

**RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE**

# Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives en hématologie et en oncologie

Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

**ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE**

**Novembre 2014**

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : [Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »](#)

<b>Grade des recommandations</b>	
<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
<b>AE</b>	<b>Accord d'experts</b> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de Santé**

Service communication – information

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

## Table des matières

Abréviations et acronymes.....	5
Préambule .....	7
<b>1 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des hémoglobinopathies ?.....</b>	<b>10</b>
1.1 Adultes drépanocytaires.....	10
1.2 Enfants drépanocytaires.....	34
1.3 Thalassémie .....	51
<b>2 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des leucémies aiguës de l'adulte et des greffes de cellules souches hématopoïétiques ?.....</b>	<b>67</b>
2.1 Indications de transfusion de globules rouges au cours des leucémies aiguës de l'adulte .....	71
2.2 Indications de transfusion de globules rouges au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques .....	76
<b>3 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des tumeurs solides et hémopathies malignes chroniques (myéloïdes ou lymphoïdes) de l'adulte au décours de chimiothérapies ? .....</b>	<b>79</b>
3.1 Spécificité des anémies.....	79
3.2 Mécanismes des anémies.....	79
3.3 Spécificité des transfusions.....	81
3.4 Seuils transfusionnels.....	82
<b>4 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours de l'insuffisance médullaire par myélodysplasies, par hémopathies myéloïdes, par aplasies médullaires ?.....</b>	<b>87</b>
4.1 Anémie chronique par syndrome myélodysplasique .....	87
4.2 Caractéristiques communes des patients (anémie chronique des syndromes myélodysplasiques, des aplasies idiopathiques, des hémopathies lymphoïdes ou myéloïdes chroniques).....	87
<b>5 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des anémies carentielles ?.....</b>	<b>129</b>
5.1 Anémies par carence martiale.....	129
5.2 Anémie par carence en folates.....	129
5.3 Anémie par carence en vitamine B12 .....	130
5.4 Traitement des anémies carentielles .....	130
<b>6 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des anémies hémolytiques auto-immunes ?.....</b>	<b>133</b>
<b>7 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges en gériatrie (âge&gt;80 ans) ?.....</b>	<b>136</b>
<b>8 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges dans les autres situations d'anémie : autres hémolyses (Microangiopathies thrombotiques, hémolyse mécaniques sur valves), autres situations ? .....</b>	<b>143</b>
8.1 Microangiopathie thrombotiques .....	143

8.2	Hémolyses mécaniques sur valves.....	143
<b>9</b>	<b>Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges dans les situations d'urgence (reprendre partie « urgence dans les saignements ») ? .....</b>	<b>144</b>
9.1	Urgence vitale immédiate.....	144
9.2	L'urgence vitale .....	144
9.3	L'urgence « relative » .....	145
	Annexe 1. Méthode de travail .....	146
	Annexe 2. Recherche documentaire.....	149
	Références .....	153
	Participants.....	157
	Remerciements.....	160
	Fiche descriptive.....	161

## Abréviations et acronymes

**Afssaps.** cf ANSM

**AHAI.** Anémie hémolytique auto-immune

**ALD.** Affection de longue durée

**AM.** Aplasie médullaire

**ANSM.** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (anciennement Afssaps)

**AVC.** Accident Vasculaire Cérébral

**CGR.** Concentré de Globules Rouges

**CMV.** Cytomégalovirus

**CSH.** Cellules souches hématopoïétiques

**CVO.** Crise vaso-occlusive

**DGS.** Direction générale de la santé

**EFS.** Etablissement français du sang

**EPO.** Érythropoïétine

**ESA.** Erythropoiesis-stimulating agent

**ETS.** Etablissement de Transfusion Sanguine

**FY.** Système de groupe sanguin Duffy

**G-CSF.** Facteurs de croissance de la granulopoïèse

**HAS.** Haute autorité de santé

**Hb.** Hémoglobine

**HbF.** Hémoglobine fœtale

**HbS.** Hémoglobine S

**HLA.** Human Leukocyte Antigens

**IC95%.** Intervalle de confiance à 95%

**IPSS.** International Pronostic Scoring System

**IRC.** Insuffisance Rénale Chronique

**IRM.** Imagerie par résonance magnétique

**JK.** Système de groupe sanguin Kidd

**KEL.** Système de groupe sanguin Kell

**LAM.** Leucémie aigüe myéloïde

**LMC.** Leucémie myéloïde chronique

**MAT.** Micro-angiopathie thrombotique

**MNS.** Système de groupe sanguin MNSs

**NFS.** Numération formule sanguine

**OAP.** Œdème aigu pulmonaire

**O<sub>2</sub>.** Oxygène

**OR.** Odd ratio

**PNDS.** Protocole national de diagnostic et de soins

**PSL.** Produit Sanguin Labile

**RAI.** Recherche d'anticorps anti-érythrocytes irréguliers

**RH.** Système de groupe sanguin Rhésus

**RR.** Risque relatif

**SDM.** Syndrome drépanocytaire majeur

**SMD.** Syndromes myélodysplasiques

**STA.** Syndrome thoracique aigu

**VHB.** Virus de l'hépatite B

**VHC.** Virus de l'hépatite C

**VIH.** Virus de l'immunodéficience humaine

## Préambule

### Contexte d'élaboration de la recommandation de bonne pratique

Cette recommandation de bonne pratique sur le thème « Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives » a été inscrite au programme de travail 2012 de la Haute Autorité de Santé (HAS, service des bonnes pratiques professionnelles) à la demande de la Direction Générale de la Santé (Sous-direction Politique des pratiques et des produits de santé – Bureau Eléments et produits du corps humain PP4). L'Établissement français du sang est associé à cette demande en tant qu'opérateur civil unique français pour la collecte, la qualification, la préparation et la distribution des produits sanguins labiles (PSL). Il était demandé à la HAS d'actualiser les recommandations de l'AFSSAPS de 2002 intitulées « Transfusion de globule rouges homologues : produits, indications, alternatives ». En effet les différents procédés de préparation des PSL, dont les globules rouges en matière de sécurité sanitaire comme immunologique, ne sont pas toujours connus des prescripteurs et Il devient nécessaire d'actualiser ces recommandations du fait de l'évolution des thérapeutiques médico-chirurgicales et des nouveaux produits sanguins.

Le contexte des premières recommandations, en 1993, de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (Sfar) avec la méthodologie de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM) (1), le « drame du sang contaminé » était la principale préoccupation, avec l'objectif de limiter la transfusion au strict nécessaire en raison du risque de contamination virale. Le contexte était le même lors des recommandations de 1997 de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) et de l'Agence Française du Sang (AFS) (2), dont l'objectif était d'étendre la démarche à toutes les disciplines médicales. En 2002, le risque viral avait été grandement réduit mais, après l'autre grande crise sanitaire de la fin du XXe siècle, celle de « la vache folle », quelques cas de transmission du nouveau-variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob incitaient à la même prudence. Aujourd'hui, ces grandes craintes se sont estompées, cependant que l'enquête menée par la Sfar et le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) a montré que les retards à la transfusion faisaient nettement plus de victimes que les globules rouges (3). De fait, après être passée d'environ 3 millions à 2 millions d'unités entre 1989 et 1999, puis s'être stabilisée, la consommation de concentrés de globules rouges (CGR) a progressivement augmenté à partir de 2006, atteignant 2,5 millions d'unités en 2012 (4), sans qu'il soit possible de préciser quelles sont les parts respectives de la prise en compte du risque de retard transfusionnel jusque-là non évalué, de la confiance retrouvée dans les produits sanguins labiles, du vieillissement de la population. Cette progression marquerait récemment le pas (données EFS), un nouvel équilibre ayant peut-être été trouvé.

Par rapport aux recommandations de 2002, le groupe de travail a proposé une organisation de cet argumentaire basée sur de grands chapitres de situations cliniques bien identifiées. En effet, la prise en charge du diagnostic des anémies en hématologie a considérablement progressé sur la base d'explorations biologiques plus sensibles, et plus accessibles, aboutissant à réduire le nombre d'anémies chroniques non identifiées au profit d'anémies soit authentiquement rattachées à une cause, soit plurifactorielles, mais avec des arguments étiologiques précis pouvant relever d'une prise charge non transfusionnelle. De ce fait, l'argumentaire, présenté en fonction des situations cliniques avec des recommandations spécifiques, est plus lisible.

Aussi, des situations cliniques fréquentes, comme l'insuffisance rénale chronique dont l'anémie relève rarement d'un support transfusionnel, qui font l'objet de recommandations de la HAS, ne seront pas traitées ici. De même pour les syndromes myélodysplasiques, dont les traitements étiologiques et symptomatiques sont maintenant multiples, et dont on ne fera que rappeler la prise en charge en matière de transfusion de concentrés de globules rouges, le lecteur étant renvoyé aux recommandations spécifiques disponibles concernant les syndromes myélodysplasiques (5).

## Objectifs de la recommandation

L'objectif est d'actualiser les recommandations de l'AFSSAPS de 2002 intitulées « Transfusion de globule rouges homologues : produits, indications, alternatives »

Il s'agit d'aider les professionnels dans le cadre de leur prescription et dans le suivi des malades transfusés et d'harmoniser les pratiques professionnelles.

Les recommandations devront :

- Clarifier les champs de prescription de transfusion et de conseils transfusionnels ;
- Proposer des stratégies ciblées en fonction des populations de malades ;
- Proposer des alternatives à la transfusion sanguine.

Cette recommandation vise à répondre, dans le domaine de l'hématologie et de l'oncologie, aux questions suivantes :

- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des hémoglobinopathies ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des leucémies aiguës de l'adulte et des greffes de cellules souches hématopoïétiques ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des tumeurs solides et des hémopathies malignes chroniques de l'adulte au décours de chimiothérapies ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours de l'insuffisance médullaire par myélodysplasies, par hémopathies myéloïdes, par aplasies médullaires ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des anémies carencielles ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des anémies hémolytiques auto-immunes ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges en gériatrie (âge > 80 ans) ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges dans les autres situations d'anémie : autres hémolyses (microangiopathies thrombotiques, hémolyses mécaniques sur valves), autres situations ?



### **Patients concernés**

Toutes les personnes pouvant bénéficier d'une transfusion de globules rouges.

### **Professionnels concernés**

Ensemble des prescripteurs potentiels de globules rouges, médecins et professionnels exerçant dans le cadre des établissements de soins publics ou privés. Acteurs du conseil transfusionnel organisé par les structures de délivrance des produits sanguins labiles.

# 1 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des hémoglobinopathies ?

Les patients sont caractérisés par :

- la fréquence élevée des allo-immunisations et, dans ces cas, la difficulté de les transfuser en phénotype étendu compatible ;
- la possibilité de déclencher des hémolyses post-transfusionnelles dues à des anticorps inconstamment détectés.

Ce qui explique une politique transfusionnelle plus restrictive.

Les Programmes nationaux de diagnostic et de soins pour une maladie rare (PNDS) de la HAS ont été diffusés en 2008 et 2010 pour la prise en charge globale des patients thalassémiques et drépanocytaires (adultes et enfants) (6-8). Les aspects transfusionnels ainsi que les alternatives et les traitements étiologiques décrits et préconisés dans ces PNDS ne sont pas remis en cause par les présentes recommandations car aucun élément bibliographique majeur n'est intervenu depuis. Certains aspects ne sont donc pas détaillés dans ce chapitre et le lecteur peut se reporter à ces textes pour compléter l'argumentaire et les recommandations.

## 1.1 Adultes drépanocytaires

### 1.1.1 Indications et modalités de transfusion

Les tableaux ci-dessous présentent les recommandations de la HAS et du Centre de référence français sur les syndromes drépanocytaires majeurs (7, 9).

L'objectif du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) était d'explicitier, pour les professionnels de la santé, la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome drépanocytaire majeur admis en ALD au titre de l'ALD 10, hémoglobinopathies invalidantes. Ce PNDS était limité à la prise en charge de l'adulte atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur (SDM). Il complète dans ce domaine le PNDS concernant les syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent.

**Tableau 1. Recommandations françaises abordant la transfusion de globules rouges chez les adultes drépanocytaires.**

	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Centre de référence labellisé « maladies rares », 2007 (9) France	Recommandations des indications et des modalités transfusionnelles chez le patient drépanocytaire adulte (SS, S $\beta$ 0, S $\beta$ +, SC)	oui	Recommandations des pratiques pour l'indication transfusionnelle, le suivi biologique et les alternatives thérapeutiques	non	oui	non

	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
			des patients atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur			
Haute Autorité de Santé, 2010 (7) France	Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »	oui	Protocole national de diagnostic et de soins	non	oui	oui
American National Red cross, 2007 (10)	<i>Practice guidelines for blood transfusion: a compilation from recent peer-reviewed Literature</i>	oui	Guide de transfusion sanguine	non	oui	non

**Tableau 2. Seuils transfusionnels au cours des drépanocytoses chez l'adulte - Synthèse des conclusions des recommandations**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Centre de référence labellisé « maladies rares », 2007 (9) France	Recommandation des indications et des modalités transfusionnelles chez le patient drépanocytaire adulte (SS, S $\beta$ 0, S $\beta$ +, SC)	<p>Pas de seuil transfusionnel</p> <p>Indications de transfusion simple :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les anémies mal tolérées (douleur, syndrome thoracique aigu...)</li> <li>- l'érythroblastopénie</li> </ul> <p>Contre-indication de transfusion simple : tolérance clinique+ réticulocytes élevés (&gt;20%), anémie chronique stable, infection, petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale prolongée, ostéonécrose aseptique de la hanche ou de l'épaule</p> <p>Indications d'échanges transfusionnels :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ponctuel urgent : AVC, STA (syndrome thoracique aigu), CVO (crise vaso-occlusive) ne répondant pas aux antalgiques, priapismes, défaillances multi-viscérales, complications ou infections graves</li> <li>- chronique : prévention primaire ou secondaire de l'AVC (HbS&lt; 30 %), cas particuliers (HbS entre 40-50%)</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Haute Autorité de Santé, 2010 (7) France	Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »	<p>comme IRC, Insuffisance cardiaque, grossesse, échec ou CI de l'hydroxy-urée</p> <p><b>Programme transfusionnel ou échange transfusionnel</b></p> <p><b>Caractéristiques générales :</b></p> <p>La transfusion peut avoir deux objectifs dans la drépanocytose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- corriger une anémie aiguë ;</li> <li>- remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies normales.</li> </ul> <p>Ces buts peuvent être atteints par une transfusion simple ou par un échange transfusionnel.</p> <p>Les indications respectives de chaque geste dépendent des paramètres suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le taux d'hémoglobine (il faut veiller à ne pas augmenter excessivement le taux d'hémoglobine pour ne pas majorer l'hyperviscosité sanguine).</li> <li>- La situation clinique.</li> </ul> <p>Le geste transfusionnel se fait avec des CGR phénotypés, compatibles sauf urgence absolue.</p> <p>Le dossier transfusionnel du patient doit être unique, transférable d'un site à l'autre et maintenu à jour. Il doit comporter les antécédents transfusionnels et indiquer les antécédents d'allo-immunisations ou d'hémolyse post-transfusionnelle retardée sans anticorps retrouvés.</p> <p>Un programme transfusionnel ou d'échange transfusionnel peut être instauré. Ses indications sont de plus en plus restrictives et codifiées.</p> <p>Sa place reste essentielle dans les vasculopathies cérébrales. Cependant, en raison de la morbidité importante du fait des allo-immunisations et de la surcharge en fer, le rapport bénéfice/risque est évalué et des alternatives sont proposées.</p> <p>Le programme transfusionnel peut être effectué en manuel (volume habituellement limité à 2 culots globulaires) ou sur machine d'hémaphérese. En fonction du taux d'hémoglobine observé avant la séance et de l'indication qui le justifie, une saignée préalable sera éventuellement réalisée.</p> <p><b>Indications et modalités :</b></p> <p>Indications inappropriées et contre-indications de la transfusion ou de l'échange transfusionnel :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anémie chronique stable : la plupart des patients drépanocytaires ont une anémie chronique asymptomatique (Hb habituellement entre 7 et 9g/dl) et n'ont pas besoin de transfusion sanguine pour améliorer le transport d'oxygène ;</li> <li>- Crises douloureuses non compliquées ;</li> <li>- Infections non compliquées ;</li> <li>- Petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale prolongée ;</li> <li>- ONA de la hanche ou de l'épaule.</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<p><b><u>Geste transfusionnel et produit de contraste :</u></b></p> <p>Chez un patient devant bénéficier d'une artériographie cérébrale, un échange transfusionnel doit être effectué (objectif : HbS &lt;30%). Pour les autres examens avec injection de produit de contraste, les produits actuellement utilisés tels que le gadolinium ou les produits de contraste non ioniques minimisent le risque.</p> <p><b><u>Hémolyse post-transfusionnelle retardée :</u></b></p> <p>Malgré l'amélioration considérable de la sécurité immunologique, les actes transfusionnels doivent être limités à l'indispensable en raison du risque d'alloimmunisation qui reste élevé chez les patients drépanocytaires. Ceci d'autant plus que les autoanticorps antiérythrocytaires sont fréquents chez ces patients compte tenu de la différence de phénotype dans les sous-groupes entre les patients et les donneurs d'origine caucasienne.</p> <p>Avant toute transfusion, même si la recherche systématique d'agglutinines irrégulières est négative, il est primordial d'enquêter sur les antécédents transfusionnels du patient afin de diminuer le risque d'accident retardé par restimulation d'allo-anticorps. Lors de chaque hospitalisation, le centre de transfusion de l'hôpital d'accueil doit être sollicité afin de reconstituer l'historique des transfusions et transmettre le dossier transfusionnel du patient.</p> <p>En cas d'antécédent d'hémolyse retardée post-transfusionnelle, les indications transfusionnelles doivent rester très restrictives.</p> <p>Les hémolyses post-transfusionnelles retardées se manifestent le plus souvent à distance d'une transfusion (5 à 15 jours) par des douleurs diffuses ou localisées prenant l'allure d'une CVO associée à des urines de couleur marron foncé. Chez un patient ayant reçu une transfusion et présentant cette symptomatologie, une nouvelle transfusion ne doit être envisagée qu'en cas d'urgence vitale, en raison de l'aggravation de la situation qu'elle va induire.</p> <p>Chez les patients drépanocytaires, la traçabilité et l'efficacité transfusionnelles peuvent être appréciées par le suivi du pourcentage de l'HbA mesuré par HPLC. En effet, les patients drépanocytaires ne produisant pas d'HbA, le pourcentage de celle-ci constitue le reflet des culots transfusés.</p> <p>En cas de suspicion d'hémolyse retardée, il faut adresser le patient au centre hospitalier de suivi qui contactera l'établissement français du sang afin de réaliser les examens nécessaires à la recherche d'une alloimmunisation. La déclaration à l'unité d'hémovigilance doit être faite le plus tôt possible.</p>
American National Red cross, 2007 (10)	Practice guidelines for blood transfusion: a compilation from recent peer-	<p>Recommandations de transfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anémies chroniques symptomatiques: transfusion si Hb&lt; 6g/dL</li> <li>- Thalassémie sévère : transfusion si Hb= 9,5-10,5 g/dL</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
	reviewed Literature	– Syndrome drépanocytaire majeur : transfusion simple pour Hb <10g/dL ou échanges transfusionnels en préopératoire / HbS < 30% pour les transfusés chroniques

Le tableau suivant propose le taux d'HbS visé dans différentes situations :

**Tableau 3. Taux d'HbS et transfusion de globules rouges chez les adultes drépanocytaires**

Taux d'HbS	< 40%	<50%
	<p>1) Grossesse : Maintenir un taux d'HbS &lt; 30-40 % à partir de la 22<sup>ème</sup> semaine aménorrhée, voire dès la fin du 1<sup>er</sup> trimestre chez les femmes avec antécédents, Les transfusions doivent être hebdomadaires à partir de la 36<sup>ème</sup> semaine.</p> <p>2) Risques neurologiques, AVC</p> <p>3) Echanges ponctuels : lors d'une intervention qui compromet la ventilation (chirurgie thoracique, abdominale haute..), complication aigue avec défaillance viscérale</p>	<p>Interventions de routine (chirurgie orthopédique ou viscérale...) Ex : Cholécystectomie, Splénectomie</p>

### Recommandations :

<b>AE</b>	<p>Il n'est pas recommandé d'utiliser de seuil systématique en raison de la diversité des complications associées à la drépanocytose et de la tolérance individuelle.</p> <p>Les transfusions simples sont indiquées dans les cas d'anémie mal tolérée, notamment syndrome thoracique aigu avec anémie, érythroblastopénie et aggravation aiguë de l'anémie.</p> <p>Il n'est pas recommandé de dépasser le taux d'hémoglobine basal du patient à 1 ou 2 g/dl près en cas d'indication de transfusion simple.</p> <p>Les échanges transfusionnels sont indiqués dans les situations d'urgence suivantes : accident vasculaire cérébral, syndrome thoracique aigu d'emblée sévère ou résistant au traitement, défaillance multiviscérale. Les autres indications (priapisme, crises douloureuses, infections, etc.) se discutent après échec du traitement médicamenteux.</p> <p>Les échanges transfusionnels itératifs sont indiqués en cas de vasculopathie cérébrale et de défaillance organique chronique (cardiaque, rénale, et autres). L'objectif est</p>
-----------	--

d'obtenir un pourcentage d'HbS inférieur à 30 %.

Des programmes d'échanges transfusionnels temporaires peuvent être indiqués en cas de grossesse, d'intervention chirurgicale hémorragique ou de crises drépanocytaires non contrôlées.

Il n'est pas recommandé de mettre en œuvre des transfusions simples ou des échanges transfusionnels dans les cas suivants :

- anémie chronique stable : la plupart des patients drépanocytaires ont une anémie chronique asymptomatique (Hb habituellement entre 7 et 9 g/dl) et n'ont pas besoin de transfusion sanguine pour améliorer le transport d'oxygène ;
- crises douloureuses non compliquées ;
- infections non compliquées ;
- petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale prolongée ;
- traitement médical de l'ostéonécrose aseptique de la hanche ou de l'épaule.

### 1.1.2 Information EFS – Déclaration des incidents transfusionnels

Les accidents transfusionnels des drépanocytaires semblent sous-déclarés.

#### Recommandations :

**AE**

Il est recommandé que le médecin prescrivant une transfusion à un malade drépanocytaire informe l'ETS du diagnostic de son patient et que le médecin spécifie, le cas échéant, les différentes régions dans lesquelles le patient a été suivi.

Il est recommandé, avant toute transfusion d'un patient drépanocytaire, d'interroger le fichier receveur des ETS des régions dans lesquelles le patient a été suivi.

### 1.1.3 Les différentes stratégies de transfusion chez les patients drépanocytaires

La méta-analyse de Hirst et Williamson (11), dont l'objectif était de comparer plusieurs stratégies de transfusion sanguine (restrictive ou libérale) afin d'éviter les complications péri-opératoires chez les patients drépanocytaires, a montré à partir de trois études identifiées, que la transfusion simple diminuait les risques de complications péri-opératoires comparativement à une stratégie agressive (transfusion répétée, échanges transfusionnels). Dans une des deux études incluses dans la méta-analyse de Hirst et Williamson (11), le mode de transfusion agressif (polytransfusions pour atteindre HbS<30%) n'apportait pas de bénéfice par rapport à la transfusion simple (amener un taux d'Hb à 10 g/dL). D'après les auteurs, la transfusion simple peut être recommandée en préchirurgie. De plus, la transfusion provoquait moins de complications (alloimmunisations...). Une limite de cette étude était l'absence de contrôle du taux d'Hb post-transfusionnel. Le bénéfice apporté par la diminution du taux d'HbS a pu être limité chez certains patients par l'hyperviscosité liée à une augmentation trop importante du taux d'Hb. L'étude de Al Jaouni (2006) qui comparait la transfusion pré-opératoire et des soins standards (hydratation, oxygénation), n'a pas rapporté de preuve pour recommander la transfusion (n'ayant pas de suivi post-opératoires des patients, il n'était pas possible de déterminer les complications sans transfusion).

La revue de littérature de Cho et Hambleton (12) n'a pas permis d'identifier des arguments en faveur ou non d'une transfusion dans la prévention des syndromes thoraciques chroniques.

L'étude d'Alhashimi *et al.* (13) a montré que l'échange transfusionnel ou la transfusion simple étaient bénéfiques dans la prévention des syndromes thoraciques aigus (STA) avec une diminution de son incidence.

Les études d'Howard *et al.* (14) et Hirst et Williamson (11) ont montré que la transfusion simple diminue les risques de complications péri-opératoires. Le taux d'hémoglobine à atteindre, conseillé par ces auteurs, est de 10g/dl.

Les résultats de ces études sont détaillés dans les tableaux ci-dessous :



**Tableau 4. Comparaison de stratégies de transfusion de globules rouges chez les adultes drépanocytaires.**
**Revue systématique de la littérature et méta-analyses**

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Hirst et Williamson, 2012 (11) Niveau de preuve=2	Revue de la littérature (Cochrane)  Etudes randomisées ou quasi-randomisées en double aveugle comparant des démarches de transfusion différentes	Comparer plusieurs stratégies de transfusion sanguine ( <b>restrictive ou libérale</b> ) afin d'éviter les complications péri-opératoires chez les patients drépanocytaires	Base de données : Registre des essais du groupe hémoglobinopathies  Recherche la plus récente : 6 octobre 2011  Patients avec syndrome drépanocytaire majeur : SS, Sβ0, Sβ+, SC - Tout âge - Homme et femme - Chirurgie programmée	Critères principaux : – Mortalité péri-opératoire – Complications liées à la maladie – Infection post-opératoire  Critères secondaires : – Complications liées à la chirurgie, à la transfusion, Qualité de vie, Dommages sur les organes (fonctions rénales, pulmonaires) – Taux d'Hb, – % d'HbS, – Volume transfusé	Deux études ont été retenues (n=920 participants)  1) Vichinsky (1995) : n=551 participants Comparaison entre un mode de transfusion important (échanges transfusionnels, transfusions répétées) pour obtenir un taux d'HbS < 30% (groupe 1) et un mode de transfusion conservateur (transfusion simple) pour obtenir un taux d'Hb > 10g/dL (groupe 2) Suivi des patients sur 30 jours et analyse de l'histoire du patient.  Résultats : 2 décès dans le groupe 1 mais patients avec antécédents de pathologies pulmonaires, OR=4,95 IC95%=[0,24-103,49] (l'OR n'était pas significativement supérieur à 1). Pour les autres critères : complications équivalentes dans les deux groupes Conclusion : pas de bénéfice

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					<p>prouvé à utiliser la transfusion agressive par rapport à la transfusion simple. De plus, la transfusion simple posait moins de risques de complications liées à la transfusion en elle-même (allo-immunisation...) Mais augmentation du taux d'Hb post-opératoire non contrôlé.</p> <p>2) Al Jaouni (2006) : n=369 participants Comparaison entre la transfusion pré-opératoire et les soins standards (pas de transfusion) Age médian : 16 ans, hydratation et oxygénation pré-opératoire Période de suivi post-opératoire non spécifiée <u>Résultats</u> : pas de décès (mais résultats non rapportés), pas de différences significatives de complications entre les deux groupes</p> <p><u>Conclusion des auteurs</u> : il n'y avait pas d'arguments évidents pour recommander les transfusions pré-chirurgicales</p> <p>Limite : faible nombre d'études</p>

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
<p>Cho et Hambleton, 2011 (12) Niveau de preuve=2</p>	<p>Revue Cochrane Essais contrôlés randomisés ou quasi-randomisés</p>	<p>Comparer les effets des programmes de transfusion sanguine régulière à long terme aux effets d'un autre traitement ou à l'absence de traitement</p>	<p>Base de données : Registre des essais du groupe Cochrane sur les hémoglobinopathies.</p> <p>Date de recherche la plus récente : 18 avril 2011</p> <p>Population : patients avec syndrome drépanocytaire : SS, S<math>\beta^0</math>, S<math>\beta^+</math>, SC et complications pulmonaires chroniques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tout âge</li> <li>- Homme et femme</li> </ul> <p>Groupes de comparaisons :</p> <p>Groupe d'intervention : patients bénéficiant de transfusion (transfusion simple ou échanges transfusionnels)</p> <p>groupe contrôle : patients bénéficiant d'un autre traitement ou d'absence de</p>	<p>Incidence des complications pulmonaires chroniques (maladie pulmonaire ou hypertension pulmonaire)</p> <p>Gravité ou progression des complications pulmonaires déjà existantes</p> <p>Mortalité associée aux complications pulmonaires chroniques</p> <p>Evénements indésirables : allo-immunisation, infection, surcharge en fer, réactions transfusionnelles...</p>	<p>92 références extraites dans les recherches mais aucune étude n'était éligible.</p> <p>Conclusion des auteurs : absence de preuve pour évaluer l'effet des transfusions sur l'hypertension pulmonaire et une maladie chronique pulmonaire du patient drépanocytaire.</p> <p>De nouveaux essais doivent être réalisés en mesurant l'efficacité avec des critères objectifs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Electrocardiogramme</li> <li>- Test de la fonction pulmonaire</li> <li>- Evaluation de la douleur thoracique (intensité, durée)</li> </ul>

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
			traitement		
Alhashimi <i>et al.</i> , 2010 (13) Niveau de preuve=2	Revue Cochrane  Essais contrôlés randomisés ou quasi-randomisés	Evaluer l'efficacité des transfusions sanguines pour traiter le syndrome thoracique aigu (STA) chez les patients drépanocytaires	Bases de données : Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Haemoglobinopathies Trials Register.  Recherche la plus récente : 30 juin 2011  Population : Patients avec syndrome drépanocytaire majeur : SS, SC, S $\beta$ 0, S $\beta$ , S $\beta$ +, et syndrome thoracique aigu - Tout âge - Homme et femme  Groupes de comparaison : Patients bénéficiant de transfusions simples ou d'échanges transfusionnels <i>versus</i>	Critères principaux : – Douleur thoracique – Fièvre – Mortalité  Critères secondaires : – Durée de la ventilation assistée – Durée de l'hospitalisation en unité de réanimation – Durée de traitement anti-douleurs – Examens biologiques – Qualité de vie – Satisfaction	Aucune étude éligible pour l'inclusion dans cette revue de la littérature

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
			Patients bénéficiant d'un traitement standard (absence de transfusion)		

Le tableau ci-dessous présente les études cliniques associées à la transfusion de globules rouges chez les adultes drépanocytaires.

**Tableau 5. Comparaison de stratégies de transfusion de globules rouges chez les adultes drépanocytaires – Etude clinique**

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Howard <i>et al.</i> , 2013 (14) Niveau de preuve=2	Essai multicentrique randomisé contrôlé (étude TAPS)	Déterminer si la transfusion pré opératoire des chirurgies de bas ou moyen risque pour les patients drépanocytaires diminue les risques de complications post opératoires	Hommes ou femmes, adultes ou enfants âgés d'au moins 1 an éligible pour une chirurgie appliquée de bas risque (hernie inguinale, adénoïdectomie) et de risque moyen (cholécystectomie, arthroplastie)  Les patients bénéficiant de Chirurgie de haut risque ont été exclus (chirurgie du cerveau, chirurgie cardiovasculaire)	Groupe d'intervention : transfusion pré-opératoire pour atteindre un taux d'Hb à 10 g/dL  <i>versus</i>  Groupe contrôle : pas de transfusion pré-opératoire dans les 10 jours précédents la chirurgie	Critères principaux : – Proportion de patients présentant des complications cliniques importantes entre la randomisation et 30 jours après la chirurgie – Complications relatives à la drépanocytose, infection, chirurgie, ou transfusion, mort  Critères secondaires : – Durée d'hospitalisation – Unités de CGR reçus avant et après la transfusion – Réadmission ou Hospitalisation > 30 jours après chirurgie – Alloimmunisation à 3	n=67 patients (33 hommes et 34 femmes) dont 65 HbSS et 2 HBSβ. groupe d'intervention : n=34 groupe contrôle : n=33 Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes.  Les patients du groupe contrôle présentaient significativement plus de complications cliniques importantes que les patients du groupe d'intervention (39% (n=13) <i>versus</i> 15% (n=5), p=0,023)

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
					mois après chirurgie	<p>Les complications étaient significativement plus importantes pour le groupe contrôle : OR=3,8 IC95%=[1,2-12,2], p=0,027.</p> <p>Evénements indésirables graves : 10 des 11 événements indésirables graves étaient des syndromes thoraciques aigus (dont 9 dans le groupe non transfusé) 12 patients du groupe contrôle ont nécessité une transfusion pendant ou après l'opération comparativement à 3 patient du groupe d'intervention (différence entre les groupes=27,5%, p=0,007).</p> <p>Conclusion des auteurs : la transfusion préopératoire était associée à une diminution du risque de complications péri opératoire, notamment le syndrome thoracique aigu pour les chirurgies de bas ou de moyen risque</p> <p>Limites et</p>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						commentaires : Peu de patients étaient inclus dans l'étude. L'objectif de la transfusion était d'atteindre une HB à à 10 g/dL.

### Recommandations

<b>AE</b>	En cas d'intervention chirurgicale nécessitant une anesthésie durant plus d'1 heure ou comportant un risque d'hypoxie, un acte transfusionnel est recommandé.
-----------	---

### 1.1.4 Examens Biologiques avant transfusion de CGR

Le tableau ci-dessous présente les examens biologiques à réaliser avant une transfusion de globules rouges chez les adultes drépanocytaires.

**Tableau 6. Examens biologiques avant une transfusion de globules rouges – Recommandations internationales**

	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Haute Autorité de Santé, 2010 (7) France	Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »	oui	Protocole national de diagnostic et de soins	non	oui	oui
Centre de référence labellisé « maladies rares », 2007 (9) France	Recommandation des indications et des modalités transfusionnelles chez le patient drépanocytaire adulte (SS, S $\beta$ 0, S $\beta$ +, SC)	oui	Recommandations des pratiques pour l'indication transfusionnelle, le suivi biologique et les alternatives thérapeutiques des patients atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur	non	oui	non



**Tableau 7. Examens biologiques avant une transfusion de globules rouges chez un patient drépanocytaire – PNDS HAS sur les syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte et recommandations du Centre de références sur les syndromes drépanocytaires majeurs**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Haute Autorité de Santé, 2010 (7) France	Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »	<p><b>Au moment du diagnostic :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude de l'hémoglobine qui doit être pratiquée au moins trois mois après une transfusion et selon les recommandations de la SFBC.</li> <li>- Hémogramme avec examen microscopique des hématies et numération des réticulocytes.</li> <li>- Bilan martial.</li> </ul> <p><b><u>Bilan initial pour la prise en charge</u></b> Examens biologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de l'hémoglobine (cf. supra pour les conditions de réalisation). La quantification permet de faire le diagnostic des S<math>\beta</math>+thalassémies, de suivre l'efficacité transfusionnelle chez les patients transfusés, et d'observer l'augmentation du pourcentage d'Hb fœtale suite à la mise en route d'un traitement de fond.</li> <li>- Étude génotypique de l'Hb, haplotype, caractérisation des <math>\alpha</math>- et <math>\beta</math>-thalassémies.</li> <li>- Recherche d'un déficit en G6PD et activité de la pyruvate kinase (PK) (ou hexokinase) qui sert de référence.</li> <li>- Hémogramme complet avec numération des réticulocytes permettant de suivre l'évolution de l'anémie par rapport au taux d'Hb de base ainsi que l'érythropoïèse.</li> <li>- Groupe, phénotype érythrocytaire étendu, RAI. Le dossier transfusionnel des patients doit tenir compte des antécédents transfusionnels (RAI positive).</li> <li>- Ionogramme sanguin, créatininémie, bilan hépatique complet, LHD, acide urique,</li> <li>- Calcémie, phosphorémie, dosage de 25-OH D3 (carence en vitamine D fréquente).</li> <li>- Bilan martial : ferritinémie, fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine, récepteurs solubles de la transferrine.</li> <li>- Sérologies VHB, VHC, VIH, CMV, HTLV, érythrovirus (parvovirus B19), ainsi que toxoplasmose et rubéole pour les femmes.</li> <li>- Recherche de protéinurie sur bandelette urinaire.             <ul style="list-style-type: none"> <li>o En cas de positivité, protéinurie sur échantillon rapporté à la créatininurie.</li> <li>o En cas de négativité, recherche de microalbuminurie.</li> </ul> </li> <li>- La protéinurie est pathologique lorsqu'elle est &gt; 0.3g/24h. Un dosage sur les urines de 24 heures est effectué chaque fois que possible. Quand le recueil sur 24 heures n'est pas possible, le rapport protéinurie/créatinurie (en mg/mmolC) permet d'estimer ces valeurs à partir du dosage de la protéinurie et de l'ionogramme urinaire sur un échantillon.</li> <li>- Électrophorèse des protides.</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilan lipidique et vitesse de sédimentation. La présence fréquente d'une hypocholestérolémie en raison de l'hémolyse et le défaut de déformabilité gênent l'interprétation de ces examens.</li> <li>- Le dosage d'haptoglobine n'a pas d'intérêt, il est toujours effondré.</li> </ul> <p>Le geste transfusionnel se fait avec des culots phénotypés, compatibilisés, sauf urgence absolue.</p>
<p>Centre de référence labellisé « maladies rares », 2007 (9) France</p>	<p>Recommandation des indications et des modalités transfusionnelles chez le patient drépanocytaire adulte (SS, S<math>\beta</math>0, S<math>\beta</math>+, SC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RAI</li> <li>- Phénotypage érythrocytaire étendu</li> <li>- CGR compatibilisé même si la RAI est négative</li> <li>- Electrophorèse de l'hémoglobine pour déterminer le taux d'HbS</li> <li>- RAI 3 semaines après la transfusion</li> </ul>

Lors de la prise en charge d'un patient, parmi les examens biologiques recommandés par la HAS en 2010, certains ont un impact transfusionnel et/ou peuvent être modifiés par la transfusion :

- Étude de l'hémoglobine : Recherche d'un déficit en G6PD et activité de la pyruvate kinase (PK) (ou hexokinase) qui sert de référence ;
- Hémogramme complet avec numération des réticulocytes permettant de suivre l'évolution de l'anémie par rapport au taux d'Hb de base ainsi que l'érythropoïèse ;
- Groupe, phénotype érythrocytaire étendu, RAI étendu (RH, KELL, Kidd, Duffy, MNS). Le dossier transfusionnel des patients doit tenir compte des antécédents transfusionnels (RAI positive) ;
- Bilan martial : ferritinémie, fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine, récepteurs solubles de la transferrine.

Avant toute transfusion :

- RAI ;
- Epreuve de compatibilité même si la RAI est négative pour tous les patients drépanocytaires (consensus professionnel). En effet, les CGR sont souvent issus des mêmes donneurs en raison des particularités phénotypiques : possibilité d'immunisation contre les antigènes privés (moins de 1% de la population française) ;
- Prescription de CGR phénotypés dans les systèmes Rhésus Kell. L'essentiel des allo-immunisation a lieu dans le système Rh-Kell. En cas d'apparition d'un allo-anticorps, l'extension de l'antigéno-compatibilité des CGR transfusés à l'antigène correspondant est réglementaire; il est recommandé de l'étendre à l'ensemble des systèmes testés (consensus professionnel)

Il convient de pratiquer une RAI trois semaines après la transfusion

Seule la ferritinémie est indiquée pour la détection d'une surcharge en fer secondaire à des transfusions. Elle est à interpréter en fonction de l'existence d'un syndrome inflammatoire. La saturation de la transferrine est le marqueur le plus sensible pour dépister les hémochromatoses non transfusionnelles. Les récepteurs solubles de la transferrine, dont le taux est indépendant de la présence d'un syndrome inflammatoire, visent à détecter l'association d'un saignement à une anémie inflammatoire.

## Recommandations :

<b>AE</b>	<p>Il est recommandé avant la première transfusion de pratiquer un phénotypage étendu dans les systèmes Kidd (JK1, JK2), Duffy (FY1, FY2), MNSs (3,4).</p> <p>Il est recommandé d'utiliser les techniques de biologie moléculaire en cas de difficultés techniques de phénotypage dues à une transfusion récente.</p> <p>Il est recommandé avant toute transfusion de pratiquer outre la RAI une épreuve directe de compatibilité au laboratoire, même si la RAI est négative.</p> <p>Il est recommandé d'utiliser des CGR phénotypés au minimum dans les systèmes « RH et KEL1.</p> <p>Chez les sujets drépanocytaires transfusés, la surveillance régulière de la RAI est un élément essentiel du suivi. Le dosage tous les 6 mois de la ferritine est recommandé.</p>
-----------	--

### 1.1.5 Techniques de prévention de la surcharge en fer

Pour détecter les surcharges en fer, une surveillance de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine chez les patients polytransfusés est à mettre en œuvre.

Le tableau suivant présente le traitement chélateur du fer qui figure dans le document de la HAS de 2010 sur les syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte (7).

**Tableau 8. Prévention de la surcharge en fer chez les patients drépanocytaires – Guide HAS 2010 sur les syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Haute Autorité de Santé, 2010 (7) France	Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »	<p>L'hémochromatose post-transfusionnelle constitue la principale complication hépatique chronique qui peut aboutir (rarement) à une cirrhose.</p> <p>Traitement :</p> <p>Un traitement chélateur doit être recommandé pour des patients ayant de multiples transfusions (plus de 20 culots reçus et/ou programme transfusionnel se poursuivant), une ferritinémie &gt; 1000 µg/l et une IRM en faveur d'une surcharge en fer notable (&gt; 150 µmoles/g de foie).</p> <p>Il faut réaliser un audiogramme et un bilan ophtalmologique avant le début du traitement. La surveillance de la tolérance est adaptée au produit utilisé.</p> <p>L'efficacité du traitement est jugée sur une ferritinémie tous les trois mois, une IRM hépatique tous les ans et la surveillance des lésions éventuelles d'autres organes (cœur, insuffisances endocriniennes).</p> <p>Le traitement est habituellement interrompu lorsque la ferritinémie est &lt; 500 µg/l.</p>

La chélation du fer est à débiter quand la concentration hépatique en fer déterminée par l'IRM hépatique atteint 7 mg/g de poids sec (normale : 1 à 2 mg/g de poids sec). À défaut de mesure de

cette concentration, la chélation est indiquée lorsque le cumul des transfusions atteint 100 ml/kg de concentrés érythrocytaires ou que le taux de ferritine est supérieur à 1 000 ng/ml, confirmé à plusieurs reprises.

**Recommandations :**

**AE**

Il est recommandé, chez les patients transfusés régulièrement, de surveiller la ferritinémie.

**AE**

Il est recommandé, chez les patients transfusés régulièrement, de débuter la chélation du fer quand la concentration hépatique en fer, déterminée par l'IRM hépatique, atteint 7 mg/g de foie sec (normale : 1 à 2 mg/g de foie sec). À défaut de mesure de cette concentration, la chélation est recommandée lorsque le cumul des transfusions sur quelques années atteint 120 ml/kg de concentrés érythrocytaires ou lorsque le taux de ferritine est supérieur à 1 000 ng/ml et a été confirmé.

### 1.1.6 Techniques alternatives possibles à la transfusion sanguine et indications

Le tableau suivant présente les techniques alternatives à la transfusion sanguine qui figurent dans le document de la HAS de 2010 sur les syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte (7).

**Tableau 9. Techniques alternatives possibles à la transfusion sanguine – Guide HAS 2010 sur les syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Haute Autorité de Santé, 2010 (7) France	Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »	<p><u>Programme de saignées sans transfusion</u> Une saignée simple peut être proposée aux patients symptomatiques dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients ayant un taux d'hémoglobine élevé, soit spontanément (situation fréquente chez les patients SC), soit secondairement à un traitement par hydroxycarbamide ou érythropoïétine ;</li> <li>– Patients ayant un taux d'hémoglobine correct et une surcharge en fer.</li> </ul> <p>L'instauration d'un programme de saignées induit une carence martiale qu'il ne faut pas traiter</p> <p><u>Hydroxycarbamide</u> L'hydroxycarbamide ou hydroxyurée a prouvé son efficacité à réduire la fréquence et la sévérité des crises douloureuses chez l'enfant et l'adulte ainsi que les récurrences de syndrome thoracique aigu chez les adultes.</p> <p>La spécialité siklos® a une AMM pour les formes dosées à 100 et 1000 mg dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique. Elle est inscrite sur la liste des spécialités remboursables en ville et est agréée aux collectivités dans cette indication.</p> <p>Il existe une autre spécialité à base d'hydroxycarbamide commercialisée en France dans des indications de syndromes myéloprolifératifs (hydréa®). Cette spécialité ne dispose pas d'une AMM dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes de la drépanocytose.</p> <p>Avant de poser l'indication d'un traitement par hydroxycarbamide, il faut analyser la sémiologie des crises et rechercher une cause curable d'aggravation ou de déclenchement des crises telle que : hypoxie nocturne, acidose métabolique, foyer infectieux, difficultés psycho-sociales, règles hygiéno-diététiques mal suivies,...</p> <p>Les indications concernent les patients porteurs d'une drépanocytose homozygote SS ou d'une forme hétérozygote composite S<math>\beta^0</math>thalassémie avec un des deux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Trois hospitalisations dans l'année pour CVO ;</li> <li>– STA grave ou récurrence d'un STA.</li> </ul> <p>L'existence d'une anémie chronique profonde peut également justifier un traitement par hydroxycarbamide (hors AMM, non</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<p>validé par l'AFSSAPS) après avoir éliminé une cause curable d'aggravation et dans le cas où l'anémie est symptomatique ou associée à une atteinte viscérale, notamment rénale ou cardiaque.</p> <p>La gravité potentielle des effets secondaires de l'hydroxycarbamide fait réserver ce traitement aux patients présentant une expression clinique de la maladie moyenne à sévère. Il n'existe pas actuellement de score objectif validé de sévérité. Il faut tenir compte du retentissement fonctionnel et social de la maladie. La décision d'un traitement par hydroxycarbamide doit être discutée avec le centre de référence ou de compétence.</p> <p>L'hydroxycarbamide n'est qu'exceptionnellement indiquée chez les patients porteurs d'une forme hétérozygote composite SC ou Sβ+thalassémie. Leurs symptômes sont souvent en rapport avec une hyperviscosité en raison d'une concentration basale élevée en hémoglobine. Cette hyperviscosité pourrait être aggravée par l'hydroxycarbamide qui induit fréquemment une augmentation de l'hémoglobine chez les patients drépanocytaires.</p> <p>Chez les hommes, la réalisation d'un spermogramme, ainsi qu'une cryopréservation de gamètes, doivent être systématiquement proposés avant le début du traitement. Chez les femmes, une contraception fiable est proposée.</p> <p><u>Allogreffe de moelle osseuse</u> L'allogreffe de moelle osseuse constitue le seul traitement curatif de la drépanocytose. Elle est réservée aux formes graves. Elle est le plus souvent effectuée à partir d'un donneur HLA identique, issu de la fratrie. Les indications faisant actuellement l'objet d'un consensus professionnel sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Existence d'une vasculopathie cérébrale symptomatique ou non ;</li> <li>- Echec d'un traitement par hydroxycarbamide, défini par la récurrence d'un STA ou de CVO malgré une bonne observance du traitement.</li> </ul> <p>Ces indications, ainsi que les modalités de la greffe médullaire, relèvent des centres de référence et de compétence pour la prise en charge de la drépanocytose.</p>

Le tableau ci-dessous présente une revue de la littérature et une méta-analyse associées aux techniques alternatives à la transfusion de globules rouges chez les adultes drépanocytaires.

**Tableau 10. Techniques alternatives possibles à la transfusion sanguine chez les adultes drépanocytaires – Revue de la littérature et méta-analyse**

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Ataga, 2009 (15)  Niveau de preuve=3	Revue de la littérature	Présenter les nouvelles thérapies pour le traitement des syndromes drépanocytaires	Sélection des articles présentant des nouvelles thérapies pour le traitement des syndromes drépanocytaires	-	Malgré la connaissance de la physiopathologie de la drépanocytose, les traitements restent limités.  Les nouveaux agents peuvent être utilisés seuls ou en association avec l'hydroxyurée pour le traitement de complications spécifiques.  L'hydroxyurée est la seule molécule approuvée par US FDA. Elle réduit la fréquence des hospitalisations, des crises douloureuses, des syndromes thoraciques et des transfusions.
Oringanje <i>et al.</i> , 2013 (16)  Niveau de preuve=2	Revue Cochrane  Etudes randomisées ou quasi-randomisées	– Déterminer si la transplantation de cellules souches peut améliorer la survie et prévenir les symptômes et complications associées au Syndrome drépanocytaire majeur (SDM)	Bases de données : Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Haemoglobinopathies Trials Register.  Recherche la plus récente : 16 août 2012	Critères principaux : – Survie (patients vivants et sans symptôme de SDM)  Critères	Aucune étude n'était éligible  Conclusion des auteurs : nécessité d'un essai contrôlé randomisé multicentrique sur le sujet

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Examiner les risques associés à la transplantation de chez les patients atteints d'un Syndrome drépanocytaire majeur (SDM)</li> </ul>	<p>Population : adultes et enfants avec SDM</p> <p>Groupes de comparaisons :</p> <p>Groupe d'intervention : patients ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques avec ou sans autres traitements (transfusion, hydroxyurée, antibiotiques, antidouleurs, oxygène)</p> <p><i>versus</i></p> <p>Groupe contrôle : patients ayant bénéficié de transfusion, hydroxyurée, antibiotiques, antidouleurs, oxygène</p>	<p>secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mortalité</li> <li>– Rejet du greffon</li> <li>– Complications neurologiques</li> <li>– Qualité de vie</li> <li>– Morbidité</li> </ul>	



**Recommandations :**

Une alternative au support transfusionnel est possible selon les modalités détaillées dans l'annexe 1.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, seul traitement curatif de la drépanocytose, est réservée aux formes les plus graves de drépanocytose en raison de complications post-greffe.

**AE** L'indication de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être proposée notamment dans les cas suivants :

- existence d'une vasculopathie cérébrale symptomatique ou non ;
- échec d'un traitement par hydroxycarbamide, défini par la récurrence d'un syndrome thoracique aigu ou de complication vaso-occlusive, malgré une bonne observance du traitement.

## 1.2 Enfants drépanocytaires

### 1.2.1 Indications et modalités de transfusion

**Tableau 11. Recommandations internationales abordant la transfusion de globules rouges chez les enfants drépanocytaires**

	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Haute Autorité de Santé, 2010 (8) France	Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »	oui	Protocole national de diagnostic et de soin	non	oui	oui

**Tableau 12. Indications et modalités de transfusion au cours des drépanocytoses chez l'enfant - Guide HAS sur les syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Haute Autorité de Santé, 2010 (8) France	Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Protocole	<u>Principes généraux de la transfusion sanguine</u> La transfusion peut avoir deux buts dans la drépanocytose :

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
	<p>national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- soit de corriger l'anémie aiguë ;</li> <li>- soit de remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies normales.</li> </ul> <p>Ces buts peuvent être atteints par une transfusion simple ou par un échange transfusionnel. Les indications respectives de chaque geste dépendent donc :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du taux d'hémoglobine (il faut veiller à ne pas augmenter excessivement le taux d'hémoglobine pour ne pas majorer l'hyperviscosité sanguine) ;</li> <li>- de la situation clinique.</li> </ul> <p>Le geste transfusionnel se fait, sauf urgence absolue, avec des culots phénotypés compatibles, au minimum Rhésus Kell et en tenant compte des anticorps irréguliers antérieurs. Il est recommandé un dossier transfusionnel unique, à jour, transférable d'un site à l'autre.</p> <p><u>La transfusion sanguine simple ou ponctuelle est recommandée en cas :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'anémie aiguë, définie par une diminution de 20 % du taux d'hémoglobine de base, surtout quand l'anémie est mal tolérée ;</li> <li>- de crise douloureuse hyperalgique résistante à la morphine ou de syndrome thoracique aigu avec un taux d'hémoglobine &lt; 9 g/dl et s'il n'existe pas de défaillance viscérale associée.</li> </ul> <p><u>L'échange transfusionnel est recommandé en cas :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'accident vasculaire cérébral, pour obtenir un taux d'HbS &lt; 30 % ;</li> <li>- de crise douloureuse hyperalgique résistante à la morphine ou de syndrome thoracique aigu avec un taux d'hémoglobine &gt; 9 g/dl et/ou s'il existe une défaillance viscérale associée ;</li> <li>- de préparation à une anesthésie générale prolongée pour obtenir un taux d'HbS ≤ 40 % (un geste transfusionnel n'est donc pas recommandé avant une pose d'aérateurs trans-tympaniques, une adénoïdectomie, une cure de hernie, une circoncision) ;</li> <li>- de priapisme résistant à l'injection d'étiléfrine et au drainage.</li> </ul> <p><u>Programme de transfusions simples chroniques</u> Il est indiqué en prévention de la récurrence d'une séquestration splénique, après le second épisode, jusqu'à l'âge minimal à partir duquel la splénectomie peut être discutée (deux ans pour certaines équipes)</p> <p><u>Un programme transfusionnel, par transfusions simples ou échanges transfusionnels chroniques est recommandé :</u> - en prévention primaire ou secondaire de l'accident vasculaire cérébral. Les objectifs prétransfusionnels sont d'obtenir un taux inférieur ou égal à 30 % d'HbS en pré-transfusionnel pour la</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<p>prévention primaire et secondaire des AVC. Les objectifs post-transfusionnels sont le maintien d'un taux d'hémoglobine &lt; 11 g/dl et/ou d'un hématokrite &lt; 36 % pour éviter une situation d'hyperviscosité sanguine potentiellement source de complications.</p> <p>-- en cas d'échec de l'hydroxycarbamide défini par la récurrence d'un syndrome thoracique aigu ou de crises vaso-occlusives malgré une bonne observance du traitement.</p> <p>Les échanges transfusionnels induisent une surcharge en fer moindre que les transfusions simples.</p> <p>La poursuite des programmes transfusionnels peut nécessiter des systèmes d'accès veineux : chambres implantables, fistules artério-veineuses,...</p>

**Tableau 13. Transfusion de globules rouges chez les enfants drépanocytaires. Revues systématiques de la littérature et méta-analyses**

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
<p>Ohene-Frempong, 2001 (17) Niveau de preuve=3</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Présenter les indications de transfusions de CGR chez les patients drépanocytaires Discuter les utilisations controversées de transfusions de CGR</p>	<p>Non présenté dans l'article</p>	<p>Indications de transfusion chez les patients drépanocytaires</p>	<p>1. Transfusions épisodiques</p> <p>Gestion de l'anémie sévère aiguë :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- séquestration splénique aiguë ;</li> <li>- erythroblastopénie transitoire (liée à une infection sévère) ;</li> <li>- hyperhémolyse.</li> </ul> <p>Gestion d'autres maladies graves :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- syndromes thoraciques aigus ;</li> <li>- AVC ;</li> <li>- infections sévères ;</li> <li>- défaillance multi-viscérale ;</li> <li>- prévention d'une complication aiguë (en péri-opératoire, amener</li> </ul>

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					<p>un taux d'Hb &gt; 10g/dL- grossesse)</p> <p>Utilisations controversées de transfusions épisodiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- épisodes de douleurs aiguës ;</li> <li>- priapisme aigu ;</li> <li>- préparation de l'injection de produits de contraste.</li> </ul> <p>2. Transfusions chroniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévention primaire de l'AVC (essai STOP) ; cibler un taux d'HbS &lt; 30% ;</li> <li>- Prévention des récurrences de l'AVC, syndrome thoracique aigu, syndrome pulmonaire (hypoxie).</li> </ul> <p>Autres indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance rénale chronique ; douleurs chroniques ;</li> <li>- insuffisance cardiaque chronique.</li> </ul> <p>Utilisations controversées de transfusions chroniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- priapisme récurrent ;</li> <li>- infarctus cérébral et/ou troubles neurocognitifs ;</li> <li>- ulcères de jambes ;</li> <li>- retard de développement et de croissance ;</li> <li>- maladies rénales.</li> </ul>
Hirst et Wang, 2002 (18)	Revue de la	Evaluer les risques et les avantages des	Base de données :	Critères principaux :	Deux essais répondaient aux critères

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Niveau de preuve=2.	littérature Cochrane  Méta-analyse  Etudes randomisées ou quasi-randomisées	transfusions de CGR chez les patients atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur pour prévenir la survenue ou la récurrence AVC	<p>Registre des essais du groupe hémoglobinopathies</p> <p>Date de recherche la plus récente : 22 mai 2009</p> <p>Population :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients de tous âges avec syndrome drépanocytaire majeur : SS, Sβ0, Sβ+, SC</li> </ul> <p>Groupes de comparaison : prise en charge par transfusion (simple ou échange) de CGR</p> <p>versus : mesures standards ou absence de traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalité</li> <li>- AVC</li> <li>- Complications relatives à la transfusion</li> </ul> <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ischémie</li> <li>- Désordres neurologiques</li> <li>- Complications de la maladie</li> <li>- Qualité de vie</li> <li>- Atteinte des organes</li> <li>- Hb, HbS</li> </ul>	<p>d'inclusion.</p> <p>Essai STOP 1, 1998 : n=130 enfants âgés de 2 ans à 16 ans avec à risque de premier AVC.</p> <p>Comparaison d'un programme de transfusion chronique avec un objectif de HbS&lt;30% avec le traitement standard.</p> <p>Le suivi moyen de l'étude était de 21,1 mois</p> <p>Durant cet essai, 11 enfants ayant bénéficié du traitement standard ont eu un AVC, alors que dans le groupe d'enfant ayant bénéficié d'un programme de transfusion, un seul enfant a présenté un AVC.</p> <p>Une diminution relative du risque d'AVC de 92% chez les enfants à haut risque recevant des CGR était donc constatée.</p> <p>STOP 2, 2005 : 79 enfants, 23 centres cliniques aux USA et au Canada</p> <p>Cet essai évaluait le risque d'AVC après l'arrêt des transfusions après 30 mois de traitement</p> <p>38 enfants ont bénéficié d'une transfusion continue et 41 ont</p>

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					<p>bénéficié d'une transfusion discontinuée.</p> <p>Résultats : 39% des enfants recevant une transfusion discontinuée sont devenus à risque de développer un AVC (et deux enfants ont eu un AVC). Aucun enfant ayant bénéficié de transfusions continues n'a fait d'AVC ou est devenu à fort risque de faire un AVC</p> <p>L'essai a été arrêté au bout de 2 ans à cause de l'importance de la différence du risque d'AVC entre les deux groupes.</p> <p>Conclusion des auteurs: une réduction significative du risque d'AVC a été démontrée chez les patients recevant des transfusions chroniques. il n'est pas sécuritaire d'arrêter la transfusion, même après 30 mois de traitement.</p>

**Tableau 14. Transfusion de globules rouges chez les enfants drépanocytaires - Etude clinique rétrospective**

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Mirre <i>et al.</i> , 2010 (19) Niveau de preuve=3	Etude rétrospective	Evaluer la faisabilité et l'efficacité d'un programme de transfusions chroniques chez les enfants drépanocytaires	Enfants de 3 ans à 15 ans avec syndrome drépanocytaire résidant à Paris inclus dans l'étude de 1994 à 2006.	Intervention : transfusions chroniques toutes les 4 semaines pour 2 groupes de patients :  – Groupe de patients bénéficiant du programme pour une prévention primaire (Groupe PPG)  – Groupe de patients bénéficiant du programme pour une prévention secondaire (Groupe SPG)	Niveau Hb % d'HbS	n=29 enfants âgés en moyenne de 6,8 ans (de 3 ans à 15 ans) bénéficiant d'un programme de transfusions chroniques pour les raisons suivantes : – prévention primaire (groupe PPG) : n=17 – précédents d'événements cérébrovasculaires : n=12  Les objectifs post-transfusionnels étaient les suivants : Hb<12g/dL HbS<= 30 %  Le temps de suivi moyen était de 3,5 ans. Aucun cas d'AVC n'a été rapporté dans le groupe



Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>PPG.</p> <p>Un patient du groupe SPG a présenté une récurrence après 11 années de transfusion chronique, avec un niveau d'HbS inférieure à 20%</p> <p>Le taux de récurrence d'AVC était de 1,6/100 personnes-années dans le groupe SPG.</p> <p>Les taux moyens d'HbS avant et après transfusion étaient respectivement de 30% et 20,6%.</p> <p>Deux patients ont présenté une allo-immunisation.</p> <p>Sur les 29 patients, 22 patients ont nécessité un traitement par chélateur de fer.</p> <p>Conclusion des auteurs : un programme de transfusion chronique pour</p>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>maintenir un taux d'HbS inférieur à 30 % est faisable et efficace chez les enfants drépanocytaires ; ce programme de transfusions les protège d'un risque d'AVC.</p> <p>Limites : absence d'évaluation du coût financier et psychologique du programme transfusionnel.</p> <p>Absence d'une étude coût-efficacité d'un programme transfusionnel comparativement à l'utilisation d'hydroxyurée ou de greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p>

**Recommandations :**

**AE**

Les transfusions simples sont indiquées dans les cas d'anémies mal tolérées, notamment érythroblastopénie avec aggravation aiguë de l'anémie, séquestration splénique aiguë, aggravation de l'hémolyse dans un épisode douloureux ou fébrile. Les transfusions simples sont aussi proposées en cas de syndrome thoracique aigu.

En cas d'indication de transfusion simple, Il n'est pas recommandé de dépasser le taux d'hémoglobine basal du patient à 1 ou 2 g/dl près.

Les échanges transfusionnels sont recommandés dans les situations d'urgence suivantes : accident vasculaire cérébral, syndrome thoracique aigu d'emblée sévère ou résistant au traitement, défaillance multiviscérale.

D'autres indications méritent discussion après échec du traitement médicamenteux, telles que les crises douloureuses répétées et les infections récidivantes.

Un programme d'échanges transfusionnels réguliers est recommandé dans :

- la prévention primaire de l'accident vasculaire cérébral ischémique à partir des données du Doppler transcrânien ;
- la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux ;
- le syndrome thoracique aigu récidivant.

Les échanges se discutent également après échec de l'hydroxycarbamide dans les cas d'insuffisance rénale chronique, douleurs chroniques, insuffisance cardiaque chronique.

En fonction des indications, l'objectif du taux d'HbS à maintenir se situe entre 30 % et 50%.

### 1.2.2 Examens biologiques avant transfusion de CGR

**Tableau 15. Examens biologiques avant une transfusion de globules rouges chez un patient drépanocytaire – PNDS sur les syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent.**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
<p>Haute Autorité de Santé, 2010 (8) France</p>	<p>Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »</p>	<p>Un bilan annuel est recommandé pour dépister et traiter précocement certaines complications spécifiques de la maladie. Il peut être effectué en hôpital de jour. Son contenu varie selon l'âge de l'enfant et le contexte clinique.</p> <p>Le bilan annuel peut comprendre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un bilan biologique : hémogramme, numération des réticulocytes, dosage de l'hémoglobine fœtale, fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine, ferritine, calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, ionogramme sanguin, bilan hépatique (transaminases, gamma GT, bilirubine totale et conjuguée, TP), sérologie érythrovirus (parvovirus B19) jusqu'à positivation, dosage des anticorps anti-HbS pour vérifier l'efficacité de la vaccination, microalbuminurie ;</li> <li>- une recherche d'agglutinines irrégulières, des sérologies VIH et VHC pour les enfants transfusés hors de France (le bilan annuel permet une réévaluation du dossier transfusionnel) ;</li> <li>- une mesure de la saturation en oxygène par oxymètre de pouls ;</li> <li>- à partir de 12-18 mois : une échographie-doppler transcrânienne ;</li> <li>- à partir de 3 ans : une échographie abdominale, une radiographie de thorax ;</li> <li>- à partir de 6 ans : une radiographie de bassin initiale, à répéter en fonction de la clinique, une échographie cardiaque avec mesure des pressions artérielles pulmonaires ;</li> <li>- à partir de 6 ans chez les enfants SC et 10 ans chez les enfants SS : un bilan ophtalmologique avec un ophtalmologiste expert en pathologie rétinienne qui posera l'indication d'une éventuelle angiographie rétinienne ;</li> <li>- à partir de 6 ans, épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) à répéter en fonction de la clinique.</li> </ul>

**Recommandations :**

<b>AE</b>	<p>Il est recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• avant la première transfusion de pratiquer un phénotypage étendu dans les systèmes Kidd (JK1, JK2), Duffy (FY1, FY2), MNSs (3,4) ;</li><li>• en cas de difficultés techniques de phénotypage dues à une transfusion récente, d'utiliser les techniques de biologie moléculaire ;</li><li>• avant toute transfusion de pratiquer outre la RAI une épreuve directe de compatibilité au laboratoire, même si la RAI est négative ;</li><li>• d'utiliser des CGR phénotypés au minimum dans les systèmes RH et KEI1.</li></ul> <p>La surveillance régulière de la RAI est un élément essentiel du suivi des patients.</p>
-----------	--

### 1.2.3 Techniques de prévention de la surcharge en fer

Le tableau suivant présente le traitement chélateur du fer qui figure dans le document de la HAS de 2010 sur les syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte (8).

**Tableau 16. Prévention de la surcharge en fer chez les patients drépanocytaires – Guide HAS 2010 sur les syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
<p>Haute Autorité de Santé, 2010 (8) France</p>	<p>Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »</p>	<p>Traitement de l'hémochromatose post-transfusionnelle :</p> <p>La chélation du fer est à débiter quand la concentration hépatique en fer atteint 7 mg/g de poids sec (normale : 1 à 2 mg/g de poids sec). À défaut de mesure de cette concentration, la chélation est indiquée lorsque le cumul des transfusions atteint 100 ml/kg de concentrés érythrocytaires ou que le taux de ferritine est supérieur à 1 000 ng/ml, confirmé à plusieurs reprises.</p> <p>Le premier traitement chélateur a été la déféroxamine (DFO, desféralO). Il induit une excrétion de fer à la fois urinaire et biliaire. La posologie est de 30-40 mg/kg/jour en perfusion sous-cutanée de huit à douze heures, 5 à 6 jours par semaine, par l'intermédiaire d'une pompe ou d'un infuseur portable. Les deux principales difficultés du traitement sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la tolérance locale des injections sous-cutanées continues ;</li> <li>- l'observance.</li> </ul> <p>Ceci a promu le développement de chélateurs oraux : la déféripone (ferriprox) et le déférasirox (exjade). La déféripone n'a pas d'AMM dans la drépanocytose. Elle ne peut être utilisée qu'avec une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme car elle induit un risque d'agranulocytose.</p> <p>Le déférasirox est indiqué chez les patients âgés de plus de 2 ans, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté. Il induit une élimination majoritairement biliaire du fer et son efficacité est comparable à celle de la déféroxamine à la posologie de 20 à 30 mg/kg en une seule prise. La posologie initiale (de 10 à 30 mg/kg/jour) est choisie en fonction de l'importance de la surcharge en fer et des apports transfusionnels, puis ajustée en fonction de</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<p>l'évolution de ces paramètres et de la tolérance.</p> <p>Le déférasirox est bien supporté, avec une possibilité de troubles digestifs et cutanés. Une augmentation de la créatinine sérique est observée chez un tiers des patients (cf. rubrique 4.4 du RCP). De même, il a été constaté une élévation parfois franche des enzymes hépatiques pouvant nécessiter l'arrêt du traitement. Une surveillance d'abord toutes les une à deux semaines, puis mensuelle, de la créatinine, de la protéinurie, de la glycosurie et des transaminases est nécessaire. De même, l'évaluation neurosensorielle doit être annuelle avec un audiogramme et un fond d'œil.</p> <p>Tous les patients présentant une surcharge en fer doivent être suivis dans un centre de référence ou de compétence.</p>

**Recommandation :**

<b>AE</b>	Il est recommandé, chez les patients transfusés régulièrement, de surveiller la ferritinémie.
-----------	---

<b>AE</b>	<p>Il est recommandé de débiter la chélation du fer quand :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la concentration hépatique en fer atteint 7 mg/g de foie sec (normale : 1 à 2 mg/g de foie sec).</li> </ul> <p>À défaut de mesure de cette concentration, la chélation est indiquée lorsque le cumul des transfusions atteint 100 ml/kg de concentrés érythrocytaires ou que le taux de ferritine est supérieur à 1 000 ng/ml, confirmé à plusieurs reprises.</p>
-----------	--

### 1.2.4 Techniques alternatives possibles à la transfusion sanguine et indications

**Tableau 17. Techniques alternatives possibles à la transfusion sanguine – Guide HAS 2010 sur les syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
<p>Haute Autorité de Santé, 2010 (8) France</p>	<p>Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »</p>	<p><u>Hydroxycarbamide</u></p> <p>L'hydroxycarbamide ou hydroxyurée a prouvé son efficacité à réduire la fréquence et la sévérité des crises douloureuses chez l'enfant et l'adulte, ainsi que les récurrences de syndrome thoracique aigu chez les adultes.</p> <p>La spécialité Siklos® a une AMM pour les formes dosées à 100 et 1000 mg dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique. Elle est inscrite sur la liste des spécialités remboursables en ville et est agréée aux collectivités dans cette indication.</p> <p>Il existe une autre spécialité à base d'hydroxycarbamide commercialisée en France dans des indications de syndromes myéloprolifératifs (hydréa®). Cette spécialité ne dispose pas d'une AMM dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes de la drépanocytose.</p> <p>Les indications consensuelles en France sont la survenue de plus de trois crises vaso-occlusives hospitalisées par an et/ou de plus de deux syndromes thoraciques aigus. On propose aussi ce traitement aux patients souffrant d'une anémie sévère (Hb &lt; 6 g/dl ou &lt; 7 g/dl avec mauvaise tolérance clinique ou fonctionnelle).</p> <p>La prescription initiale doit être faite par un médecin expérimenté dans le traitement de la drépanocytose, après contrôle de l'hémogramme et des fonctions hépatiques et rénales. La posologie initiale est de 15 mg/kg/jour. La dose habituelle est de 15 à 30 mg/kg/jour. L'augmentation de la posologie dans cette fourchette de doses est systématique pour les uns, mais à n'envisager qu'en cas d'absence de réponse clinique à la dose inférieure pour les autres.</p> <p>Après toute modification de dose, la tolérance hématologique doit être contrôlée (hémogramme tous les quinze jours, puis tous les deux mois quand la dose est stabilisée). En cas de myélotoxicité (neutrophiles &lt; 2000/mm<sup>3</sup>, plaquettes &lt; 80 000/mm<sup>3</sup>, diminution du taux d'Hb &gt; 20 %</p>



Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<p>de sa valeur initiale, réticulocytes &lt; 80 000 /mm<sup>3</sup> si Hb &lt; 9 g/dl), le traitement doit être arrêté puis, après normalisation de la numération, repris à une dose inférieure. En cas de non-réponse (absence de diminution des crises douloureuses, récurrence de syndrome thoracique aigu), la posologie peut être exceptionnellement augmentée jusqu'à 35 mg/kg/jour, sous réserve d'une surveillance hématologique rigoureuse.</p> <p>Si aucune amélioration clinique n'est observée après six à neuf mois de traitement à la dose maximale, on peut conclure à un échec de traitement.</p> <p>Il est recommandé d'informer les patients sur le risque d'azoospermie, sur la nécessité d'une contraception pour les femmes en âge de procréer ainsi que sur les incertitudes à long terme, notamment sur le risque d'oncogénèse.</p> <p><b><u>Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :</u></b>  L'allogreffe géno-identique de cellules souches hématopoïétiques offre actuellement 95 % de chances de « guérison » lorsqu'elle est réalisée durant l'enfance à partir d'un donneur HLA identique de la fratrie.  Les données des greffes les plus récentes retrouvent un taux de 5 % « d'échecs » liés aux 3 % de risque de rejet avec retour à la maladie antérieure et aux 2 % de risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) très sévère pouvant entraîner le décès. Il faut tenir compte par ailleurs du risque d'insuffisance gonadique en rapport avec le conditionnement.</p> <p>Néanmoins, dans 95 % des cas, les patients greffés ont une qualité de vie radicalement transformée. Ces résultats justifient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire l'indication de greffe de moelle puis, le cas échéant, de réaliser un typage HLA et de proposer une consultation spécialisée auprès d'un centre greffeur pédiatrique pour les enfants drépanocytaires présentant : <ul style="list-style-type: none"> <li>o une vasculopathie cérébrale même asymptomatique (doppler transcrânien pathologique, sténoses à l'angio-IRM ou lésions ischémiques à l'IRM) ;</li> <li>o des CVO et/ou des STA sévères malgré la mise en route d'un traitement bien conduit par hydroxycarbamide ;</li> <li>o les autres indications doivent être discutées au cas par cas ;</li> </ul> </li> <li>- de proposer une cryopréservation des sangs placentaires de la fratrie à venir.</li> </ul>

**Recommandations :**

Une alternative au support transfusionnel est possible selon les modalités détaillées dans l'annexe 2.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, seul traitement curatif de la drépanocytose, est réservée aux formes les plus graves de drépanocytose en raison des complications post-greffe.

L'indication de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être proposée notamment dans les cas suivants :

**AE**

- existence d'une vasculopathie cérébrale symptomatique ou non ;
- échec d'un traitement par hydroxycarbamide, défini par la récurrence d'un syndrome thoracique aigu ou de complication vaso-occlusive, malgré une bonne observance du traitement.

L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques a de meilleurs résultats chez l'enfant que chez l'adulte, ce qui permet des indications moins restrictives.

La recherche d'un donneur HLA compatible est recommandée. Il est possible de proposer une cryopréservation des sangs placentaires de la fratrie à venir.

## 1.3 Thalassémie

### 1.3.1 Indications et modalités de transfusion

Les tableaux ci-dessous présentent les recommandations internationales abordant les indications et les modalités de transfusion chez les patients atteints de thalassémie.

**Tableau 18. Recommandations internationales abordant la transfusion de globules rouges chez les patients atteints de thalassémie**

	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
Haute Autorité de Santé, 2008 (6) France	Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »	oui	Protocole national de diagnostic et de soin	non	oui	
Thalassemia International Federation (TIF), 2012 (20) Chypre, Grèce, Royaume-Uni, Italie, Etats-Unis	A guide for the Haemoglobinopathy nurse	oui	Recommandations pour le suivi et le traitement des patients thalassémiques	non	oui	oui
Thalassemia International Federation (TIF), 2013 (21) Chypre, Grèce, Royaume-Uni, Italie, Etats-Unis	Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassemia (NTDT)	oui	Recommandations pour le suivi et le traitement des patients thalassémiques non dépendants de la transfusion (thalassémies intermédiaires)	non	oui	R : oui

**Tableau 19. Seuils transfusionnels au cours des thalassémies – Synthèse des conclusions des recommandations**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Thalassemia International federation (TIF), 2012 (20) Chypre, Grèce, Royaume-Uni, Italie, Etats-Unis	A guide for the haemoglobinopathy, Nurse	<p>Transfuser les thalassémies majeures, avec un diagnostic confirmé par le laboratoire, avec les seuils suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hb &lt; 7g/dl à 2 reprises, &gt; 2 semaines d'intervalle</li> <li>- Hb &gt; 7g/dl avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Désordre facial</li> <li>o faible croissance</li> <li>o Fractures</li> <li>o Hématopoïèse extra médullaire</li> </ul> </li> </ul>
Thalassemia International Federation (TIF), 2013 (21) Chypre, Grèce, Royaume-Uni, Italie, Etats-Unis	Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassemia (NTDT)	<p>1) Le taux d'hémoglobine ne devrait pas être un indicateur pour la réalisation d'une transfusion, sauf en cas d'anémies sévères (Hb &lt; 5g/dl)</p> <p>2) La transfusion peut être envisagée en prévention primaire ou secondaire pour les complications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maladies thrombotiques ou cérébro-vasculaires ;</li> <li>- hypertension pulmonaire avec ou sans défaillance cardiaque ;</li> <li>- pseudotumeur extra médullaire hématopoïétique ;</li> <li>- ulcères de la jambe.</li> </ul>
Haute Autorité de Santé, 2008 (6) France	Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »	<p><b>Dans les formes majeures</b>, les principaux objectifs du traitement sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De corriger l'anémie par un régime transfusionnel réglé pour assurer une croissance et une activité normales et pour réduire les manifestations de la dysérythropoïèse ;</li> <li>- De rechercher un donneur HLA-identique intrafamilial, d'évaluer la faisabilité d'une greffe de CSH, proposée de préférence dans la petite enfance ;</li> <li>- De prévenir au mieux les complications des transfusions au long cours, en premier lieu les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes de la surcharge en fer ;</li> <li>- De dépister à un stade présymptomatique et de traiter précocement les atteintes d'organe liées à la surcharge en fer par une intensification du traitement chélateur et un éventuel traitement symptomatique ;</li> </ul> <p>De discuter le traitement des autres complications de la maladie : hépatites virales C actives et ostéoporose, en particulier.</p> <p><b>Dans les formes de gravité intermédiaire</b>, les traitements ont pour but :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- D'améliorer l'anémie ou les signes de dysérythropoïèse s'ils sont symptomatiques, par les</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<p>divers moyens thérapeutiques que sont la splénectomie, les inducteurs de l'HbF, les TF ponctuelles ou un régime transitoire de TF systématiques ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De prévenir et de traiter les complications de la surcharge en fer, de survenue plus tardive et moins fréquente que dans la TM ;</li> <li>- De prévenir, dépister et traiter les complications infectieuses et thromboemboliques, ainsi que l'ostéoporose.</li> </ul> <p><b>Les transfusions de concentrés de globules rouges</b></p> <p>Pour les patients atteints de forme majeure, le régime transfusionnel systématique associé au traitement chélateur du fer constitue le traitement conventionnel. L'administration de concentrés de GR déleucocytés, phénotypés RH-KEL1, toutes les 3 à 5 semaines, vise à maintenir en permanence le taux d'Hb &gt; 9-10,5 g/dl (grade B). Des taux d'Hb plus bas (8 à 9 g/dl) peuvent être bien tolérés chez l'adulte. Le traitement transfusionnel systématique est initié au décours du diagnostic, après une courte période d'observation permettant de vérifier la récurrence d'une anémie chronique symptomatique (Hb en règle &lt; 7 g/dl). Ce temps d'observation initial est primordial pour différencier les formes majeures et intermédiaires.</p>

En l'état actuel des connaissances, aucune recommandation ne peut être émise. La transfusion peut être envisagée chez les patients thalassémiques intermédiaires en prévention primaire ou secondaire des complications suivantes : maladies thrombotiques ou cérébro-vasculaires, hypertension pulmonaire avec ou sans défaillance cardiaque, pseudotumeur extra-médullaire hématopoïétique, ulcères de la jambe.

### 1.3.2 Examens biologiques avant transfusion de CGR

**Tableau 20. Tableau 21. Examens biologiques avant une transfusion de globules rouges chez les patients atteints de thalassémie – Recommandations internationales**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
<p>Thalassaemia International Federation (TIF), 2012 (20) Chypre, Grèce, Angleterre, Italie, Etats-Unis</p>	<p>Guide for the Haemoglobinopathy nurse</p>	<p><u>Analyses à effectuer avant la 1ere transfusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux d'Hb, phénotypage étendu, test de la fonction hépatique et du taux de ferritine ;</li> <li>- Sérologie Hépatite B; hépatite C, HIV ;</li> <li>- Déficit en G6PD ;</li> <li>- Surveillance des RAI.</li> </ul> <p>Transfusion à un taux d'Hb n'excédant pas 9,5-10 g/dl pour atteindre un taux max de 13-14 g/dL</p>
<p>Haute Autorité de Santé, 2008 (6) France</p>	<p>Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide affection de longue durée</p>	<p><u>Bilan initial</u> Il comporte, avant la première transfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Examen du frottis sanguin (morphologie érythrocytaire) et compte des réticulocytes ;</li> <li>– Détermination du groupe sanguin ABO RH1, du phénotype érythrocytaire étendu (RH, KEL1, FY, JK, MNS3 et MNS4) et recherche d'agglutinines irrégulières ;Étude de l'Hb par HPLC ou par électrophorèse ;</li> <li>– Ferritinémie ;</li> <li>– Sérologie CMV ;</li> </ul> <p>Les sérologies VIH, VHC, VHB ne sont plus indiquées à titre systématique dans le suivi transfusionnel.</p> <p>Au cours des premiers mois de prise en charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Étude moléculaire des mutations bêta-thalassémiques.</li> <li>– Typage HLA intrafamilial.</li> </ul> <p>L'étude familiale comportera l'hémogramme, l'étude de l'Hb, et la ferritinémie.</p>

#### Recommandations :

<p><b>AE</b></p>	<p>Il est recommandé de pratiquer un phénotypage étendu dans les systèmes Kidd (JK1, JK2), Duffy (FY1, FY2), MNSs (3,4) avant la première transfusion.</p> <p>Il est recommandé d'utiliser les techniques de biologie moléculaire en cas de difficultés techniques de phénotypage dues à une transfusion récente.</p> <p>La surveillance régulière de la RAI est un élément essentiel du suivi de ces patients.</p> <p>Il est recommandé d'utiliser des CGR phénotypés au minimum dans les systèmes RH et KEL1.</p>
------------------	---

### 1.3.3 Techniques de prévention de la surcharge en fer

**Tableau 22. Techniques de prévention de la surcharge en fer chez les patients thalassémiques – Recommandations internationales**

	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Thalassemia International Federation (TIF), 2012 (20) Chypre, Grèce, Angleterre, Italie, Etats-Unis	Guide for the Haemoglobinopathy nurse	oui	Recommandations nationales pour le suivi et le traitement des patients thalassémiques			R : oui V : oui
Thalassemia International Federation (TIF), 2013 (21) Chypre, Grèce, Angleterre, Italie, Etats-Unis	Guideline for the management of non transfusion dependent thalassemia (NTDT)	oui	Recommandations pour le suivi et le traitement des patients thalassémiques non dépendants de la transfusion (thalassémies intermédiaires)			
Haute Autorité de Santé, 2008 (6) France	Syndrome thalassémiques majeurs et intermédiaires	oui	Protocole national de diagnostic et de soins		oui	

**Tableau 23. Techniques de prévention de la surcharge en fer chez les patients thalassémiques – Synthèse des Recommandations internationales**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Thalassemia International Federation (TIF), 2012 (20) Chypre, Grèce, Angleterre, Italie, Etats-Unis	Guide for the Haemoglobinopathy nurse	<p><u>Traitement de la surcharge en fer</u> : après 10-20 transfusions ou quand le taux de ferritine &gt; 1000 µg/L</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deferoxamine en SC ou IV avec une pompe spéciale (injection lente en 8-12h, ½ vie courte ou IV continue sur 24h)</li> </ul>



Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<p>Dose 30-60 mg/kg pour les AD et 20-40 mg/kg chez l'enfant. Chez l'enfant, commencer à 20mg/kg/j car le DFO provoque des retards de croissance et des désordres squelettiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deferiprone</li> </ul> <p><b>75mg/k/j.</b> (1/2 vie de 3-4 heures) : 3 doses/j  Utilisé seul ou en bithérapie avec DFO pour les tt chélateurs intensifs  Suivi bio sous traitement :  Neutropénie donc NFS hebdomadaire ;  Dosage du zinc sanguin tous les 3 mois ;  Taux de ferritine 3 à 6 mois ;  Evaluation de la fonction hépatique (enzymo) : 3 mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deferasirox</li> </ul> <p>½ vie plus longue, une prise par jour à jeun  Posologie : 20 mg/kg/j Jusque 40 mg/kg/j  Recommandation TIF (Fédération internationale de la thalassémie) 2012 :  Pour les thalassémiques non dépendants de la transfusion (thalassémies intermédiaires), avec taux de ferritine &gt; 800 µg, proposer les doses suivantes (enfants ou Ad à partir de 10 ans): 10 mg/kg/j, réévaluation à 6 mois de traitement, dose max de 20 mg/kg/j  Si la ferritine est comprise entre 300 et 800, surveiller le LIC (Liver Iron Concentration).</p>
<p>Thalassemia International Federation (TIF), 2013 (21)  Chypre, Grèce, Angleterre, Italie, Etats-Unis</p>	<p>Guideline for the management of non transfusion dependent thalassemia (NTDT)</p>	<p>Traitement de la surcharge en fer :  Une thérapie par DFO doit être initiée chez les patients NTDT ≥ 10 ans si concentration de fer dans le foie ≥ 5mg fer/g de poids sec ou si ferritine ≥ 800mg fe/g. L'évaluation par résonance magnétique est recommandée.  Dose 10mg/kg/j, réévaluation à 6 mois de tt, dose max 20 mg/kg/j.</p>
<p>Haute Autorité de Santé, 2008 (6)  France</p>	<p>Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »</p>	<p><u>Le traitement chélateur du fer</u> est débuté après 10 à 20 transfusions ou lorsque la ferritinémie dépasse 1 000 µg/l (grade B). Son but est de maintenir des concentrations tissulaires en fer n'induisant pas de lésions cellulaires. En pratique, il est recommandé de maintenir des ferritinémies sous traitement chélateur inférieures ou égales à 1 000 µg/l. Dans la TM, la surcharge en fer est principalement liée aux TF, chaque unité de concentrés globulaires apportant environ 200 mg de fer. Dans la TI, le mécanisme principal de la surcharge est l'hyperabsorption digestive du fer secondaire à l'anémie par dysérythropoïèse. Trois médicaments ont une AMM dans le traitement de la surcharge transfusionnelle des patients thalassémiques (cf. conditions dans le tableau qui suit). Les posologies des agents chélateurs sont à adapter à l'importance des apports transfusionnels et aux objectifs du traitement, qui peuvent être de stabiliser ou de</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<p>réduire la surcharge.</p> <p><u>La déféroxamine (DFO)</u> est administrée depuis 40 ans aux patients atteints de TM et a permis d'améliorer leur espérance de vie et de réduire la morbidité cardiaque, hépatique et endocrinienne due à la surcharge en fer transfusionnelle. Elle abaisse les ferritinémies et la concentration du fer intrahépatique (CFH). Son administration standard est la perfusion sous-cutanée (SC) de 8 à 12 heures, réalisée en ambulatoire de jour ou de nuit par pompe portable ou infuseur, 5 à 7 jours par semaine à la dose moyenne de 40 mg/kg/jour. Une alternative à la perfusion SC prolongée est l'administration de 2 bolus SC quotidiens (non validé par l'AMM). Chez le jeune enfant, particulièrement exposé aux effets secondaires de la DFO sur la croissance par atteinte des cartilages épiphysaires et vertébraux, elle est débutée à plus faible dose et très progressivement augmentée (grade B). Les patients peu surchargés recevant de fortes doses sont exposés à des atteintes neurosensorielles auditives et visuelles. La contrainte thérapeutique liée aux perfusions SC répétées et les effets secondaires locaux conduisent fréquemment à un défaut d'observance médicamenteuse.</p> <p><u>La défériprone (DFP)</u>, chélateur actif par voie orale, est indiquée lorsque le traitement par DFO est contre-indiqué (AMM 1999) ou inadéquat (AMM 2004). Depuis 20 ans, elle a été prescrite à plusieurs milliers de patients atteints de TM. À la posologie de 75 mg/kg/jour répartis en 3 prises, elle permet d'abaisser les ferritinémies. Si la DFP agit de manière inconstante sur la CFH, elle abaisse les concentrations en fer myocardiques évaluées par imagerie par résonance magnétique (IRM) (technique du T2*) et se révèle particulièrement cardioprotectrice, avec un probable impact sur la survie des patients. Le risque d'agranulocytose médicamenteuse impose une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme. Elle peut être associée à la DFO (prescription hors AMM) en vue d'une intensification du traitement chélateur, avec un effet supérieur à la monothérapie par DFO sur l'excrétion urinaire du fer, l'évolution des ferritinémies et l'amélioration des paramètres cardiaques [fer myocardique et fraction d'éjection systolique (FES)].</p> <p><u>Le déférasirox (DFX)</u>, chélateur actif par voie orale, a obtenu l'AMM en 2006. Il est indiqué en première intention chez les patients thalassémiques âgés de plus de 6 ans recevant des transfusions fréquentes et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle. En cas de contre-indication ou d'inadéquation de la DFO, il est indiqué chez l'enfant de 2 à 6 ans ou chez les patients thalassémiques moins transfusés. Le DFX, administré en une unique prise quotidienne à la dose de 20 à 30 mg/kg/jour, est d'une efficacité comparable à celle de la DFO sur l'évolution à un an de la CFH et des ferritinémies chez les patients thalassémiques polytransfusés. Les données d'efficacité et de tolérance ont été confirmées à quatre ans de traitement. Les</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		doses de 5 et 10 mg/kg/jour sont insuffisantes pour équilibrer la balance du fer chez des patients recevant plus de 8 transfusions par an. Les doses prescrites sont adaptées à l'importance de la surcharge et des apports transfusionnels en fer, ainsi qu'à la tolérance médicamenteuse. Les principaux effets secondaires sont les rashes cutanés, les troubles digestifs et l'augmentation modérée non progressive de la créatininémie chez plus d'un tiers des patients.

**Tableau 24. Techniques de prévention de la surcharge en fer chez les patients thalassémiques – Revue de la littérature**

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Taher <i>et al.</i> , 2013 (22)	Revue de littérature Essais contrôlés randomisés Etude prospective Etude de cas	Fournir une vue d'ensemble des défis et des complications associés aux traitements des patients thalassémique ne dépendant pas de transfusion  Présenter un algorithme décisionnel pour surveiller et traiter la surcharge en fer des patients thalassémiques non dépendants de la transfusion	Population : patients thalassémiques non dépendants de la transfusion, âge $\geq 10$ ans	Efficacité d'un chélateur de fer	10 études identifiées dans cette revue de la littérature (3 sur le deferasirox, 5 sur le deferiprone, 2 sur la deferoxamine)  Algorithme proposé par les auteurs de prise en charge des patients thalassémiques non dépendants de la transfusion, âge $\geq 10$ ans  1) Ferritine (serum : SF) $< 300$ ng/ml : surveiller la concentration de fer dans le foie (LIC) tous les 3 mois ; 2) Ferritine (SF) $\geq 800$ ng/ml : débuter le traitement par chélateur. La cible est SF $< 800$ ng/mL et LIC $< 5$ mg Fe/g ; 3) $300 < \text{Ferritine (SF)} < 800$ : - LIC $< 5$ mg Fe/g : surveiller LIC et ferritinémie (SF) tous les 3 mois ; - LIC $\geq 5$ mg Fe/g : débuter le

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					<p>traitement. La cible est SF&lt;800 ng/mL et LIC&lt; 5mg Fe/g ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LIC non dosable : décision individuelle (dosage transferrine...)</li> </ul> <p>Commentaires : Dans cette revue de littérature une seule étude (étude THALASSA de Taher) comparait un chélateur et un placebo et évaluait l'efficacité du chélateur en terme de réduction de la concentration intra-hépatique en fer chez 166 patients. Mais Il se trouve que les caractéristiques des patients à l'inclusion, n'étaient pas comparables, notamment en termes de concentration hépatique de fer, d'antécédents de transfusions et de traitement par d'autres chélateurs : les conclusions de cet revue de la littérature sont donc à interpréter prudemment.</p>

L'algorithme proposé dans cette revue de la littérature est mis en œuvre dans équipes spécialisées mais les limites méthodologiques de cet article ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la valeur précise du taux de ferritine ou de la concentration hépatique de fer à partir desquels un traitement par chélateur doit être initié.

**Recommandation :**

<b>AE</b>	Il est recommandé chez les patients transfusés régulièrement de surveiller la ferritinémie et la concentration intra-hépatique en fer à l'IRM pour éventuellement mettre en œuvre une chélation et en surveiller les effets.
-----------	--

**1.3.4 Techniques alternatives possibles à la transfusion sanguine et indications**

**Tableau 25. Techniques alternatives possibles à la transfusion sanguine chez les patients thalassémiques – Recommandations internationales**

	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Thalassemia International Federation (TIF), 2013 (21) Chypre, Grèce, Angleterre, Italie, Etats-Unis	Guideline for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT)	oui	Recommandations pour le suivi et le traitement des patients thalassémiques non dépendants de la transfusion (thalassémies intermédiaires)			
Haute Autorité de Santé, 2008 (6) France	Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires	oui	Protocole national de diagnostic et de soins		Oui	

**Tableau 26. Techniques alternatives possibles à la transfusion sanguine chez les patients thalassémiques – Synthèse des Recommandations internationales**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
<p>Thalassemia International Federation (TIF), 2013 (21) Chypre, Grèce, Angleterre, Italie, Etats-Unis</p>	<p>Guideline for the management of non transfusion dependent thalassemia (NTDT)</p>	<p>Stimulation de synthèse d'Hb F : Hydroxyurée à dose journalière de 20 mg/kg max ; Il n'existe pas d'étude clinique de l'utilisation de l'hydroxyurée chez les NTDT ; Commencer le traitement à 10 mg/kg/j, augmenter de 3-5 mg/kg/j si non réponse ; Une réponse positive au tt est estimée à une augmentation du taux d'Hb de 1g/dL au bout de 6 mois.</p> <p>Pour les thalassémies intermédiaires non dépendantes de la transfusion : Traiter par Hydroxyurée à dose journalière de 20 mg/kg/J maximum (débuter à dose faible 10 mg/kg/j). Une réponse positive au traitement est estimée à une augmentation du taux d'Hb de 1g/dL au bout de 6 mois.</p> <p>Par contre, aucun essai n'a pu être trouvé pour évaluer l'efficacité d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.</p>
<p>Haute Autorité de Santé, 2008 (6) France</p>	<p>Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide « affection de longue durée »</p>	<p>La greffe de CSH est actuellement la seule thérapeutique curative de la maladie. La probabilité de survie sans maladie après greffe de moelle osseuse HLA-identique intrafamiliale varie de 49 à 94 % en fonction de la présence des facteurs de risque (FDR) suivants : hépatomégalie, fibrose portale et chélation du fer insuffisante (classification de Lucarelli). Les résultats chez l'enfant peu avancé dans sa maladie sont excellents : s'il existe un donneur HLA-identique intrafamilial (en règle un frère ou une sœur HLA-identique) la greffe est toujours proposée, à partir d'un greffon médullaire ou de sang du cordon. Une stratégie de cryoconservation de sang de cordon sera systématiquement proposée au sein de la famille. La toxicité potentielle (hépatique en particulier), chez le nourrisson, du busulfan, chimiothérapie administrée lors de la préparation à la greffe, incite plutôt à réaliser la transplantation à partir de l'âge de 2 ans. Chez un grand enfant ou un jeune adulte, l'importance et le retentissement de la surcharge en fer seront évalués par une ponction-biopsie hépatique (PBH), afin de définir au mieux les chances de succès de la greffe.</p> <p>Les anomalies du développement pubertaire sont fréquentes et l'infertilité est quasi constante chez les patientes greffées avec la préparation standard par busulfan et cyclophosphamide (Endoxan®). Chez le garçon, si le développement pubertaire est en règle et normal, le retentissement sur la spermatogénèse, encore mal évalué, est probable. Les greffes à partir de donneurs non apparentés ne se discutent actuellement en France que dans des circonstances particulières, essentiellement en cas d'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel ou chélateur. Lorsque la greffe est un succès et qu'il persiste une surcharge en fer importante, les saignées répétées sont indiquées, permettant une déplétion du fer hépatique et prévenant</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<p>l'évolution de la fibrose hépatique (grade B)</p> <p><u>La splénectomie</u> : Elle est indiquée dans la TM en cas d'hypersplénisme (thrombopénie, neutropénie, splénomégalie) ou pour abaisser les besoins transfusionnels quand ceux-ci dépassent 200 ml/kg/an (volume calculé pour des concentrés globulaires à 75 % d'hématocrite) (grade B). Elle est plus fréquemment effectuée dans les TI, pour réduire le degré d'anémie, réduire ou stopper les transfusions occasionnelles. Les risques infectieux et thromboemboliques de la splénectomie justifient une prise en charge spécifique (grade B).</p> <p><u>Inducteurs de l'HbF et érythropoïétine</u> : En l'absence d'études contrôlées randomisées, la place respective des inducteurs de l'HbF (principalement hydroxyurée) et de l'érythropoïétine (EPO) dans les bêta-thalassémies est actuellement imprécise. Une amélioration de l'anémie est obtenue chez certains patients atteints principalement de TI avec l'hydroxyurée et/ou l'EPO. Leur prescription, seule ou en association, est du domaine du spécialiste et s'effectue hors AMM, de préférence dans le cadre d'études contrôlées</p>

**Tableau 27. Techniques alternatives possibles à la transfusion sanguine chez les patients thalassémiques – Revues et méta-analyses**

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
<p>Rund et Rachmilewitz, 2005 (23) Niveau de preuve=3</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Décrire les traitements de la <math>\beta</math> thalassémie et les complications associées aux traitements</p>	<p>Non décrit</p>	<p>Non décrit</p>	<p>1) Thérapie transfusionnelle régulière pour maintenir un taux d'Hb à 9-10 g/dL 2) Surveillance de la surcharge en fer et thérapie : taux de ferritine limite= 2500 mg/mL, PBH Dosage du fer hépatique non invasif difficile mais possible (susceptométrie magnétique), du fer cardiaque possible (IRM) Traitement : Deferoxamine (IV, coûteux), VO : deferiprone 3) Système endocrinien: administration</p>

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					<p>d'hormones sexuelles (maturation), thyroïde, croissance, prévention de l'ostéoporose</p> <p>4) Hypercoagulabilité: nécessité d'études pour conclure à des recommandations sur les anticoagulants prophylactiques</p> <p>5) Transplantation de cellules souches hématopoïétiques : alternative thérapeutique curative pour les patients à faible risque</p> <p>6) Thérapies expérimentales :                      - augmenter la synthèse d'Hb foétale : hydroxyurée, 5-azacytidine, dérivés du butyrate ;                      - anti-oxydants ;                      - thérapie génique : en étude.</p> <p>7) diagnostic prénatal : sur échantillon de villosités chorioniques, typage de HLA sur biopsie embryonnaire</p>
<p>Jagannath <i>et al.</i>, 2011 (24) Niveau de preuve=2</p>	<p>Revue de littérature Cochrane</p> <p>Essais contrôlés randomisés et quasi-randomisés</p>	<p>Evaluer l'efficacité et l'innocuité d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints de <math>\beta</math> thalassémies majeures ou intermédiaires nécessitant des transfusions</p>	<p>Bases de données : Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Haemoglobinopathies Trials Register.</p> <p>Recherche la plus récente : 27 mai 2011</p> <p>Population : patients atteints de <math>\beta</math> thalassémie majeure</p>	<p>Critères principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie (patients vivants et sans effets indésirables) ;</li> <li>- Qualité de vie.</li> </ul>	<p>Aucune étude n'était éligible.</p> <p>Conclusion des auteurs : nécessité d'essais contrôlés randomisés sur le sujet.</p>



Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
		itératives	<p>ou intermédiaire nécessitant des transfusions itératives et une thérapie par chélateur de fer.</p> <p>Groupes de comparaisons : Groupes de patients bénéficiant d'une transplantation <i>versus</i> groupe de patients ayant bénéficié d'une thérapie standard (transfusion régulière et traitement par chélateur de fer).</p>		
Shamsi et Ansari, 2013 (25) Niveau de preuve=4	Editorial	Prise en charge médicale de la thalassémie sans transfusion	Non précisé	Non précisé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 40% des patients maintenaient un taux d'Hb entre 7 et 9 g/dL à long terme et n'avaient pas besoin de transfusion ;</li> <li>- utilisation de l'hydroxyurée à dose faible : 8-20 mg/kg/j ;</li> <li>- aucune neutropénie de grade 4 n'a été observée ;</li> <li>- amélioration de la qualité de vie ;</li> <li>- absence de signe d'hématopoïèse extra-médullaire ;</li> </ul>

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					<ul style="list-style-type: none"> <li>- pas d'aggravation d'hépatosplénomégalie ;</li> <li>- pas d'anomalies squelettiques ;</li> <li>- érythropoïèse efficace ;</li> <li>- absence de malignité observée sur plus de 654 patients exposés</li> </ul>

**Recommandations :**

<b>AE</b>	<p>L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif de la thalassémie. La recherche d'un donneur HLA compatible est recommandée chez l'enfant thalassémique majeur. Il est possible de proposer une cryopréservation des sangs placentaires de la fratrie.</p> <p>Il est recommandé de mettre en œuvre, pour les thalassémies intermédiaires, un traitement par hydroxyurée, sans dépasser la dose journalière de 20 mg/kg/J .</p>
-----------	--

## 2 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des leucémies aiguës de l'adulte et des greffes de cellules souches hématopoïétiques ?

La qualité des recommandations publiées abordant les transfusions de globules rouges au cours des hémopathies malignes aiguës de l'adulte et des greffes de cellules souches hématopoïétiques est présentée dans le Tableau 1.

**Tableau 28. Recommandations internationales abordant la transfusion de globules rouges au cours des hémopathies malignes aiguës de l'adulte et des greffes de cellules souches hématopoïétiques**

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé, 2002 (26), France	Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Argumentaires. Transfusion de globules rouges en hématologie et en oncologie	oui	Produits transfusionnels et indications de transfusions érythrocytaires	oui	oui	R oui V oui
American Red Cross, 2007 (10), Etats-Unis	Practice Guidelines for blood transfusion	Oui	Guide de transfusion sanguine	non	oui	non
Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion, 2011 (27) Australie et Nouvelle Zélande	Guidelines for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease	oui	Prévention des GVH-post-transfusionnelles	non	oui	R oui V non

British Committee for Standards in Haematology, 2012 (28) Royaume-Uni	Addendum : Guidelines on the use of irradiated blood components	oui	Guide d'utilisation de CGR irradiés	oui	oui	non
British Committee for Standards in Haematology, 2010 (29) Royaume-Uni	Guidelines for Supportive Care in Myeloma	oui	Prise en charge du Myélome multiple	non	oui	oui
British Committee for Standards in Haematology, 2011 (30) Royaume-Uni	Guidelines on the use of irradiated blood components	oui	Guide d'utilisation de CGR irradiés	oui	oui	non
Cancer Care Ontario, 2010 (31) Canada	Treatment of Anemia with Erythropoietic Agents in Patients with Cancer – Adaption/Adoption of ASH-ASCO Guidelines	oui	Prise en charge de l'anémie chez les patients atteints de cancer par l'érythropoïétine	oui	oui	oui
Conseil Supérieur de la Santé, 2010 (32) Belgique	Bonnes pratiques de transfusion à l'usage des hôpitaux	oui	Guide de transfusion sanguine	non	oui	non
National Users' Board Sanquin Blood , 2011 (33) Pays-Bas	Blood Transfusion Guideline	oui	Guide de transfusion sanguine	oui	oui	non

Haute Autorité de Santé, 2011 (34) France	Leucémies aiguës de l'adulte. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Guide affection de longue durée	oui	Prise en charge des leucémies aiguës	non	oui	oui
National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011 (35) Royaume-Uni	Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia	oui	Prise en charge des syndromes myélodysplasiques avec l'azacitidine	non	oui	non
Réseau régional de cancérologie en Lorraine, 2009 (36) France	Myélofibrose primitive	oui	Myélofibrose primitive	non	oui	non
Société canadienne du sang, 2011 (37) Canada	Composants sanguins négatifs pour les anti-CMV, irradiés et lavés	oui	Composants sanguins négatifs pour les anti-CMV, irradiés et lavés	non	oui	non
Société canadienne du sang, 2008 (38) Canada	Guide de la pratique transfusionnelle	oui	Guide de la pratique transfusionnelle	non	oui	Non

National Comprehensive Cancer Network, 2014 (39) Etats-Unis	Cancer and Chemotherapy-induced Anemia Version 2 :2012	oui	Anémies chimio-induites	oui	oui	oui
---	--	-----	-------------------------	-----	-----	-----

## 2.1 Indications de transfusion de globules rouges au cours des leucémies aiguës de l'adulte

### 2.1.1 Physiopathologie de l'anémie dans les hémopathies malignes aiguës de l'adulte

Les causes de l'anémie dans les hémopathies malignes sont multifactorielles et le plus souvent associées.

Les causes centrales (les plus fréquentes) sont les suivantes :

- envahissement médullaire lié à la maladie hématologique ;
- toxicité médullaire secondaire au traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie ;
- incapacité de la moelle à augmenter suffisamment la production érythroïde du fait de la rétention du fer dans le système macrophagique, de la production inappropriée d'EPO et de la diminution de la réponse médullaire à la stimulation par l'EPO ;
- carences martiale ou vitaminiques dans un contexte de saignement au long cours, de dénutrition importante et/ou d'entéropathie exsudative.

Les autres causes plus rares, mais méritant d'être systématiquement recherchées en fonction d'éventuels signes d'appel, car elles peuvent bénéficier de traitements spécifiques, sont les suivantes :

- saignements aigus ;
- causes périphériques : hémolyse, hypersplénisme.

De ces différents éléments, il résulte que la rapidité d'installation de l'anémie peut être très variable dans les hémopathies malignes, selon leurs types et les circonstances :

- installation rapide chez des patients présentant une insuffisance de production médullaire de cause centrale, et cela d'autant plus qu'ils vont recevoir une chimiothérapie lourde dans le cadre du traitement de leur maladie ;
- installation beaucoup plus progressive dans certaines hémopathies malignes chroniques d'évolution prolongée, recevant des traitements moins agressifs.

Dans les deux cas, les mécanismes d'adaptation de l'hématopoïèse à l'anémie feront défaut, ne permettant pas d'espérer une remontée spontanée rapide de [Hb]. Cela imposera donc, dans le premier cas, la compensation systématique et rapide pour maintenir une [Hb] à 8 g/dl. Dans le deuxième cas, l'attitude sera plus nuancée, en fonction de la tolérance clinique de l'anémie, de sa cinétique d'aggravation et de la progressivité de son installation (26).

### 2.1.2 Indications

Le tableau suivant présente les seuils transfusionnels issus des recommandations de l'AFSSAPS de 2002 sur les transfusions de globules rouges dans le domaine de l'hématologie-oncologie, ainsi que les bonnes pratiques figurant dans le Guide HAS-INCA de 2011 (34) sur les leucémies aiguës de l'adulte

**Tableau 29. Seuils transfusionnels au cours des hémopathies malignes aiguës de l'adulte – Synthèse des conclusions des recommandations de l'AFSSAPS, de la HAS et de l'INCA.**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats
<p>Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé, 2002 (26) France</p>	<p>Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Argumentaires. Transfusion de globules rouges en hématologie et en oncologie</p>	<p>Chez les patients en cours de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seuil à 8g/dl. :ce seuil a été recommandé par la Commission d'Evaluation du collège Français des Hématologistes.</li> <li>- Révision de la valeur du seuil dans certains cas particuliers : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Il peut être nécessaire de maintenir un seuil supérieur à 8g./dl-1 dans toutes les circonstances qui augmentent de façon substantielle la consommation d'O<sub>2</sub>, telles que les infections sévères, les broncho-spasmes, les complications pulmonaires, les complications cardiaques réduisant la réserve cardiaque (ischémie myocardique, fibrillation auriculaire),etc.</li> <li>– Chez les patients âgés de plus de 55 ans, il peut être licite de maintenir un seuil plus élevé, de 9 à 10 g./dl-1.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer, 2011 (34) France</p>	<p>Leucémies aiguës de l'adulte. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Guide « affection de longue durée »</p>	<p>Dans la partie « complications liées à la chimiothérapie », une liste des principaux effets indésirables aigus de la chimiothérapie et de la conduite à tenir est présentée :</p> <p>En cas d'anémie due à la leucémie ou post-thérapeutique, la conduite à tenir est la suivante : si le taux d'hémoglobine est &lt; 80 g/l (ou en cas de mauvaise tolérance) : un avis spécialisé est demandé pour une compensation par des concentrés érythrocytaires phénotypés</p>



### 2.1.3 Modalités de transfusion

Le tableau suivant présente les résultats des recommandations internationales concernant les modalités de transfusion au cours des hémopathies malignes aiguës de l'adulte.

**Tableau 30. Modalités de transfusion au cours des hémopathies malignes aiguës de l'adulte – Synthèse des conclusions des recommandations internationales**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
<p>Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé, 2002 (26) France</p>	<p>Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Argumentaires. Transfusion de globules rouges en hématologie et en oncologie</p>	<p>Les CGR transfusés doivent être :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- phénotypés RH-KELL dans certaines indications ;</li> <li>- parfois irradiés.</li> </ul> <p>Le phénotypage RH-KELL des CGR est indispensable chez la femme, de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice. Il est indiqué également :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les patients porteurs ou ayant eu des antécédents d'alloanticorps anti-érythrocytaires pour prévenir les accidents transfusionnels hémolytiques et l'apparition de nouveaux allo-anticorps ;</li> <li>- chez les malades atteints d'aplasie médullaire ou d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et susceptibles de recevoir des transfusions itératives.</li> </ul> <p>L'irradiation est indispensable :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- quand la transfusion intervient dans les 8 à 10 jours précédant un recueil de cellules souches hématopoïétiques autologues sanguines ou médullaires ;</li> <li>- lorsque les culots globulaires sont issus de dons dirigés intra-familiaux, quel que soit le degré de parenté entre le donneur et le receveur (obligation réglementaire) ;</li> <li>- en situation de greffe de cellules-souches hématopoïétiques allogéniques comme autologues du fait du risque de survenue de GVH post-transfusionnelle directement en rapport avec le degré d'immuno-suppression du receveur et la quantité de lymphocytes T apportée par le produit sanguin. Le risque de survenue de telles GVH lors de traitements conventionnels s'accroît avec l'intensité des chimiothérapies, ce qui incite à étendre les indications d'irradiation des CGR à certains traitements très immunosuppresseurs (sérum antilymphocytaire, fludarabine) et certaines hémopathies malignes comme la maladie de Hodgkin, qui</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<p>sont connues par ailleurs pour présenter une immuno-dépression profonde. Ce risque est rare mais présente une mortalité supérieure à 90%.</p> <p>Les CGR CMV négatifs sont indiqués chez les patients CMV négatifs receveurs ou candidats à la greffe de cellules souches hématopoïétiques de donneurs CMV négatifs. Cette indication a été longtemps étendue à l'ensemble des patients CMV négatifs, candidats potentiels à une greffe de cellules souches hématopoïétiques quel que soit le statut du donneur. Cette attitude n'a plus de support depuis l'utilisation de CGR désormais déleucocytés et l'avènement des traitements préventifs efficaces.</p> <p>Le volume transfusé, calculé en fonction du volume sanguin total du patient et de l'[Hb] souhaitée, est en général, chez l'adulte, de 2 ou 3 CGR, renouvelés dans certains cas le lendemain afin d'atteindre le seuil souhaité, ou au contraire d'un seul CGR par jour deux jours de suite en cas de surcharge volémique difficile à contrôler. En présence d'un saignement aigu, les modalités de la transfusion érythrocytaire sont identiques à celles pratiquées chez les patients non atteints d'hémopathie maligne.</p> <p>La vitesse de transfusion est à adapter en fonction des possibilités de tolérance hémodynamique du malade. En cas de surcharge volémique et/ou d'insuffisance cardiaque, la transfusion se fera en position semi-assise et l'adjonction d'un diurétique peut être indiquée</p>
National Users' Board Sanquin Blood , 2011 (33) Pays-Bas	Blood Transfusion Guideline	<p>Leucémies aiguës myéloïdes : il n'y a pas de preuve évidente dans la littérature concernant des modalités de transfusions particulières pour les LAM.</p> <p>Recommandation de niveau 3 : Il est préférable de transfuser les patients en phénotype Rh et K compatible.</p>
British Committee for Standards in Haematology, 2011 (30) Royaume-Uni	Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force	<p>Recommandation : Il n'est pas nécessaire, pour les leucémies aiguës, de transfuser des CGR irradiés (adultes et enfants) sauf pour les dons intrafamiliaux (Grade 1, level B).</p>
Haute Autorité de Santé, 2011(34) France	Leucémies aiguës de l'adulte. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique.	<p>En cas d'anémie (due à la leucémie ou post-thérapeutique), la conduite à tenir est la suivante : un avis spécialisé est demandé pour une compensation par des concentrés érythrocytaires phénotypés.</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
	Guide « affection de longue durée »	

## 2.2 Indications de transfusion de globules rouges au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques

### 2.2.1 Physiopathologique

Dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques, qu'il s'agisse d'autogreffe ou d'allogreffe, l'anémie est toujours de cause centrale liée à une insuffisance de production médullaire. Cette insuffisance de production médullaire est la résultante du conditionnement de greffe particulièrement intense, associant chimiothérapie à très fortes doses et bien souvent irradiation corporelle totale. La réinjection du greffon autologue ou allogénique permettra la repopulation érythroïde de la moelle. Le délai qui s'écoulera entre la réapparition de cette repopulation et le conditionnement de greffe est variable, fonction du type de greffe et de la manipulation ou non du greffon *in vitro*. La purge de la moelle, notamment par chimiothérapie, allonge ce temps de récupération.

Enfin, d'autres facteurs peuvent intervenir dans l'importance des besoins érythrocytaires : insuffisance de production d'EPO au décours de la greffe, incompatibilité majeure ABO dans le cas des allogreffes, existence ou non d'une GVH et d'infections virales, syndromes hémorragiques associés (26).

### 2.2.2 Indications

Le tableau suivant présente les seuils transfusionnels au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques, issus des recommandations de l'AFSSAPS de 2002 sur les transfusions de globules rouges dans le domaine de l'hématologie-oncologie, ainsi que des bonnes pratiques figurant dans le Guide HAS-INCA de 2011 sur les leucémies aiguës de l'adulte.

**Tableau 31. Seuils transfusionnels au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques – Synthèse des conclusions des recommandations l'AFSSAPS, de la HAS et de l'INCA.**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé, 2002 (26) France	Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Argumentaires. Transfusion de globules rouges en hématologie et en oncologie	Les transfusions de globules rouges ont pour objectif de maintenir [Hb] au-dessus du seuil de 8 g./dl1. Le maintien de ce seuil est d'autant plus important qu'il n'est à espérer aucune récupération spontanée avant un minimum de 3 à 4 semaines. Par ailleurs, l'intensité du conditionnement de greffe, chez des patients en général lourdement traités antérieurement, expose les malades greffés à des complications infectieuses graves pouvant augmenter rapidement la consommation en O <sub>2</sub> .
Haute Autorité de Santé, Institut national du	Leucémies aiguës de l'adulte. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Guide « affection de longue	En cas d'anémie due à la leucémie ou post-thérapeutique, la conduite à tenir est la suivante : si le taux d'hémoglobine est < 80 g./l (ou en cas de mauvaise tolérance) : un avis spécialisé est demandé pour une compensation par des concentrés érythrocytaires phénotypés.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
cancer, 2011 (34) France	durée »	

### 2.2.3 Modalités de transfusion

Le tableau suivant présente les résultats des recommandations internationales concernant les modalités de transfusion au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques.

**Tableau 32. Modalités de transfusion au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques – Synthèse des conclusions des recommandations internationales**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé, 2002 (26) France	Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Argumentaires. Transfusion de globules rouges en hématologie et en oncologie	<p>Tous les CGR doivent impérativement être irradiés, afin de prévenir la GVH post-transfusionnelle.</p> <p>La prévention de la transmission du CMV et l'absence de réactivation du CMV étant un objectif majeur, les CGR doivent être CMV négatifs lorsqu'il s'agit de patients CMV négatifs receveurs de donneurs CMV négatifs. L'intérêt des CGR CMV négatifs chez les malades CMV négatifs en cas de donneurs CMV positifs n'est pas clairement établi mais mériterait d'être étudié.</p> <p>En ce qui concerne l'autogreffe, notamment avec irradiation corporelle totale et/ou manipulation du greffon <i>in vitro</i>, il semble que l'incidence des infections par le CMV ait été initialement sous-estimée. La gravité potentielle de ces infections et le retentissement qu'elles peuvent avoir sur la reconstitution hématologique incitent à appliquer les mêmes mesures prophylactiques transfusionnelles dans le cas de malades CMV négatifs que dans le cas de l'allogreffe.</p> <p>Les indications du phénotypage des CGR sont les mêmes que celles décrites précédemment.</p> <p>Cas particuliers des transfusions érythrocytaires au cours des allogreffes : les règles transfusionnelles tiennent compte des groupes érythrocytaires du donneur et du receveur (incompatibilité majeure ABO, incompatibilité mineure ABO, compatibilité ABO) et du délai d'administration des culots par rapport à la date de greffe.</p>
British Committee for Standards in Haematology., 2010 (30)	Guidelines on the use of irradiated blood components	<p>Recommandations :</p> <p>Tous les receveurs de greffes de cellules souches allogéniques doivent recevoir des CGR irradiés dès le début de la chimiothérapie (1B).</p> <p>Ceci devrait être poursuivi tant que le patient continue à recevoir</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Royaume-Uni		<p>son traitement, à savoir 6 mois post-greffe (greffon), ou jusqu'à ce que les lymphocytes soient <math>&gt; 1 \cdot 10^9/l</math>. Si le risque chronique de GvHD est présent ou si le traitement immuno-suppresseur est poursuivi plus longtemps, on devra continuer à transfuser des CGR irradiés (2C).</p> <p>Les patients qui doivent bénéficier d'une greffe de moelle devraient être, si besoin, transfusés uniquement par des CGR irradiés et cela 7 jours avant la greffe et durant la greffe (immuno-suppression) de façon à prévenir les GvH (2C).</p>

**Recommandations :**

<b>AE</b>	<p>Un seuil de 8 g/dl est recommandé chez le patient atteint de leucémie aiguë ou traité par greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p> <p>Ce seuil peut être augmenté, en cas de pathologie cardio-vasculaire associée ou de mauvaise tolérance clinique, sans dépasser 10 g/dl.</p>
-----------	---

<b>AE</b>	<p>Il est recommandé d'utiliser des CGR phénotypés RH-KEL1 chez le patient atteint de leucémie aiguë ou traité par greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p> <p>L'irradiation n'est indiquée qu'en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de traitements induisant une immunodépression profonde.</p>
-----------	---

### **3 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des tumeurs solides et hémopathies malignes chroniques (myéloïdes ou lymphoïdes) de l'adulte au décours de chimiothérapies ?**

#### **3.1 Spécificité des anémies**

Les cancers, en particulier aux stades avancés, s'accompagnent fréquemment d'une hypervolémie, qui induit une fausse anémie. Avant tout traitement, 60% des patients cancéreux ont une hémoglobine inférieure à 80% de la normale et 18% des cancéreux (34% en cas de cancer bronchique) nécessitent au minimum une transfusion.

L'anémie concerne la très grande majorité des patients atteints d'une tumeur solide et traités par chimiothérapie :

- 70 à 100% d'anémies, dont 12 à 55% de grade 3-4, avec 30 à 50% des patients transfusés dans les cancers bronchiques, les plus concernés par l'ampleur du problème ;
- 50 à 60% des patients, dont 5 à 10% de grade 3-4, avec 15 à 20% de patients transfusés dans les situations réputées moins anémogènes : cancers du sein et du colon-rectum ;
- 75% des patients souffrant d'un myélome multiple (concentration en hémoglobine <12.0g/dl au moment du diagnostic et 25 % de patients atteints de lymphome non hodgkinien développent une anémie au cours de leur traitement.

Du fait de cette grande fréquence, l'anémie des patients porteurs d'un cancer est considérée comme banale et est rarement rapportée de façon précise dans les publications. Les transfusions sont encore moins souvent étudiées, car considérées comme un traitement symptomatique au même titre qu'une réhydratation, un supplément calorique ou une antibiothérapie (26).

#### **3.2 Mécanismes des anémies**

##### **3.2.1 Rôle de la maladie cancéreuse**

Les anémies sont multifactorielles et peuvent être dues à une hypoproduction ou une hyperdestruction de globules rouges :

- carence martiale par saignements chroniques, en particulier au cours des cancers digestifs, d'autant plus marquée que le diagnostic est retardé ;
- carences d'apport, rares tant pour le fer que pour la vitamine B12 ou les folates ;
- fibrose médullaire, cause d'anémie rare en dehors du contexte des hémopathies chroniques ;
- envahissements médullaires, cause d'anémie plus fréquente avec souvent atteinte associée des autres lignées. L'anémie survient essentiellement au cours des cancers du sein et de la prostate. Cependant, l'anémie ne semble pas toujours liée directement à l'envahissement médullaire ;
- diminution de l'EPO circulante et présence, tant au niveau sérique qu'au sein de la moelle envahie, d'inhibiteurs de l'activité de l'EPO, plus puissants que les inhibiteurs physiologiques de l'hématopoïèse, ce qui explique l'existence d'une anémie chronique dans la majorité des cancers, en dehors de toute localisation médullaire. Il existe dans ces anémies chroniques une inhibition de la différenciation érythroblas-

tique par les macrophages, liée aux cytokines de l'inflammation (TNF-, IL-1, TGF-, Interferon) qui interviennent sur la production d'EPO ;

- causes périphériques, beaucoup plus rares. Il faut souligner que la durée de vie des globules rouges chez ces patients est réduite à de 75-80 jours. Les autres causes périphériques identifiées sont plus rares au cours des tumeurs solides, que ce soit l'anémie hémolytique auto-immune ou l'hypersplénisme (26).

### 3.2.2 Rôle des traitements

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
<p>Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé, 2002 (26) France</p>	<p>Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Argumentaires. Transfusion de globules rouges en hématologie et en oncologie</p>	<p>La radiothérapie peut entraîner une anémie de façon retardée, si les champs d'irradiation ont comporté une zone importante de moelle osseuse productrice (irradiation abdomino-pelvienne, irradiation des aires ganglionnaires sus- et sous-diaphragmatiques comme au cours des lymphomes, voire irradiation corporelle totale). En général, l'anémie est modérée. La plus fréquente est l'anémie chimio-induite qui peut répondre de trois mécanismes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les anémies par toxicité directe sur les progéniteurs érythroïdes médullaires (CFU-E), qui concernent la plupart des antimétoproliférateurs ;</li> <li>- les anémies par déficit en EPO lié à l'insuffisance rénale induite par le cisplatine. Ainsi, les patients ayant une anémie du fait du cisplatine reçoivent en moyenne 7 CGR, la première transfusion survenant en moyenne au quatrième cycle de chimiothérapie;</li> <li>- les très rares anémies hémolytiques chimio-induites, isolées et observées avec les agents alkylants en particulier, ou associées à des microangiopathies et à une insuffisance rénale, observées avec la Mitomycine-C (en règle à partir de 50 mg.m<sup>-2</sup>), de pronostic très sévère, puisque la mortalité dépasse 45% des cas. D'autres antimétoproliférateurs peuvent également provoquer un syndrome hémolytique et urémique (cisplatine, carboplatine, bléomycine).</li> </ul>
<p>National Users' Board Sanquin Blood, 2011 (33)</p>	<p>Blood transfusion guideline</p>	<p>Causes des anémies :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La chimiothérapie, la radiothérapie, l'hémolyse, la micro-angiopathie, les coagulopathies peuvent concourir à l'apparition de l'anémie ;</li> <li>- Tumeurs solides : elles peuvent concourir à diminuer la demi vie de l'érythropoïétine (Miller 1990).</li> </ul> <p>Recommandation : Des études randomisées contrôlées devraient être menées afin d'évaluer l'effet d'une anémie sur l'efficacité des chimiothérapies et de la radiothérapie.</p>
<p>British Committee for Standards in Haematology, 2010 (29)</p>	<p>Guidelines for supportive care in myeloma</p>	<p>Anémie :</p> <p>Au diagnostic d'un myélome, 75% des patients ont un taux d'Hb inférieur à &lt;12.0g/dl)</p> <p>Asthénie : fréquemment rapportée chez les patients souffrant d'un myélome ; elle est probablement d'origine multifactorielle</p>



Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		(physique, psychologique), l'anémie étant la principale cause. Une étude européenne retrouve chez les patients atteints de myélome et traités par chimiothérapie, une prévalence de l'anémie d'environ 85%.
Cancer Care Ontario, 2010 (31)	Treatment of anemia with erythropoietic agents in patients with cancer - adaption/Adoption of ASH-ASCO guidelines. Guideline Recommendations. Evidence-Based Series 6-11: Section 1	<p>Comme dans toutes les situations cliniques, il est essentiel de considérer toutes les causes possibles de l'anémie avant l'introduction de thérapies (CGR ou EPO).</p> <p>Il est donc recommandé de conduire une investigation appropriée et d'effectuer des examens complémentaires pertinents ayant pour but d'identifier les causes d'anémie qui ne sont pas dues à la chimiothérapie ou à la souffrance hématopoïétique sous-jacente.</p> <p>Il faudrait rechercher :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une toxicité médicamenteuse autre que celle éventuellement induite par la chimiothérapie ; passer soigneusement en revue le frottis de sang périphérique (et, dans quelques cas, la moelle osseuse),</li> <li>- doser le fer, le folate et la vitamine B12 et l'insuffisance rénale.</li> </ul> <p>Le test direct à l'antiglobuline doit être réalisé pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, de lymphomes non hodgkiniens et ceux ayant des antécédents de maladie auto-immune.</p>

### 3.3 Spécificité des transfusions

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
National Users' Board Sanquin Blood, 2011 (33)	Blood Transfusion Guideline	<p><u>Sélection de sang phénotypé</u>: Résultat ambigu de la littérature : le risque d'immunisation pour les patients ayant un SMD varie entre 14 et 59% - médiane 23%.</p> <p>Il est donc recommandé de sélectionner du sang phéno-compatible dans le système rhésus et Kell pour ces patients.</p>
British Committee for Standards in Haematology, 2011 (30)	Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous les patients (adultes/enfants) souffrant d'un lymphome hodgkinien, à n'importe quel stade de la maladie, doivent recevoir des CGR irradiés (1B).</li> <li>- Les patients recevant des analogues des purines (fludarabine, cladribine and deoxycyformicine) doivent recevoir des CGR irradiés (1B).</li> </ul>

### 3.4 Seuils transfusionnels

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
<p>Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé, 2002 (26), France</p>	<p>Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Argumentaires. Transfusion de globules rouges en hématologie et en oncologie</p>	<p><b>Indications au cours d'hémopathies malignes chroniques et en oncologie</b></p> <p>Indications et modalités de transfusion identiques à celles des hémopathies malignes aiguës chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie intensive avec greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p> <p>Dans toutes les autres situations, l'anémie chronique est une complication habituelle et multifactorielle, surtout en phase avancée ou après des chimiothérapies intensives. Elle peut être temporaire et ne pas nécessiter de transfusion systématique, notamment chez les patients jeunes. Elle peut persister et s'aggraver du fait de l'évolution de la maladie et de la toxicité des traitements employés. Il peut alors être nécessaire de la corriger de façon prolongée, ce d'autant plus qu'un impact négatif de l'anémie sur l'efficacité de la radiothérapie a été suggéré, notamment dans les cancers ORL et utérins.</p> <p><b>Seuil transfusionnel</b></p> <p>Seuil recommandé : celui de la disparition des symptômes liés à l'anémie, sans généralement descendre sous le seuil de 8 g./dl-1 (Accord professionnel).</p> <p>Transfuser au-delà de ce seuil expose le patient aux complications de l'hypertransfusion lorsque son pronostic laisse espérer une survie de plusieurs années.</p> <p>Ce seuil peut être plus élevé (10 g./dL-1) en cas d'anémie mal tolérée, en particulier en cas de dyspnée au cours de cancers bronchiques ou de métastases pulmonaires symptomatiques, notamment chez les patients âgés (Accord professionnel).</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network, 2012 (39)</p>	<p>Cancer-and chemotherapy induced anemia. Version 1.2013. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines)</p>	<p>Patients asymptomatiques : Hémodynamiquement stable, anémie chronique sans syndrome coronarien aigu → Le but de la transfusion est de maintenir une Hb entre 7g/dl et 9 g/dl.</p> <p>Patients symptomatiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémorragie aiguë avec des signes évidents d'instabilité hémodynamique ou insuffisance de distribution d'O<sub>2</sub> → Transfuser afin de corriger l'instabilité hémodynamique et le maintien d'une distribution d'O<sub>2</sub> adéquate ;</li> <li>- Symptomatique (incluant tachycardie, hypotension) anémie (Hb &lt; 10 g/dl) → Transfuser afin d'obtenir une hémoglobine entre 8-10 g/dl ;</li> <li>- Anémie associées à un SCA → Transfuser pour Hb&gt; 10g/dl.</li> </ul>
<p>Rizzo <i>et al.</i>, 2008 (40)</p>	<p>Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical</p>	<p>Il est recommandé de transfuser les patients présentant un taux d'Hb inférieur à 12g/dl et cliniquement symptomatiques.</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
	Oncology clinical practice guideline update	

### 3.4.1 Revue Systématique de la littérature

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Preston <i>et al</i> , 2012 (41)  Niveau de preuve=2	Revue de la littérature Cochrane  Essais contrôlés randomisés, études avant-après, séries temporelles, études prospectives contrôlées	Evaluer l'effet des transfusions dans le traitement de l'anémie des patients atteints d'un cancer avancé	Bases de données générales : MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science, ZETOC, CENTRAL  Recherche la plus récente : novembre 2011  Population : – adultes et enfants en unités de soins palliatifs ; – patients diagnostiqués avec un cancer avancé ; – patients présentant des symptômes nécessitant une transfusion.  exclusion : patients bénéficiant de chimiothérapie et de radiothérapie  groupes de comparaison : transfusions <i>versus</i> absence de transfusion (soins standards) différents modes de	Critères principaux : – Score de fatigue ; – Score de dyspnée.  Critères secondaires : – Qualité de vie ; – Taux d'HB ; – Survie ; – Décès.	Aucun essai randomisé contrôlé retenu  Douze études « avant-après » incluses, détaillant l'utilisation de transfusions de CGR chez des patients atteints de cancers avancés correspondants (n=653 participants)  Les observations portaient en pré- et post- transfusion.  <u>Effets des transfusions sur les critères principaux</u> Fatigue : à partir des douze études (n=653), un taux de réponse à la transfusion (évaluation subjective) allait de 31% à 70% (amélioration de la qualité de vie, de l'état de fatigue, de la dyspnée). Cinq études ont évalué à l'aide de scores la fatigue avant et après la transfusion : une réponse à la transfusion après 2 à 7 jours était mise en évidence, réponse qui s'affaiblissait à 14 jours ; dans une étude, 70 % des patients avaient eu une réponse positive à la transfusion. Les auteurs n'ont pas pu agréger les résultats car les outils de mesure étaient différents selon les études.  Dyspnée : trois études qui évaluaient la

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
			transfusion (différentes doses)		<p>dyspnée présentait des résultats similaires avec un bénéfice à 2 jours et une réponse qui s'affaiblissait à 14 jours.</p> <p><u>Effets des transfusions sur les critères secondaires :</u></p> <p><u>Qualité de vie</u> (mesurée dans trois études) : une amélioration de la qualité de vie constatée à J2 était suivie d'une détérioration à partir de J14.</p> <p><u>Taux moyen d'hémoglobine</u> (mesurée dans quatre études) : le taux moyen d'Hb avant une transfusion était de 7,9g/dl (IC95%=[7,1-8,4]). Après la transfusion, le taux moyen Hb après la transfusion était de 10g/dl (IC95%=[9,88-10,28]). La plupart des patients recevaient en moyenne deux unités de CGR.</p> <p><u>Survie</u> (mesurée dans huit études) Dans les études, la survie après transfusion variait de 2 jours à 293 jours. Les données combinées de ces huit études ont permis de calculer une survie médiane de 48 jours : patients hospitalisés (de six études) : survie médiane de 35 jours / patients non-hospitalisés (de 4 études) : survie médiane de 86 jours.</p> <p><u>Décès</u> : Une étude rapportait que 13,7% des patients décédaient dans les 7 jours qui suivaient une transfusion.</p> <p>Deux études rapportaient que 23% et 35 % des patients décédaient dans les 14 jours qui suivaient une transfusion.</p>

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					<p>Une étude rapportait que 26% des patients décédaient dans les 28 jours qui suivaient une transfusion.</p> <p>Limites : Les résultats présentés sont basés sur des études de type « avant-après » de faible niveau de preuve et très hétérogènes.</p>

**Recommandations :**

<b>AE</b>	<p>Un seuil de 8 g/dl est recommandé chez le sujet atteint d'hémopathie maligne ou de tumeur solide.</p> <p>Ce seuil peut être augmenté, en cas de pathologie cardio-vasculaire associée ou de mauvaise tolérance clinique, sans dépasser 10 g/dl.</p>
-----------	--

<b>AE</b>	<p>Les médicaments dérivés de l'EPO sont recommandés pour le traitement de l'anémie inférieure à 10 g/dl chez le sujet atteint d'hémopathie maligne non myéloïde ou de tumeur solide. Il n'est pas recommandé de dépasser un taux de 12 g/dl.</p> <p>La balance bénéfique/risque du traitement par EPO doit prendre en compte la nature de la tumeur et la chimiothérapie utilisée, comme c'est le cas dans le myélome traité par lénalidomide en raison de la majoration du risque de thrombose.</p>
-----------	---

## **4 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours de l'insuffisance médullaire par myélodysplasies, par hémopathies myéloïdes, par aplasies médullaires ?**

### **4.1 Anémie chronique par syndrome myélodysplasique**

L'anémie est la circonstance de découverte la plus fréquente des syndromes myélodysplasiques. Il est essentiel de faire une démarche diagnostique rigoureuse (5) et d'établir le cadre nosologique le plus précis possible, car il existe en 2014 plusieurs traitements étiologiques disponibles dont les indications sont scientifiquement établies.

La prise en charge de l'anémie chronique dans ce contexte de traitement étiologique par support transfusionnel peut être soit évitée, soit temporaire, soit itérative. Il serait hors de propos ici de détailler cette prise en charge étiologique qui fait appel à différentes procédures ou différents agents thérapeutiques parmi lesquels les différentes érythropoïétines ont une place, seules ou en combinaison.

Cependant, en 2014, les syndromes myélodysplasiques demeurent la première cause médicale de transfusion chronique et le support transfusionnel en concentré de globules rouges reste le principal traitement symptomatique de ces patients.

### **4.2 Caractéristiques communes des patients (anémie chronique des syndromes myélodysplasiques, des aplasies idiopathiques, des hémopathies lymphoïdes ou myéloïdes chroniques)**

Dans l'anémie chronique par insuffisance médullaire qualitative des myélodysplasies, par insuffisance quantitative des hémopathies lymphoïdes chroniques, des aplasies médullaires (aplasies idiopathiques), ou par insuffisance médullaire mixte de l'évolution des syndromes myéloprolifératifs chroniques, le syndrome anémique s'installe de façon progressive et pour une durée très longue. Lorsque l'indication d'un support transfusionnel chronique par CGR est posée, il s'agit fréquemment d'un tournant évolutif de l'hémopathie et le support transfusionnel est généralement au long cours.

La plupart des patients sont ambulatoires (en dehors de phases de complications ou de traitement étiologiques). Le traitement de l'anémie ne vise pas seulement à préserver les fonctions vitales, mais aussi à assurer une activité adaptée à l'âge et au contexte de vie du patient.

Pour ces patients transfusés au long cours, la prévention de la surcharge martiale par les chélateurs est recommandée. Il est à noter que pour les myélodysplasies à faible risque, l'augmentation de la ferritine est associée à une progression de la maladie.

**Tableau 33. Revues systématiques de la littérature : syndromes myélodysplasiques**

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Lucioni <i>et al.</i> , 2013 (42)  niveau de preuve=3	Revue de la littérature	Evaluer l'impact des transfusions : – sur les coûts du traitement du syndrome myélodysplasique ; – sur la qualité de vie des patients atteints de syndromes myélodysplasiques.	Base de données : Medline, Embase Publications en anglais uniquement (articles de recherche, revues / exclusion des éditoriaux, commentaires, rapports de cas) publiés entre 2003 et 2012  Population : patients atteints de SMD	Dans cette revue de la littérature, les différences de coût et de qualité de vie ont été évaluées pour deux groupes de patients atteints de SMD : – « patients with transfusion dependent MDS » : groupe TD ; – « patients with transfusion independent MDS » : groupe TI  Un patient était considéré comme appartenant au groupe TD s'il recevait deux unités de globules rouges ou plus sur une période de 8 semaines	- Coût de la prise en charge du SMD/ patient/année (hôpital, services médicaux, médicaments)  - Questionnaires de qualité de vie	Dix-sept publications éligibles (dix articles publiés et sept résumés publiés) sur 742 identifiées.  Cout/ patient/année : – groupe TI : 9840 à 19811 dollars ; – groupe TD : 29608 à 51066 dollars.  Qualité de vie : la qualité de vie était divisée par deux pour le groupe TD selon les études.  Conclusions des auteurs : les auteurs ont conclu que l'apport de transfusion avait un impact négatif sur la qualité de vie des patients atteints de SMD et les coûts associés.  Limites : Les études de coût et de qualité de vie de cette revue étaient très hétérogènes.
						-



Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
<p>Malcovati <i>et al.</i>, 2013 (43)</p> <p>niveau de preuve=2</p>	<p>Revue de la littérature</p> <p>articles et revues de littératures indexés, actes de conférences</p>	<p>Formuler des recommandations pour établir un diagnostic standardisé des syndromes myélodysplasiques, pour établir des procédures pronostiques et pour la prise en charge de patients adultes présentant un syndrome myélodysplasique primaire</p>	<p>Base de données : PubMed</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Articles en anglais publiés de 1985 à 2012, études incluant au minimum 10 patients atteints de SMD</li> <li>- Les actes des conférences des sociétés suivantes ont été recherchés : American Society of Hematology, European Hematology Association, the International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, American Society of Clinical Oncology</li> </ul> <p>Approche diagnostic :</p> <p>Eléments obligatoires : frottis sanguin, myélogramme,</p>	<p><u>Intervention</u> : diagnostic de SMD selon les critères de la WHO 2008</p> <p>Autres sous types de SMD reconnus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (RCMD) ;</li> <li>- Anémies réfractaires et AREB-1 et 2 ;</li> <li>- SMD avec del(5q) isolé ;</li> <li>- Leucémie myélomonocytaire chronique.</li> </ul>	<p>Classification de l'OMS de 2008 pour les SMD. (recommandée par rapport à la classification FAB : French English American)</p> <p>Prognostics: Score IPSS (International prognostic scoring system), WPSS (WHO prognostic scoring system)</p> <p>Caractéristiques du patient : âge, capacités fonctionnelles, comorbidités, fragilités, statut nutritionnel et cognitif</p>	<p>La transfusion de CGR et les traitements par chélateurs de fer figurent dans les options thérapeutiques décrites par cette revue de la littérature :</p> <p>Transfusion de CGR :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les preuves disponibles sur les critères d'utilisation des transfusions de CGR et de chélateurs de fer pour le traitement des SMD sont limitées : utilisation des critères utilisés pour les affections chroniques avec une anémie nécessitant des transfusions (telles que les thalassémies) ;</li> <li>- La mise en place de transfusions régulières chez les patients atteints de SMD est associée à un mauvais pronostique ;</li> <li>- L'objectif des transfusions de globules rouges est d'améliorer la qualité de vie et d'éviter les symptômes liés à l'anémie ainsi que les dommages ischémiques (Recommandation grade D).</li> <li>- Tous les patients avec une anémie sévère (Hb&lt;8g/dL) et les patients avec une anémie symptomatique</li> </ul>

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
			<p>biopsie médullaire, analyse cytogénétique</p> <p>Eléments recommandés : FISH, immunophénotypage</p> <p><u>Eléments suggérés</u> : SNP-array, analyse de mutation du gène candidat</p> <p>Population : patients adultes présentant un syndrome myélodysplasique primaire</p>			<p>modérée devraient recevoir une transfusion de CGR (Recommandation grade D)</p> <p>Une unité de sang apporte 200-250 mg de fer, donc une surcharge en fer peut apparaître après 20-25 transfusions.</p> <p>Traitement par chélateurs de fer :</p> <p>Un traitement par chélateurs de fer devrait être envisagé chez les patients dépendants de transfusion, avec une anémie réfractaire, une anémie réfractaire avec sidéroblastes ou SMD del (5q) isolé et avec un taux de ferritine &gt; 1000 ng/mL après environ 25 CGR (Recommandation grade D)</p> <p>– Les patients avec SMD potentiellement candidats pour une greffe allogénique de cellules souches peuvent recevoir un traitement par chélateurs de fer avant la greffe (Recommandation grade D)</p>

**Tableau 34. Syndromes myélodysplasiques et transfusion : études rétrospectives**

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Nicola <i>et al.</i> , 2012 (44)  niveau de preuve=3	Etude rétrospective	Etudier la faisabilité de transfusions au domicile pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de SMD et dépendants de transfusion.	Programme de l'hôpital St Eugenio, Rome Patients transfusion dépendant Hb < 8g/dl Hb < 10 g/dl pour les patients atteints de maladies cardiaques ou respiratoires  - Patients vivant à Rome ; - Anémie réfractaire à tous les traitements conventionnels (ESA...) ; - Limitations physiques, impossibilité de bouger ; - Conditions médicales stables ; - Accès veineux adéquat ; - Consentement ; - Soignant qualifié et capable d'échanger avec la famille ; - Environnement adéquat : confortable pour la transfusion, présence d'un	Groupe d'intervention : Transfusion au domicile	Qualité de vie Evénements indésirables	211 patients sur une période de 5 ans (2006-2010) Age médian : 85 ans Durée médiane des soins à domicile : 9,2 mois Nb médian d'unités de CGR par patient : 38 (1-162) pour un total de 7766 unités correspondant à 4980 transfusions à domicile.  174 patients (82%) étaient dépendants de la transfusion au démarrage du programme, les 37 autres patients (18%) présentaient un échec aux ESA et devenaient dépendants de la transfusion au cours du programme.  Le taux médian d'Hb pour lequel des transfusions de globules rouges étaient mises en œuvre était de 8,2 g/dl.  Le taux de complications

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			téléphone.			<p>était très faible : 12 pour 4980 : 6 extravasations, 2 fièvres, 2 symptômes cardiorespiratoire, 1 rash cutané, 1 nausée et vomissement.</p> <p>Les auteurs ont résumé les avantages et les inconvénients des transfusions au domicile comparativement à l'hôpital :</p> <p><u>Avantages :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Logistique (pas de transport ni d'attente à l'hôpital) ;</li> <li>- Psychologique : moins de stress ;</li> <li>- Médical : diminution des infections ;</li> </ul> <p>Qualité de vie : meilleure qualité de vie ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sécurité : meilleure surveillance, moins d'erreurs transfusionnelles et d'événements indésirables ;</li> <li>- Coût : gratuit pour le patient et sa famille ;</li> <li>- Social et économique : pas de perte de jours de</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>travail pour la famille.</p> <p><u>Inconvénients:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Logistique : temps médical plus cher pour l'équipe ;</li> <li>Médical : mesures de réanimation non disponibles immédiatement en cas de situation d'urgence ;</li> <li>- Sécurité : risque accru à cause de la distance du domicile aux services médicaux d'urgences ;</li> <li>-Légal : nécessité de tenir compte des lois nationales et locales avant de débiter des démarches de transfusion à domicile ;</li> <li>- Coût : non évalué pour la transfusion à domicile.</li> </ul>
<p>Rojas <i>et al.</i>, 2013 (45)</p> <p>niveau de preuve=3</p>	<p>Analyse multicentrique rétrospective</p>	<p>Evaluer l'évolution des patients SMD avec délétion (5q) non dépendants de la transfusion au diagnostic</p>	<p>Patients atteints de SMD de bas risque avec délétion (5q) diagnostiqués entre 1980 et 2012</p> <p>Patients sans dépendance à la transfusion</p>	<p>Groupes de Patients atteints SMD del (5q)</p> <p>Transfusion Indépendant bénéficiant de traitements différents</p>	<p>Survenue de la dépendance à la transfusion;</p> <p>Survenue d'une leucémie myeloïde aigüe;</p> <p>Survie globale ;</p> <p>Survie sans transfusion;</p> <p>Survie sans leucémie.</p>	<p>n=83 patients</p> <p>Aucun patient au diagnostic n'était dépendant de la transfusion.</p> <p>Pendant l'étude, 61 patients ont acquis une dépendance à la transfusion avec une</p>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
					<p>Paramètres pronostiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GB : &lt; ou &gt; 1000 g/L;</li> <li>- Hb &lt; ou &gt; 9g/dl;</li> <li>- Plaquettes: &lt; ou &gt; 100 000 g/l</li> <li>- Blastose médullaire: &lt; ou &gt; 2% ;</li> <li>- Sexe ;</li> <li>- Risques cytogénétiques</li> <li>- Caryotype : délétion simple ou +1 aberration ;</li> <li>- Classification FAB : AR, ARS, AREB ;</li> <li>- Classification WHO : AREB 1 ou autre ;</li> <li>- Classification IPSS : faible, intermédiaire ;</li> <li>- Classification IPSS-R : très faible, faible, intermédiaire ;</li> <li>- Transfusions : oui ou non ;</li> <li>- Traitement : oui ou non ;</li> <li>- Traitement : lenalidomide, EPO et autres ESA, pas de traitement.</li> </ul>	<p>médiane de 1,7 an après le diagnostic.</p> <p>Dans un modèle multivarié, seul le taux d'hémoglobine (&lt;à 9g/dl) était associé à une faible survie sans dépendance à la transfusion [HR=3,49, IC95%=[1,27-9,6].</p> <p>Parmi ces 61 patients, 49 patients ont reçu un traitement autre que la transfusion de globules rouges (19 traitements par Lenalidomide, 24 ESA, 6 autres traitements).</p> <p>Le suivi médian du traitement était de 48 mois.</p> <p>46 % des patients étaient encore en vie à la fin du suivi, 43% étaient décédés et 31 % ont développé une leucémie myéloïde aigüe.</p> <p>La survie globale était</p>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>de 92% à 2 ans et de 50% à 5 ans.</p> <p>Dans un modèle multivarié, la concentration de plaquettes (<math>&lt; 100\ 000\ \text{mm}^{-3}</math>) avait un impact négatif sur la survie globale [HR=3,3, IC95% = [1,07-10,6] ; le traitement par Lenalidomide était significativement associé à une meilleure survie globale [HR=0,35, IC95%=[0,13-0,96].</p> <p>Le temps médian d'évolution en leucémie myéloïde aigüe était de 8,16 an, IC95% = [-6,05-10,27]</p> <p>La survie sans évolution vers une leucémie était à 2 ans et à 5 ans respectivement de 86% et 73%.</p> <p>Conclusion des auteurs : le taux d'Hb se révèle être un paramètre important pour déterminer le temps</p>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						jusqu'à la dépendance transfusionnelle.  Limite de l'étude : faible effectif.
Park <i>et al.</i> , 2010 (46)  Niveau de preuve = 2	Etude rétrospective	Vérifier si l'utilisation précoce d'agents stimulant l'érythropoïèse peut avoir un impact sur la progression du syndrome myélodysplasique de bas risque	Patients atteints de SMD caractérisés par : – Score pronostique IPSS (International Prognostic Scoring System) du SMD faible ou intermédiaire 1. (Si le caryotype n'était pas disponible (et donc l'IPSS), le critère d'inclusion était de moins de 5% de blastes dans la moelle osseuse et une anémie isolée ; – Une anémie (Hb < 10 g/dl) ; – EPO sérique < 500 UI/l ; – Pas de délétion 5q ; – Patients n'ayant jamais été transfusés ; – Un traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse entre	Comparaison d'un groupe de patients avec SMD avec une mise sous traitement moins de 6 mois après le diagnostic et d'un groupe de patients avec SMD avec une mise sous traitement plus de 6 mois après le diagnostic.	Taux de réponses aux traitements par agent stimulant l'érythropoïèse selon les critères IWG de 2006.  Durée de la réponse aux traitements par agent stimulant l'érythropoïèse	n=112 patients  Caractéristiques des patients : L'âge médian était de 75 ans (41-91). Selon la classification de l'OMS, les patients présentaient : – une anémie réfractaire : 19% (n=21) ; – une anémie réfractaire avec excès de blastes : 20% (n=22) ; – une anémie réfractaire avec dysplasies multiples : 17% (n=19) ; – une anémie réfractaire avec sidéoblastes en couronne : 30% (n=34) ; – une anémie réfractaire avec dysplasies multiples avec sidéoblastes en couronnes : 14%



Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			<p>1998 et mai 2006 ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients issus de 25 centres français et belges du Groupe Francophone de Myélodysplasies.</li> </ul>			<p>(n=16).</p> <p>Les caryotypes (non réalisés pour 17 patients) étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- favorables dans 84% des cas (n=80) ;</li> <li>- intermédiaires dans 16% des cas (n=15).</li> </ul> <p>Les scores IPSS (non réalisés pour 17 patients) étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- favorables : dans 41% des cas (n=39) ;</li> <li>- Intermédiaires : dans 59% des cas (n=56).</li> </ul> <p>L'intervalle médian entre le diagnostic et la mise sous traitement ESA +/- G-CSF (facteur de croissance de la lignée granulocytaire) était de 5,5 mois (0-64 mois).</p> <p>Le suivi médian à partir du diagnostic était de 99 mois.</p> <p>Au début du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le taux d'Hb médian</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>était de 9 ,2 g/dl ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le taux d'EPO endogène médian était de 51 UI/l ;</li> <li>- Le taux de ferritine médian était de 440 ng/ml ;</li> </ul> <p>Les patients ont reçu les traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- époétine alpha : 16% ;</li> <li>- époétine beta : 27% ;</li> <li>- darbopoétine : 31% ;</li> <li>- époétine beta+ G-CSF: 8% ;</li> <li>- darbopoétine+ G-CSF : 8%.</li> </ul> <p>Le taux de réponse après 12 semaines de traitement était de 63%.</p> <p>Dans le cadre d'une analyse univariée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un taux d'EPO &lt; 100 ul/l était significativement associé à une réponse plus élevée (72 % vs 30 %, p= 0,0003) ;</li> <li>- la mise sous traitement moins de 6</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>mois après le diagnostic était significativement associée à une réponse plus élevée (76% versus 46%, p=0.0005).</p> <p>Les variables suivantes n'étaient pas significativement associées au taux de réponse :</p> <p>Age ; sexe ;diagnostic, caryotype ; dysplasies multiples ; pourcentage de blastes ;score IPSS ; taux d'Hb ; taux de ferritine ; type d'agents stimulants, facteur de croissance de la lignée granulocytaire.</p> <p>Dans le cadre d'une analyse multivariée, le taux d'EPO &lt; 100 ul/l, la mise sous traitement moins de 6 mois après le diagnostic, et un taux d'hémoglobine&gt;9 g/dl étaient significativement associés au taux de réponse au traitement ESA (respectivement p=0,02, p=0,01, p=0,04).</p>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>Durée de la réponse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La durée de réponse médiane était de 28,2 mois ;</li> <li>- La durée de réponse médiane pour un traitement précoce (mis en place moins de 6 mois après le diagnostic) était de 30 mois, alors que la durée de réponse médiane pour un traitement non précoce (mis en place plus de 6 mois après le diagnostic) était de 20 mois.</li> <li>- La durée de réponse médiane était plus courte chez les patients présentant une anémie réfractaire avec excès de blastes que chez les patients sans excès de blastes (20 mois <i>versus</i> 32 mois, <math>p=0,007</math>).</li> <li>- Dans la cadre d'une analyse multivariée, le taux d'EPO &lt; 100 ul/l, la mise sous traitement moins 6 mois après le</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>diagnostic, le diagnostic d'une anémie réfractaire avec dysplasies multiples étaient significativement associés à une réponse plus longue au traitement par ESA (respectivement <math>p=0,04</math>, <math>p=0,01</math>, <math>p=0,03</math>).</p> <p>Effet sur les transfusions de globules rouges : L'intervalle médian entre le diagnostic et une dépendance à la transfusion était de 80 mois pour les traitements précoces (&lt; 6 mois après diagnostic) et de 35 mois pour les traitements tardifs, cette différence étant statistiquement significative (<math>p=0,007</math>).</p> <p>Progression de la maladie et survie : – L'absence de progression vers une leucémie myéloïde aiguë à 5 ans était significativement</p>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>plus élevée chez les répondeurs (90%) au traitement que chez les non répondeurs (61%) (p=0.006).</p> <p>La survie globale médiane depuis le début du traitement par agent stimulant l'érythropoïèse était de 73,5 mois, alors que celle des non répondeurs au traitement était de 42,7 mois. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0.14).</p> <p>Conclusions des auteurs : l'utilisation précoce d'agents stimulant l'érythropoïèse évite les conséquences de l'anémie. Une utilisation précoce d'agents stimulant l'érythropoïèse pourrait retarder le besoin de transfusion de globules rouges en ralentissant l'évolution de la maladie (des études prospectives sont nécessaires pour vérifier ce point).</p>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Kelaidi <i>et al.</i> , 2013 (47)  Niveau de preuve=3	Etude rétrospective de cohorte	Evaluer le devenir à long-terme des patients atteints de SMD de bas risque avec anémie et ayant bénéficié de traitements par ESA.	Patients atteints de SMD de bas risque avec anémie traités par ESA dans des centres du Groupe Francophone de Myélodysplasies.	Comparaison de différents groupes :  Groupe 1 (n=120) : patients avec résistance primaire aux agents stimulants d'érythropoïèse (facteur de croissance de la lignée granulocytaire) ;  Groupe 2 (n=66) : patients en rechute après un traitement initial ;  Groupe 3 (n=67) : patients répondant aux traitements par agents stimulants d'érythropoïèse et n'ayant pas rechuté ;	Echec précoce ou tardif des traitements par agents stimulant l'érythropoïétine  Survenue d'une leucémie myéloïde aigüe à 5 ans	n=253 patients  Les patients du groupe 1 et du groupe 2 présentaient : <ul style="list-style-type: none"> <li>- une incidence cumulée à 5 ans d'une leucémie aigüe myéloïde, respectivement de : 18,9 % et de 11,6 % (p=0,2) ;</li> <li>- une survie médiane après échec respectivement de 40,1 mois et de 44,9 mois (p=0,35).</li> </ul> Les patients des groupes 4 et 5 présentaient : <ul style="list-style-type: none"> <li>- une incidence cumulée à 5 ans de leucémie aigüe myéloïde respectivement de 21,6 % et de 9 % (p=0,02) ;</li> <li>- une survie médiane après échec respectivement de 36,7 mois et de 54,3 mois (p=0,02).</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
				<p>Groupe 4 : groupe 1 + patients présentant une rechute précoce (moins de 6 mois après le début du traitement) ;</p> <p>Groupe 5 : patients ayant rechuté (6 mois ou plus après le début du traitement).</p>		<p>Dans le cadre d'un modèle multivarié, la survie globale était significativement associée aux facteurs prédictifs suivants :</p> <p>Age : HR=1,08, IC95% = [1,05-1,11]</p> <p>Anémie réfractaire avec excès de blastes : HR=2,08, IC95% = [1,32-3,26]</p> <p>Durée de la réponse (&lt;6mois) :HR =2,92, IC95%=[1,92-4,33]</p> <p>Trisomie 8 : HR=2,42, IC95%=[1,03-5,66]</p> <p>Les survies globales médianes pour un échec précoce, un échec tardif et l'absence de rechute étaient respectivement de 40 mois, 90,7 mois et 65,8 mois (p=0,001).</p> <p>Mortalité liée au SMD : L'incidence cumulée de la mortalité à 5 ans associée au SMD depuis le début du traitement était de 32,5% chez les patients</p>



Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>avec un échec précoce du traitement par ASE alors que chez les patients avec un échec tardif, l'incidence cumulée était de 15,5% (p=0,02).</p> <p>Conclusion des auteurs : Les patients atteints de SMD de bas risque présentant des échecs précoces aux traitements par ASE devraient bénéficier d'autres traitements.</p>
McQuilten <i>et al.</i> , 2013 (48)  niveau de preuve=3	Analyse de cohorte rétrospective	Déterminer l'incidence du syndrome myélodysplasique, les besoins transfusionnels associés, les complications liées à la dépendance des transfusions de CGR à partir d'une base de données concernant 5,3 millions d'individus.	Tous les patients hospitalisés avec SMD dans plus de 300 hôpitaux à travers l'Etat de Victoria en Australie	Comparaisons entre groupes de patients SMD dépendants de transfusion <i>versus</i> patients SMD non dépendants de transfusion	Critères majeurs : – Nécessité de transfusion ; – Complications liées à la transfusion.  Critères secondaires : survenue d'autres diagnostics : insuffisance cardiaque congestive, diabète, maladie hépatique, infection fongique ou bactérienne, leucémie, décès	Incidence : 3149 cas de SMD entre juillet 2001 et juin 2008.  L'âge médian était de 79 ans, 56,3 % des cas étaient des hommes, et 34,6 % étaient des patients dépendants de transfusion.  Des comorbidités étaient présentes des 55% des cas.  Le taux d'incidence standardisé était plus élevé que celui des

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>registres locaux du cancer : en 2007, taux=9,6 pour 100 000 <i>versus</i> 4,8 pour 100 000.</p> <p>Après le diagnostic de SMD, 58 % des patients ont reçu au moins une transfusion et 31% ont été classés « transfusion-dépendants ».</p> <p>Le nombre d'hospitalisations avec transfusion a augmenté sur la période d'étude, mais pas le nombre médian de transfusions par patient.</p> <p>Calculs de rapports de taux d'incidence (IRR) : Les SMD avec dépendance à la transfusion étaient associés à de nouveaux diagnostics d'insuffisance cardiaque congestive de façon plus importante que les SMD non dépendants à la transfusion (IRR : 1,92, IC95% = [1,41-2,60]), ce</p>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>qui n'était le cas pour le diabète (IRR : 1,29, IC95% = [0,54-3,04]) ou les maladies du foie (IRR : 1,91, IC95%=[0,63-5,78]).</p> <p>Les SMD avec dépendance à la transfusion étaient associés à de nouvelles infections bactériennes de façon plus importante que les SMD non dépendant à la transfusion (IRR 1,75, IC95% = [1,37-2,24]), de même pour les infections fongiques (IRR 3,13, IC95% = [1,70-5,75]).</p> <p>Les SMD avec dépendance à la transfusion étaient plus à même d'évoluer vers une leucémie myéloïde aigüe que les SMD sans dépendance (IRR 1,60, IC95% = [1,20-2,11]).</p> <p>Les survies à 3 ans et à 5 ans des SMD dépendants à la transfusion étaient moins bonnes que celles</p>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>des SMD non dépendants à la transfusion (à 3 ans respectivement 42% <i>versus</i> 55%, <math>p &lt; 0,001</math>; <math>p &lt; 0,001</math> ; à 5 ans respectivement 29% <i>versus</i> 45%, <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Comparativement aux patients SMD non dépendants à la transfusion, les patients SMD dépendants à la transfusion décédaient plus souvent des causes suivantes :</p> <p>Sepsis : RR=1,23, IC95%=[1,03-1,47] ;</p> <p>Saignement : RR=1,72, IC95%=[1,09-2,73] ;</p> <p>Leucémie myéloïde aigüe : RR=1,42, IC95%=[1,07-1,88] ;</p> <p>Limite de l'étude : utilisation de données administratives pour déterminer des taux d'incidence.</p>
Sanz <i>et al.</i> , 2013 (49)	Revue	Déterminer les caractéristiques de l'alloimmunisation	Tous les patients atteints de SMD ou de CMML vus à l'hôpital de Barcelone entre	Incidence d'alloimmunisation	Diagnosics de SMD ou LMMC définis selon la classification de l'OMS de 2001.	n=272 patients L'âge médian des patients à la première transfusion était de 74

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
niveau de preuve=3		des patients atteints de SMD ou de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) dépendants de la transfusion	1990 et 2009		Survenue d'alloimmunisation	<p>ans.</p> <p>Les diagnostics principaux étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anémie réfractaire (avec ou sans sidéroblastes en couronne) : 30 patients (11%) ;</li> <li>- cytopénie réfractaire avec dysplasie touchant plusieurs lignées (avec ou sans sidéroblastes en couronne) : 115 patients (42%) ;</li> <li>- anémie réfractaire avec excès de blastes : 71 patients (26%) ;</li> <li>- Leucémie myélomonocytaire chronique : 48 patients (18%) ;</li> <li>- Autres catégories de SMD : 87 patients (3%).</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>55 % des patients étaient des hommes.</p> <p>Le nombre médian d'unités de globules rouges transfusés était de 33 unités (valeur médiane- 13164 unités de globules rouges transfusés pour 6554 transfusions)</p> <p>42 patients (15%) ont développé 81 allo-anticorps et 7 auto-anticorps. Trois autres patients ont développé des auto-anticorps sans allo-anticorps</p> <p>Les allo-anticorps étaient les suivants : Kell (26 cas), E (19 cas), c (5 cas), jka (5 cas). Pour 26 des 42 patients allo-immunisés (62%), leurs anticorps étaient dirigés contre des antigènes des systèmes Rh et Kell.</p> <p>Utilisation d'une régression multivariée de Poisson :</p>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<p>Le taux d'incidence de l'allo-immunisation était de 1 pour 10,5 personne-année de suivi et était indépendant de l'âge, du sexe et du diagnostic de SMD, mais le taux d'incidence de l'allo-immunisation augmentait significativement avec le nombre de transfusions d'unités de globules rouges transfusés : 12,4% (IC95%=[9-17]) après 25 unités avec un plateau à 19,5 % (IC95%=[14-25]) après 130 unités.</p> <p>Conclusions des auteurs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'allo-immunisation apparaissait chez 15% des patients atteints de MDS ou de LMMC dépendants de la transfusion et concernait majoritairement le système RH- Kell ;</li> <li>- les auteurs préconisaient de transfuser les patients après</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						phénotypage étendu et cross match pour réduire le taux d'immunisation.

**Tableau 35. Tableau : Lettre à l'éditeur : syndromes myélodysplasiques**

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Méthode / mesures	Résultats et signification Commentaires
Molica <i>et al.</i> , 2014 (50)  niveau de preuve=4	Lettre à l'éditeur	Rapporter les bénéfices du traitement des SMD par deferasirox chez les patients dépendants de transfusions	Patients atteints de SMD et dépendants de transfusions	Action du deferasirox uniquement rapportée sur des observations de cas et dans une étude de cohorte	<p>Un cas de 2010 : pour un patient polytransfusé mais à risque faible de SMD ayant bénéficié de 6 mois de traitement par deferasirox, une augmentation de l'hémoglobine à plus de 10 g/dl avait été observée.</p> <p>Quatre cas plus récents (date non indiquée) : quatre patients traités par deferasirox ont eu une réduction de leur besoin transfusionnel (diminution de 5 unités/mois à 1 unité/mois), avec une augmentation moyenne significative de 2 g/dl (p=0.02), le taux d'Hb passant de 8,5 à 10,5 g/dl.</p> <p>Dans l'étude de cohorte Gatterman <i>et al.</i> de 2012 (essai EPIC), la réponse hématologique au traitement par deferasirox sur 247 patients présentant un SMD a été évaluée. Cette étude rapportait les réponses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- globules rouges : 21,5 % (53/247) ;</li> <li>- plaquettes : 13% (13/100) ;</li> <li>- granulocytes neutrophiles : 22% (11/50).</li> </ul>



Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Méthode / mesures	Résultats et signification Commentaires
					<p><u>Conclusions des auteurs</u> : Les mécanismes d'amélioration du deferasirox étaient non identifiés (hypothèse : diminution du stress oxydatif qui cause le dysfonctionnement du SMD). Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer le rôle du deferasirox.</p>
<p>Ritchie, 2012 (51)  niveau de preuve=4</p>	<p>Editorial rapportant les résultats de l'étude de Nicola <i>et al.</i> (44)</p>	<p>Etudier la faisabilité de transfusions au domicile pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de SMD et dépendants de transfusion.</p>	<p>Patients vivant dans la métropole de Rome, Italie Patients dépendant de la transfusion Patients ayant épuisé les options de traitement et ayant un statut et une situation sociale empêchant les déplacements à l'hôpital Inclusion dans le programme si existence de soignants qualifiés à la maison, accès veineux adéquat et environnement sécuritaire à domicile avec téléphone fonctionnel.</p>	<p>Qualité de vie Evénements indésirables</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 211 patients sur une période de 5 ans</li> <li>- Age médian : 85 ans</li> <li>- Comorbidités non hématologiques chez 87% des patients</li> <li>- Durée médiane des soins à domicile : 9,2 mois</li> </ul> <p>Nb médian d'unités de CGR par patient : 38 (1-162) pour un total de 7766 unités correspondant à 4980 transfusions à domicile.</p> <p>Le taux de complication était très faible : 12 événements indésirables sans hospitalisation causée par ces transfusions. Chaque transfusion nécessitait la présence d'un hématologue et d'une infirmière au domicile.</p> <p>Conclusion des auteurs : La transfusion à domicile était faisable pour les patients âgés malades.</p> <p>Limites de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficultés de mesurer les bénéfices comme la qualité de vie, le temps infirmier et l'augmentation de l'activité journalière du patient ;</li> <li>- Pas de données sur la différence de coût entre une hospitalisation et les soins à domicile monopolisant deux professionnels.</li> </ul>

L'objectif du guide ALD de la HAS de 2008 sur les syndromes myélodysplasiques (5) était d'explicitier, pour les professionnels de la santé, la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de syndromes myélodysplasiques. Le tableau ci-dessous présente les principaux éléments de ce guide concernant la prise en charge thérapeutique des syndromes myélodysplasiques et le suivi des patients atteints de SMD.

**Tableau 36. Syndromes Myélodysplasiques. Prise en charge et suivi : Guide HAS de 2008**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats du Guide
Haute Autorité de Santé, 2008 (5) France	Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques - Syndromes myélodysplasiques	<p><b><u>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</u></b></p> <p><b><u>1. Objectifs de la prise en charge</u></b></p> <p>Le traitement médical actuel a donc pour principaux objectifs de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ralentir la progression en leucémie aiguë et améliorer la survie des patients ;</li> <li>- Atténuer le plus longtemps possible les conséquences des cytopénies sur la vie personnelle, sociale et professionnelle du patient et des accompagnants proches ;</li> <li>- Limiter au maximum les effets indésirables du traitement ;</li> <li>- Améliorer la qualité de vie.</li> </ul> <p><b><u>2. Professionnels impliqués</u></b></p> <p>Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de SMD sont :</p> <p>À titre systématique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le médecin traitant (traitement et suivi) ;</li> <li>- l'hématologue (traitement et suivi).</li> </ul> <p>Si nécessaire : le recours à des médecins spécialistes autres que l'hématologue, dont le médecin responsable de la délivrance des PSL.</p> <p>Si nécessaire : le recours à des professionnels paramédicaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infirmier ;</li> <li>- psychologue.</li> </ul> <p>Si nécessaire : le recours à d'autres professionnels :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- auxiliaire de vie ;</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats du Guide
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- aide-ménagère ;</li> <li>- assistante sociale.</li> </ul> <p><b><u>3. Education thérapeutique et modification du mode de vie</u></b></p> <p>L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, à participer aux soins, à prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales.</p> <p><b><u>4. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques</u></b></p> <p>L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est à ce jour le seul traitement potentiellement curatif des SMD. Elle est généralement réservée aux SMD de haut risque ; elle est discutée en fonction de l'âge du patient et de l'existence d'un donneur, apparenté ou non.</p> <p>Il persiste cependant certaines incertitudes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quel conditionnement effectuer pour l'allogreffe ?</li> <li>- Faut-il faire précéder l'allogreffe d'un traitement et en particulier d'une chimiothérapie intensive ? Avec quelle rapidité faut-il réaliser l'allogreffe ?</li> </ul> <p><b><u>5. Traitements médicamenteux</u></b></p> <p>En 2007, aucun traitement médicamenteux ne dispose d'une AMM dans l'indication SMD. En dehors de l'allogreffe, il existe un consensus pour séparer les patients à « haut risque », qui comprennent les patients ayant un score IPSS élevé ou intermédiaire 2, et les patients à « faible risque », associant les patients à score faible ou intermédiaire 1 de l'IPSS. Le traitement symptomatique, principalement les transfusions globulaires et le traitement rapide des infections en cas de neutropénie par une antibiothérapie à large spectre, est fondamental dans la plupart des SMD.</p> <p><b>Traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou intermédiaire 2) en dehors de</b></p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats du Guide
		<p><b>I'allogreffe</b></p> <p>Le développement des agents hypométhylants, azacytidine et décitabine (ATU nominative pour ces deux molécules), est en train de modifier le traitement des SMD de haut risque (augmentation significative de survie).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les sujets âgés, ce traitement est en passe de devenir le traitement de référence ;</li> <li>- Chez les sujets jeunes, la place des hypométhylants par rapport à celle de la chimiothérapie intensive est en cours d'évaluation.</li> </ul> <p><b>Traitements des SMD de faible grade</b></p> <p>Ils visent avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie.</p> <p>Abstention thérapeutique quand les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques ;</p> <p>Lorsque l'anémie est symptomatique, tenter un traitement susceptible de prévenir les transfusions et de maintenir en permanence un taux d'hémoglobine (Hb) &gt; 10-11 g/dl, par rapport à un traitement transfusionnel simple, où par définition le taux d'Hb est, une grande partie du temps, en dessous de 10 g/dl, ce qui est généralement associé à un retentissement clinique (fatigue, baisse de la qualité de vie, etc.) ;</p> <p><b><u>Traitement médicamenteux de l'anémie :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EPO recombinante à fortes doses : traitement proposé seul ou associé au G-CSF chez les patients ayant moins de 9 ou 10 g/dl d'Hb et une mauvaise tolérance clinique à cette anémie, même s'ils ne sont pas transfusés, en l'absence de délétion du chromosome 5 (del 5q) au caryotype (le lénalidomide pouvant être utilisé hors AMM chez ces derniers patients). La réponse au traitement est observée dans les trois mois ; en cas d'inefficacité après ce délai, le traitement doit être arrêté. L'EPO et la darbépoétine alpha n'ont pas l'AMM pour les SMD en 2007 ;</li> <li>▪ Léналidomide (utilisation hors AMM) : en cas d'anémie dépendante des transfusions chez les patients porteurs d'un SMD avec del 5q et uni-</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats du Guide
		<p>quement un score IPSS de faible risque ou de risque intermédiaire 1, l'utilisation du lénalidomide n'ayant pas été validée dans les scores plus élevés. L'Agence européenne des médicaments a refusé en janvier 2008 l'AMM du lénalidomide dans cette indication, en raison d'un doute quant à une majoration du risque de leucémie aiguë chez les patients porteurs d'un SMD avec del 5q traités par lénalidomide. Cela justifie que ce traitement soit instauré et suivi par un spécialiste, avec une surveillance régulière de l'hémogramme. En cas de résistance au lénalidomide chez les patients avec del 5q, le traitement repose alors sur les transfusions érythrocytaires et l'EPO ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thalidomide : traitement proposé à faible dose (50 à 200 mg/jour) aux patients ayant une anémie (Hb &lt; 10 g/dl), un taux d'EPO supérieur à 500 U/l ou une résistance aux EPO recombinantes, avec une blastose médullaire &lt; 5 % (<b>utilisée en France sous forme d'ATU nominative</b>) ;</li> <li>▪ Sérum antilymphocytaire (<b>utilisation hors AMM</b>) : chez le patient âgé de moins de 60 ans, avec anémie résistante à l'EPO et présence d'au moins une autre cytopénie.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Traitement de la neutropénie</b> : l'utilisation de G-CSF n'est pas, d'une façon générale, recommandée ; le G-CSF pourrait être proposé pour des courtes durées, en cas d'épisodes infectieux graves chez des patients dont la neutropénie est très importante, sans excès de blastes.</li> <li>- <b>Traitement de la thrombopénie</b> : Androgénothérapie (<b>utilisation hors AMM</b>). Deux agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AMG 531 et eltrombopag) font actuellement l'objet de recherche clinique.</li> </ul> <p><b>Traitements symptomatiques :</b></p> <p><b>Transfusions de concentrés de globules rouges phénotypés</b> : Elles ne comportent pas de particularité par rapport aux autres hémopathies, sinon le fait qu'elles sont à envisager sur le long terme, et qu'il s'agit généralement de sujets âgés chez lesquels la tolérance à l'anémie est médiocre.</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats du Guide
		<p>Il est recommandé de transfuser dès que Hb &lt; 8, ou avec un taux plus élevé selon la tolérance clinique et les comorbidités (particulièrement fréquentes chez ces sujets généralement âgés).</p> <p><b>Transfusions plaquettaires</b> : Compte tenu de la nécessité d'envisager ce traitement à long terme, avec un risque d'inefficacité rapide par allo-immunisation, il faut en réduire les indications en dehors des traitements myélosuppresseurs, d'un geste opératoire ou des patients ayant un syndrome hémorragique.</p> <p><b>Traitement des infections</b> : Il est identique à celui des infections survenant plus généralement chez les patients neutropéniques. À la neutropénie s'ajoute cependant souvent dans les SMD un déficit fonctionnel des polynucléaires (PN) neutrophiles, qui accroît le risque infectieux.</p> <p>Il est recommandé aux patients atteints de SMD avec neutropénie de disposer d'avance d'antibiotiques à large spectre à débiter au moindre problème infectieux. Aucune association n'a été étudiée de façon prospective. Par analogie, on peut proposer d'utiliser la même association que chez les patients ayant une neutropénie liée à une chimiothérapie (amoxicilline-acide clavulanique 3 g par jour, plus ciprofloxacine 1 g par jour).</p> <p><b>Traitements chélateurs du fer</b> : Il est suggéré, chez les patients régulièrement transfusés, de suivre la ferritinémie tous les 3 mois environ et de débiter un traitement chélateur du fer pour une ferritinémie comprise entre 1 000 et 2 000 ng/ml, en fonction du rythme transfusionnel.</p> <p>Le traitement est indiqué pour les patients ayant un relativement bon pronostic, c'est-à-dire un IPSS faible ou intermédiaire 1, ou qui pourront bénéficier d'un traitement actif. Le traitement sera à poursuivre tant que la surcharge en fer persistera, sauf si le pronostic devient défavorable. Le traitement chélateur du fer pourra être effectué soit par voie parentérale par déféroxamine, soit par voie orale par déférasirox (AMM en seconde ligne lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté) ou déféprone (utilisation hors AMM).</p> <p><b>SUIVI D'UN PATIENT ATTEINT DE SMD</b></p> <p><b>1. Objectifs :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluation de l'efficacité du traitement ;</li> <li>- Évaluation de la tolérance du traitement (recherche d'effets indésirables) ;Adaptation du traitement ;</li> <li>- Évaluation de l'observance ;</li> <li>- Évaluation de l'évolution de la maladie ;</li> <li>- Évaluation de l'amélioration des connaissances du patient concernant sa maladie ;Poursuite de l'éducation et de l'accompagnement du patient et de son entourage ;Recherche du développement d'une éventuelle comorbidité.</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats du Guide
		<p><b>2. Rythmes et contenu des consultations</b>                      Le suivi du patient atteint de SMD doit être réalisé par l'hématologue et par le médecin traitant, dans une étroite collaboration.                      Chez les patients stables sans traitement (indépendance transfusionnelle, PN &gt; 10<sup>9</sup>/l, plaquettes &gt; 50 x 10<sup>9</sup>/l), la surveillance alternée entre l'hématologue et le médecin traitant peut être envisagée tous les 2 ou 3 mois. Les patients sous traitement sont suivis plus fréquemment. Cette fréquence doit être adaptée à l'état clinique.</p> <p><b>3. Surveillance biologique des traitements</b></p> <p><b>Suivi post-transfusionnel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contrôle de l'hémogramme pour définir le rythme transfusionnel et apprécier le risque infectieux ;</li> <li>- Surveillance d'une iatrogénie :                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- recherche d'une allo-immunisation : recherche d'agglutinines irrégulières un mois après la transfusion ;</li> <li>- recherche d'une surcharge en fer (ferritinémie).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Autre examens biologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémogramme avec le taux des réticulocytes ;</li> <li>- Analyse cytologique du frottis sanguin ;</li> <li>- Myélogramme avec décompte du pourcentage de blastes, évaluation de la dysmyélopoïèse et coloration de Perls pour déterminer le pourcentage de sidéroblastes en couronne, non systématique dans les SMD à faible risque sauf évolution - examen régulier tous les 6 mois dans les SMD à haut risque ;</li> <li>- Caryotype médullaire en cas d'évolutivité ou pour juger de l'efficacité thérapeutique.</li> </ul>

L'objectif du guide ALD de la HAS de 2009 (Aplasies médullaires) était d'explicitier, pour les professionnels de la santé, la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'aplasie médullaire (52). Le tableau ci-dessous présente les principaux éléments de ce guide concernant la prise en charge thérapeutique des aplasies médullaires et le suivi des patients atteints d'aplasies médullaires.

**Tableau 37. Aplasies médullaires. Guide HAS.**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Haute Autorité de Santé, 2009 (52)	Aplasia médullaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide affection de longue durée	<p><b>L'évaluation initiale comporte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un hémogramme : l'AM comporte par définition une atteinte des trois lignées sanguines. Une atteinte dissociée est cependant possible au début. L'hémogramme montre une pancytopenie définie par l'association : <ul style="list-style-type: none"> <li>o d'une anémie arégénérative, normochrome, macrocytaire ou normocytaire associée à un taux bas de réticulocytes témoignant de la nature centrale de l'anémie ;</li> <li>o d'une neutropénie : polynucléaires neutrophiles <math>&lt; 1,5 \times 10^9/L</math> (<math>&lt; 1\,500/mm^3</math>) ;</li> <li>o d'une thrombopénie : plaquettes <math>&lt; 150 \times 10^9/L</math> (<math>&lt; 150\,000/mm^3</math>).</li> </ul> </li> <li>- le frottis sanguin montre l'absence de cellules anormales ;</li> <li>- la détermination du groupe sanguin avec phénotype érythrocytaire complet en vue d'une éventuelle transfusion ;</li> <li>- la recherche d'agglutinines irrégulières ;</li> <li>- un myélogramme : le plus souvent, le frottis de moelle est pauvre ou désertique. La plupart des cellules observées sont des lymphocytes ou des plasmocytes. Il n'y a ni blastes, ni anomalies morphologiques des cellules médullaires, ni cellules extrahématopoïétiques. Une moelle pauvre au myélogramme ne permet pas de poser avec certitude le diagnostic ;</li> <li>- un caryotype médullaire, toujours nécessaire (diagnostic différentiel : syndrome myélodysplasique) ;</li> <li>- un caryotype lymphocytaire (sang) avec test de cassures chromosomiques à la recherche d'une maladie de Fanconi, associé à une mesure du taux d'alpha foetoprotéine et d'hémoglobine foetale. Indispensable avant toute AM de l'enfant, parfois nécessaire chez l'adulte jeune, ce d'autant que l'on note un syndrome dysmorphique, des taches cutanées « café au lait », ou si l'anamnèse des antécédents familiaux est évocatrice ;</li> <li>- une biopsie ostéomédullaire, l'examen diagnostique de certitude de l'AM : a moelle est hypoplasique, sans infiltration tumorale et sans myélofibrose ;</li> <li>- un bilan infectieux orienté selon le contexte ;</li> </ul>



Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– un phénotypage par cytométrie en flux à la recherche d'un clone HPN ;</li> <li>– un bilan immunologique : étude des sous-populations lymphocytaires et dosage des immunoglobulines ; étude des sérologies virales :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ recherche d'infection virale : sérologies virales Parvovirus B19 et EBV ;</li> <li>○ sécurité transfusionnelle : sérologies virales Hépatites A, B et C, VIH, et CMV.</li> </ul> </li> <li>– une mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activé (TCA) et de la concentration en fibrinogène ;</li> <li>– une exploration des anomalies du bilan hépatique : dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT), et de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la bilirubine libre et conjuguée, des phosphatases alcalines ;</li> <li>– chaque fois qu'une greffe est envisageable : une réalisation en urgence d'un groupage HLA du patient et de la fratrie ;</li> <li>– le suivi du traitement par ciclosporine :             <p>Hémogramme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ exploration des anomalies du bilan hépatique (ASAT, ALAT, <math>\gamma</math>GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale) ;</li> <li>○ exploration des anomalies du bilan rénal : ionogramme sanguin, urée, créatininémie et calcul de la clairance de la créatinine ;</li> <li>○ exploration d'une anomalie du bilan lipidique (CT, HDL-C, TG, calcul de la concentration plasmatique de LDL-C).</li> </ul> </li> <li>– les examens complémentaires nécessaires au diagnostic des AM constitutionnelles (maladie de Fanconi et maladies plus rares) sont très variables selon la cause et peuvent comporter des examens biologiques et génétiques très spécialisés, ainsi que des explorations radiologiques.</li> </ul> <p><b>Traitement symptomatique</b> Les hémorragies liées à la thrombopénie, souvent profondes, constituent une autre cause importante de décès. L'anémie est constante. La correction de la thrombopénie et de l'anémie</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<p>fait partie des mesures symptomatiques indispensables dans la prise en charge de ces patients chez qui un phénotype érythrocytaire complet doit être réalisé dès le diagnostic. Cependant, si la nécessité des transfusions est évidente en cas d'anémie mal tolérée ou de syndrome hémorragique, la politique transfusionnelle de ces patients peut imposer des choix complexes. En effet, il faut à tout prix éviter une allo-immunisation transfusionnelle qui peut obérer les résultats ultérieurs d'une greffe de CSH ou conduire à des situations inextricables chez certains patients traités par immunosuppression (allo-immunisations multiples).</p> <p>En conclusion, en dehors d'un contexte d'urgence, toute indication de transfusion chez un patient ayant une AM doit tenir compte de l'avenir transfusionnel du patient (les règles de transfusions en cas d'hémoglobine inférieure à 8 g/l et de plaquettes inférieures à 20 g/l sont moins strictement applicables).</p> <p><b>Traitement transfusionnel de l'anémie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- transfusion si taux d'Hb &lt; 8 g/dl ou plus en fonction de la tolérance clinique et du terrain.             <ul style="list-style-type: none"> <li>o transfusion de concentrés de globules rouges phénotypés compatibles dans les systèmes Rh (antigènes RH1 à 5) et Kell (antigène K1) déleucocytés de sérologie CMV négative si le receveur a une sérologie CMV négative ou non déterminée.</li> <li>o systématiquement irradiés en cas de traitement immunosuppresseur (risque de GVH transfusionnelle gravissime).</li> </ul> </li> <li>- Prévention de la surcharge en fer par chélateurs du fer à discuter si la ferritinémie &gt; 1 000 µg/l ou si le patient a reçu plus de 20 transfusions érythrocytaires (programme transfusionnel long).</li> </ul> <p><b>Traitement des aplasies constitutionnelles</b></p> <p>Traitement et suivi de l'anémie de Fanconi : le traitement symptomatique des différentes atteintes justifie une prise en charge pluridisciplinaire faisant intervenir de nombreux pédiatres spécialisés : hématologiste, endocrinologue, chirurgien (orthopédiste, urologue...) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les transfusions doivent être parcimonieuses. Une anémie modérée est habituellement bien tolérée. Concernant la thrombopénie, le seuil transfusionnel dépend plus du contexte que de la numération plaquettaire : il peut parfois être abaissé à 10 000 chez l'enfant n'ayant pas d'hémorragie, dont la famille est éduquée, et qui peut être transfusé rapidement en cas d'hémorragie. Des transfusions plaquettaires trop nombreuses</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		<p>exposent à un risque d'immunisation, qui est important chez ces enfants non immuno-déprimés et qui conduit à l'installation d'un état réfractaire avec absence de rendement lors des transfusions plaquettaires. La vaccination contre le virus de l'hépatite B est systématique ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétique en administration continue n'a pas été démontré. Le G-CSF peut être prescrit lors du traitement d'un état infectieux sévère pour augmenter transitoirement le chiffre des polynucléaires ;</li> <li>- Le traitement par androgènes est régulièrement efficace et permet d'éviter le recours aux transfusions, ou l'arrêt de celles-ci si l'enfant est déjà transfusé. Il est indiqué en attente de l'identification d'un donneur de moelle, en l'absence de donneur familial disponible. La dose initiale est de l'ordre de 0,5 mg/kg/j (noréthandrolone) ; secondairement, on cherchera à diminuer les doses. Le délai de réponse est de 2 à 3 mois. L'hémoglobine remonte en premier, puis les neutrophiles, puis les plaquettes. La réponse est le plus souvent incomplète mais permet une bonne qualité de vie sans recours aux transfusions. La toxicité associée est néanmoins importante : virilisation, avance de l'âge osseux, adénomes hépatiques.</li> </ul> <p><b>Suivi post-transfusionnel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contrôle de l'hémogramme pour définir le rythme transfusionnel et apprécier le risque infectieux ;</li> <li>- Surveillance d'une iatrogénie :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o recherche d'une allo-immunisation : RAI au 10e jour, RAI 1 mois plus tard ;</li> <li>o recherche d'une maladie infectieuse transmissible : sérologies virales au quatrième mois (anticorps anti-VHC, anti-VIH1+2, anti-HBc, antigène HBs...) et dosage des ALAT ;</li> <li>o recherche d'une surcharge en fer (ferritinémie).</li> </ul> </li> </ul>

Le Groupe rancophone sur les Myélodysplasies a proposé un consensus sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) dont la mise à jour a été effectuée en juillet 2008. Le tableau ci-dessous présente le traitement de l'anémie et l'utilisation des transfusions érythrocytaires dans le cadre des SMD.

**Tableau 38. Traitements des SMD de faible grade - Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats du Guide
<p>Groupe Franco-phonie des Myélodysplasies, 2008 (53)</p> <p>France</p>	<p>Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) : Diagnostic, Classifications, Traitement Mise à jour : Juillet 2008</p>	<p>Dans la partie « Approches Thérapeutiques » du document, les traitements des SMD de faible grade sont présentés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les traitements visent avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie. On propose donc généralement l'abstention thérapeutique quand les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques ;</li> <li>- Lorsque l'anémie est symptomatique, on préfère de plus en plus fréquemment instaurer un traitement susceptible de prévenir les transfusions, et de maintenir en permanence un taux d'Hb &gt; 10-11 g, par rapport à un traitement transfusionnel simple où, par définition, le taux d'Hb est une grande partie du temps en dessous de 10 g d'Hb, ce qui est généralement associé à une symptomatologie clinique avec altération de la qualité de vie (fatigue, etc...)</li> </ul> <p>Les traitements de l'anémie, de la neutropénie et de la thrombopénie sont détaillés dans ce document. Le traitement de l'anémie est détaillé ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agents stimulant l'érythropoïèse (ESAs : EPO recombinante ou darbepoïétine) :</li> </ul> <p>Si un traitement autre que purement transfusionnel de l'anémie est envisagé (et il l'est maintenant par la majorité des spécialistes), on recommande de mettre en route un traitement par ESA chez les patients ayant moins de 9 à 10 g d'Hb et une mauvaise tolérance clinique à cette anémie, même s'ils ne sont pas transfusés, de préférence si le taux d'EPO sérique est &lt; 500 U/l (le taux de réponse est plus faible au delà de ce taux).</p> <p>Les doses efficaces sont généralement, pour l'EPO alpha ou bêta, de 30000 à 60000 U/semaine en une à trois fois, et pour la darbepoïétine alpha de 150 à 300 µg/semaine en une fois</p> <p>L'addition de G-CSF (en 2 à 3 injections/semaine, avec une dose permettant de maintenir les GB entre 5000 et 10000/mm<sup>3</sup>) peut améliorer l'effet des EPO et de la darbepoïétine, Certains cliniciens préfèrent (« désescalade ») commencer le traitement par EPO à forte dose (60000U/semaine ou 300 µg) + G-CSF, quitte, en cas de réponse, à essayer de diminuer l'EPO et/ou arrêter le G-CSF. D'autres préfèrent (« escalade ») commencer par l'EPO seule, à faible dose (30000 U/semaine), quitte à augmenter puis ajouter du G-CSF en cas de non réponse.</p> <p>Les réponses sont à évaluer au bout de 12 semaines pour chaque posologie ou association. En cas de réponse, le traitement doit être ajusté de façon à maintenir le taux d'Hb entre 11 g</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats du Guide
		<p>et 12 g selon les recommandations de l'AFSSAPS. Rappelons enfin que les EPO et la darbepoïétine alfa n'ont actuellement pas l'AMM pour les SMD en France (donc, utilisation hors AMM).</p> <p>– Lénalidomide : L'anémie des patients porteurs d'un SMD avec del 5q et un score IPSS faible ou intermédiaire 1, répond, dans 75% des cas environ, au lénalidomide (CC 5013, Revlimid), un dérivé de la thalidomide. Actuellement (octobre 2008), ce produit ne peut être utilisé qu'en utilisation hors AMM, à une dose nettement inférieure à celle utilisée dans le myélome (5 mg/j en continu à 10mg/j, 3 semaines/4). Le lénalidomide est susceptible d'induire, chez ces patients, pendant les 8 à 12 premières semaines du traitement une neutropénie et /ou une thrombopénie importante, justifiant une surveillance étroite de la numération et l'administration de G-CSF en cas de neutropénie, d'antibiotiques à large spectre en cas de fièvre, et un arrêt transitoire en cas de thrombopénie &lt;25000/mm<sup>3</sup>. De plus, l'EMEA a émis des doutes sur le fait que le lénalidomide, dans quelques cas, ait pu accélérer la progression des SMD de faible risque avec del 5q vers une LAM. Pour ces deux raisons il paraît recommandé (et particulièrement chez les sujets très âgés ou fragiles) d'effectuer une tentative d'ESA avant d'envisager le lénalidomide, même si on sait que les ESA sont moins efficaces dans les formes avec délétion 5q. Par contre, ce produit n'a pas les effets secondaires de la thalidomide (somnolence, constipation, neuropathie périphérique). Le taux de réponse sur l'anémie, dans les SMD avec del 5q mais IPSS intermédiaire 2 et dans les SMD sans del 5q avec IPSS faible ou intermédiaire 1 semble être de l'ordre de 30%. Dans ces deux dernières indications, le produit n'est pas (octobre 2008) disponible en France en dehors d'essais cliniques</p> <p>Les autres traitements sont considérés comme de seconde ligne :</p> <p>- Thalidomide : Il est efficace sur l'anémie dans 30% des cas résistants aux ESA environ, essentiellement en l'absence de blastose médullaire excessive. Il est peu efficace sur la neutropénie et la thrombopénie. Au delà de 100 mg/jour (voire moins), il est souvent mal toléré dans cette population généralement très âgée (somnolence, constipation, neuropathie périphérique qui rend difficile l'utilisation pendant plus de quelques mois). La thalidomide peut actuellement être utilisée en France hors AMM, dans les SMD de faible grade.</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats du Guide
		<p>- Agents hypométhylants : Ils se sont avérés capables d'induire une indépendance transfusionnelle dans environ 30 à 40% des SMD de faible risque avec anémie, résistants aux ESA. Par ailleurs, le taux de réponse sur la thrombopénie semble identique à celui observé sur la lignée rouge. L'ATU actuelle pour les agents hypométhylants ne s'applique cependant pas (octobre 2008) aux SMD de faible grade mais des essais cliniques sont en cours d'activation.</p> <p>- Traitement immunosuppresseur : Il est basé sur la constatation, dans certains SMD, de proliférations oligoclonales T ayant une activité inhibitrice sur les CFU-GM, réversible après traitement par sérum anti-lymphocytaire (SAL) Il fait maintenant appel au Sérum anti-lymphocytaire de lapin (ATG). Les taux de réponse rapportés sont de 30 à 40 %, le plus souvent multilignées, chez les patients résistant aux ESA. Le SAL semble particulièrement bénéficier aux sujets de moins de 60 ans, transfusés depuis moins de 2 ans en CGR, sans excès de blastes et avec caryotype normal porteurs du HLA DR15, et peut-être aux patients avec hypocellularité médullaire, ayant un petit clone HPN asymptomatique ou une trisomie 8 isolée. Un travail récent du NIH suggère, comme dans les aplasies médullaires, l'intérêt de l'associer à la ciclosporine.</p> <p>- Lenalidomide (en dehors des cas avec del 5q) : Il donne environ 30% d'indépendance transfusionnelle érythrocytaire en cas de résistance aux ESA. Il peut induire une neutropénie et une thrombopénie, toutefois nettement moins prononcées qu'en cas de del 5q.</p> <p>Le document présente les traitements symptomatiques des SMD :leur rôle dans les SMD reste fondamental.</p> <p>Les transfusions érythrocytaires sont présentées :</p> <p>Elles ne comportent pas de particularité par rapport aux autres hémopathies, sinon le fait qu'elles sont à envisager sur le long terme, et qu'il s'agit généralement de sujets âgés chez qui la tolérance à l'anémie est médiocre. On peut donc se baser sur les recommandations de L'AFSSAPS et du Collège hospitalo universitaire professionnel (CHUP) des hématologistes français concernant les transfusions chroniques de concentrés érythrocytaires en général:</p> <p>- Le seuil critique d'Hb se situe à 8 g./dl. Il ne semble pas nécessaire de fixer un seuil plus</p>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats du Guide
		<p>élevé en l'absence de facteurs supplémentaires de risque cardiovasculaire. Par contre un seuil plus bas de transfusion de CGR ne paraît pas souhaitable.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Il peut être nécessaire de maintenir un seuil supérieur à 8 g./dl-1 dans toutes les circonstances qui augmentent de façon substantielle la consommation d'O<sub>2</sub>, telles que les infections sévères, les broncho-spasmes, les complications pulmonaires, les complications cardiaques réduisant la réserve cardiaque (ischémie myocardique, fibrillation auriculaire),etc. Chez les patients âgés de plus de 55 ans, il peut être licite de maintenir un seuil plus élevé, de 9 à 10 g./dl-1.</li> <li>- Le volume transfusé, calculé en fonction du volume sanguin total du patient et de l'[Hb] souhaitée est en général, chez l'adulte, de 2 ou 3 CGR, renouvelés dans certains cas le lendemain afin d'atteindre le seuil souhaité, ou au contraire d'un seul CGR par jour 2 à 3 jours de suite en cas de surcharge volémique difficile à contrôler.</li> </ul> <p>D'une façon générale, il est donc souhaitable, lors de chaque série, de transfuser un nombre suffisant de concentrés érythrocytaires, le cas échéant sur plusieurs jours, de façon à remonter le taux d'Hb au-dessus de 11 g environ, pour éviter que le patient ait en permanence un syndrome anémique.</p> <p>La transfusion de seulement 2 concentrés érythrocytaires par série sur une seule journée, décidée lorsque le taux d'Hb devient inférieur à 8g/dl (et souvent mise en œuvre plus près de 7g) et qui maintient le plus souvent les patients au-dessous de 10g d'Hb, n'est pas un traitement transfusionnel optimal.</p>

**Recommandations :**

<b>C</b>	La prévention de la surcharge martiale par les chélateurs est recommandée chez les patients atteints de myélodysplasie, transfusés au long cours après prise en compte des comorbidités associées et du pronostic global.
<b>AE</b>	La prévention de la surcharge martiale par les chélateurs est recommandée pour les patients transfusés au long cours atteints d'hémopathies myéloïdes autres que les myélodysplasies, après prise en compte des comorbidités associées et du pronostic global, ainsi que pour les patients atteints d'aplasie médullaire.
<b>AE</b>	Il est recommandé de discuter la chélation en fer au-delà de la transfusion de 20 CGR ou d'une ferritinémie supérieure à 1 000 ng/ml.

<b>AE</b>	<p>Un seuil de 8 g/dl est recommandé chez les sujets adultes atteints de myélodysplasie, d'hémopathies myéloïdes autres que les myélodysplasies, ainsi que pour les patients atteints d'aplasie médullaire.</p> <p>Ce seuil peut être augmenté, en cas de pathologie cardiovasculaire associée ou de mauvaise tolérance clinique, sans dépasser 10g/dl.</p>
-----------	---

<b>AE</b>	Il est recommandé de développer la recherche sur le traitement, par les agents stimulants de l'érythropoïèse, de l'anémie des sujets adultes atteints d'hémopathies myéloïdes, ainsi que pour les patients atteints d'aplasies médullaires.
-----------	---



## 5 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des anémies carentielles ?

Les anémies carentielles représentent la première cause des anémies. Elles sont d'installation progressive, ce qui explique la bonne tolérance clinique. Elles ne nécessitent que très rarement une transfusion, qui sera indiquée en cas de mauvaise tolérance.

### 5.1 Anémies par carence martiale

Le fer alimentaire existe sous deux formes, le fer hémique lié à la myoglobine et le fer non hémique (fer contenu dans les végétaux). Le fer hémique est directement absorbé au niveau du duodénum par un récepteur spécifique, tandis que le fer non hémique est réduit dans l'estomac, en présence des ions H<sup>+</sup> et de la vitamine C, en fer ferreux puis est absorbé au niveau du pôle apical des entérocytes par le récepteur DMT1.

Une anémie par carence martiale est secondaire à une diminution du stock en fer de l'organisme : on parle alors de carence martiale absolue. Cette carence peut être liée à une diminution des apports alimentaires (rare dans les pays occidentaux) à une malabsorption [atrophie villositaire du grêle proximal et achlorhydrie gastrique (défaut de réduction du fer ferrique en fer ferreux)] ou enfin à un saignement chronique occulte, le plus souvent d'origine digestive. Dans sa forme classique, l'anémie est microcytaire et arégénérative. Le diagnostic est confirmé par le seul dosage de la ferritinémie qui sera abaissé (54).

Au cours des maladies inflammatoires chroniques, on observe une anémie dite inflammatoire, conséquence d'une carence martiale fonctionnelle en raison de l'impossibilité de mobiliser les réserves en fer de l'organisme. En effet, le fer est stocké notamment dans les macrophages du système réticulo-endothélial. En situation inflammatoire, l'IL6 -cytokine pro-inflammatoire- stimule la synthèse d'hepcidine par le foie. L'hepcidine bloque au niveau du pôle basal, des entérocytes mais aussi des macrophages, la ferroportine et empêche le passage du fer dans les vaisseaux et donc son transport par la transferrine vers les cellules utilisatrices. Dans cette situation, le stock en fer est normal ou augmenté, si bien que la ferritine sera normale ou augmentée. En revanche, le coefficient de saturation de la transferrine est habituellement <20%.

Dans la situation où une anémie ferriprive est associée à une anémie inflammatoire (maladie inflammatoires de l'intestin, par exemple), la ferritine peut être normale. Un coefficient de saturation de la transferrine (CS) < 20% est un élément en faveur d'une carence en fer (55). Dans certaines situations, on pourra s'aider du dosage du récepteur soluble de la transferrine qui est augmenté en cas de carence martiale et n'est pas influencé par l'association à un syndrome inflammatoire (54).

### 5.2 Anémie par carence en folates

Les folates naturels sont des polyglutamates, présents dans le foie, le rein, la levure mais aussi les haricots, les noix, les légumes verts. Ils sont absorbés par les entérocytes du duodénum et du jéjunum, puis stockés essentiellement dans le foie. Les stocks hépatiques sont de 10 à 15 mg et peuvent être épuisés en 3 ou 4 mois par une alimentation dépourvue de folates (56).

Les causes principales de carence en folates sont : la carence d'apport, l'alcoolisme, l'hyperconsommation, certains médicaments (triméthoprime, méthotrexate) une atrophie villositaire du grêle proximal. La carence d'apport est la cause la plus fréquente ; elle peut survenir en

l'absence d'un alcoolisme et se rencontre dans notre pays avant tout chez les personnes âgées. La consommation régulière d'alcool fait baisser les folates sériques en quelques jours, l'alcool inhibant l'absorption des folates.

Il s'agit d'anémies macrocytaires (VGM supérieur à 100  $\mu\text{m}^3$ ) arégénératives avec déformations globulaires rouges et hypersegmentation des polynucléaires neutrophiles. Une leuconéutropénie et une thrombopénie peuvent parfois être associées.

### 5.3 Anémie par carence en vitamine B12

La vitamine B12 existe chez les mammifères sous forme d'hydroxocobalamine, de méthylcobalamine et d'adénosylcobalamine (56). Les cobalamines sont apportées exclusivement par les protéines animales. Les stocks sont de 3 à 5 mg, dont environ la moitié est située dans le foie, les réserves sont d'environ 3 ans. Une carence en vitamine B12 signifie donc qu'il existe une carence d'apport ou une maladie du tube digestif évoluant depuis des années (56).

Les cobalamines alimentaires, initialement liées à des protéines, sont dissociées par hydrolyse peptique acide (estomac), puis se lient à des haptocorrines, glycoprotéines porteuses présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques. Sous l'action des protéases pancréatiques, les cobalamines liées aux haptocorrines sont libérées et liées au facteur intrinsèque (FI), glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales du corps et du fundus gastrique après stimulation par la gastrine. L'absorption de la vitamine B12 se situe au niveau de l'iléon terminal selon un mécanisme actif nécessitant la présence de FI. Le complexe B12-FI se fixe sur un récepteur spécifique de la bordure en brosse de l'entérocyte (cubuline) et est internalisé (endocytose) (56).

Les causes de malabsorption sont gastriques [défaut de sécrétion de FI (gastrectomie et maladie de Biermer) ou de sécrétion chlorhydropeptique], intestinales (maladie ou résection iléale, colonisation bactérienne de l'intestin grêle), beaucoup plus rarement pancréatiques. La carence en FI donne la carence en vitamine B12 la plus profonde car à la malabsorption de la vitamine B12 alimentaire s'ajoute un défaut de réabsorption de la vitamine B12 endogène des sécrétions digestives et notamment biliaires. Plus récemment, le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses a été identifié (57-59). Il correspond à une incapacité à libérer la vitamine B12 des protéines alimentaires et/ou des protéines de transport. Il s'agit de la principale cause de déficit en vitamine B12 de l'adulte et notamment de la personne âgée (59).

### 5.4 Traitement des anémies carencielles

Une transfusion est rarement indiquée dans cette situation. Son indication répond aux mêmes critères qu'au cours des anémies chroniques et se base essentiellement sur la tolérance de l'anémie.

#### 5.4.1 Carence en fer

En dehors des situations nécessitant une transfusion, une supplémentation par du fer par voie orale est la règle. L'absorption du fer est améliorée par la vitamine C et la tolérance par la prise du traitement au cours des repas. Un traitement par du fer par voie intraveineuse est préconisé en cas de situations inflammatoires associées, comme cela est observé au cours des maladies inflammatoires de l'intestin (55, 60). En effet, le fer par voie orale ne peut être absorbé par les entérocytes, l'hepcidine bloquant la ferroportine et donc le passage du fer dans les capillaires (60). Le fer par voie intraveineuse peut également être administré en cas d'intolérance du fer par voie

orale ou d'inefficacité. La présente recommandation n'aborde pas les types de fer en intraveineuse.

#### **5.4.2 Correction de la carence en folates**

En dehors des situations d'urgence, la correction de la carence en folates repose sur l'apport de folates par voie orale associée à une surveillance régulière de l'hémogramme en recherchant initialement la « crise réticulocytaire ».

#### **5.4.3 Correction de la carence en vitamine B12**

Auparavant, la correction de la carence en vitamine B12 reposait sur l'administration de vitamine B12 par voie parentérale (intramusculaire ou sous-cutanée profonde), voie toujours recommandée quand il s'agit d'éviter une transfusion ou lorsqu'il existe des signes neurologiques (57, 58). Au cours de la maladie de Biermer, la dose de vitamine B12 préconisée est de 1000 µg par jour pendant 1 semaine, puis de 1000 µg par semaine pendant 1 mois, puis de 1000 µg par mois à vie. Des études récentes ont montré qu'après une éventuelle correction initiale de la carence par voie parentérale, la vitamine B12 peut être administrée par voie orale à une dose que l'on adaptera au dosage sanguin en vitamine B12, à la fois au cours de la maladie de Biermer et du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses et des résections iléales. En effet, environ 1% de vitamine B12 libre est absorbée passivement. La voie orale permet d'éviter l'inconvénient des injections et leur surcoût induit et est particulièrement utile chez les patients sous anticoagulants chez lesquels la voie intramusculaire est contre-indiquée (57, 58).

## **Recommandations :**

### **Carence en fer**

<b>A</b>	Une supplémentation par du fer par voie orale est recommandée en dehors des situations d'urgence.
----------	---

<b>AE</b>	<p>En cas de mauvaise tolérance digestive, il est recommandé de prescrire le fer oral au cours des repas.</p> <p>L'administration de fer par voie intraveineuse pratiquée en milieu hospitalier est recommandée en cas d'intolérance du fer par voie orale ou d'inefficacité, prouvée ou probable, comme c'est le cas notamment dans les maladies inflammatoires du tube digestif.</p>
-----------	--

### **Carence en folates**

<b>A</b>	<p>La correction de la carence en folates repose sur l'apport de folates par voie orale associée à un contrôle par hémogramme de son efficacité.</p> <p>L'administration de folates par voie parentérale est recommandée en cas d'impossibilité ou d'inefficacité de l'administration par voie orale.</p>
----------	---

### **Carence en vitamine B12**

<b>A</b>	<p>La correction de la carence en vitamine B12 repose sur l'administration de cette vitamine.</p> <p>Il est recommandé de l'administrer par voie orale sous couvert d'un dosage sanguin.</p> <p>L'administration par voie parentérale (intramusculaire ou sous-cutanée profonde) est recommandée, à la phase initiale, en particulier quand il s'agit d'éviter une transfusion ou lorsqu'il existe des signes neurologiques.</p>
----------	--

## 6 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges au cours des anémies hémolytiques auto-immunes ?

L'indication de la transfusion au cours des anémies hémolytiques auto-immunes doit être pesée en fonction de la possibilité que l'autoanticorps soit responsable d'une durée de vie raccourcie, voire très raccourcie, des globules rouges transfusés et de la difficulté à en assurer la compatibilité. L'indication doit être réfléchiée en tenant compte de la sévérité de l'anémie, de son retentissement et de la rapidité de son installation. A aucun moment la transfusion ne devra être écartée lorsqu'elle est cliniquement justifiée, même si les produits sont incompatibles au laboratoire, le risque de la non transfusion étant souvent plus important que celui de la transfusion.

Les problèmes immuno-hématologiques posés au laboratoire par ces transfusions sont les suivants :

- Difficultés à trouver des concentrés érythrocytaires sérologiquement compatibles vis-à-vis de l'autoanticorps : les cibles antigéniques répertoriées de ces anticorps sont exprimées, seules ou associées, par les protéines du système Rhésus (25 à 70% des cas), de la glycophorine A (30% des cas) et de la bande 3 (55 à 100% des cas). Plus occasionnellement, il peut s'agir de l'antigène Lw, des antigènes des systèmes ABO ou Hh ou de ceux des systèmes K, Jk, U, voire Duffy. L'autoanticorps reconnaît rarement de manière isolée un antigène de spécificité caractérisée. Le plus souvent, l'antigène reconnu est un antigène « public », parfois cependant associé à une spécificité allogénique. Le rôle des autoanticorps est discuté et probablement variable, puisque la durée de vie des globules rouges incompatibles vis-à-vis de ceux-ci varie de 2 à 14 jours. Dans certains cas, paradoxalement, la durée de vie peut être normale ;
- Difficultés à éliminer la présence d'un alloanticorps d'intérêt transfusionnel : celles-ci sont rapportées comme fréquentes (12 - 40 % des cas) ; la dilution du sérum et surtout les épreuves d'autoabsorption, lorsque les globules rouges autologues ne sont pas saturés par l'autoanticorps, ou d'alloabsorption, peuvent permettre d'éliminer ou de confirmer cette présence, mais leur mise en œuvre est longue, retarde la délivrance des concentrés érythrocytaires et est réservée à des laboratoires spécialisés ;
- Difficultés à réaliser le phénotype étendu par des techniques sérologiques utilisant des IgG du fait de la saturation des globules rouges autologues avec cette classe d'anticorps ou de leur auto agglutination : le phénotype ABO Rh est habituellement possible à réaliser, éventuellement en réchauffant les globules rouges « tests », lorsqu'il s'agit d'un anticorps actif à froid. Le phénotype dans les autres systèmes est, par contre, souvent difficile : il est possible lorsqu'existent des anticorps monoclonaux de type IgM, mais ceux-ci ne sont pas disponibles pour tous les antigènes. Un génotypage dans ces systèmes est alors souvent nécessaire, avec un délai plus long de rendu des résultats.

Dans tous les cas, la réalisation de l'ensemble de ces examens prend du temps (entre 4 h et 6 h pour les épreuves sérologiques, 24h à 48h pour les épreuves de biologie moléculaire).

Le but de l'établissement de transfusion sera de sélectionner les CGR les moins incompatibles au sens où ceux-ci doivent être compatibles avec l'ensemble des alloanticorps et donner la plus faible réactivité avec les autoanticorps.

La transfusion peut être envisagée dans différents cas :

- Il existe une urgence vitale : la transfusion sera réalisée phénotypiquement compatible dans les systèmes Rhésus Kell et si possible Kidd, Duffy, Ss ;

- Si l'urgence de la transfusion peut attendre la réalisation des examens (4 à 6 h minimum), la transfusion devra toujours respecter les alloanticorps éventuellement présents. En l'absence d'alloanticorps détectables, il pourra être discuté de respecter un autoanticorps, en particulier anti-Rhésus, si celui-ci a une spécificité allotypique identifiée (anti-D par exemple) lorsque la transfusion reste compatible avec le phénotype du malade. En l'absence de spécificité identifiée d'un allo et/ou de l'auto anticorps, une transfusion phéno-compatible dans le système rhésus et Kell est justifiée.

Le tableau ci-dessous présente les principaux éléments du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de 2009 concernant l'anémie hémolytique auto-immune.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Haute Autorité de Santé, 2009 (61)	Anémies hémolytiques auto-immunes. Protocole national de diagnostic et de soins. Guide « affection de longue durée »	<p><b>Surveillance biologique</b></p> <p>Suivi de l'anémie hémolytique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– hémogramme avec compte des réticulocytes et des plaquettes ;</li> <li>– bilan d'hémolyse : dosage de bilirubine non conjuguée plasmatique, de l'haptoglobine, des LDH ;</li> <li>– bilan immunologique de l'anémie hémolytique : test direct à l'antiglobuline (= test de Coombs direct) qui reste le plus souvent positif, même après obtention d'une rémission, recherche d'anticorps libres dans le sérum (test indirect). Les tests d'élution et l'identification de la spécificité des auto-anticorps ne sont utiles que dans le cadre d'un projet de recherche dédié ;</li> <li>– en cas de complications ou de faits cliniques nouveaux, une nouvelle enquête étiologique peut être nécessaire, en particulier en raison de la possible révélation retardée (parfois de plusieurs années) d'une hémopathie lymphoïde associée ou d'une maladie « dysimmunitaire » (auto-immunité systémique ou spécifique d'organe, déficit immunitaire).</li> </ul> <p>Suivi du traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– kaliémie, glycémie à jeun ;</li> <li>– dosage pondéral des immunoglobulines, immunophénotypage lymphocytaire le cas échéant.</li> </ul> <p><b>Transfusions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dans le cas des AHAI à auto-anticorps « chauds », les hématies transfusées sont détruites au même rythme que les hématies du patient lui-même. La transfusion y est donc illogique car inefficace. Toutefois, dans un contexte d'urgence, à la phase initiale, en cas de mauvaise tolérance clinique de l'anémie et/ou ou de déglobulisation rapide ou profonde, une transfusion limitée en volume peut contribuer à réduire le risque hypoxémique, même par une augmentation modeste et transitoire de l'hémoglobine. La décision de transfusion nécessite une concertation étroite entre le médecin spécialiste clinicien et le médecin de l'établissement français du sang ;</li> <li>– En cas de maladie des agglutinines froides, la durée de vie des hématies transfusées est normale si les concentrés érythrocytaires sont réchauffés à 37°C au cours de la transfusion.</li> </ul>

L'identification de l'anticorps est nécessaire pour orienter le choix du CGR à transfuser dans les cas où une spécificité particulière peut être identifiée (auto anti D par exemple). Dans ces cas, le choix d'un CGR compatible avec l'anticorps, s'il n'est pas incompatible avec le phénotype du malade, devra être discuté. L'identification de l'anticorps contribue aussi à éliminer la présence d'un alloanticorps.

Les conséquences de l'auto anticorps sur la durée de vie des globules rouges sont discutées, celles-ci étant rapportées et mesurées entre quelques jours et une durée de vie normale. La transfusion n'est donc pas toujours inefficace. Elle doit être envisagée lorsque la déglobulisation est rapide et profonde et lorsque l'anémie est cliniquement mal supportée, les conséquences d'une non transfusion étant souvent plus importantes que celle d'une transfusion.

### Recommandations :

**AE**

Il n'est pas recommandé de transfuser en fonction d'un seuil. Il est recommandé de transfuser en cas de mauvaise tolérance clinique.

Si le degré d'urgence de la transfusion permet d'attendre la réalisation des examens (4 à 6 h minimum), la transfusion devra toujours respecter les alloanticorps éventuellement présents. En l'absence d'alloanticorps détectables, il pourra être discuté de respecter un autoanticorps, en particulier anti-RH, si celui-ci a une spécificité allotypique identifiée (anti-RH1 par exemple) lorsque la transfusion reste compatible avec le phénotype du malade. En l'absence de spécificité identifiée d'un allo et/ou de l'auto anticorps, une transfusion phéno compatible RH-KEL1 est justifiée.

Si le degré d'urgence de la transfusion ne permet pas d'attendre la réalisation des examens (4 à 6 h minimum), il est recommandé d'utiliser des CGR phéno-compatibles dans les systèmes RH-KEL1 et si possible FY, JK, MNS3 et MNS4.

En cas de maladie des agglutinines froides, le CGR transfusé doit être réchauffé et il est recommandé qu'une procédure décrive où et comment disposer du matériel de réchauffement.

Il est recommandé de renforcer la surveillance clinique initiale et de contrôler ultérieurement l'efficacité de la transfusion.



## **7 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges en gériatrie (âge>80 ans) ?**

Les études concernant les "adultes âgés" se sont intéressées à des populations très variables, allant de 60 à plus de 100 ans. Les principaux défis de la gériatrie concernant les personnes de plus de 80 ans, nous avons fait le choix arbitraire de cet âge comme limite inférieure de notre sujet de réflexion.

L'anémie est fréquente chez le sujet âgé de plus de 80 ans. Sa prévalence est estimée à plus de 20% chez les plus de 85 ans et allant de 25 à 40 % en institution (62, 63). Chez les sujets de plus de 80 ans, l'anémie est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité à 3 ans et à une diminution de l'autonomie fonctionnelle. En effet, la présence d'une anémie favorise les hospitalisations, les accidents iatrogéniques, la survenue de chutes et fractures et les complications cardiaques et cognitives (64). Elle est un marqueur de fragilité et influence la qualité de vie. A ce titre, elle nécessite une prise en charge optimale. L'anémie du sujet âgé est le plus souvent multifactorielle. Elle nécessite un bilan étiologique exhaustif, permettant de définir une ou plusieurs cibles thérapeutiques. Par ailleurs, il est important que le traitement proposé soit adapté à la qualité de vie souhaitée par le patient et à son espérance de vie.



**Tableau 39. Transfusion de globules rouges en gériatrie - Recommandations de bonne pratique**

	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé, 2002 (65) France	Transfusion de globules rouges en cas d'anémie chronique	oui	Recommandations nationales pour la transfusion de CGR			R : oui V : oui
National User's Board Sanquin Blood, 2011 (33) Pays-Bas	Blood transfusion Guideline	oui	Recommandations pour la pratique de la transfusion sanguine			R : oui V : oui
Guidelines and Audit Implementation Network, 2009 (66) Irlande	Better use of blood in northern Ireland. Guidelines for blood transfusion practice	oui	Recommandations pour la meilleure utilisation des PSL dans le nord de l'Irlande			R : oui V : oui
American Society of Hematology, 2012 (67)	Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB	oui	Guide pour les recommandations générales de transfusion des CGR Adapté de AABB		oui	R : oui V : oui
New York State council on Human Blood and Transfusion Services, 2012 (68) Etats-Unis	Guidelines for transfusion of red blood cells adults	oui				R : oui V : oui

**Tableau 40. Transfusion de globules rouges en gériatrie - Synthèse des conclusions des recommandations**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
<p>Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé, 2002 (65) France</p>	<p>Transfusion de globules rouges en cas d'anémie chronique</p>	<p>&gt; 60 ans : augmenter les seuils transfusionnels (pathologies associées). Personnes âgées : les signes cliniques peuvent être atypiques : malaise, chute, confusion, etc. Chez les personnes âgées, les mécanismes compensateurs, cardiaque et vasomoteur périphérique, sont fréquemment altérés. Si l'espérance de vie est courte, les risques à long terme de la transfusion sont à mettre en balance avec le bénéfice à court terme. Prenant en compte le risque cardiovasculaire, il est habituel de ne pas descendre le seuil transfusionnel au-dessous de 8 g/dl. La quantité de CGR à transfuser et la vitesse de transfusion doivent tenir compte du risque de surcharge volémique et de ses conséquences (OAP), notamment en cas d'insuffisance cardiaque préexistante.</p> <p>Pathologies cardiaques : Toute baisse d'[Hb] peut engendrer ou aggraver une ischémie myocardique. La majorité des manifestations coronariennes d'origine anémique paraît se manifester chez des sujets atteints d'une pathologie coronarienne sténosante. L'anémie chronique est généralement bien tolérée chez l'insuffisant cardiaque.</p> <p>Autres pathologies : Aucun travail rigoureux n'a été mené chez les patients anémiques, en particulier âgés, ayant une insuffisance respiratoire chronique, une pathologie artérielle, en particulier périphérique, ou une affection cérébrale vasculaire ou dégénérative, permettant de définir les indications optimales éventuelles des transfusions de CGR.</p>
<p>National User's Board Sanquin Blood, 2011 (33) Pays-Bas</p>	<p>Blood transfusion Guideline</p>	<p>-Maladies chroniques (IRC...), insuffisance médullaire : pas de transfusion si Hb&gt; 5 mmol/l ; - HIV : pas d'indication de transfusion de CGR ; - Maladie inflammatoire : corriger la carence en fer en 1<sup>er</sup> lieu ; - préopératoire : l'anémie pré-op est un FR de mortalité post-op.</p>
<p>Guidelines and Audit Implementation Network, 2009 (66) Irlande</p>	<p>Guideline for Blood Transfusion Practice</p>	<p>Pour des Patients stables cliniquement</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;65 ans: transfuser si Hb&lt;8g/dl ;</li> <li>- Maladies cardiovasculaires ou cérébro-vasculaires : transfuser si Hb&lt;9g/dl.</li> </ul>
<p>American Society of Hematology, 2012 (67)</p>	<p>Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline</p>	<p>Transfuser :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRC : Hb&lt;7g/dl ;</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
	From the AABB	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Post-op : Hb&lt;8g/dl ;</li> <li>- Maladies cardiovasculaires : Hb&lt;8g/dl ;</li> <li>- Syndrome coronarien : pas de recommandations.</li> </ul>
New York State council on Human Blood and Transfusion Services, 2012 (68)  Etats-Unis	Guidelines for transfusion of red blood cells adults	Maladies cardiaques, pulmonaires, cardiovasculaires: transfusion possible si Hb>7g/dl, voir au cas par cas.

## ► Revues de la littérature, méta-analyses

### Synthèse, propositions de recommandations

Les personnes âgées de 80 ans ou plus supportent moins bien l'anémie que l'enfant et l'adulte, en raison de la réduction de l'élasticité des vaisseaux et de la fréquence des pathologies cardiovasculaires associées, qu'elles soient patentes ou latentes. Pour les mêmes raisons, la transfusion est plus fréquemment mal tolérée, ce qui impose un ajustement des modalités transfusionnelles. Les signes cliniques présents lors d'une anémie dépendent principalement de sa vitesse d'installation. Ils peuvent être atypiques ou polymorphes : malaise, dyspnée, chutes à répétition, syndrome confusionnel, troubles du comportement... Par ailleurs, dès 75 ans, les personnes adaptent difficilement leur débit cardiaque à leurs besoins métaboliques, en particulier les patients dits "fragiles".

En ce qui concerne les patients âgés en soins palliatifs ou en fin de vie, il n'y a aucune étude disponible à ce jour pour guider les praticiens. La balance bénéfico-risque doit être évaluée pour chaque patient et on se place systématiquement dans une médecine personnalisée. Il est habituel d'augmenter le seuil transfusionnel, notamment lors de comorbidités cardiaques ou coronaires.

La transfusion de globules rouges est prescrite lorsque l'hémoglobine est :

- < 7g/dl en l'absence d'insuffisance cardiaque ou coronaire et de mauvaise tolérance clinique ;
- < 8 g/dl chez les patients insuffisants cardiaques ou coronaires ;
- < 10g/dl en cas de mauvaise tolérance clinique.

Idéalement, les culots sont transfusés un par un au patient. Ce n'est pas le taux d'hémoglobine qui compte, mais bien le contexte. Le taux d'hémoglobine sera reconstruit ultérieurement pour discuter d'une éventuelle nouvelle transfusion, sauf en cas d'hémorragie massive aiguë avérée.

Le culot globulaire sera transfusé lentement, à une vitesse inférieure à 5 ml/mn pendant les 15 premières minutes (69), puis la vitesse sera adaptée à la tolérance clinique.

La transfusion, l'information et le consentement du patient doivent être tracés dans le dossier du patient.

Les patients âgés de 80 ans ou plus ont souvent un capital veineux assez pauvre, qu'il convient d'épargner. Avant de prescrire une transfusion, il faut s'assurer qu'une voie veineuse puisse être posée.

Ces sujets sont à fort risque de surcharge volémique induite par la transfusion elle-même et donc d'œdème aigu pulmonaire (OAP). Ceci peut être prévenu par l'adaptation d'un débit lent de perfusion et d'une surveillance accrue. Il n'y a aucune preuve médicale d'efficacité de l'injection systématique de diurétiques de l'anse avant, pendant ou après une transfusion. Il n'est donc pas recommandé d'associer systématiquement une prescription de furosémide à une prescription de transfusion. Ces diurétiques ont, par contre, toute leur place dans le traitement de l'OAP avéré.

### Recommandations :

#### Indications de transfusion :

Un âge supérieur à 80 ans n'est pas une contre-indication à la transfusion : les indications sont les mêmes qu'en population générale. Le risque de surcharge volémique est accru.

<b>AE</b>	<p>Les seuils suivants sont recommandés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 7 g/dl en l'absence d'insuffisance cardiaque ou coronarienne et de mauvaise tolérance clinique ;</li><li>• 8 g/dl chez les patients insuffisants cardiaques ou coronariens,</li><li>• 10 g/dl en cas de mauvaise tolérance clinique.</li></ul>
-----------	--

### Modalités de transfusion et surveillance

Avant toute transfusion, il est recommandé de s'assurer de la qualité de la voie d'abord veineuse. Le CGR est transfusé lentement, à une vitesse inférieure à 5 ml/mn pendant les 15 premières minutes (69), puis la vitesse est adaptée à la tolérance clinique. La durée moyenne de transfusion se situe autour de 2 heures.

<b>AE</b>	<p>La transfusion en protocole « phénotypé RH-KEL1 » n'est pas recommandée sauf si des transfusions répétées sont prévues, comme c'est le cas pour les syndromes myélodysplasiques.</p> <p>Il est recommandé de ne prescrire qu'un seul CGR à la fois lorsque la tolérance du patient à la transfusion n'est pas connue. Le taux d'hémoglobine est alors contrôlé avant toute nouvelle prescription de CGR pour discuter une éventuelle nouvelle transfusion.</p> <p>Il n'est pas recommandé d'associer préventivement un diurétique à la transfusion.</p> <p>Il est recommandé de surveiller, outre les paramètres habituels (fréquence cardiaque, pression artérielle, température), la fréquence respiratoire et, si possible, la saturation en oxygène, pendant la transfusion à intervalles réguliers de 15 à 30 minutes, et jusqu'à 1 à 2 heures après la transfusion.</p> <p>En cas de transfusion en hôpital de jour, il est recommandé que l'autorisation de sortie soit délivrée par un médecin, après information du patient et de son entourage des symptômes d'alerte de l'œdème aigu du poumon (dyspnée, toux, douleur thoracique...).</p>
-----------	--

Recommandation œdème aigu pulmonaire (OAP) :

### Physiopathologie de l'OAP

L'OAP est le fruit de deux phénomènes conduisant à une augmentation de la pression capillaire pulmonaire. En cas de transfusion, la précharge augmente, engendrant un travail supplémentaire pour le cœur. En cas d'hypertension artérielle chronique, de dysfonction systolique ou de valvulopathie préexistante, la pression télédiastolique du ventricule gauche augmente. Ces deux mécanismes conduisent rapidement à l'augmentation de la pression capillaire pulmonaire. Lorsque cette pression atteint 35 mmHg, le plasma traverse la membrane alvéolaire et passe dans la cavité alvéolaire, d'où l'expectoration mousseuse et rosée.

### Prévention de l'OAP

La survenue des œdèmes aigus du poumon fait partie des effets indésirables transfusionnels, qui peuvent être prévenus ou limités par une surveillance soignante étroite.

Les patients à risque élevé peuvent être dépistés en amont de la transfusion, en particulier les patients de plus de 80 ans, ceux présentant une hypertension artérielle, une altération de la fonction systolique ou diastolique du ventricule gauche, une valvulopathie sévère, une fibrillation atriale rapide, une surcharge hydro-sodée, une insuffisance rénale chronique sévère ou un syndrome infectieux récent.

Il n'y a aucune preuve d'efficacité de l'injection systématique de diurétiques de l'anse en prévention de l'œdème aigu du poumon avant, pendant ou après une transfusion. Cette pratique peut d'ailleurs occasionner des effets indésirables, comme l'hypotension, l'insuffisance rénale aiguë ou une hypokaliémie. Elle n'est donc pas recommandée en pratique.

<b>AE</b>	Il n'est pas recommandé d'associer préventivement un diurétique à la transfusion.
-----------	---

### *Traitement de l'OAP*

En cas d'OPA avéré, il convient de mettre en place un traitement associant de l'oxygène en cas d'hypoxie, des diurétiques de l'anse (70), des dérivés nitrés, si la pression artérielle le permet, et de l'héparine (seule recommandation IA).

### **Recommandation :**

<b>AE</b>	Le traitement de l'œdème aigu du poumon post-transfusionnel par surcharge est celui habituellement recommandé, associant de l'oxygène en cas d'hypoxie, des diurétiques de l'anse et des dérivés nitrés, si la pression artérielle le permet.
-----------	---

## 8 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges dans les autres situations d'anémie : autres hémolyses (Microangiopathies thrombotiques, hémolyse mécaniques sur valves), autres situations ?

### 8.1 Microangiopathie thrombotiques

Concernant les transfusions de CGR dans les microangiopathies thrombotiques (MAT), la recommandation de maintenir un seuil d'hémoglobine à 8 g/dl est retenue. Il semble inutile de fixer un seuil inférieur pour ces patients : le risque théorique, lors de la transfusion, d'une augmentation de la viscosité et d'une activation modérée des plaquettes potentiellement délétère est contrebalancé par, chez ces patients, l'ischémie viscérale et la mauvaise oxygénation tissulaire, qui ne ferait que s'aggraver en cas d'anémie profonde. Il n'y a pas d'études à haut niveau de preuve permettant de répondre de manière claire à la question posée : cela relève de la recommandation d'expert.

Recommandations

<b>AE</b>	Il est recommandé de maintenir un seuil d'hémoglobine à 8 g/dl en cas de transfusions de CGR dans les microangiopathies thrombotiques.
-----------	--

### 8.2 Hémolyses mécaniques sur valves

L'hémolyse mécanique après implantation d'une valve est une complication possible. Elle est souvent associée à une fuite, sans qu'un parallélisme réel puisse être établi entre l'importance de cette fuite et le degré d'hémolyse (71). L'anémie induite nécessite la transfusion de CGR en cas de mauvaise tolérance clinique. Il n'y a pas d'étude identifiée concernant les seuils transfusionnels et la prise en charge associés à ces patients. Ainsi, il n'existe pas de recommandation sur un seuil transfusionnel, pas plus que sur la prise en charge de ces patients. En cas de rythme transfusionnel trop rapproché, quelques cas ont été rapportés d'utilisation de l'érythropoïétine dans cette indication pour diminuer notamment le risque d'hémochromatose secondaire (72, 73). Dans tous les cas, une évaluation du degré d'hémolyse et la recherche d'un dysfonctionnement des valves devront être conduites et la décision d'une nouvelle intervention chirurgicale se fera au cas par cas.

## 9 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de globules rouges dans les situations d'urgence (reprendre partie « urgence dans les saignements ») ?

Le texte de 2002 de l'AFSSAPS (74) concernant l'urgence vitale immédiate, l'urgence vitale et l'urgence relative était le suivant :

« Le conflit entre l'intérêt de transfuser sans délai préjudiciable et celui de disposer des produits correspondant aux qualifications jugées utiles, oblige à préciser le degré d'urgence, à organiser la distribution afin de faciliter l'accès aux produits les plus adaptés et à formaliser un algorithme décisionnel.

La distribution de CGR sera réalisée, avec des produits dont la qualification est la plus proche possible du phénotype érythrocytaire du patient. Elle tiendra compte :

- des femmes en âge de procréer ;
- des patients ayant des allo-anticorps anti-érythrocytaires ;
- des sujets susceptibles d'être retransfusés, ayant une espérance de vie raisonnable.

Les qualifications autres qu'immuno-hématologiques et les transformations ne seront prises en compte que s'il existe des produits disponibles correspondant exactement aux besoins des patients.

### 9.1 Urgence vitale immédiate

L'obtention des PSL doit être la plus rapide possible et la distribution doit se faire sans délai. Les CGR seront éventuellement distribués (même si des résultats valides ne sont pas disponibles) sans groupe sanguin et sans recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) : O RH : -1, KEL : -1, voire O RH : 1 (si possible RH : -3,-4) KEL : -1 (anciennement O Rh D nég., KELL nég. voire O Rh D pos (si possible RH E-, c-) KELL nég.) et dépourvus d'hémolysine. En présence de données valides d'immuno-hématologie et en contexte d'urgence, il est recommandé de distribuer des CGR de groupe KEL : -1 (KELL nég.) dans tous les cas, RH : -1 (Rh D nég.) si le phénotype du patient est RH : -1 (Rh D nég.), RH : 1 (Rh D pos) (RH : -3,-4 (anciennement E-, c-)) si le phénotype du patient est RH : 1 (Rh D pos). La prescription des PSL mentionnera l'urgence vitale immédiate et sera accompagnée des échantillons pour les analyses immuno-hématologiques dès que possible.

### 9.2 L'urgence vitale

L'obtention des PSL doit être inférieure à 30 minutes. Les CGR doivent être distribués avec un groupe conforme, éventuellement sans RAI si l'examen n'est pas disponible. La prescription des PSL mentionnera l'urgence vitale et sera accompagnée des échantillons pour les analyses immuno-hématologiques. La RAI sera réalisée dès que possible.



### **9.3 L'urgence « relative »**

Le temps disponible est le plus souvent de 2 à 3 heures, ce qui permet la réalisation de l'ensemble des examens immuno-hématologiques (dont la RAI si elle date de plus de 3 jours) ; les PSL distribués seront isogroupes, au besoin compatibles. La situation hémorragique pouvant se modifier à tout moment, il sera possible de requalifier le degré d'urgence. Dans le cadre de l'urgence, il n'existe pas aujourd'hui d'alternative à la transfusion de GR »

L'argumentaire anesthésie-réanimation (chapitre 2) présente les nouvelles recommandations associée aux situations d'urgence.

## Annexe 1. Méthode de travail

### ► Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

Les recommandations de bonne pratique sont définies dans le champ de la santé comme « *des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données* ».

La méthode « Recommandations pour la pratique clinique » (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonnes pratiques. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients, ainsi que des usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de part : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

### Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la RBP (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège des bonnes pratiques, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance-maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toute RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP (RPC) et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

### Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS, chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;

- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes :

### **Groupe de travail**

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origines géographiques ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication de la RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail, en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

### **Rédaction de la version initiale des recommandations**

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

### **Groupe de lecture**

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé, élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail. Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

### **Version finale des recommandations**

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

### **Validation par le Collège de la HAS**

La RBP est soumise au Comité de validation des recommandations de bonne pratique pour avis et au Collège de la HAS pour validation. Ce dernier autorise par sa validation leur diffusion. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

### **Diffusion**

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide diffusé en janvier 2011 : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## Annexe 2. Recherche documentaire

### Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le Comité d'organisation et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2001 à septembre 2013. Une veille a été réalisée jusqu'en mai 2014.

### Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ; la Cochrane Library ; les sites Internet publiant des recommandations ou des rapports d'évaluation technologique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

### Stratégies de recherche

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le *tableau 1* présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

**Tableau 1** : Stratégie de recherche dans la base de données Medline:

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
<b>Transfusion de globules rouges</b>			
<b>Hématologie - oncologie – Recommandations</b>		01/2001 – 03/2014	<b>15</b>
Etape 1	(erythrocytes OR erythrocyte transfusion)/de OR (red blood cell* OR red cell* OR erythrocyte* OR rbc)/ti		
ET			
Etape 2	(hematologic neoplasms OR myelodysplastic syndromes OR bone marrow disease OR hemoglobinopathies OR thalassemia OR anemia, sickle cell OR anemia, aplastic OR anemia, hemolytic OR hemoglobinuria)/de OR (hemato*/ti AND (cancer* OR carcinom* OR tumor* OR neoplasm*)/ti) OR ((infant/de OR (infant* OR child*)/ti) AND (neoplasms/de OR (cancer* OR carcinom* OR tumor* OR neoplasm*)/ti)) OR (myelodysplastic syndrome* OR hemoglobinopath* OR sickle cell* OR thalassemi* OR aplas* OR hemolytic anemia OR hemolytic anaemia OR hemoglobinur*)/ti		
ET			
Etape 3	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Health Planning Guidelines)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt		
<b>Hématologie - oncologie – Méta-analyses et revues systématiques</b>		01/2001 – 03/2014	<b>5</b>
Etape 1 ET Etape 2			
ET			

Étape 4	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR Meta-Analysis/pt OR Cochrane Database Syst Rev/so		
<b>Hématologie - oncologie – Essais contrôlés randomisés</b>		01/2001 – 03/2014	<b>17</b>
Étape 1 ET Étape 2			
ET			
Étape 5	random*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt		
<b>Hématologie - oncologie – Autres essais contrôlés</b>		01/2001 – 03/2014	<b>57</b>
Étape 1 ET Étape 2			
ET			
Étape 6	(Controlled Clinical Trial OR Multicenter Study)/pt		
<b>Hématologie - oncologie – Etudes comparatives, essais cliniques non contrôlés</b>		01/2001 – 03/2014	<b>57</b>
Étape 1 ET Étape 2			
ET			
Étape 7	(clinical trial* OR comparative stud* OR versus)/ti OR Clinical Trial/pt OR Comparative Study/pt		
<b>Anémie – Recommandations</b>		01/2001 – 09/2013	<b>21</b>
Étape 1			
ET			
Étape 8	anemia/de OR (anemia OR anaemia)/ti		
ET			
Étape 3			
<b>Anémie – Méta-analyses et revues systématiques</b>		01/2001 – 09/2013	<b>25</b>
Étape 1 ET Étape 8 ET Étape 4			
<b>Anémie – Essais contrôlés randomisés</b>		01/2001 – 09/2013	<b>66</b>
Étape 1 ET Étape 8 ET Étape 5			
<b>Anémie – Autres essais contrôlés</b>		01/2001 – 09/2013	<b>89</b>
Étape 1 ET Étape 8 ET Étape 6			
<b>Anémie – Etudes comparatives, essais cliniques non contrôlés</b>		01/2001 – 09/2013	<b>72</b>
Étape 1 ET Étape 8 ET Étape 7			

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

## Sites consultés

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM  
 Association des anesthésistes réanimateurs de langue française – ADARPEF  
 Association pour le développement de l'hématologie et de la transfusion sanguine – ADHET  
 Bibliothèque interuniversitaire de santé – BIUS  
 Bibliothèque médicale Lemanissier  
 Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef  
 Collège français des anesthésistes réanimateurs – CFAR  
 Etablissement français du sang – EFS  
 Expertise collective – INSERM  
 Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques – GFRUP  
 Haut conseil de la santé publique  
 Haute Autorité de Santé – HAS  
 Institut de veille sanitaire – INVS  
 Institut national de la transfusion sanguine – INTS  
 Institut national du cancer – INCA

Ministère chargé de la Santé  
Oncolor  
Orphanet  
Société de réanimation de langue française – SRLF  
Société française d'anesthésie et de réanimation – SFAR  
Société française de biologie clinique – SFBC  
Société française de médecine d'urgence – SFMU  
Société française de médecine générale – SFMG  
Société française de pédiatrie – SFP  
Société française de transfusion sanguine – SFTS  
Société française de vigilance et de thérapeutique transfusionnelle – SFVTT  
Société française d'hématologie – SFH

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA  
Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide – AABB  
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ  
Alberta Medical Association – AMA  
American College of Physicians – ACP  
American Society of Anesthesiologists – ASA  
American Society of Clinical Oncology – ASCO  
Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland - AAGBI  
Australian Red Cross Blood Service  
Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion - ANZSBT  
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical - ASERNIP  
Blue Cross Blue Shield Association - BCBS  
BMJ Clinical Evidence  
British Committee for Standards in Haematology – BCSH  
British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee - BSG  
California Technology Assessment Forum - CTAF  
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH  
Cancer Care Ontario – CCO  
Center for disease Control and prevention - CDC  
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE  
Centre for Clinical Effectiveness – CCE  
Centre for Effective Practice – CEP  
Centre for Reviews and Dissemination databases  
Clinical Knowledge Summaries  
Clinical Practice Guidelines Portal  
CMA Infobase  
Cochrane Library  
Collège des Médecins du Québec  
College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA  
Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine (Suisse)  
Conseil supérieur de la santé (Belgique) - CSS  
Department of Health - DH  
Euroscan  
Guidelines and Audit Implementation Network - GAIN  
Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC  
Guidelines International Network - GIN  
Horizon Scanning  
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS  
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES  
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI  
International Haemovigilance Network – IHN  
International Society of Blood Transfusion - ISTB  
Irish Blood Transfusion Services  
Medical Services Advisory Committee - MSAC  
National Blood Authority - NBA  
National Comprehensive Cancer Network - NCCN  
National Guideline Clearinghouse - NGC

National Health and Medical Research Council - NHMRC  
National Health Services – NHS  
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE  
National Institute for Health Research – NIHR  
National Institutes of Health - NIH  
New Zealand Guidelines Group - NZGG  
NHS Evidence  
Oncoline  
Ontario Health Technology Advisory Committee  
Public Health Agency of Canada - PHAC  
Royal College of Anaesthetists – RCOA  
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG  
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN  
Sickle Cell Society  
Singapore Ministry of Health  
Société canadienne de médecine transfusionnelle  
Société canadienne de pédiatrie  
Société canadienne du sang  
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada - SOGC  
Standards and Guidelines Evidence – SAGE  
Tripdatabase  
UK Blood Transfusion & Tissue Transplantation Services  
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines  
World Health Organization – WHO

## Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en mai 2014 sur les sites Internet énumérés ci-dessus.

## Critères de sélection des articles

Ont été incluses dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

1. Recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) publiées depuis janvier 2001 ;
2. Revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse, publiées en français ou anglais depuis janvier 2001 ;
3. Essais contrôlés randomisés ou non, publiés depuis janvier 2001 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
4. Etudes de cohorte ou études comparatives publiées depuis janvier 2001 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

## Résultats

Nombre de références retenues : 74



## Références

1. Société française d'anesthésie et de réanimation, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les apports d'érythrocytes pour la compensation des pertes sanguines en chirurgie de l'adulte. Conférence de consensus du 17 décembre 1993, Paris. Paris: SFAR; 1993.
2. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Agence française du sang. Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: Editions E.D.K.; 1997.  
[http://www.sfm.org/documents/consensus/rbpc\\_transf.pdf](http://www.sfm.org/documents/consensus/rbpc_transf.pdf)
3. Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, *et al.* Survey of anaesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 2006;105(6):1087-97.
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport d'activité hémovigilance 2011. Saint-Denis: ANSM; 2012.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/94eaed87fcb1d3c9d2187f4945256875.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/94eaed87fcb1d3c9d2187f4945256875.pdf)
5. Haute Autorité de Santé. Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques syndromes myelodysplasiques. Guide "affection de longue durée". Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guidem\\_syn\\_drome\\_myelo\\_version\\_web\\_2008\\_05\\_20\\_8\\_32\\_46\\_6\\_96.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guidem_syn_drome_myelo_version_web_2008_05_20_8_32_46_6_96.pdf)
6. Haute Autorité de Santé. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide "affection de longue durée". Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds\\_thalasseemies\\_final\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds_thalasseemies_final_web.pdf)
7. Haute Autorité de Santé. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide "affection de longue durée". Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald\\_10\\_guide\\_drepano\\_adulte\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf)
8. Haute Autorité de Santé. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide médecin "affection de longue durée". Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald\\_10\\_pnds\\_drepano\\_enfant\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf)
9. Centre de référence labellisé "maladies rares". Recommandations des indications et des modalités transfusionnelles chez le patient drépanocytaire adulte. Recommandations [En ligne] 2007.  
[http://urgencesmondor.aphp.fr/IMG/pdf/drepano\\_echanc\\_transfu.pdf](http://urgencesmondor.aphp.fr/IMG/pdf/drepano_echanc_transfu.pdf)
10. American Red Cross. Practice guidelines for blood transfusion. A compilation from recent peer-reviewed Literature. Washington: ARC; 2007.  
<http://www.redcross.org/www-files/Documents/WorkingWiththeRedCross/practiceguidelinesforbloodtrans.pdf>
11. Hirst C, Williamson L. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;Issue 1:CD003149.
12. Cho G, Hambleton IR. Regular long-term red blood cell transfusions for managing chronic chest complications in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;Issue 9:CD008360.
13. Alhashimi D, Fedorowicz Z, Alhashimi F, Dastgiri S. Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;Issue 1:CD007843.
14. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, Choo L, Hodge R, Johnson T, *et al.* The transfusion alternatives preoperatively in sickle cell disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet* 2013;381(9870):930-8.
15. Ataga KI. Novel therapies in sickle cell disease. *Hematology* 2009;54-61.
16. Oringanje C, Nemecek E, Oniyangi O. Hematopoietic stem cell transplantation for people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Issue 5:CD007001.
17. Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38(1 Suppl 1):5-13.
18. Hirst C, Wang WC. Blood transfusion for preventing stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;Issue 1:CD003146.
19. Mirre E, Brousse V, Berteloot L, Lambot-Juhan K, Verlhac S, Boulat C, *et al.* Feasibility and efficacy of chronic transfusion for stroke prevention in children with sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2010;84(3):259-65.
20. Thalassaemia International Federation, Aimiwu E, Thomas A, Roheemun N, Khairallah T, Nacouzi NA, *et al.* A guide for the haemoglobinopathy nurse. Nicosia: TIF; 2012.

<http://www.thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/pdf/about-hb-disorders/NURSE%20GUIDE%20BOOKLET%20v.04.pdf>

21. Thalassaemia International Federation, Taher A, Vichinsky EP, Musallam KM, Cappellini MD, Viprakasit V, *et al.* Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). Nicosia: TIF; 2013.

<http://thalassemia.com/documents/NTDT-TIF-guidelines.pdf>

22. Taher AT, Viprakasit V, Musallam KM, Cappellini MD. Treating iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassaemia. *Am J Hematol* 2013;88(5):409-15.

23. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassaemia. *N Engl J Med* 2005;353(11):1135-46.

24. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Al Hajeri A, Hu N, Sharma A. Hematopoietic stem cell transplantation for people with  $\beta$ -thalassaemia major. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; Issue 10:CD008708.

25. Shamsi T, Ansari S. Medical management of beta-thalassaemia without blood transfusion: a myth or a reality? *J Pak Med Assoc* 2013;63(2):304-5.

26. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Argumentaire. Transfusion de globules rouges en hématologie et en oncologie. Saint-Denis: AFSSAPS; 2002.

27. Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion, Australian Red Cross Blood Service, New Zealand Blood Service. Guidelines for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD). Update of the guidelines for gamma irradiation of blood components, May 2003. Sydney: ANZSBT; 2011.

<http://www.anzsb.org.au/publications/PreventionofTA-GVHD.pdf.pdf>

28. British Committee for Standards in Haematology. Addendum: guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force (2010). London: BCSH; 2012.

[http://www.bcsghguidelines.com/documents/BCSH\\_TTF\\_addendum\\_irradiation\\_guidelines\\_final\\_6\\_11\\_12.pdf](http://www.bcsghguidelines.com/documents/BCSH_TTF_addendum_irradiation_guidelines_final_6_11_12.pdf)

29. British Society for Haematology, Snowden JA, Ahmedzai S, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, *et al.* Guidelines for supportive care in myeloma. London: BSH; 2010.

[http://www.bcsghguidelines.com/documents/BCSH\\_MM\\_Supportive\\_Care\\_Guidelines\\_Sept\\_2010.pdf](http://www.bcsghguidelines.com/documents/BCSH_MM_Supportive_Care_Guidelines_Sept_2010.pdf)

30. British Committee for Standards in Haematology, Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, *et al.* Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol* 2011;152(1):35-51.

31. Cancer Care Ontario. Treatment of anemia with erythropoietic agents in patients with cancer. Adaption/Adoption of ASH-ASCO guidelines. Evidence-Based Series 6-11: Section 1. Toronto: CCO; 2010.

<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=63144>

32. Conseil supérieur de la santé. Bonnes pratiques de transfusion à l'usage des hôpitaux. CSS n° 8381. Bruxelles: Conseil supérieur de la santé; 2010.

[http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/18066929\\_fr.pdf](http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/18066929_fr.pdf)

33. National Users' Board Sanquin Blood, Institute for Healthcare Improvement CBO. Blood transfusion guideline. Utrecht: CBO; 2011.

<http://www.sanquin.nl/repository/documenten/en/produen-dienst/287294/blood-transfusion-guideline.pdf>

34. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Leucémies aiguës de l'adulte. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Guide "affection de longue durée". Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald\\_30\\_gm\\_leucemies\\_aigues\\_adulte\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald_30_gm_leucemies_aigues_adulte_web.pdf)

35. National Institute for Health and Clinical Excellence. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. NICE technology appraisal guidance 218. London: NICE; 2011.

36. Réseau régional de cancérologie en Lorraine. Myelofibrose primitive. Vandoeuvre-lès-Nancy: ONCOLOR; 2009.

[http://www.oncologik.fr/images/f/0/Myelofibrose\\_primiti ve.pdf](http://www.oncologik.fr/images/f/0/Myelofibrose_primiti ve.pdf)

37. Société canadienne du sang, Hannon J, Hume H, Skeate R. Composants sanguins associés à un faible risque de transmission du CMV. Ottawa: Société canadienne du sang; 2011.

[http://www.transfusionmedicine.ca/sites/transfusionmedicine/files/PDF/CGT\\_FR\\_CH%2015\\_Revised%20April%202011.pdf](http://www.transfusionmedicine.ca/sites/transfusionmedicine/files/PDF/CGT_FR_CH%2015_Revised%20April%202011.pdf)

38. Société canadienne du sang. Guide de la pratique transfusionnelle. Ottawa: Société canadienne du sang; 2008.

39. National Comprehensive Cancer Network. Cancer and chemotherapy induced anemia. Version 3.2014. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Washington: NCCN; 2014.

40. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, *et al.* Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood* 2008;111(1):25-41.

41. Preston NJ, Hurlow A, Brine J, Bennett MI. Blood transfusions for anaemia in patients with advanced

- cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;Issue 2:CD009007.
42. Lucioni C, Finelli C, Mazzi S, Oliva EN. Costs and quality of life in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res* 2013;3(3):246-59.
43. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Canizo C, *et al.* Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122(17):2943-64.
44. Niscola P, Tendas A, Giovannini M, Cupelli L, Trawinska MM, Palombi M, *et al.* Transfusions at home in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2012;36(6):684-8.
45. Rojas SM, Diez-Campelo M, Luño E, Cabrero M, Pedro C, Calabuig M, *et al.* Transfusion dependence development and disease evolution in patients with MDS and del(5q) and without transfusion needs at diagnosis. *Leuk Res* 2014;38(3):304-9.
46. Park S, Kelaidi C, Sapena R, Vassilief D, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, *et al.* Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: a retrospective analysis on 112 patients. *Leuk Res* 2010;34(11):1430-6.
47. Kelaidi C, Park S, Sapena R, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, Vey N, *et al.* Long-term outcome of anemic lower-risk myelodysplastic syndromes without 5q deletion refractory to or relapsing after erythropoiesis-stimulating agents. *Leukemia* 2013;27(6):1283-90.
48. McQuilten ZK, Polizzotto MN, Wood EM, Sundararajan V. Myelodysplastic syndrome incidence, transfusion dependence, health care use, and complications: an Australian population-based study 1998 to 2008. *Transfusion* 2013;53(8):1714-21.
49. Sanz C, Nomdedeu M, Belkaid M, Martinez I, Nomdedeu B, Pereira A. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. *Transfusion* 2013;53(4):710-5.
50. Molica M, Salaroli A, Alimena G, Breccia M. Haematological improvement as a beneficial effect during deferasirox treatment in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *Blood Transfus* 2014;12(Suppl 1):s162-3.
51. Ritchie EK. Blood simple: transfusion at home for patients with MDS. *Leuk Res* 2012;36(6):675-6.
52. Haute Autorité de Santé. Aplasie médullaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide "affection de longue durée". Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/pnds\\_am\\_fev09.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/pnds_am_fev09.pdf)
53. Groupe francophone des myélodysplasies, Fontenay LAM, Raynaud S, Eclache V, Rose C, Gardin C, *et al.* Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) : diagnostic, classifications, traitement. Bobigny: GFM; 2008.  
[http://www.gfmgroup.org/recommandation/recommandation\\_20081114170733.pdf](http://www.gfmgroup.org/recommandation/recommandation_20081114170733.pdf)
54. Haute Autorité de Santé. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. Rapport d'évaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport\\_devaluation\\_bilan\\_martial\\_carence\\_2011-11-09\\_17-21-31\\_723.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf)
55. Reinisch W, Staun M, Bhandari S, Muñoz M. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(6):429-40.
56. Cattan D. Anémies d'origine digestive. *Encycl Med Chir Gastro-entérologie* 2005;9-001-B-80.
57. Andres E, Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. *J Blood Med* 2012;3:97-103.
58. Andrès E. Oral cobalamin (vitamin B12) therapy in pernicious anemia. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):778.
59. Andrès E, Federici L. Role of vitamin B12 in anemia in old age. *Arch Intern Med* 2009;169(12):1167-8.
60. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013;88(2):97-101.
61. Haute Autorité de Santé. Anémies hémolytiques auto-immunes. Protocole national de diagnostic et de soins. Guide "affection de longue durée". Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald\\_2\\_pnds\\_ahai\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_ahai_web.pdf)
62. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104(8):2263-8.
63. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116(Suppl 7A):3S-10S.
64. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev* 2006;20(4):213-26.
65. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Argumentaire. Transfusion de globules rouges en cas d'anémie chronique. Saint-Denis: AFSSAPS; 2002.

66. Guidelines and Audit Implementation Network. Better use of blood in northern Ireland. Guidelines for blood transfusion practice. Belfast: GAIN Office; 2009.  
<http://nitransfusion.com/blood-20guidelines.pdf>

67. American Society of Hematology, Weinstein R. 2012 Clinical practice guide on red blood cell transfusion. A clinical practice guideline from the AABB. Washington: ASH; 2012.

68. New York State Council on Human Blood and Transfusion Services. Guidelines for transfusion of red blood cells adults. New York: New York State Department of Health; 2012.

[http://www.wadsworth.org/labcert/blood\\_tissue/rbcsadults0812final.pdf](http://www.wadsworth.org/labcert/blood_tissue/rbcsadults0812final.pdf)

69. Direction générale de la santé. Circulaire DGS/DHOS/AFSSAPS N° 03/ 582 du 15 décembre 2003 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel. Paris: ministère de la Santé de la Famille et des Personnes handicapées; 2003.

[http://www.hemovigilance-cncrh.fr/www2/Textes/2003/circ\\_securite\\_acte\\_transfusionnel\\_03\\_582.pdf](http://www.hemovigilance-cncrh.fr/www2/Textes/2003/circ_securite_acte_transfusionnel_03_582.pdf)

70. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, *et al.* Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364(9):797-805.

71. Maraj R, Jacobs LE, Ioli A, Kotler MN. Evaluation of hemolysis in patients with prosthetic heart valves. *Clin Cardiol* 1998;21(6):387-92.

72. Hirawat S, Lichtman SM, Allen SL. Recombinant human erythropoietin use in hemolytic anemia due to prosthetic heart valves: a promising treatment. *Am J Hematol* 2001;66(3):224-6.

73. Kornowski R, Schwartz D, Jaffe A, Pines A, Aderka D, Levo Y. Erythropoietin therapy obviates the need for recurrent transfusions in a patient with severe hemolysis due to prosthetic valves. *Chest* 1992;102(1):315-6.

74. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Recommandations. Saint-Denis: AFSSAPS; 2002.

~

## Participants

Les déclarations d'intérêts des experts ayant participé à l'une ou plusieurs réunions de travail sont consultables sur le site de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

### Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour l'élaboration de cette recommandation de bonne pratique :

Association des anesthésistes-réanimateurs pédiatriques d'expression française*	Société française de médecine périnatale
Collège de la médecine générale	Société française de néphrologie
Société française d'anesthésie et de réanimation*	Société française de transfusion sanguine*
Société française du cancer	Société française de vigilance et de thérapeutique de transfusionnelle*
Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique	Société de réanimation de langue française*
Société française d'hémaphérèse	Société française de gériatrie et de gérontologie*
Société française d'hématologie*	Société nationale française de gastroentérologie*
Société française d'hématologie et d'immunologie pédiatrique*	Conférence nationale des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance*
Société française de néonatalogie*	Fédération française pour le don de sang bénévole*
Société française de pédiatrie	Fédération des malades drépanocytaires et thalassémiques*

(\*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

### Groupe de travail

Pr André Lienhart, anesthésiste-réanimateur, Paris - président du groupe de travail

Pr Sylvain Ausset, anesthésiste-réanimateur, Clamart - chargé de projet

Dr Géraldine Favrais, néonatalogiste, Tours - chargée de projet

Dr Helmi M'Kada, hémato-biologiste, Basse-Terre, Guadeloupe - chargé de projet

Dr Sébastien Tanaka, anesthésiste-réanimateur, Le Kremlin-Bicêtre - chargé de projet

M. Alexandre Pitard, Saint-Denis - chef de projet HAS

Mme Yolande Adjibi, usager, Marseille

Dr Georges Andreu, représentant INTS, Paris

M. Laurent Aoustin, ANSM, Saint-Denis

Pr Yves Auroy, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr Philippe Bierling, représentant EFS, La Plaine Saint-Denis

Dr Rémi Courbil, représentant EFS, La Plaine Saint-Denis

Dr Luc Darnige, hématologue biologiste, Paris

Pr Associé Marianne de Montalembert, pédiatrie générale, Paris

Dr Anne François, représentante EFS, La Plaine Saint-Denis

Pr Frédéric Galactéros, génétique médicale, Créteil

Pr Frédéric Garban, onco-hématologue, Grenoble

Pr Corinne Lejus, anesthésiste-réanimateur, Nantes

M. Michel Monsellier, président association de donneurs de sang, Paris

Dr Sophie Moulias, gériatre, Boulogne

Dr Stéphane Nahon, gastro-entérologue, Montfermeil

Pr Patrick Pladys, néonatalogiste, Rennes

Mme Élodie Pouchol, ANSM, Saint-Denis

Dr Philippe Renaudier, coordonnateur régional d'hémovigilance, Nancy

Pr Élie Saliba, néonatalogiste, Tours



Dr Bénédicte Wibaut, hématologue, Lille

## Groupe de lecture

Dr Nathalie Aladjidi, hématologie pédiatrique, Bordeaux

Dr Marie-Christine Andre-Botte, EFS, Vandœuvre-lès-Nancy

Pr Karim Asehnoune, anesthésiste-réanimateur, Nantes

Dr Marianne Asso-Bonnet, EFS Ivry

Dr Jean-Francois Audouard, médecin généraliste, Saint-Marcel-lès-Sauzet

Pr Yannick Aujard, néonatalogiste, Paris

Dr Dora Bachir, hématologue, Créteil

M. Stéphane Begue, responsable national contrôle qualité et évaluation PSL - EFS, Lyon

Pr Sadek Beloucif, anesthésiste-réanimateur, Bobigny

Dr Christophe Besiers, directeur ETS, Guadeloupe

Dr Martine Besse-Moreau, hématologue-transfusion, Limoges

M. Thibaut Bocquet, responsable des plateaux de préparation des PSL - EFS, Paris

Pr Jacques Boddaert, gériatre, Paris

Dr Marie-Pierre Bonnet, anesthésiste-réanimateur, Paris

Dr Claire Boulat, transfusion - néonatalogie et pédiatrie, Créteil

Dr Françoise Boyer, hématologue, Angers

Pr Gilles Cambonie, néonatalogiste, Montpellier

Dr Monique Carlier, anesthésiste-réanimateur, Châlons-en-Champagne

Pr Charlotte Casper, néonatalogiste, Toulouse

Pr Jean-Pierre Cazenave, hématologue, Strasbourg

Dr Jean-Louis Chabernaud, réanimateur néonatal, Paris

Pr Pascal Chastagner, hématologie pédiatrique, Nancy

Dr Patricia Chavarin, directeur ETS - EFS, Saint-Étienne

Pr Jacques Chiaroni, transfusion - immuno-hématologie, Marseille

Pr Paul Coppo, hématologue, Paris

Dr Philippe Cuvillon, anesthésiste-réanimateur, Nîmes

Pr Éric Deconinck, hématologue, Besançon

Dr Martine Delhoume, hématologue, Limoges

M. Dominique Dernis, directeur production - EFS, Lille

Pr Pierre Diemunsch, anesthésiste-réanimateur, Strasbourg

Dr Rachid Djoudi, transfusion-hématologue - EFS, Paris

Dr Éric Ducher, responsable de l'hémovigilance, Clermont-Ferrand

Dr Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, réanimation en gynécologie-obstétrique, Lille

Dr Patrick Fabrigli, directeur ETS - EFS, Clermont-Ferrand

Dr Pierre Fialon, hématologue, Bordeaux

Dr Anne Garrigues, médecin généraliste, Boulogne

Dr Sébastien Gette, anesthésiste-réanimateur, Metz-Thionville

Dr Isabelle Glorieux, néonatalogiste, Toulouse

Dr Sylvie Gross, hématologue-transfusion, Nancy

Pr Jean-Luc Hanouz, anesthésiste-réanimateur, Caen

Dr Michel Jeanne, directeur adjoint ETS - EFS, Bordeaux

M. Karim Abdelmadjid Khadem, représentant d'usagers, Lyon

Dr Julia Klaren, EFS, Paris

Pr Marc Laffon, anesthésiste-réanimateur, Tours

Dr Bruno Lartigue, médecin interniste, Reims

Pr Sigismond Lasocki, anesthésiste-réanimateur, Angers

Dr Bernard Lassale, hématologue-transfusion, Marseille

Dr Claudine Lathuile, biologie médicale, Grenoble

Pr Gilles Lebuffe, anesthésiste-réanimateur, Lille

Pr Jean-Jacques Lehot, anesthésiste-réanimateur, Lyon

Dr Emmanuel Lopez, néonatalogiste, Tours

Dr Françoise Maire, directrice ETS - EFS Guadeloupe-Guyane.

Dr Guillaume Marcotte, anesthésiste-réanimateur, Lyon

Dr Christophe Martinaud, hémobiologiste, Clamart

Dr Salima Martinez, hémobiologiste, Toulouse

Dr Fatiha Mekhloufi, hémobiologiste, Orléans

Pr Mauricette Michallet, hématologue, Lyon

Pr Marc Michel, médecin interniste, Créteil

Pr Serge Molliex, anesthésiste-réanimateur, Saint-Étienne

Dr Pierre Montchamont, immunologie plaquettaire – EFS, Lyon

Pr Yves Nivoche, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr. Gilles Orliaguet, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr Alexandre Ouattara, anesthésiste-réanimateur Bordeaux

Pr Yves Ozier, anesthésiste-réanimateur, Brest

Pr Éric Pautas, gériatre, Paris

Dr Jean-François Perrier, anesthésiste-réanimateur, Nancy

Dr Pierre-Yves Petit, anesthésiste-réanimateur, Lyon

Dr Thierry Peyrard, biologie médicale, Paris

Dr David Plancade, anesthésiste-réanimateur, Metz

Dr Thomas Prebet, hématologue adultes, Marseille

Dr Jean-Yves Py, EFS, Orléans

Pr Jean-François Quaranta, hémobiologiste, correspondant d'hémovigilance, Nice

Dr Éric Resch, directeur de la distribution – EFS, Lille

Dr Pascale Richard, directeur ETS – EFS, Martinique

Pr Christian Rose, hématologie adultes, Lille

Dr Francis Roubinet, directeur EFS Pyrénées méditerranée, Toulouse

Dr Hubert Rousselot, gériatre, Nancy

Pr Marc Samama, anesthésiste-réanimateur, Paris

Dr Marianne Sandlarz, coordonnateur régional hémovigilance, Lille

Dr Michel Sfez, médecin anesthésiste-réanimateur et gestionnaire de risques, Paris

Dr Isabelle Thuret, hématologie pédiatrique, Marseille (#)

Dr Xavier Tinard, directeur adjoint – EFS Lorraine-Champagne

Dr Fabienne Toutain, médecine de l'enfant et de l'adolescent, Rennes

Dr Michel Trichet, anesthésiste-réanimateur, La Roche-sur-Yon

Dr Catherine Trophilme, INTS, Paris

Pr Jean-Luc Wautier, hématologue, Paris

Pr Éric Wodey, anesthésiste-réanimateur, Rennes

Dr Patrick-Georges Yavordios, anesthésiste-réanimateur, Bourg-en-Bresse

(#) Expert en désaccord avec la version définitive de la recommandation de bonne pratique.

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des membres cités ci-dessus.



## Fiche descriptive

Titre	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives
<b>Méthode de travail</b>	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
<b>Objectifs</b>	L'objectif est d'actualiser les recommandations de l'Afssaps de 2002 intitulées « Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives » et d'aider les professionnels dans le cadre de leur prescription et dans le suivi des malades transfusés.
<b>Patients ou usagers concernés</b>	Tous les patients bénéficiant d'une transfusion de globules rouges.
<b>Professionnels concernés</b>	Ces recommandations s'adresseront à l'ensemble des prescripteurs potentiels de globules rouges et à tous les médecins exerçant dans le cadre des établissements de soins publics ou privés. Elles s'adresseront également aux acteurs du conseil transfusionnel organisé par les structures de délivrance des produits sanguins labiles.
<b>Demandeur</b>	Direction générale de la santé – Établissement français du sang
<b>Promoteur</b>	Haute Autorité de santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles.
<b>Financement</b>	Fonds publics
<b>Pilotage du projet</b>	Coordination : Alexandre Pitard, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Michel Laurence) Secrétariat : Jessica Layouni
<b>Recherche documentaire</b>	Stratégie de recherche décrite en annexe 2 des argumentaires Réalisée par Virginie Henry avec l'aide de Renée Cardoso (chef du service communication – information : Frédérique Pagès)
<b>Auteurs de l'argumentaire</b>	Hématologie-oncologie : Dr Helmi M'kada, praticien hospitalier, service de biologie clinique, centre hospitalier de la Basse-Terre, Guadeloupe - Pr Philippe Bierling, EFS, La Plaine Saint-Denis - Dr Anne François, EFS, La Plaine Saint-Denis - Dr Luc Darnige, hématologue, Paris - Pr Frédéric Garban, onco-hématologue, Grenoble - Dr Sophie Moulias, gériatre, Boulogne - Dr Stéphane Nahon, gastro-entérologue, Montfermeil.
<b>Participants</b>	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (président : Pr André Lienhart, médecin anesthésiste-réanimateur, professeur des universités), groupe de lecture : cf. liste des participants
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
<b>Validation</b>	Avis de la Commission des recommandations de bonne pratique du 23 septembre 2014. Adoption par le Collège de la HAS en novembre 2014
<b>Actualisation</b>	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
<b>Documents d'accompagnement</b>	Argumentaires scientifiques et synthèses de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>





HAS

"Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur"  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)