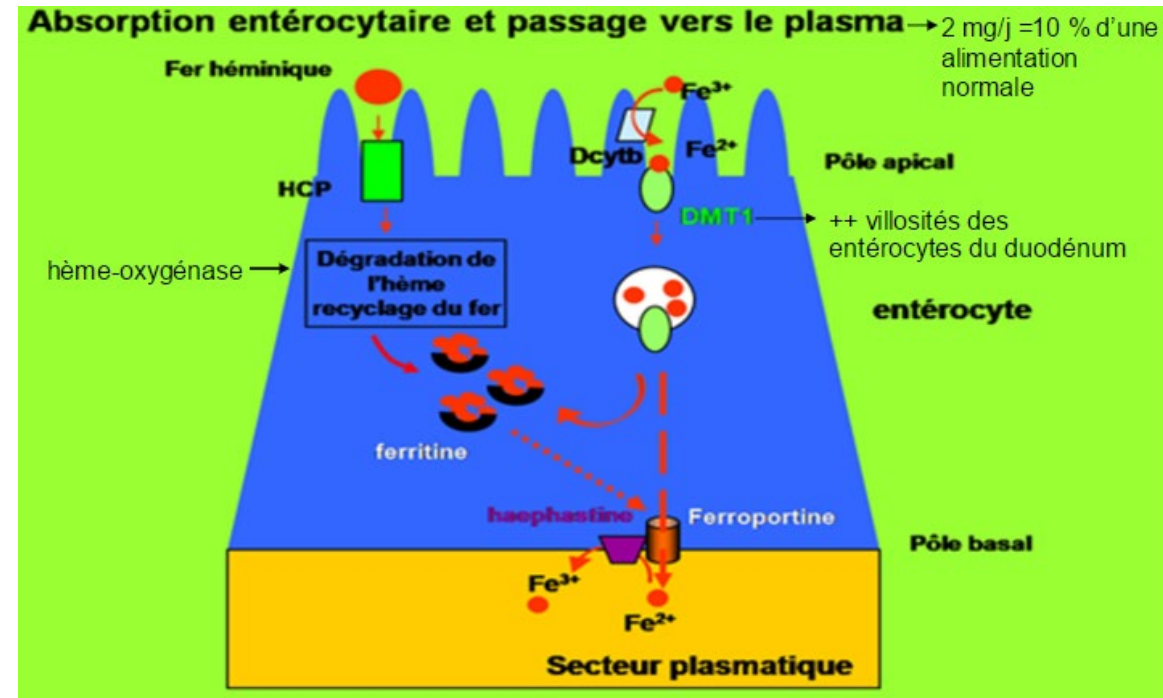
L'absorption du fer par voie orale est soumise à un phénomène de **saturation des transporteurs au niveau des entérocytes**
→ **augmenter les posologies n'augmentera pas l'absorption**
mais effets indésirables digestifs majorés+++

Modalités de contrôle de l'efficacité du traitement

Durée du traitement : jusqu'à correction du taux d'hémoglobine et normalisation de la ferritinémie et CST +/- 3 mois en moyenne (parfois 6 mois) pour reconstituer le stock total de fer.

Si échec après 4 à 6 semaines → correction des causes de la carence martiale, vérifier l'observance au traitement, rechercher une malabsorption (maladie coeliaque, résection intestinale, infection à *Helicobacter pylori*...)

Si échec → fer intraveineux



Le fer par voie injectable (1)

Si tube digestif non fonctionnel (ou malabsorption) ou intolérance/inefficacité du fer par voie orale
→ proposer une **supplémentation en fer par voie orale injectable** en traitement curatif

Le fer par voie injectable

Posologie (oncologie) : 500-1000mg/semaine*

Avantages : biodisponibilité 100%, rapidité de la correction, affranchissement de l'inconfort digestif

Inconvénients : administration dans un établissement de santé

→ Réserve hospitalière, dispensé uniquement par les PUI (décidé suite à des signaux de pharmacovigilance, notamment des chocs anaphylactiques)

*variation en fonction du poids et du besoin en fer. posologie non consensuelle en oncologie mais recommandations des sociétés savantes (pour patient adulte sans insuffisance rénale)

Carboxymaltose ferrique

Saccharose ferrique

Isomaltose ferrique

Sels de fer ferrique (Fe^{3+}) dans un noyau central entouré d'une structure glucidique

Métabolisation par le système réticulo-endothélial -> relargage progressif de fer dans la circulation sanguine

Le fer par voie injectable (2)

Les spécialités de fer injectable sont des médicaments soumis à une surveillance renforcée par l'ANSM et l'EMA^{1,2}

	Carboxymaltose ferrique	Saccharose ferrique	Isomaltoside ferrique
Dosage(s) disponible(s)	100mg, 500mg, 1000mg	300mg	500mg, 1000mg
Soluté de dilution	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%
Posologie max bolus	500-1000mg (max 15mg/kg) (1000mg = dose max cumulée/semaine)	100-300mg (max 1 à 3x/semaine, espacé de 48h)	500mg (max 3x/semaine)
Posologie max perf IV	<u>1000mg</u> (max 20mg/kg)	<u>300mg</u> (max 15mg/kg)	<u>> 1000mg</u> (max 20mg/kg)
Poids cut-off	35kg et 70kg	35kg	35kg, 50kg et 70kg
Durée de la perfusion (temps minimum)	500mg : 6 min 1000mg : 15 min	100mg : 30 min 200mg : 60 min 300mg : 90 min	500mg : 15 min 1000mg : 30 min >1000mg : 60 min
Surveillance après fin d'administration	pendant 30 min	pendant 30 min	pendant 30 min

Isomaltoside ferrique → commercialisé en France depuis avril 2018 (peu de recul sur son utilisation en cancérologie)

→ Une cure de fer IV (adaptation posologique en mg/kg pour les poids extrêmes) puis évaluation de l'efficacité à 4-6 semaines (Hb, CST, ferritinémie)

¹ ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse : Renforcement des recommandations concernant le risque de réactions graves d'hypersensibilité avec modification des conditions d'utilisation et reclassement en réserve hospitalière. 6 novembre 2013

² Circulaire N°DGOS/PF2/R3/DGS/PP2/2014/32 du 24 janvier 2014 relative aux modalités d'utilisation des spécialités à base de fer injectable

Supplémentation en fer dans la carence martiale

Données de la littérature

- Des études de phase 3 randomisées mais essentiellement chez les patients IRC dialysés, IC, en peri-opératoire, chez la femme enceinte ou patients atteints de MICI
- La plupart des essais objectivent la supériorité du fer IV sur l'augmentation de l'Hb, la correction de l'anémie et le recours à la transfusion. Meilleure tolérance par rapport au fer per os.
 - Quelques essais avec non infériorité entre fer IV et fer oral
 - Fer injectable bien toléré (tolérance comparable pour tous les fer IV) mais risque de **réaction anaphylactique** et **risque infectieux** > au fer voie orale

En oncologie :

Données carboxymaltose ferrique → dans les cancers solides et hématologiques. Patients en cours de chimiothérapie.

Données isomaltoside ferrique → Etude P-Monofer-CIA-01¹ : isomaltoside ferrique versus sulfate de fer oral chez 350 patients avec une anémie chimio-induite → non infériorité mais pas de supériorité. Même profil de tolérance.

Données saccharose ferrique → le saccharose ferrique est moins efficace pour faire remonter le taux d'Hb par rapport à l'isomaltoside ferrique²
Le traitement par saccharose ferrique serait plus couteux que le carboxymaltose ferrique³

¹Birgegård G, Henry D, Glaspy J et al. A randomized noninferiority trial of intravenous iron isomaltoside versus oral iron sulfate in patients with nonmyeloid malignancies and anemia receiving chemotherapy: the PROFOUND trial. *Pharmacotherapy*. 2016 Apr;36(4):402-14.

²Derman R et al. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2017 Mar;92(3):286-291.

³Calvet X. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose or oral iron as preoperative treatment in patients with colon cancer and iron deficiency anaemia. *Technol Health Care*. 2016;24(1):111-20.

Comparaison fer IV versus fer per os ou traitement standard

Auteur, année, référence	Indication	Nombre patients	Temps d'analyse	Fer oral ou traitement standard	Fer intraveineux	Efficacité	Tolérance
<i>Fer oral versus fer intraveineux</i>							
Van Wyck, 2007, [11]	Anémie postpartum	352	S6	Sulfate ferreux	Fer carboxymaltose	Hb > 12 g/dL, 68,6 % vs. 90,5 % ($p < 0,001$)	SAE, 0 % vs. 0 %
Reinish, 2013, [16]	Anémie des MICI	338	S8	Sulfate ferreux	Fer isomaltose	Hb + 2 g/dL, 61 % vs. 67 ($p = 0,32$)	SAE, 4 % vs. 3 %
Bisbe, 2014, [14]	Anémie postchirurgie orthopédique	122	S4	Sulfate ferreux	Fer carboxymaltose	Hb > 12 g/dL, 42,3 % vs. 23,5 % ($p = 0,04$)	SAE, 1,6 % vs. 1,6 %
Mc Dougall, 2014, [12]	Anémie insuffisant rénal	162	S5	Ferumoxytol	Fer saccharose	Hb + 0,7 vs. + 0,8 g/dL, NS	SAE, 9 % vs. 7 %
Bonovas, 2016, [15]	Anémie des MICI	694 (méta-analyse, 5 études)	Variable	Sulfate ferreux (4), fumarate ferreux (1)	Fer saccharose (3), Fer carboxymaltose (1), Fer isomaltose (1)	Hb + 2 g/dL, 52,1 % vs. 65,6 %, OR 1,57 (1,13–2,18)	SAE, 0,4 % vs. 4,2 %, OR 4,57 (1,11, 18,8)
Kalra, 2016, [17]	Anémie insuffisant rénal	351	S4	Sulfate ferreux	Fer isomaltose	Hb + 0,39 vs. + 0,61 g/dL, ($p < 0,001$)	SAE, 10,3 % vs. 105 %
Breyman, 2017, [13]	Carence martiale de la grossesse	252	S12	Sulfate ferreux	Fer carboxymaltose	Hb > 11 g/dL, 70 % vs. 84 % ($p = 0,031$)	SAE, 15 % vs. 11 %
<i>Traitement standard versus fer intraveineux</i>							
Khalafallah, 2016, [18]	Anémie postopératoire	201	S4	« Traitement standard »	Fer carboxymaltose	Hb 12,1 vs. 13,0 g/dL ($p < 0,0001$). Transfusions 5 % vs. < 1 % ($p = 0,035$)	SAE, 0 % vs. 0 %
Van Veldhuisen, 2017, [19]	Insuffisance cardiaque	172	S24	« Traitement standard »	Fer carboxymaltose	VO2 max, -1,19 vs. -0,16 ($p = 0,02$)	SAE, décès 4 vs. 0, hospitalisations 21 vs. 37

MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale ; S : semaine ; Hb : hémoglobininémie ; OR : *odds ratio* ; SAE : effets indésirables graves.

Publications fer IV chez le patient atteint de cancer

Annals of Oncology

original articles

Annals of Oncology 24: 475–482, 2013
doi:10.1093/annonc/mds338
Published online 15 October 2012

Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia

T. Steinmetz^{1*}, B. Tschechne², O. Harlin³, B. Klement⁴, M. Franzem⁵, J. Wamhoff⁶, H. Tesch⁷, R. Rohrberg⁸ & N. Marschner⁹


¹Outpatient Clinic for Oncology and Haematology, Cologne; ²Klinikum Neustadt am Rügenberge, Neustadt am Rügenberge; ³Vifor Pharma, Munich, Germany; ⁴Vifor Pharma, Glattbrugg, Switzerland; ⁵ROMEDICO AG; ⁶Oncology Practice, Osnabrueck; ⁷Outpatient Clinic, Im Prueffing, Frankfurt; ⁸Oncology Outpatient Clinic, Halle/Saale; ⁹Practice for Oncology and Hematology, Freiburg, German

[Supportive Care in Cancer](#)

March 2017, Volume 25, [Issue 3](#), pp 973–982 | [Cite as](#)

Use of iron sucrose and red blood cell transfusions in anaemic cancer patients in France (OncoFer study)

Authors Authors and affiliations

Elisabeth Luporsi , Alain Toledano, Dominique Spaeth, Florian Scotté, Marc Espié, Stéphanie Perot, Ladan Duvillié,

Isabelle Pithois Merli, Roland Bugat

Supportive Care in Cancer

<https://doi.org/10.1007/s00520-011-4250-x>

ORIGINAL ARTICLE



Impact of ferric carboxymaltose on the evolution of hemoglobin and ECOG performance status in iron-deficient patients with solid tumors: a 3-month follow-up retrospective study

J. Coussinou¹ - A. Debourdeau² - A. Stancu³ - C. Jean⁴ - W. Azouza¹ - B. Chanet¹ - F. De Crozak¹ - R. Boustany⁴ - P. Debourdeau⁵ 

Med Oncol (2014) 31:302

DOI 10.1007/s12032-014-0302-3

SHORT COMMUNICATION

Intravenous iron alone resolves anemia in patients with functional iron deficiency and lymphoid malignancies undergoing chemotherapy

Michael Hedenus · Torbjörn Karlsson · Heinz Ludwig · Beate Rzychon · Marcel Felder · Bernard Roubert · Gunnar Birgegård

→ Bénéfice du fer IV (seul ou +/- ASE/transfusion) en terme d'augmentation de l'Hb

Expérience du carboxymaltose ferrique à l'Institut Sainte-Catherine

Etude ISC¹ : Mesure de l'impact clinico-biologique de l'apport de fer injectable chez des patients atteints de cancer sur l'évolution de l'ECOG et du taux d'hémoglobine et identification de facteurs prédictifs de bonne réponse

- étude rétrospective non interventionnelle
- 133 patients ayant reçu au moins 1 injection de fer carboxymaltose ferrique en 2015
- follow up de 3 mois
- recueil des données clinico-biologiques et des traitements de l'anémie (EPO, transfusion, injections de fer)

70% de patients atteints de cancers au stade métastatique et 82% en cours de chimiothérapie

90% souffraient d'anémie et 72% avec un ECOG entre 0 et 1

Résultats

Le taux moyen d'Hb était statistiquement plus élevé à M1 (108,3 g/L ± 13,9), M2 (110,3 g/L ± 16,1) et M3 (111,7 g/L ± 12,6) que M0 (99,2 g/L ± 13,9). Le score ECOG moyen a augmenté de manière significative à M1 et M2 par rapport à M0.

→ **L'augmentation du taux d'Hb était plus élevée chez les patients présentant une Hb <100 g / L, une ferritinémie <800 ng/ml ou ayant reçu une transfusion avant inclusion.**

→ En analyse multivariée un taux d'Hb <100 g/L et une ferritinémie <800 ng/ml étaient prédictifs d'une augmentation du taux d'Hb.

Conclusion : Pas d'amélioration de l'indice ECOG, mais bénéfique sur l'augmentation du taux d'Hb.

¹Impact of ferric carboxymaltose on the evolution of hemoglobin and ECOG performance status in iron-deficient patients with solid tumors: a 3-month follow-up retrospective study. *Support Care Cancer*. 2018 Nov;26(11):3827-3834.

Les recommandations des sociétés savantes (1)

AFSOS (11/2016)

Diagnostic carence martiale : fer sérique, ferritinémie, CST

Carence martiale

Ferritinémie \leq 800 ng/mL + CST $<$ 20% \rightarrow discuter ASE et supplémentation fer
 Ferritinémie $<$ 30 ng/mL + CST $<$ 15% \rightarrow supplémentation fer

Surveillance : STOP fer si ferritinémie $>$ 1000ng/mL, reprise quand $<$ 500ng/mL

Supplémentation : avantage du carboxymaltose ferrique \rightarrow une seule injection

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

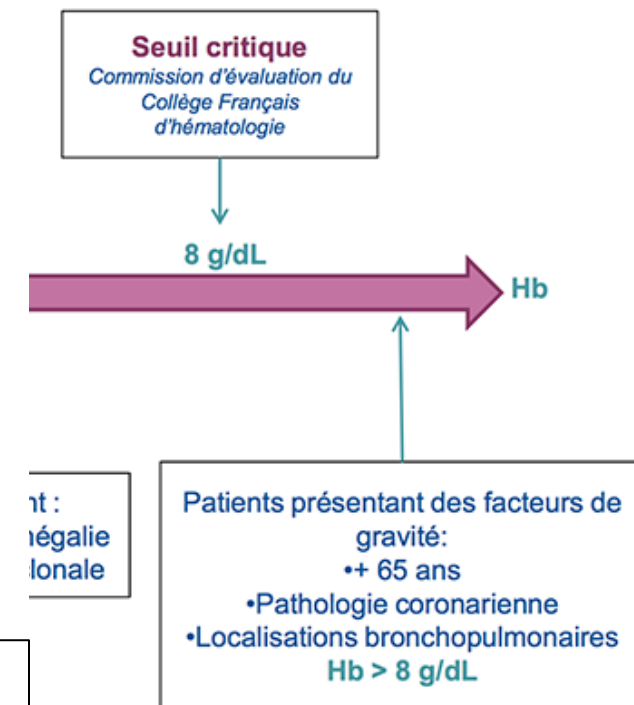
Anémie chimio-induite

Hb $<$ 9g/dL \rightarrow évaluer le besoin transfusionnel + envisager ASE
 Hb entre 9-11 g/dL \rightarrow si symptômes : ASE , sinon envisager ASE selon le risque individuel

Objectif \rightarrow Hb proche de 12g/dL avec la plus petite dose d'ASE. Réévaluation après 4 semaines.

Transfusion selon le besoin clinique uniquement (symptomatologie++)

HAS transfusion



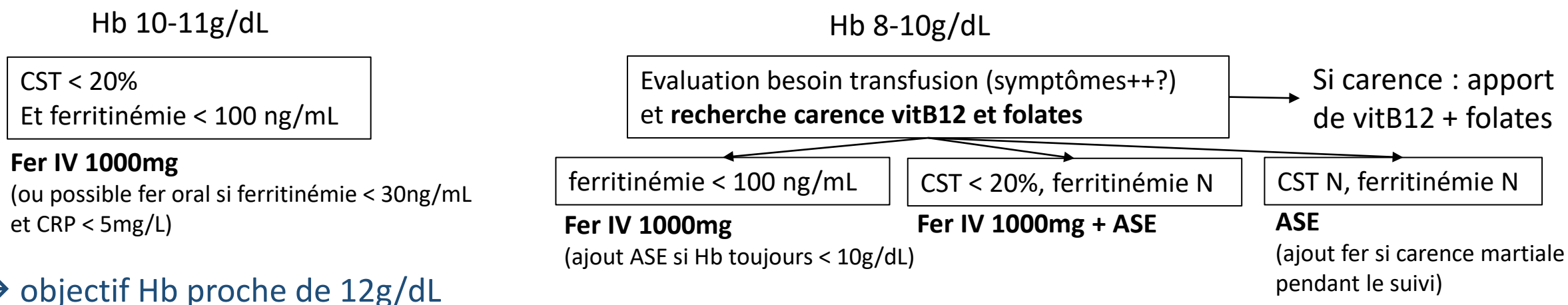
Molécules	Doses recommandées	Doublement de doses à 4 semaines si augmentation des réticulocytes < 40 000/ μ l ou de l'hémoglobine < 1 g/dl
Darbepoétin α : Aranesp® (P) <i>Seringues préremplies 10, 20,30,40, 50, 60, 80,100, 130, 150, 300, 500 μg</i> <i>Stylos 60, 80,100, 150, 300 et 500 μg</i>	500 μ g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

Les recommandations des sociétés savantes (2)

ESMO (2018)

Diagnostic carence martiale : fer sérique, ferritinémie, CST

Supplémentation : carboxymaltose ferrique (ou équivalent) → une seule administration de 1000mg IV



→ objectif Hb proche de 12g/dL

Suivi : Hb, CST, ferritinémie et CRP recommandé avant chaque cycle de chimiothérapie.

Le fer IV et les ASE ne sont recommandés que chez les **patients qui reçoivent une chimiothérapie.**

En cas d'administration d'une chimiothérapie cardiotoxique : ne pas administrer le fer IV le même jour que la chimio.

Si pas de réponse à l'ASE en 4-8 semaines → stop ASE

Transfusion : Hb entre 7-8 g/dL ou symptomatologie sévère de l'anémie

Table 4. Approved ESAs and i.v. iron compounds and their approved dosing in patients with solid tumours and haematological malignancies^{a,b}**ESAs**

Epoetin alpha	450 IU/kg subcutaneously once weekly or 150 IU/kg subcutaneously 3 times per week
Epoetin beta	30 000 IU subcutaneously (i.e. ~ 450 IU/kg body weight in a 70 kg patient) given once weekly or divided over 3–7 times per week
Epoetin theta	20 000 IU subcutaneously independent of body weight given once weekly, dose may be doubled after 4 weeks if Hb has not increased by at least 1 g/dL
Epoetin zeta	450 IU/kg subcutaneously once weekly, or 150 IU/kg subcutaneously 3 times per week
Darbepoetin alpha	500 µg (6.75 µg/kg body weight) subcutaneously given once every 3 weeks or 2.25 µg/kg body weight subcutaneously once weekly

i.v. iron^c

Ferric gluconate	Maximum infusion dose: 125 mg iron Minimum infusion time: 60 min
<u>Iron sucrose</u>	Maximum infusion dose: 200–500 mg iron Minimum infusion time: 30–210 min
Iron dextran ^d	Maximum infusion dose: depends on exact iron dextran type; refer to label. Minimum infusion time: 240–360 min
<u>Iron isomaltoside</u>	Maximum infusion dose: 20 mg/kg body weight (up to 1000 mg iron) Minimum infusion time: 60 min
<u>Ferric carboxymaltose</u>	Maximum infusion dose: 20 mg/kg body weight (up to 1000 mg iron) Minimum infusion time: 15 min

^aEpoetin alpha is EMA-approved for low or intermediate-1 risk MDS (see text).

^bBoth originator products and biosimilars approved by the EMA have been shown to have similar safety and therapeutic equivalence in clinical practice.

^cFollow the label indications in your country.

^dLow molecular weight iron dextran.

EMA, European Medicines Agency; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; Hb, haemoglobin; i.v., intravenous; MDS, myelodysplastic syndrome.

Expérience du carboxymaltose ferrique à l'Institut Sainte-Catherine (1)

A l'Institut Sainte-Catherine : patients adultes atteints de cancers solides et quelques patients d'hémato.

→ Entre 200-300 dispensations de fer injectable/an avec fer IV >> fer per os

Le préparateur en pharmacie complète une **check-list** avec les informations :

- ➡ type de cancer, stade de la maladie
- ➡ traitement anticancéreux en cours? Lequel?
- ➡ traitement par EPO ? oui/non Depuis quand?
- ➡ poids du patient, âge, biologie : CST, ferritine, CRP
- ➡ antécédent de traitement par fer (IV ou per os)? Quelle posologie?

➡ **Co-validation finale systématique préparateur-pharmacien avec explications**

CHECK LIST POUR VALIDATION DU FERINJECT

FERINJECT S'ADMINISTRE DANS UN PHY 100ML EN 30 MIN

FER : Oligoélément indispensable. Permet la synthèse de l'hémoglobine durant l'érythropoïèse (processus de productions des globules rouges)

NOM, PRENOM			NIP :
SEXE			
AGE			
POIDS			
DATE / SERVICE			

Données à contrôler dans la prescription ou fichier de fusion sur onco

PATIENT SOUS CHIMIOThERAPIE OU RADIOTHERAPIE ? La chimiothérapie détruit les globules rouges.	OUI	NON	SI OUI, PROTOCOLE :
PATIENT SOUS EPO ? EPO : hormone qui entraîne une augmentation des globules rouges.	OUI	NON	SPECIALITE :

Données à contrôler dans les résultats biologiques :

CHUTE DE L'HEMOGLOBINE ? Hémoglobine : Protéine qui assure le transport de l'O ₂ , est contenue dans les globules rouges. Normes : 12.9 - 16.7g/dl pour les hommes Normes : 13.4 - 16.7g/dl pour les femmes	OUI	NON	Valeur à la date de début de la chute : Valeur à la date du jour :
PROTEINE C REACTIVE « Biochimie » dans ONCO Signes inflammatoires, monte le taux de ferritine, stoppe la libération du fer. Normes : 0.0 - 5.00 (mg/L)			Valeur :

BILAN FERRIQUE : Obligation de contrôler la CST avant toute injection

-CST : Coefficient de saturation de la sidérophiline (assure le transport du fer) « Biochimie » et « coefficient de saturation transferrine » dans ONCO Normes : 20% - 40% pour les hommes Normes : 15% - 35% pour les femmes			Valeur CST : Date : Valeur CST à J + 6 semaines :
-FERRITINE : Réserve du fer. « pas de rubrique associée » dans ONCO Normes : 30 - 400 µg/L pour les hommes Normes : 15 - 150 µg/L pour les femmes			Valeur Ferritine :

1000mg par injection si plus de 35kg et /ou CST en dessous de 20 ou 15 % (H ou F)
500mg par injection si moins de 35kg

La dose max par an est de 1500 mg ADMINISTRATION DE MOINS D'1 AN : Oui Date :
Non

Validation préparateur	Initiales :	OK Prescription	Double contrôle préparateur
Validation Pharmacien	Initiales :	Ok Validation	
Commentaire onco :	Commentaire chimio :		

Motif de décalage : patient hospitalisé avec état infectieux aigu ou hémorragie active

Motif de refus : CST normale (ou élevée), aucune biologie effectuée pour le contrôle de la carence martiale

Merci pour votre attention !

*Mais t'es bien sûre que
lorsque le médecin m'a prescrit
une cure de fer, il parlait de
celui ci?!?*



OUI ! CONTINUE !
*On ne badine
pas avec sa
santé !*