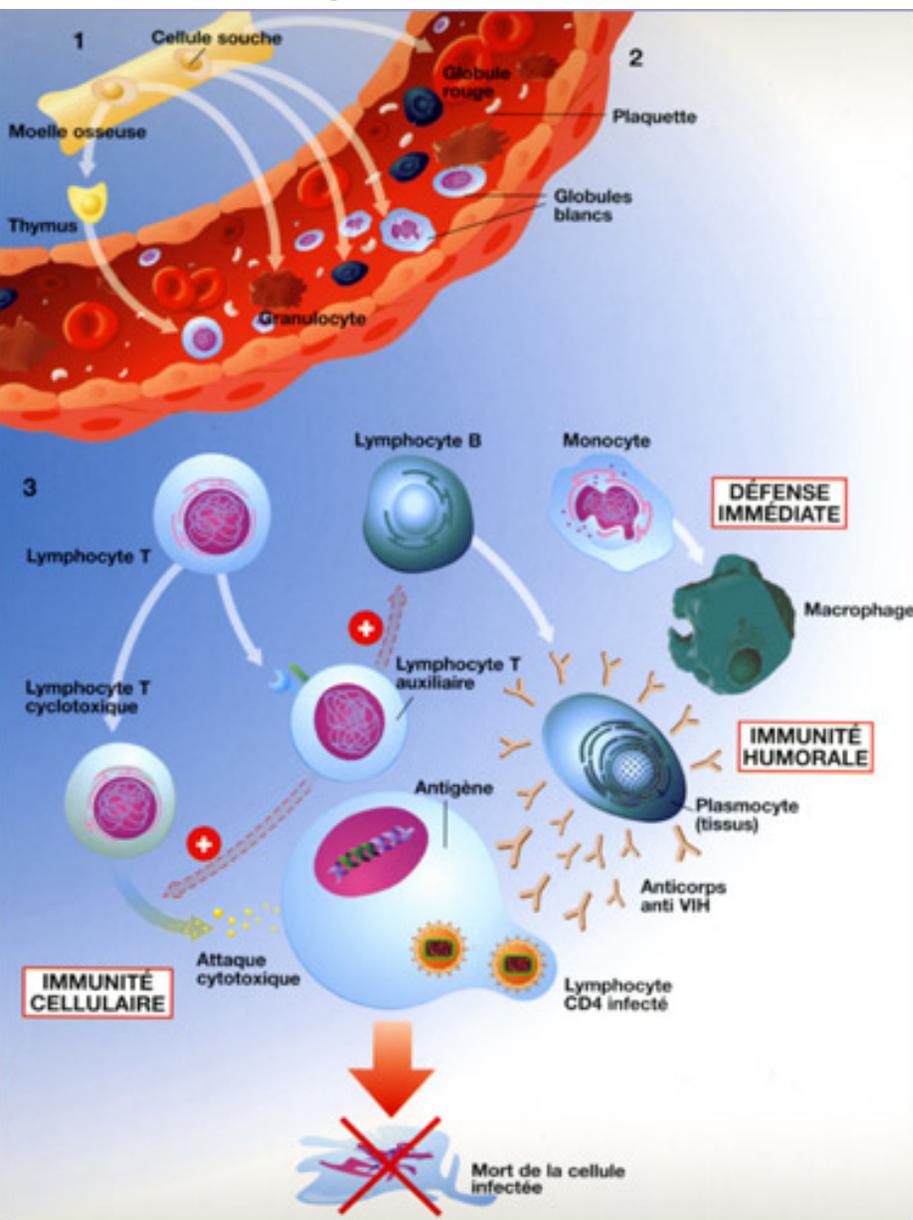


# Traitements des troubles hématologiques

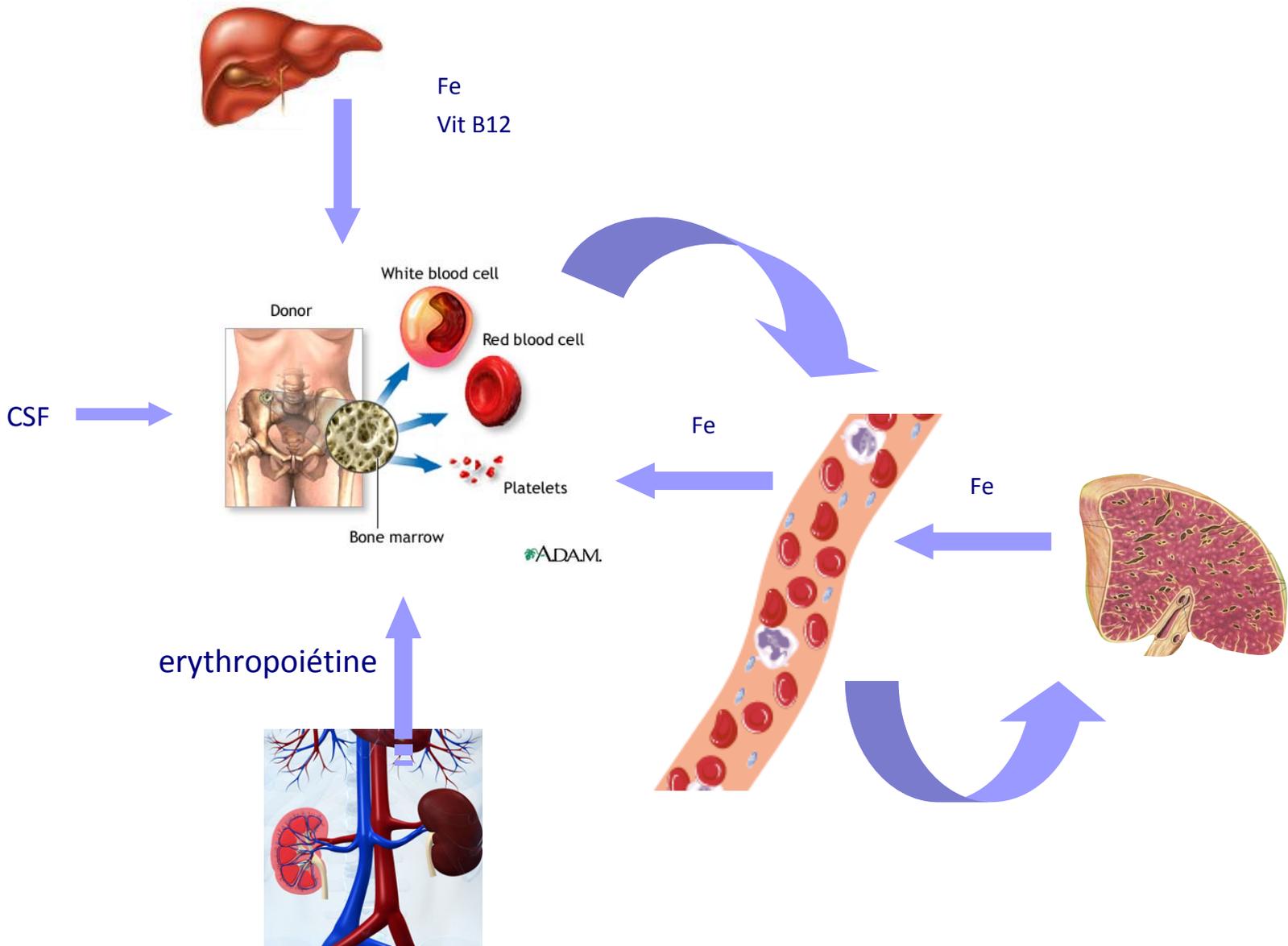
# Le sang- la moëlle osseuse : rappels



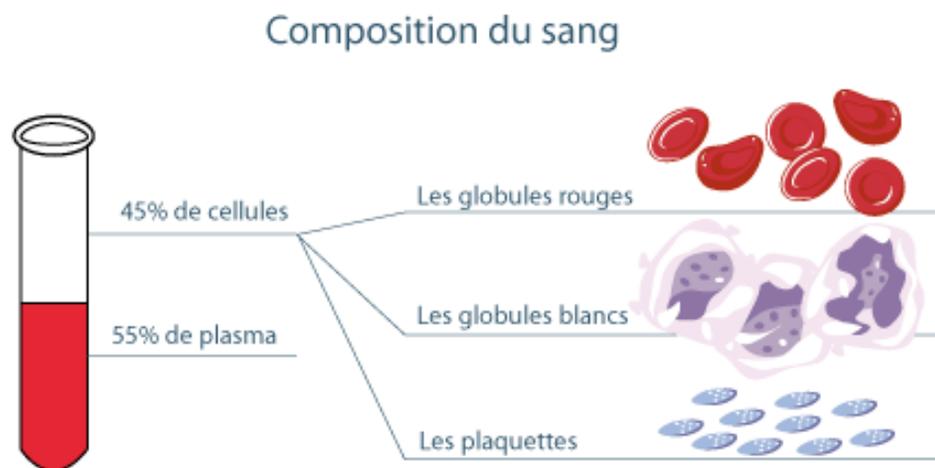
- Chaque jour, la moelle osseuse remplace :
- 3 milliards d'érythrocytes par kg de poids corporel. (durée de vie 120j)
  - 1,6 milliard de granulocytes doivent être produits quotidiennement par kg de poids corporel (dans la circulation, les granulocytes ont une  $\frac{1}{2}$  vie de 6h )
  - La population de plaquettes doit être entièrement renouvelée tous les 9,9 jours.

△ La moelle est particulièrement sensible à toutes les atteintes infectieuses, chimiques, métaboliques ou environnementales qui affectent la synthèse de l'ADN ou perturbent les processus intracellulaires vitaux des hématies, des leucocytes ou des plaquettes.

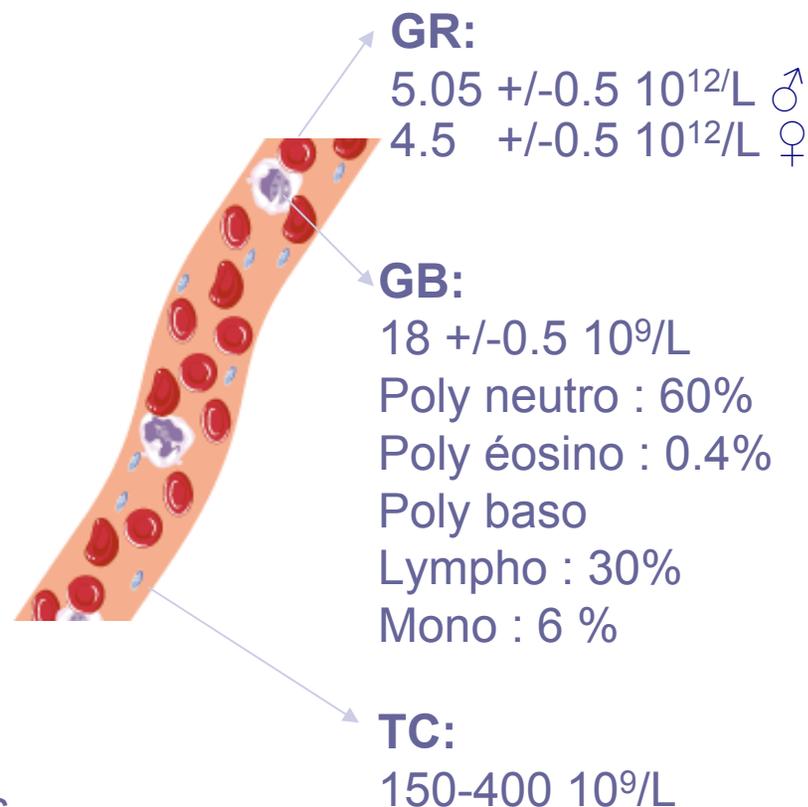
△ Puisque les cellules sanguines sont d'origine médullaire, le sang périphérique est le reflet sensible et précis de l'activité médullaire.



# Le sang: quelques rappels



[http://www.dondusang-doubs.org/images/composition\\_sang.gif](http://www.dondusang-doubs.org/images/composition_sang.gif)



- Hb : ~ 13g/L % ♂ , 12g/L% ♀ et enfants
- Hématocrite : ~ 47 % ♂ , 42% ♀
- VGM : Hématocrite/ numération GR
- TCMH : Hb/numération GR
- CCMH : Hb/hématocrite
- taux réticulocytes

# Anémies

Diminution du niveau de l'HEMOGLOBINE fonctionnelle circulante totale sous :

- 12g/dL chez la femme
- 13g/dL chez l'homme,
- 13.5g/dL chez le nouveau-né

Table 1 Hemoglobin (Hb) concentration thresholds used to define anemia in subjects living at sea level according to the World Health Organization guidelines [3]

Age or gender group	Hb threshold, g/L
Children (6 months to under 5 years)	110
Children (5 years to under 12 years)	115
Children (12 years to under 15 years)	120
Non-pregnant women (15 years and over)	120
Pregnant women	110
Men (15 years and over)	130

Signes (variables en fonction de l'âge, du degré de gravité, ...)

Asymptomatique

- Pâleur (peau et muqueuses)
- Asthénie +/- marquée
- Tachycardie et polypnée d'effort.

- Polypnée permanente,
- Tachycardie,
- Oedème membres inférieurs,
- Céphalées, vertiges, .....

Coma (Hb < 3g/dL)

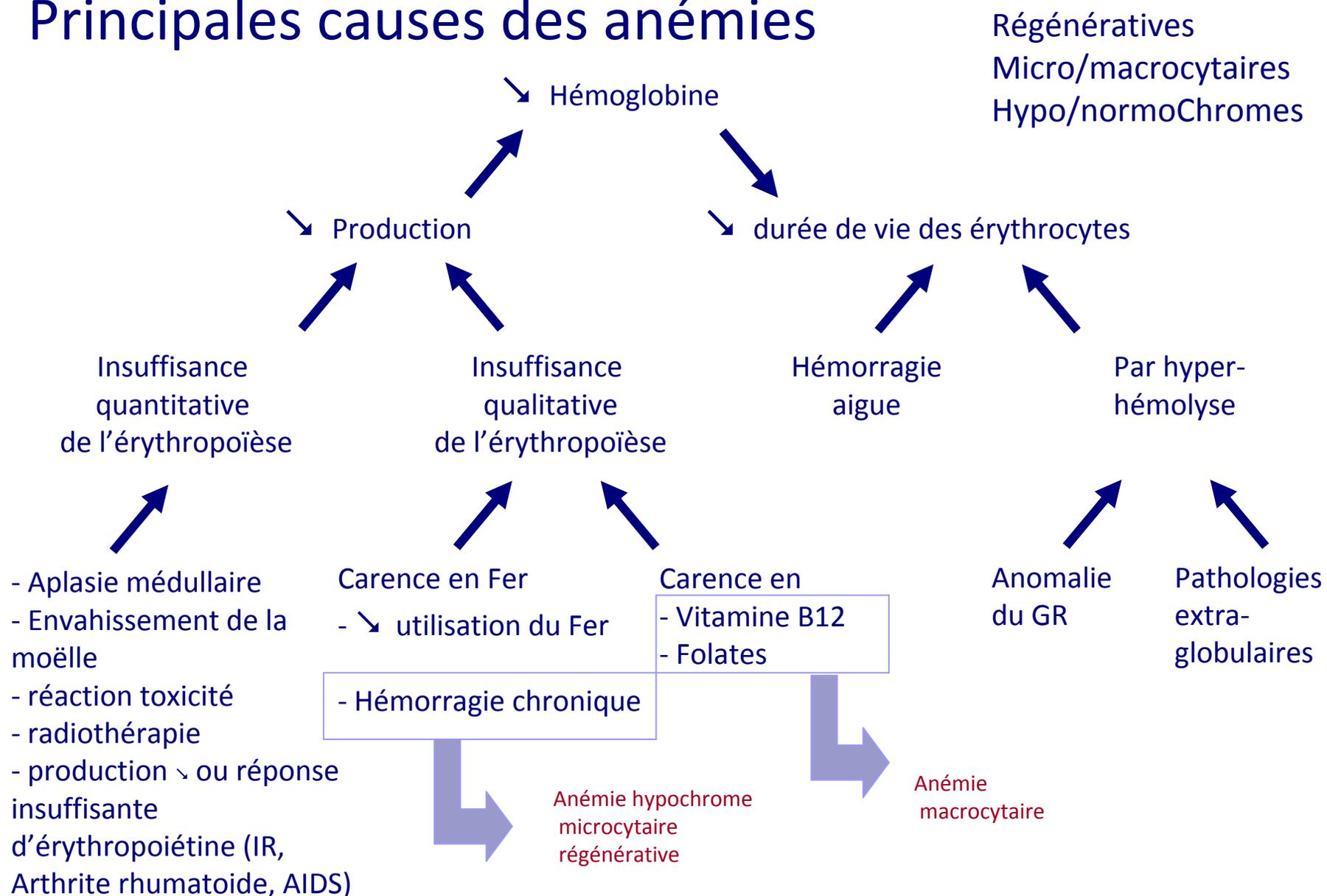
# Anémies

Baisse du taux d'hémoglobine circulante totale par unité de volume de sang sous la normale fonctionnelle (valeurs physiologiques).

**Table 1** Hemoglobin (Hb) concentration thresholds used to define anemia in subjects living at sea level according to the World Health Organization guidelines [3]

Age or gender group	Hb threshold, g/L
Children (6 months to under 5 years)	110
Children (5 years to under 12 years)	115
Children (12 years to under 15 years)	120
Non-pregnant women (15 years and over)	120
Pregnant women	110
Men (15 years and over)	130

# Principales causes des anémies

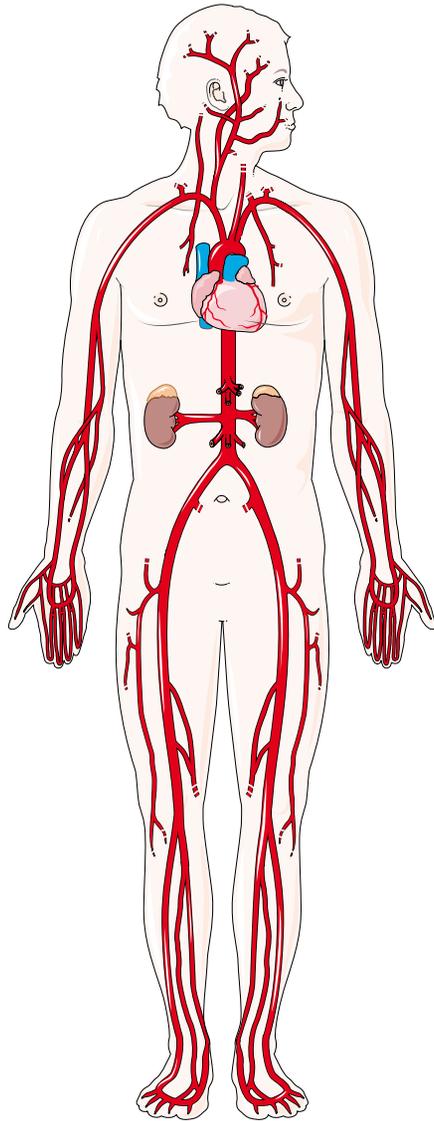


# Principales causes des anémies

Tableau 26.2. Principales causes des anémies.

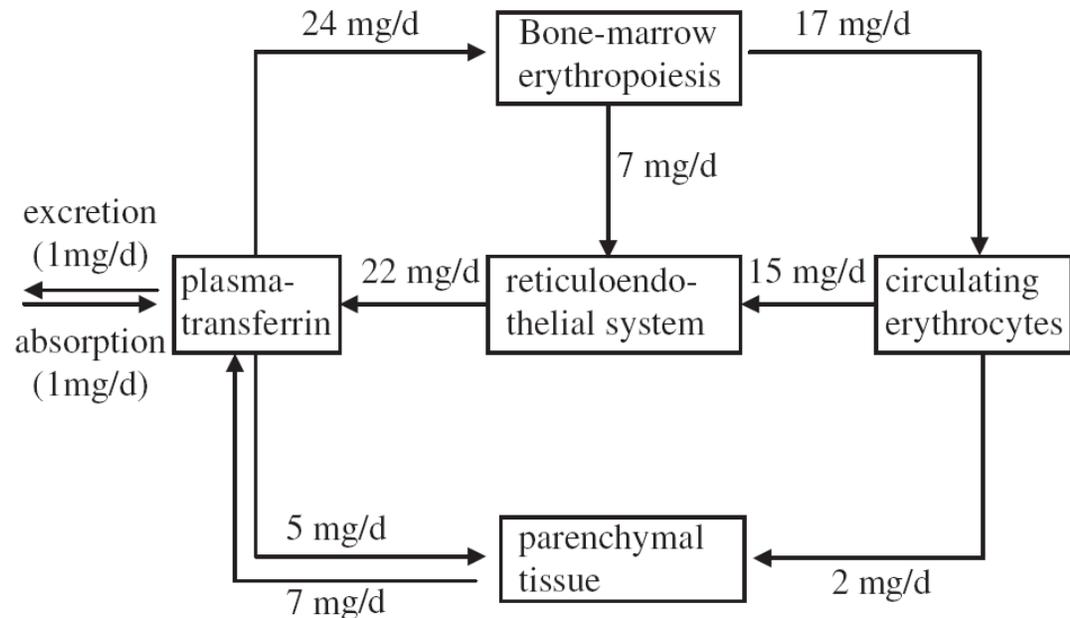
Anémie Hémoglobine < 13 g/dL chez l'homme — Hémoglobine < 12 g/dL chez la femme		
↓	↓	↓
<b>VGM ↓</b> <b>Anémie microcytaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- carence en fer</li> <li>- état inflammatoire</li> <li>- troubles de la synthèse de l'hémoglobine</li> <li>- tumeurs, etc.</li> </ul>	<b>VGM =</b> <b>Anémie normocytaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hémorragie aiguë</li> <li>- hémolyse</li> <li>- insuffisance rénale, etc.</li> </ul>	<b>VGM ↑</b> <b>Anémie macrocytaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- carence en folates</li> <li>- carence en vitamine B<sub>12</sub></li> <li>- déficit héréditaire de la synthèse de l'ADN</li> <li>- terrain hypothyroïdique</li> <li>- alcoolisme chronique, etc.</li> </ul>
↓	↓	↓
Taux de réticulocytes élevé → anémie régénérative Taux de réticulocytes bas → anémie arégénérative		

# Le Fer



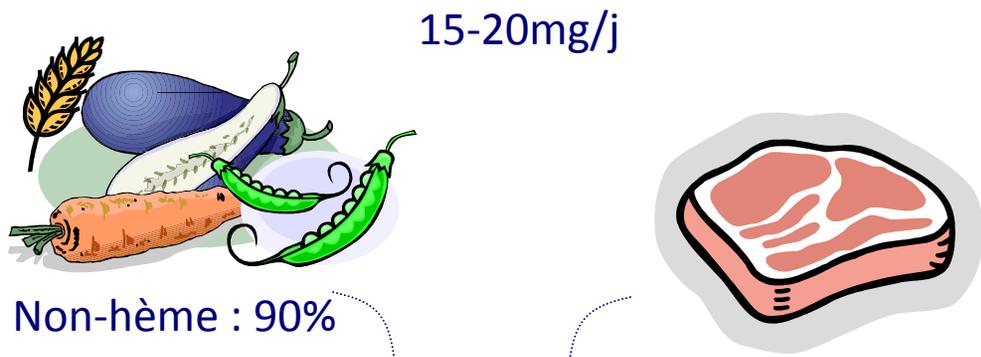
## 50mg Fe /kg :

- GR/Hb (65%-2300mg → transport de l'O<sub>2</sub>)
- myoglobine, enzymes, cytochromes (10%-350mg)
- transferrin (plasma) : qqes mg
- Ferritine/hemosidérine (Foie) : 200mg
- Ferritine/hemosidérine (Macrophages/ système réticulo-endothélial) : 500mg
- Ferritine/hemosidérine (Moelle) : 150mg



## On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revisited

Klaus Schümann<sup>a,\*</sup>, Thomas Ertle<sup>b</sup>, Bernadett Szege<sup>a</sup>,  
Bernd Elsenhans<sup>c</sup>, Noel W. Solom<sup>c</sup> *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 21 (2007) 147–168



15-20mg/j

Non-hème : 90%

hème : 10%

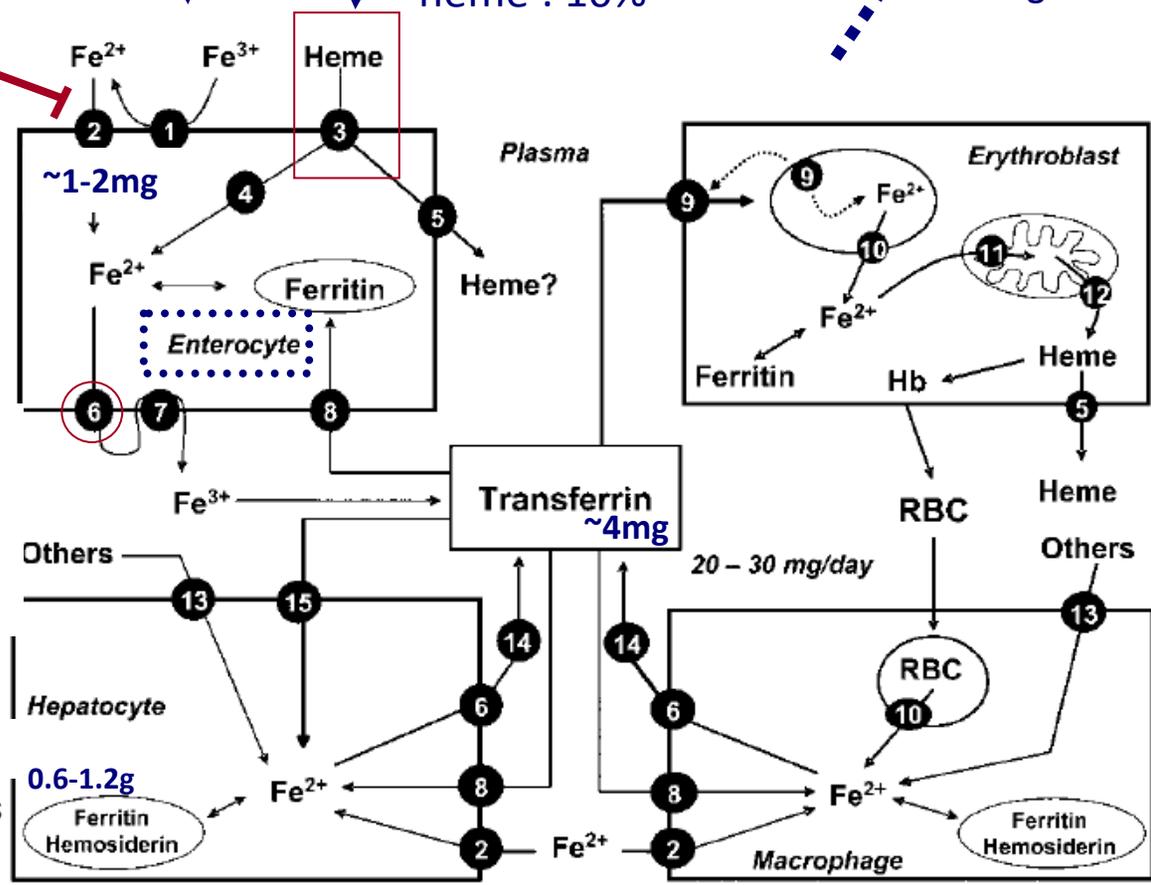
Pertes:  
Peau  
Phanères  
Cell muq.

Tétracyclines  
Inhibiteurs pompe à protons  
Anti-acides

Fibres (phytates)  
Calcium  
Thé/café (tanins)

*Helicobacter pylori*

~1-2mg



1, ferrereductase; 2, divalent metal transporter (DMT1); 3, haem protein carrier 1 (HPC1); 4, haem oxygenase; 5, haem exporter; 6, ferroportin (Ireg-1); 7, hephaestin/caeruloplasmin; 8, transferrin receptor-1 (TfR1); 9, diferric transferrin-TfR1 complex; 10, natural resistance macrophage protein (Nramp-1); 11, mitoferrin; 12, mitochondrial haem exporter (Abcb6); 13, others: bacteria, lactoferrin, haemoglobin-haptoglobin, haem-haemopexin, etc; 14, caeruloplasmin; 15, transferrin receptor-2 (TfR2).

*J Clin Pathol* 2011;64:281-286. doi:10.1136/jcp.2010.079046

Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis

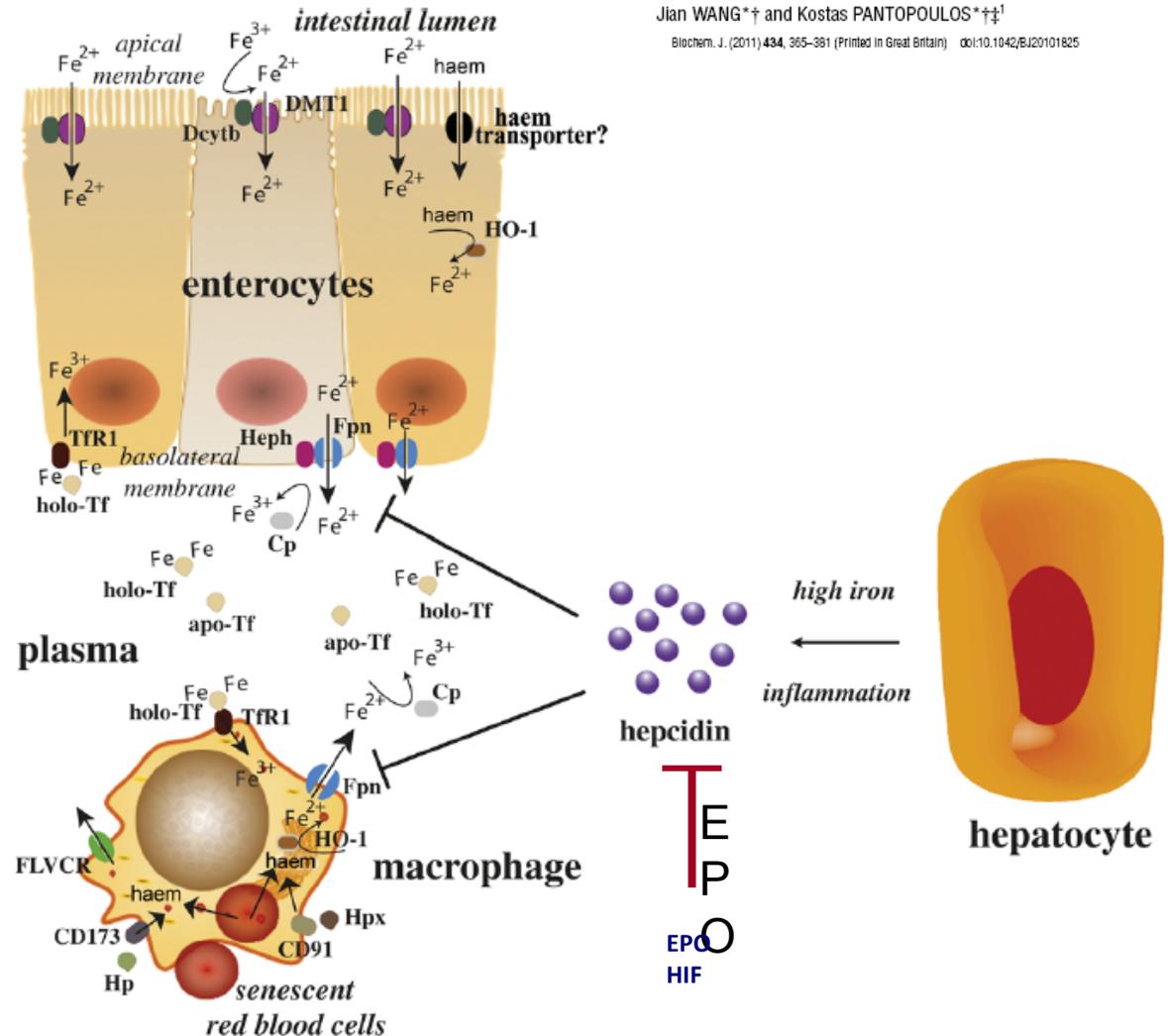
## Regulation of cellular iron metabolism

Jian WANG\*† and Kostas PANTOPOULOS\*†<sup>1</sup>

Biochem. J. (2011) 434, 365–381 (Printed in Great Britain) doi:10.1042/BJ20101825

### Take-home messages

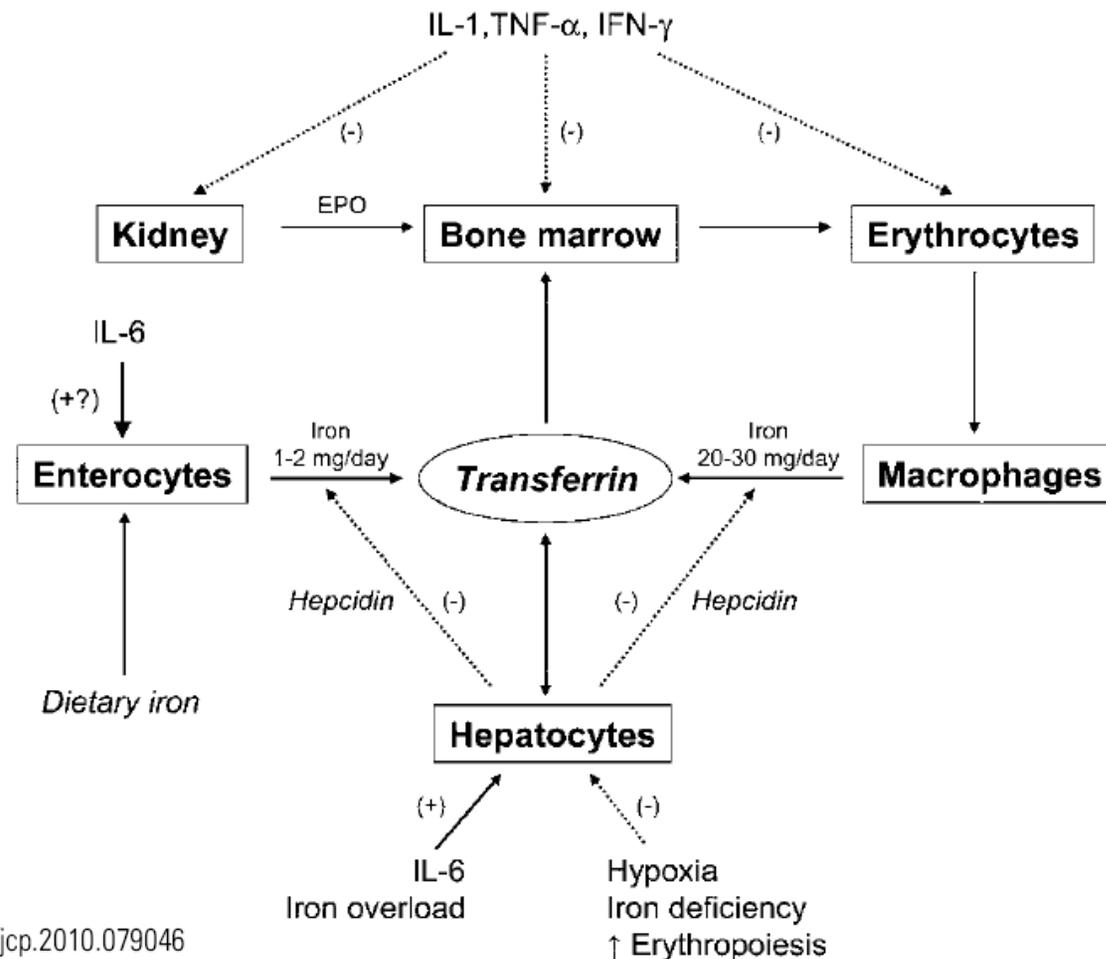
- ▶ Total body iron is about 3500 mg (50 mg/kg body weight), of which 65% is distributed in red blood cell haemoglobin (2300 mg).
- ▶ Absorption of dietary iron (1–2 mg/day) is tightly regulated, and just balanced against iron loss. Thus, internal turnover of iron is essential to meet the requirements of erythropoiesis (20–30 mg/day).
- ▶ Macrophages and liver are the main iron-storage sites (ferritin), but transferrin-bound iron (3–4 mg) is the most important functional iron pool.
- ▶ Hepcidin, which modulates the expression of ferroportin, is the main iron-regulatory hormone of iron metabolism, and its synthesis is controlled by multiple signalling pathways (eg, inflammation, hypoxia, erythropoietin).



**Figure 1** Hormonal regulation of iron efflux from duodenal enterocytes and reticuloendothelial macrophages by hepcidin

Enterocytes absorb inorganic or haem iron from the diet and macrophages phagocytose iron-loaded senescent red blood cells, or acquire iron by other mechanisms (see the main text). Both cell types release Fe<sup>2+</sup> into the plasma via ferroportin (Fpn), which is incorporated into apo-Tf following oxidation to Fe<sup>3+</sup> via hephaestin (Heph) or ceruloplasmin (Cp). Hepatocytes generate the iron-regulatory hormone hepcidin in response to high iron or inflammatory signals, which inhibits the efflux of iron via ferroportin and promotes its retention within enterocytes and macrophages.

# Anémies associées aux maladies chroniques (ACD)



*J Clin Pathol* 2011;**64**:281–286. doi:10.1136/jcp.2010.079046

Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis

Manuel Muñoz,<sup>1</sup> José Antonio García-Erce,<sup>2</sup> Ángel Francisco Remacha<sup>3</sup>

## Box 1 Main causes of iron deficiency

### Increased demands

- ▶ Growth during infancy and childhood
- ▶ Treatment with erythropoiesis-stimulating agents

### Limited external supply

- ▶ Poor intake
- ▶ Inappropriate diet with deficit in bioavailable iron and/or ascorbic acid
- ▶ Malabsorption
  - Gastric resection
  - *Helicobacter pylori* infection (even without significant bleeding)
  - Malabsorption syndromes (Crohn disease and coeliac disease)
- ▶ Drug interference (gastric anti-acid agents and antisecretory drugs)

### Increased losses

- ▶ Phlebotomy
  - Blood donation
  - Dialysis (particularly haemodialysis)
- ▶ Haemorrhage
  - Surgery
  - Trauma
  - Gastrointestinal bleeding
  - Genitourinary bleeding
  - Respiratory tract bleeding

## Signes cliniques:

- cheveux secs
- altérations des ongles
- fissures des commissures labiales
- dysphagie

→ Liés à la carence martiale

- pâleur
- peau sèche
- essoufflements
- tachycardie

→ Liés à l'anémie

<b>Viande et charcuterie</b>	<b>mg de fer/100 g</b>	<b>Céréales, pain, produits de boulangerie, pâtes</b>	<b>mg de fer/100</b>	<b>Légumes, pommes de terre légumineuses</b>	<b>mg de fer/100 g</b>
Boudin	29.4	Son de blé	16.0	Salsifis	3.3
Foie de porc	18.0	Flocons de millet	9.0	Epinard, côte de bettes	2.7
Viande séchée des Grisons, jambon de bœuf	9.8	Germe de blé	7.6	Salade de rampon	2.1
Pâté de foie	7.9	Flocons d'avoine, blé vert	4.2	Petits pois	1.9
Viande de chevreuil	3.0	Blé noir	3.5	Brocoli, chicorée	1.4
Canard	3.0	Gruau d'orge	2.8	Cresson alénois	1.3
Viande de bœuf	2.1	Farine de seigle	2.1	Chou de Bruxelles	1.1
Viande de veau	2.0	Riz complet	1.7	Laitue pommée, haricots verts	1.0
Oie	1.9	Farine de blé	1.5	champignons de Paris, bolets	1.0
Viande d'agneau	1.8	Riz étuvé	1.4	Poireau, asperges, betterave r	0.9
Lapin	1.6	Semoule de blé	1.1	Radis	0.8
Viande de porc	1.4	Riz décortiqué	0.6	Chou-fleur, chou-rave, chou r	0.5
Jambon	1.1	Pâtes aux œufs (poids à sec)	3.0	choucroute, tomates	
Fromage d'Italie, saucisse de Lyon, lard	0.8	Pâtes sans œufs (poids à sec)	2.1	Pommes de terre, piment, radi	0.4
Poulet	0.7			blanc	0.3
				Aubergines, concombre, carott	0.2
				Endives	
				Graines de soja, sèches	9.7
				Lentilles, sèches	8.0
				Haricots blancs, secs	7.0
				Pois chiches, secs	6.1
				Tofu	5.4

## Teneur en fer

<b>Lait et produits laitiers, œufs</b>	<b>mg de fer/100 g</b>
Parmesan	0.7
Fromage fondu	0.9
Lait écrémé en poudre	0.8
Fromage (p. ex. emmental, gouda, tilsiter)	0.3
Fromage blanc, crème, cottage cheese	0
Lait de soja	0.4
Jaune d'œuf	5.5
Œufs (100 g = 2 œufs)	1.8
Blanc d'œuf	0.1

<b>Poisson et fruits de mer</b>	<b>mg de fer/100 g</b>
Huîtres, moules	5.8
Sardines à l'huile	2.5
Crustacés	2.0
Crevettes	1.8
Homard, perche	1.0
Carrelet	0.9
Sole, églefin	0.6

<b>Fruits, jus de fruits, noix, fruits séchés</b>	<b>mg de fer /100 g</b>
Cassis	1.3
Groseilles, mangue	1.2
Avocat, mûres	1.0
Framboises	0.7
Groseilles à maquereau	0.6
Abricots, fraises, kaki, cerises, kiwi	0.4
Mandarines, pêches, raisins, bananes	0.4
Ananas, prunes, rhubarbe	0.3
Oranges	0.1
Pommes, poires, melon	0.2
Jus de raisin	0.3
Jus de pomme, jus d'orange, jus de pamplemousse	0.2
Jus de citron	0.1

# Fer per os

## Polysaccharate ferrique complexe

### Ferricure (Trenker)

caps. 326 mg (150 mg Fe<sup>+++</sup>)  
sol. (oral) 225 mg / 5 ml (100 mg  
Fe<sup>+++</sup>)

### Gestiferrol (Kela)

[acide folique 0,5 mg + fer  
fumarate 200 mg ] compr.  
(séc.) (65 mg Fe<sup>++</sup>)

## Fer gluconate

### Losferron (Grünenthal)

[fer gluconate]  
compr. efferv. (séc.) (80 mg Fe<sup>++</sup>)

## Fer sulfate

### Fero-Grad 500 (Pharma Logistics)

compr. (lib. prolongée) [acide  
ascorbique 500 mg + fer  
sulfate 7H<sub>2</sub>O 525 mg ]  
(105 mg Fe<sup>++</sup>)

### Fero-Gradumet (Pharma Logistics)

[fer sulfate 7H<sub>2</sub>O] 525 mg  
(105 mg Fe<sup>++</sup>)

El: nausées, vomissements, crampes abdominales

Conserver hors de portée des jeunes enfants! → vomissements, nausées, hémorragie, gastrique  
nécessaire, ...

# Conseils



## **Intolérances digestives :**

Prise pendant le repas (peut diminuer l'absorption → la posologie pourrait devoir être revue à la hausse)

## **Ulcérations oesophagiennes:**

Prendre les formes solides debout ou assis avec un grand verre d'eau. Eviter de se coucher aussitôt après la prise.

Fractionnement des doses au cours de la journée.

## **Coloration noire des selles :**

Informez le patient

## **Coloration noire des dents :**

Possible avec les solutions buvables, pas observé avec les formes sèches.

Proposer au patient de consommer les solutions avec une paille pour diminuer le contact avec les dents.

# Fer parentéral

Fe-dextran – Fe-sucrose

IM profonde  
IV lente infusion

IV lente infusion

Ssi : incapacité à absorber le Fe par voie orale

- chirurgie des voies digestives
- syndromes de malabsorption,
- maladies inflammatoires chroniques des voies digestives

- patients en insuffisance rénale chronique ou chimiothérapie qui reçoivent aussi de l'érythropoïétine.

Attention : réactions allergiques graves (choc anaphylactique)

**Table 2.** Assessment of daily iron requirements through the life cycle as proposed by the FNB

*Adult males:* 1.53 mg Fe/d

Basal iron losses ( $14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ )  $\times$  average body weight (77.4 kg) = 1.53 mg Fe/d

*Adult women:* 1.42 mg Fe/d

Basal iron losses ( $14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ )  $\times$  average body weight (64 kg) = 0.896 mg Fe/d

Menstrual iron losses (35.5 mL/menstrual cycle; 135 g Hb/L; 3.39 mg Fe/g Hb) = 0.51 mg Fe/d

*Pregnancy:* 1070 mg Fe/pregnancy

(divided by 280 days would lead to an average of 3.8 mg Fe/d – this calculation was not done, because of the marked differences observed during the course of pregnancy)

Basal iron losses ( $14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ )  $\times$  average body weight (64 kg) = 0.896 mg Fe/d  $\times$  280 days = 250 mg

Foetal and placenta iron deposition = 320 mg

Increment in Hb-mass = 500 mg

*Lactation:* 1.17 mg Fe/d

Basal iron losses ( $14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ )  $\times$  average body weight (64 kg) = 0.896 mg Fe/d

Losses with milk ( $0.35 \text{ mg Fe}/\text{L milk} \times 0.78 \text{ L}/\text{d}$ ) = 0.27 mg Fe/d

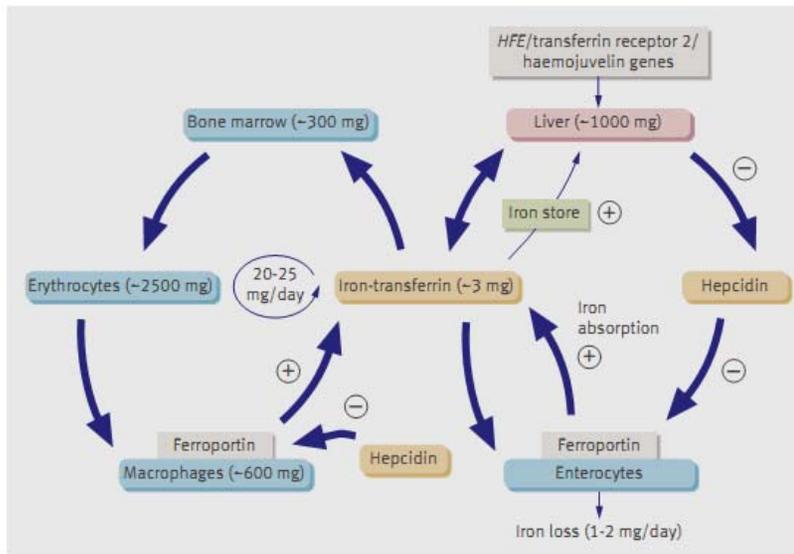
Assumes no menstrual losses

Perte en Fe associée à un don de sang ?

**On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revisited**

# Traitement des surcharges en Fer

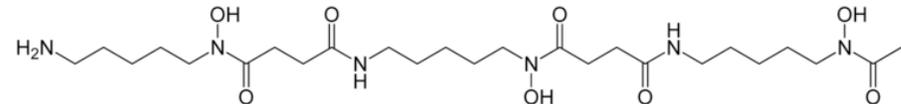
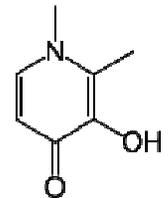
- Chez les patients qui reçoivent des transfusions de sang de manière répétée (thalassémie)
- Chez les patients souffrant d'hémochromatose/hémosidérose



**Fig 1 | Role of hepcidin in the pathophysiology of hereditary haemochromatosis.** The largest flux of iron involves the recycling of iron from senescent erythrocytes out of macrophages for incorporation into erythroid precursors (all values are approximate). Liver and reticuloendothelial macrophages function as major iron stores. Only 1-2 mg of iron is absorbed and lost every day. Importantly, the total amount of iron in the body can be regulated only by absorption, while iron loss occurs only passively from sloughing of skin and mucosal cells and from blood loss. Defects in genes encoding proteins that regulate synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin in hepatocytes result in a decrease of serum hepcidin concentrations. Hepcidin controls the plasma iron concentration by inhibiting iron export by ferroportin from duodenal enterocytes and reticuloendothelial macrophages. A decrease in hepcidin production results in raised plasma iron values and accumulation of iron in the body

BMJ. 2011 Jan 19; 342:c7251

- Erythrocytaphérèse
- Utilisation de chélateurs : Dextferroxamine et Deferiprone



- À l'étude : nouveaux chélateurs, agoniste de l'hepcidine, inhibiteurs de la pompe à proton, ...

# Anémies mégaloblastiques

Anémies macrocytaires (VGM>110 $\mu$ 3), normochromes (le +svt) et arégénératives

- Défaut de synthèse de l'ADN
- Carence ou défaut d'utilisation de vitamine B12 et/ou des folates

## Causes des carences en Vit B12:

Défaut d'apport (végétariens stricts)

Défaut d'absorption :

- Maladie de Biermer
- chirurgie des voies digestives
- Cirrhose
- Maladies inflammatoires

## Causes des carences en Folates:

Défaut d'apport (régime déséquilibré)

Alcoolisme/hépatopathie

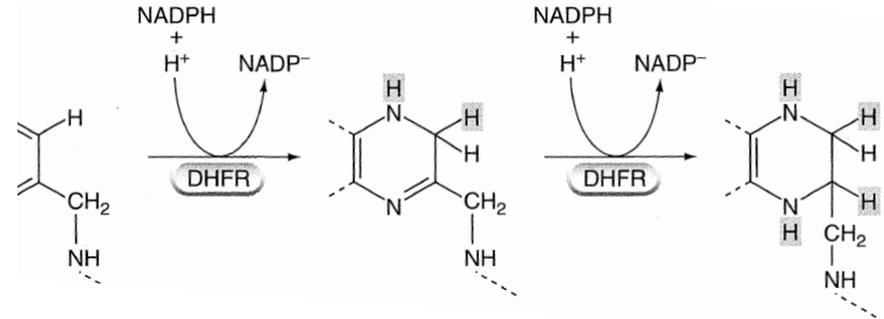
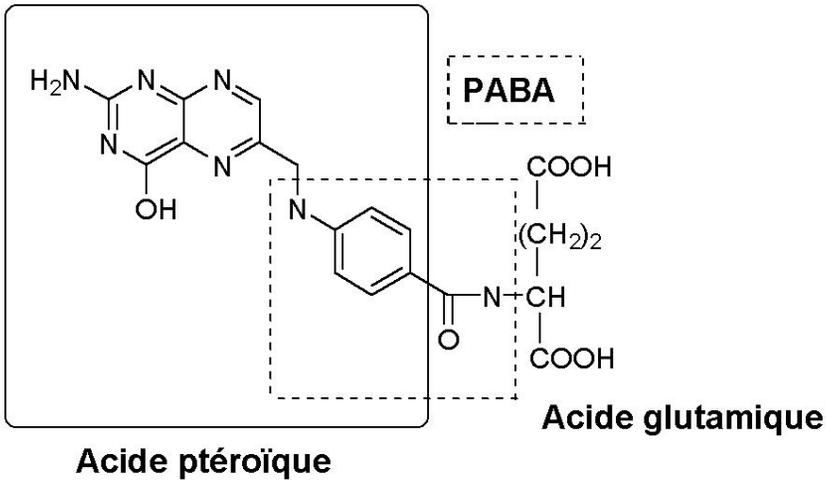
Défaut d'absorption :

- Chirurgie des voies digestives
- Maladies inflammatoires

Défaut par pertes:

- Grossesse, allaitement
- dialyse
- anémies hémolytiques

# Folates

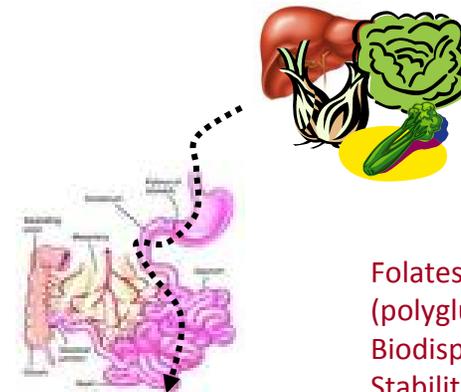


Rang and Dale's Pharmacology, 7th edition

## ACIDE FOLIQUE

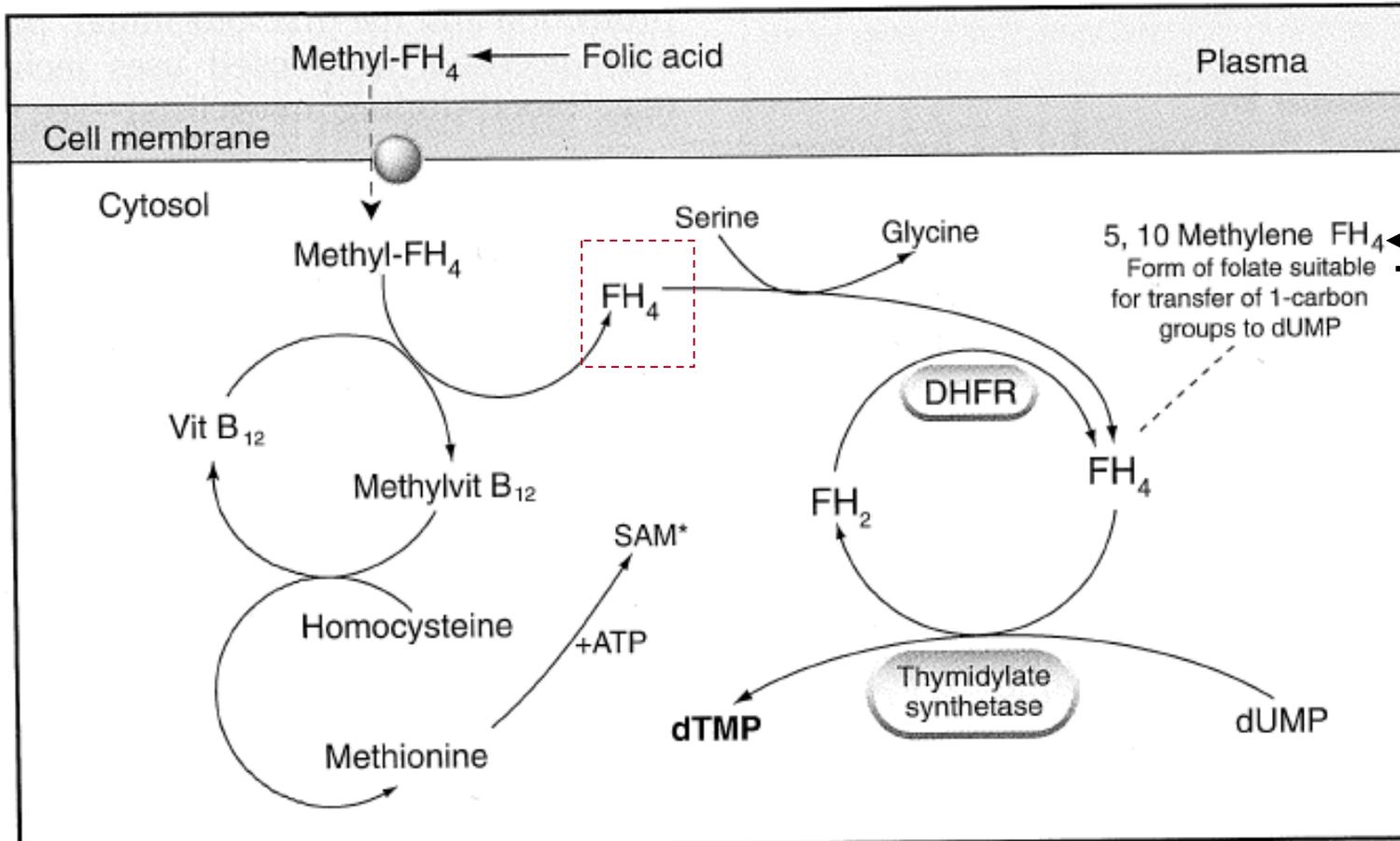
Acide Folique / Vitamine B9  
(polyglutamates)

- Synthèse d'ADN (bases puriques et pyrimidiques)
- Déficience affecte les tissus à fort renouvellement
- Déficience entraîne une anémie mégaloblastique



Folates alimentaires  
(polyglutamates)  
Biodisponibilité ?  
Stabilité ?  
< Ac Folique

# Folates



(Ac. Folinique)

N5-formyl-THF

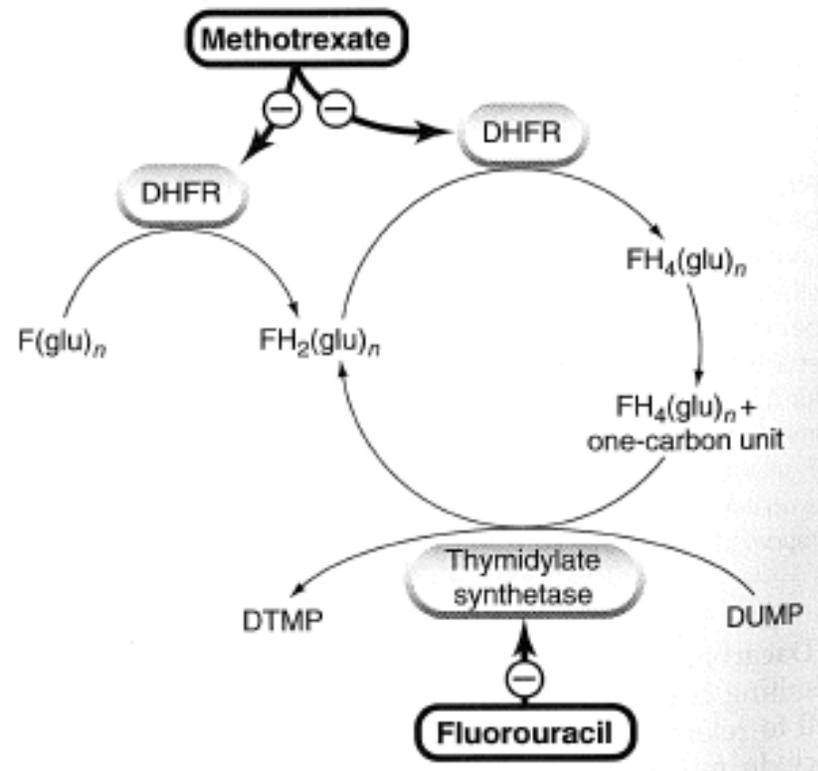
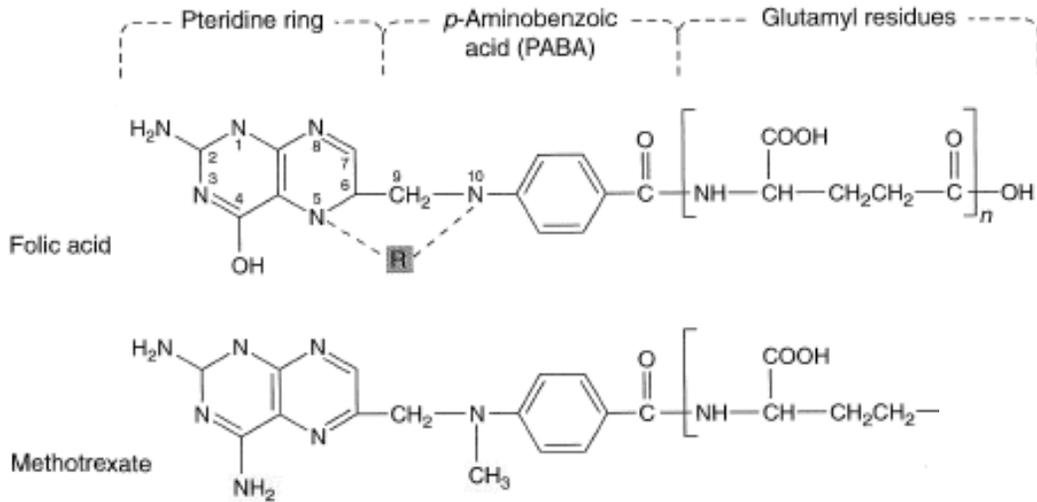


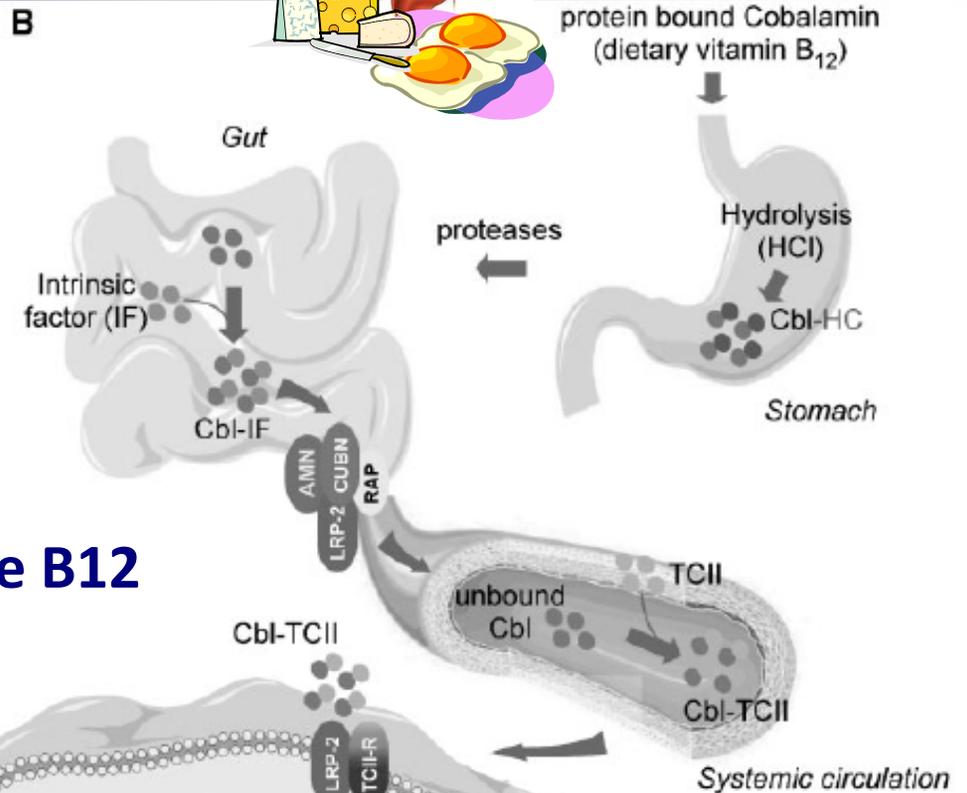
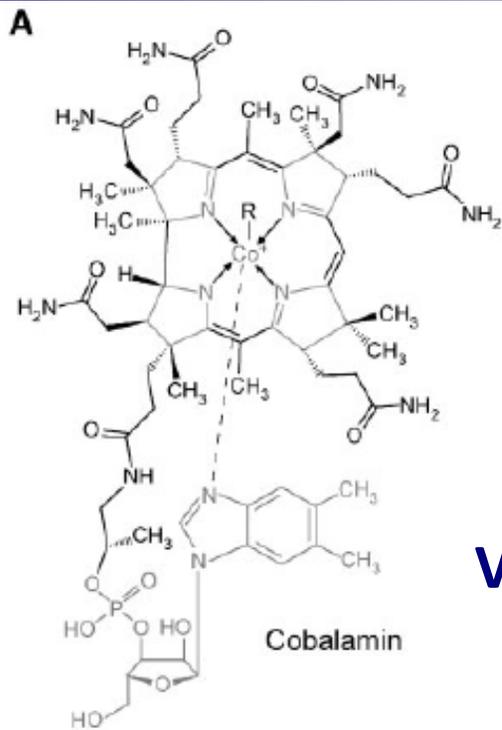
N10-formyl-THF



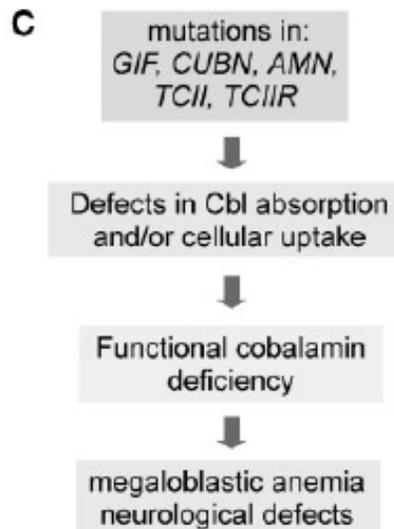
N5, N10-Méthènyl-THF

# Folates et methotrexate





## Vitamine B12



# Acide Folique, Acide Folinique

Acide Folique (4mg)

Acide Folinique (15mg per os, existe aussi en forme parentérale)

Acide Levofolinique (7.5mg, existe aussi en forme parentérale)

## Indications

- carence en acide folique (troubles de l'absorption, 3ème trimestre de la grossesse)
  - Attention peut masquer une carence en vit B12
- grossesse et période prconceptionnelle (0,4mg/jour)
- Patients traités par methotrexate
  - >< antitumoraux : post-traitement
  - >< ant-psoriasis ou polyarthrite rumathoïde (ac levofolinique)

## Vitamine B12

Cyanocobalamine → forme magistrale

Hydroxycobalamine → forme à usage parentéral

**Table 2. Differential Diagnosis of Macrocytosis**

**Megaloblastic (involving vitamin B<sub>12</sub> and/or folate deficiencies)**

Atrophic gastritis  
Enteral malabsorption  
Human immunodeficiency virus treatments  
Anticonvulsants (some cause folate depletion)  
Primary bone marrow disorders

Nitrous oxide abuse  
Inherited disorders

**Nonmegaloblastic**

Alcohol abuse  
Medication side effects (see Table 3)  
Myelodysplasia  
Hypothyroidism  
Liver disease  
Hemolysis  
Hemorrhage  
Chronic obstructive pulmonary disease  
Splenectomy

**False elevations**

Cold agglutinins  
Hyperglycemia  
Marked leukocytosis

*NOTE: Diagnoses listed from most to least common.*

*Information from references 1, 3 through 5, and 7 through 16.*

**Table 3. Medications That May Cause Macrocytosis**

Treatments for human immunodeficiency virus: reverse transcriptase inhibitors (e.g., stavudine [Zerit], lamivudine [Epivir], zidovudine [Retrovir])

Anticonvulsants (e.g., valproic acid [Depakote], phenytoin [Dilantin])

Folate antagonists (e.g., methotrexate)

Chemotherapeutics (e.g., alkylating agents, pyrimidine, purine inhibitors)

Trimethoprim/sulfamethoxazole (Bactrim, Septra)

Biguanides (e.g., metformin [Glucophage]), cholestyramine (Questran)

*Information from reference 28.*

# Anémies et prise de médicaments

Anémies induites hémolytiques par des médicaments

## Carences martiales

anti-acides  
tétracyclines

- Anémie hémolytique immunologique
- Svt aigue ou subaigue
- Prédominance intravasculaire
- Risques d'anoxie et d'insuffisance rénale

## Carences Vitamine B12/folates

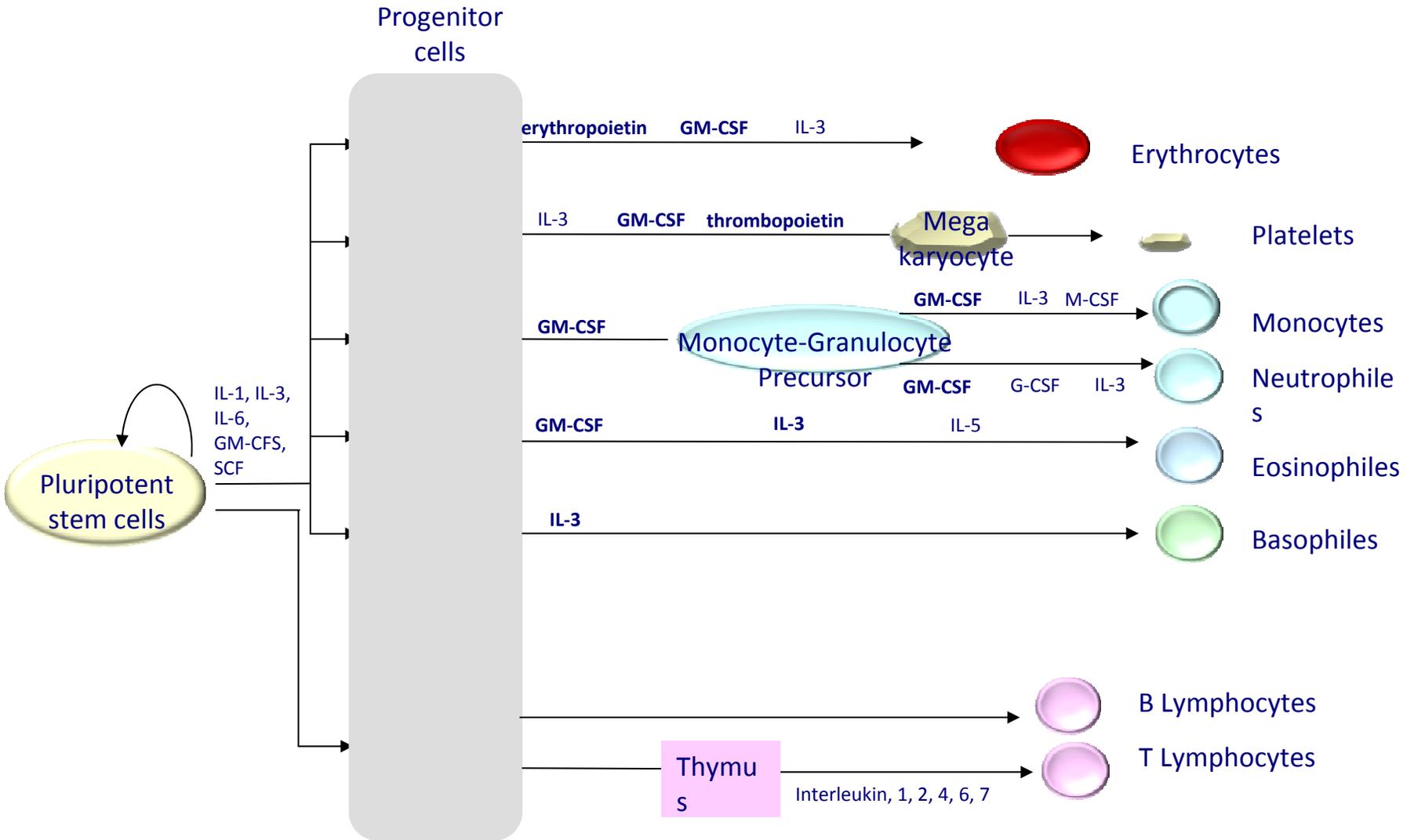
Tableau 26.6. Liste limitative de médicaments susceptibles de réduire les taux de vitamine B<sub>12</sub> et/ou des folates.

Médicaments	Réductions des taux de :
antituberculeux (cyclosérine, para-amino-salicylate de sodium)	Folates et vitamine B <sub>12</sub>
biguanides	Vitamine B <sub>12</sub>
cholestyramine	Vitamine B <sub>12</sub>
cimétidine	Vitamine B <sub>12</sub>
colchicine	Vitamine B <sub>12</sub>
contraceptifs hormonaux oraux	Folates et vitamine B <sub>12</sub>
protoxyde d'azote	Folates et vitamine B <sub>12</sub>
sulfasalazine	Folates
traitements anticonvulsivants	Folates
triamtèrene	Folates

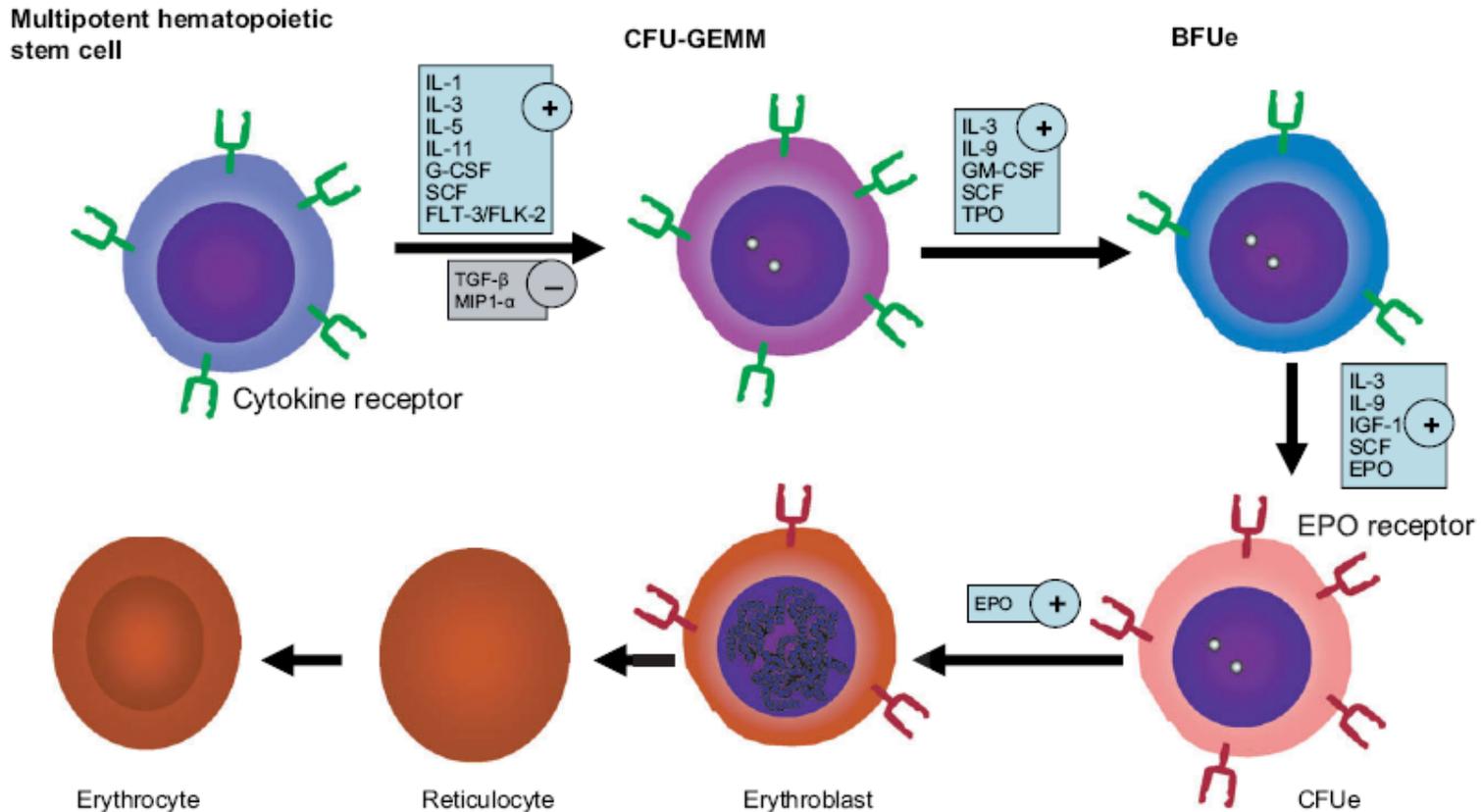
Tableau 26.10. Liste de médicaments pour lesquels des AHIM ont été décrites (Habibi, 1993).

ajmaline	melphalan
alphaméthyl dopa	méthadone
aminopyrine	méthotrexate
ampicilline	méthysergide
aspirine	oxacilline
céfalexine	paracétamol
céfaloridine	pénicilline
céfalotine	phénacétine
céfamandole	probénécide
céfazoline	quinidine
chlorpromazine	quinine
cisplatine	rifampicine
diclofénac	streptomycine
dipyrrone noramidopyrine	sulindac
ellipticine	sulfonamide
érythromycine	tétracycline
glafénine	ticarcilline
hydralazine	ténoposide
hydrochlorothiazide	thiopenthal
ibuprofène	tolbutamide
insuline	triamtèrene
isoniazide	

# Hématopoïèse



# Erythropoiesis Stimulating Agent → erythropoïétine



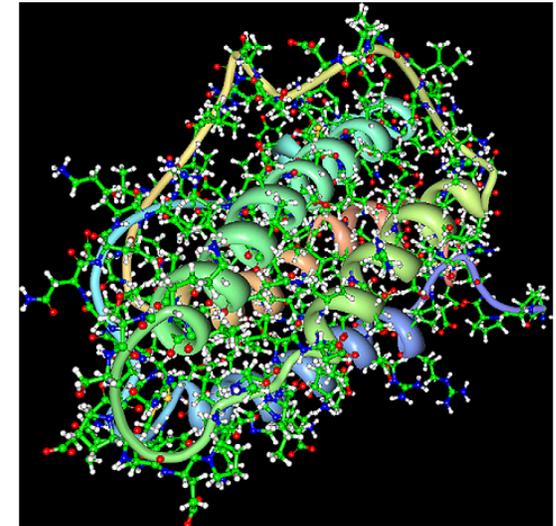
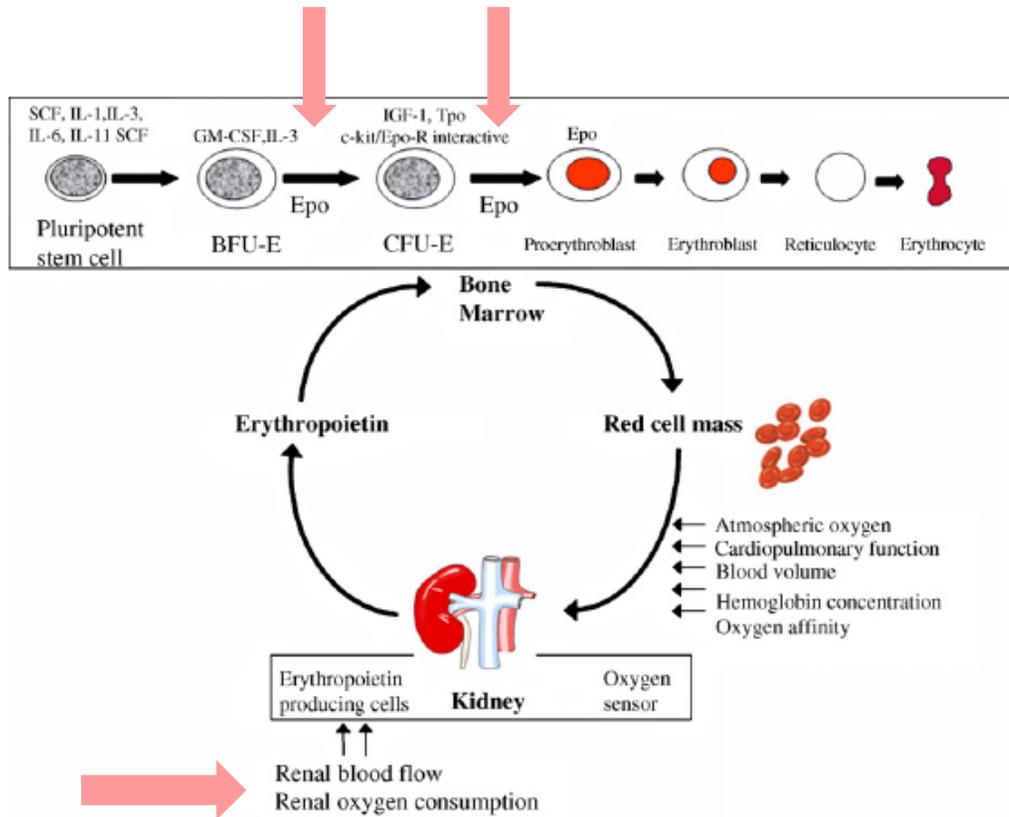
**Figure 1.** Erythropoiesis. BFUe = burst-forming unit-erythroid; CFUe = colony-forming unit-erythroid; Epo = erythropoietin; FLK = fetal liver kinase; FLT = fetal liver tyrosine kinase; G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor; GEMM = granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte; GM-CSF = granulocyte macrophage CSF; IL = interleukin; MIP = macrophage inflammatory protein; SCF = stem cell factor; TGF = transforming growth factor; TPO = thrombopoietin.

Experimental Hematology 2008;36:1573-1584

Erythropoietins: A common mechanism of action

Steve Elliott<sup>a</sup>, Elizabeth Pham<sup>a</sup>, and Iain C. Macdougall<sup>b</sup>

# Erythropoïétine



Experimental Hematology 2008;36:1573-1584

- Lourdemment glycosylée (40% masse)
- Structure globulaire – 4 hélices alpha
- ½ vie : ~5h
- En cas d'anémie sévère, les taux circulants peuvent augmenter jusque 1000X (augmentation du nombre de cellules productrices)
- Taux dépendant aussi des réserves en Fe, du statut nutritionnel, conditions environnementales, facteurs génétiques

Pathophysiology of anemia and erythrocytosis

Vivien M. Hodges<sup>a,\*</sup>, Susan Rainey<sup>a</sup>, Terence R. Lappin<sup>a</sup>, A. Peter Maxwell<sup>b</sup>

Critical Reviews in Oncology/Hematology 64 (2007) 139-158

# Erythropoïétine

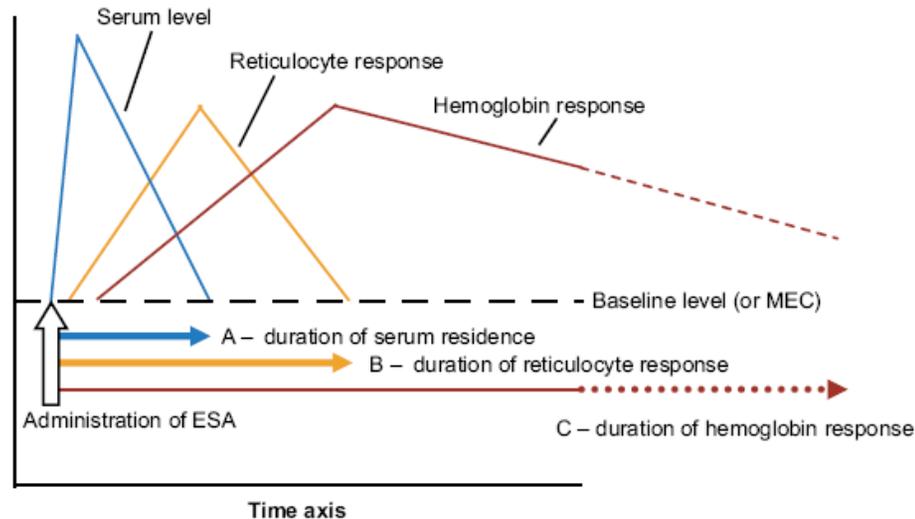


Figure 3. Disproportion between half-life of recombinant human erythropoietin and lifespan of red blood cells. MEC = minimum effective dose.

Experimental Hematology 2008;36:1573-1584

Erythropoietins: A common mechanism of action

Steve Elliott<sup>a</sup>, Elizabeth Pham<sup>a</sup>, and Iain C. Macdougall<sup>b</sup>

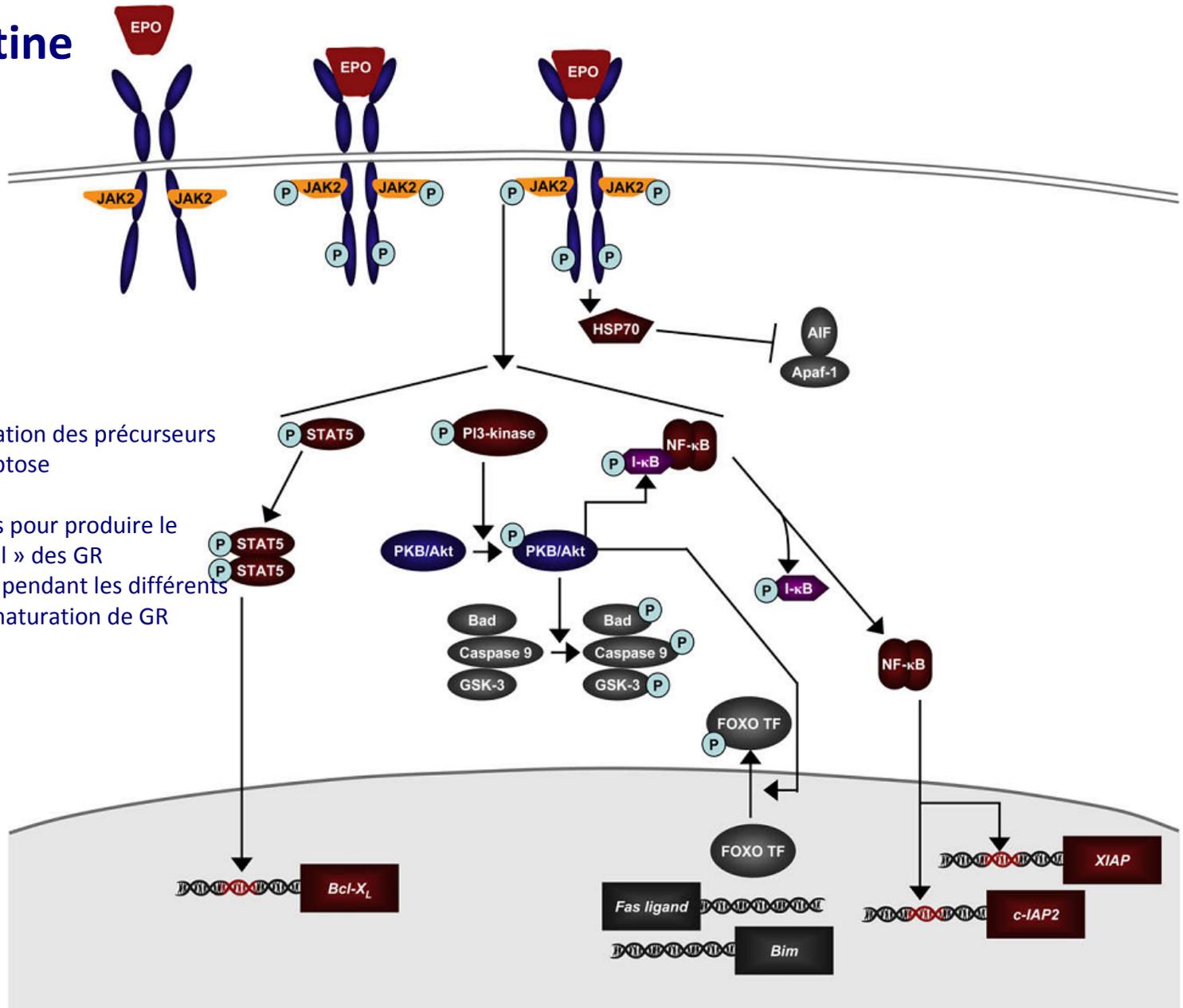
Production de GR est fonction de la concentration circulante en erythropoïétine

→ En cas d'anémie sévère, les taux circulants peuvent augmenter jusque 1000X mais l'érythropoïèse n'augmente que d'un facteur 4 !

→ Erythropoïèse : fonction de la durée d'augmentation plutôt que de la concentration

→ Hypoxie 30 min → EPO 5h → reticulocytes 1-5j → GR 100-120j

# Erythropoïétine et EPOR



Prolifération

Différenciation et maturation des précurseurs

Protections contre l'apoptose

[EPO]cir : 2-5pM

<10% EPOR sont occupés pour produire le renouvellement « normal » des GR

L'EPO doit être présente pendant les différents étapes nécessaires à la maturation de GR

# ESA

## Utilisation thérapeutique:

- Traitement de l'anémie (déficience erythropoïèse)
- Traitement de l'anémie du patient insuffisant rénal chronique ou du patient cancéreux

## Utilisation hors contexte thérapeutique:

- dopage

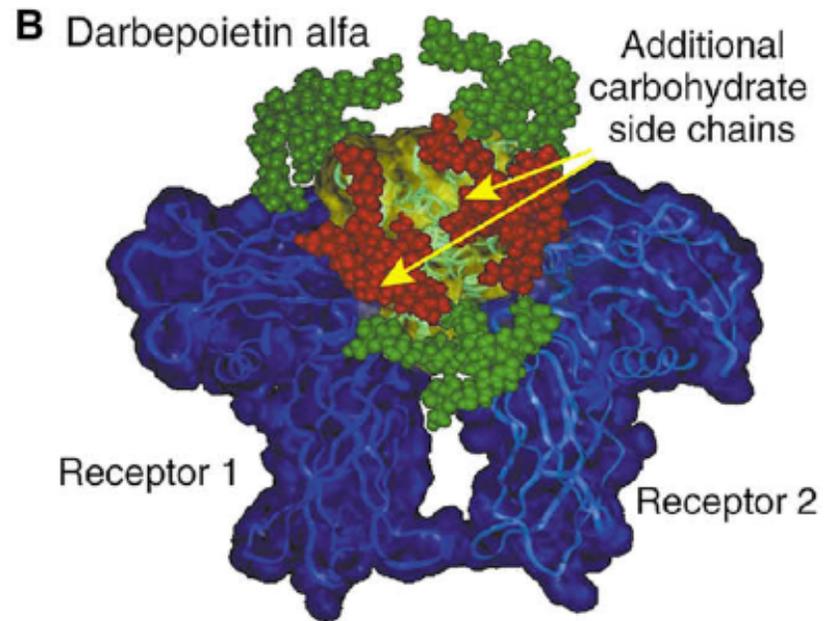
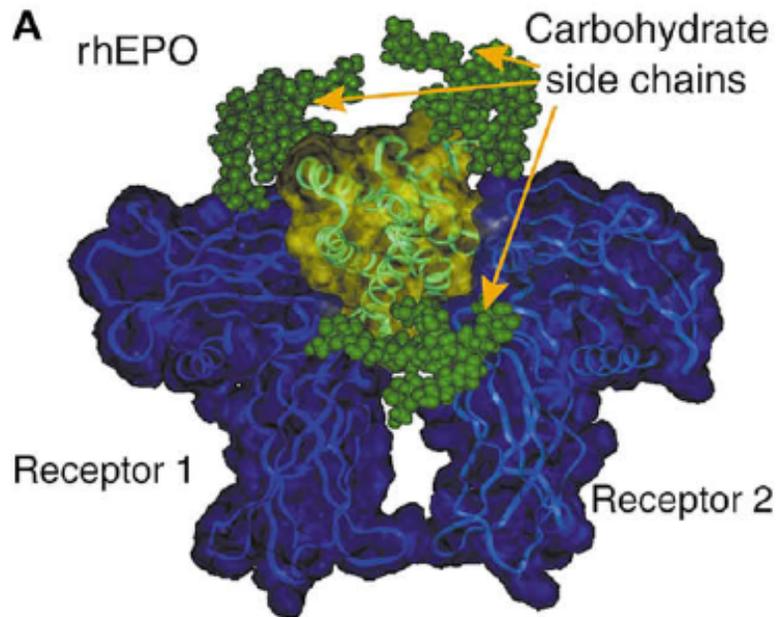
## Effets indésirables:

- syndrome grippal
- Hypertension (→ maux de têtes, désorientation, convulsions, encéphalopathies)
- Déficience en fer
  
- Augmentation de la viscosité du sang → risque d'évènements thrombo-emboliques.
  
- Rares cas d'anémie aplasique (anticorps anti-erythropoïétin alpha)

# ESA

Epoetin alpha → erythropoïétine recombinante  
Epoetin Beta → erythropoïétine recombinante

Darbopoietin → erythropoïétine recombinante  
modifiée (hyperglycosylée)  
→ ½ vie X3  
→ affinité pour EPOR diminuée  
→ Bioactivité augmentée  
Il existe des formes « biosimilaires » ou modifiées  
(pegylée)



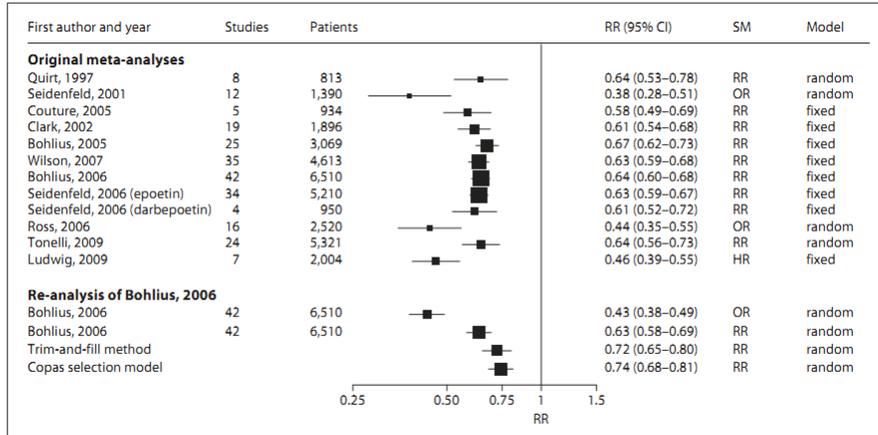
Experimental Hematology 2008;36:1573-1584

Erythropoietins: A common mechanism of action

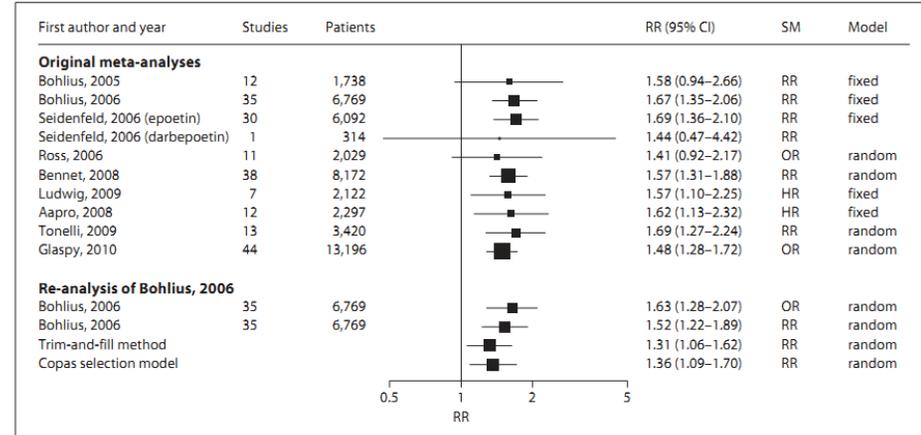
Steve Elliott<sup>a</sup>, Elizabeth Pham<sup>a</sup>, and Iain C. Macdougall<sup>b</sup>

# ESA

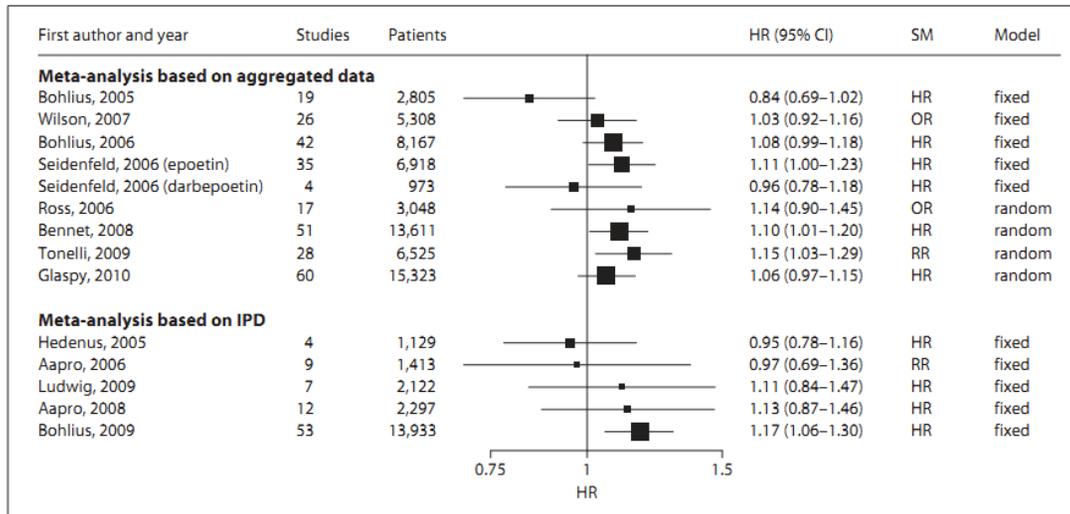
## RBCT risk



## thromboembolic risk

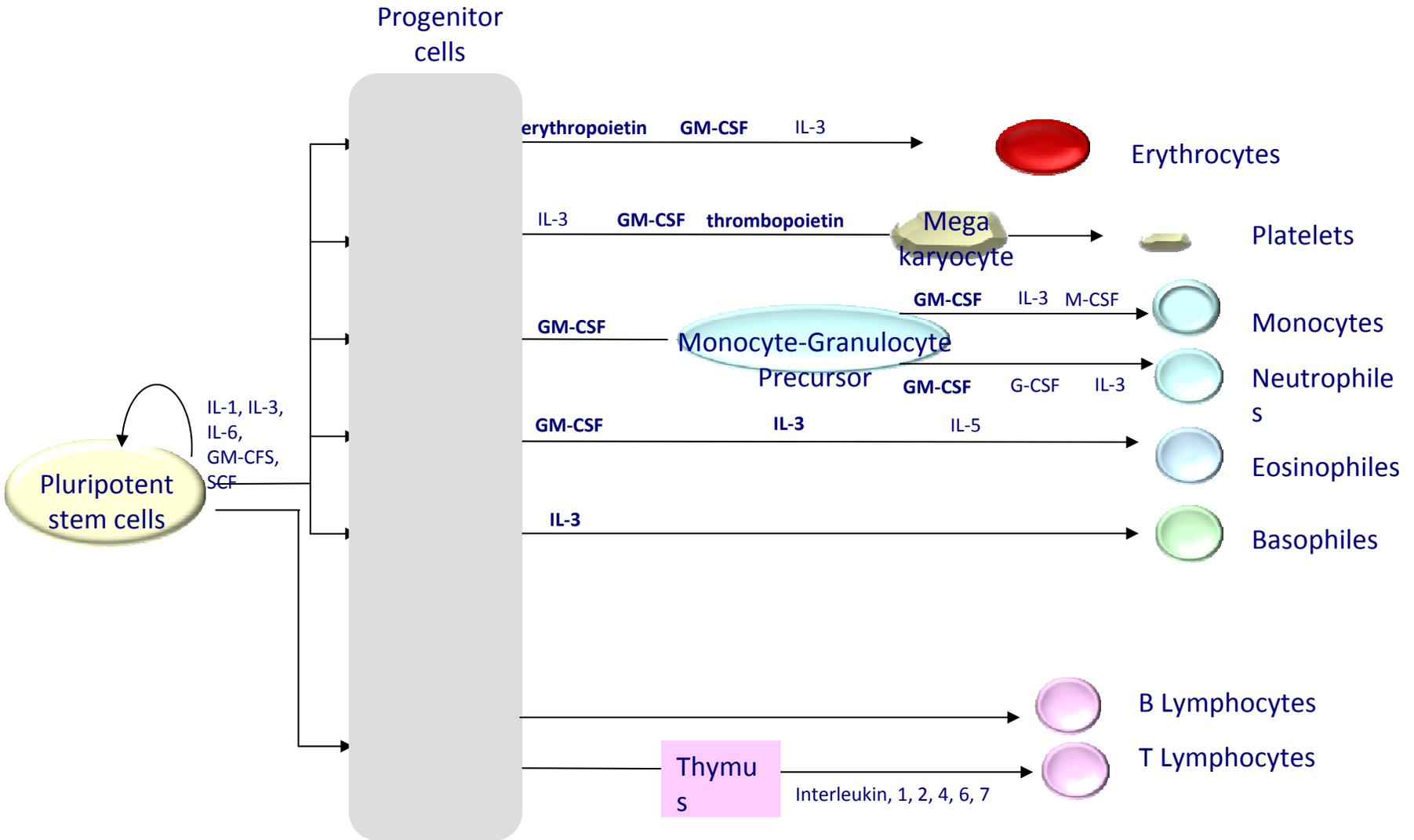


## Mortality



Bénéfices/risques chez les patients cancéreux

# Hématopoïèse



# Colony-Stimulating Factors

Stimule la prolifération des cellules  
progénitrices  
Stimule la différenciation irréversible  
Stimule la libération à partir de la moëlle



Leukocytes matures

Ex : G-CSF

Produit principalement par monocytes, fibroblastes et cellules endothéliales  
Contrôle la prolifération, maturation, le relargage et la fonction des neutrophiles

## Utilisation thérapeutique:

Vise à augmenter le nombre de neutrophiles

→ Pour réduire le risque, la sévérité et la durée des neutropénies induite par un traitement  
cytostatique ou immunosuppresseur

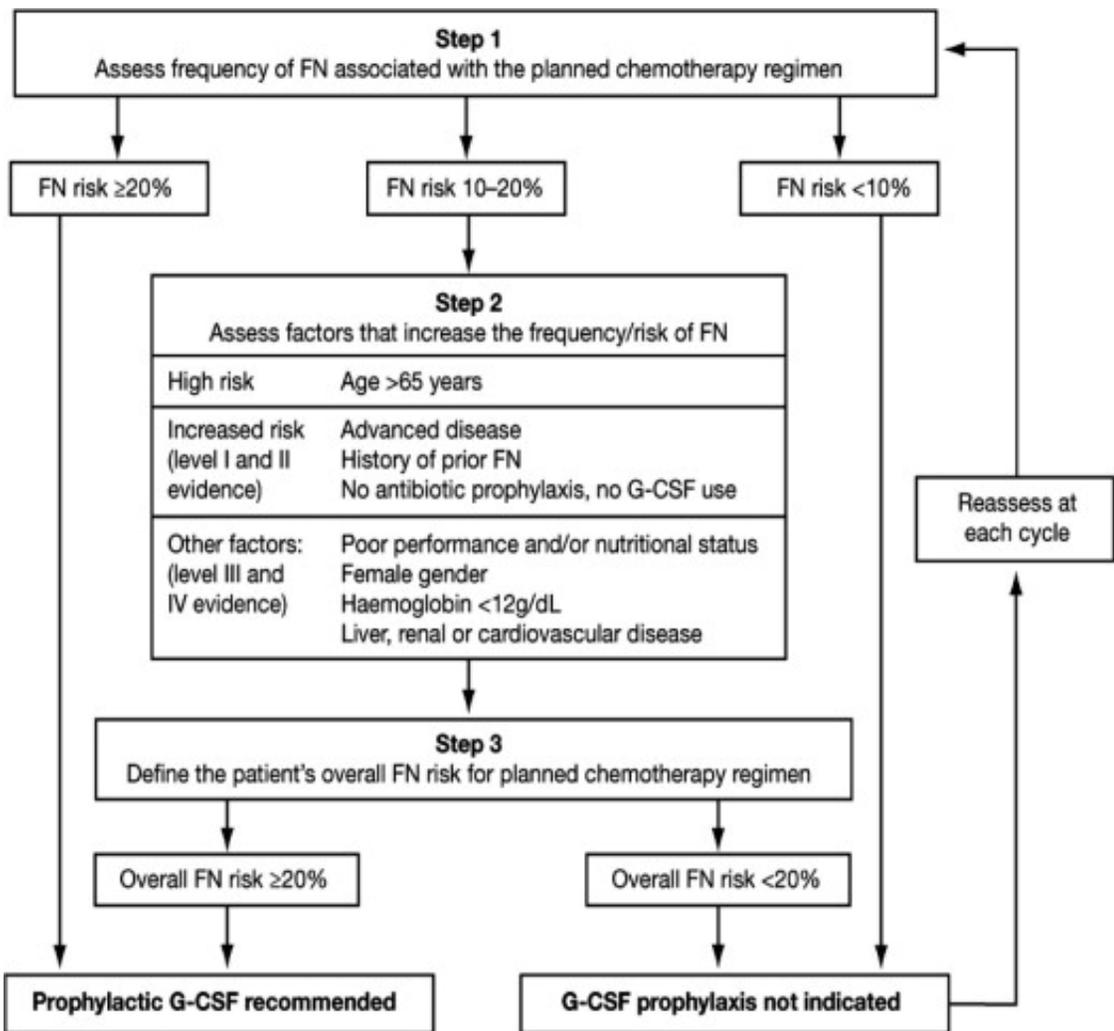
→ En cas de neutropénie idiopathique ou congénitale

→ Pour récolter des cellules progénitrices (transplantation de moëlle) ou augmenter leur nombre  
avant réinfusion

→ En cas d'anémie aplasique.

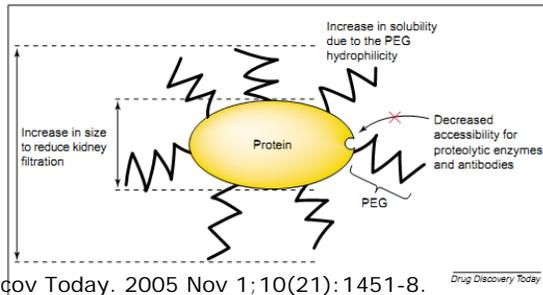
## Position Paper

# 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours



# G-CSF en pratique

- Filgrastim (sc ou IV): forme recombinante non-glycosylée
- Lenograstim (sc ou IV): forme recombinante glycosylée
- Pegfilgrastim (sc) : forme recombinante pegylée (1 polyéthylèglycol lié de manière covalente)



Drug Discov Today. 2005 Nov 1; 10(21):1451-8. *Drug Discovery Today*  
**PEGylation, successful approach to drug delivery.**  
 Veronese FM, Pasut G.

Demi-vie allongée  
 Clearance diminuée

- Pegfilgrastim : 1 injection /cycle
- Filgrastim : 1 injection par jour
- Efficacité et profil de toxicité similaires

**Table 3. Duration of grade 4 neutropenia for cycle 1<sup>a</sup>**

No. of days	Filgrastim 5 µg/kg	Pegfilgrastim 30 µg/kg	Pegfilgrastim 60 µg/kg
0-2	88	37	67
≥3	12	63	33

<sup>a</sup>Values are percentage of patients.

Ann Oncol. 2002 Jun; 13(6):903-9

Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer

- Développement de formes « biosimilaires »

EI: Troubles gastrointestinaux, fièvre, rash, douleurs osseuses et musculaires