

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2025

THESE 2025/TOU3/2004

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par
TASTAYRE Marine

**DEPENDANCE TRANSFUSIONNELLE DANS LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES
DE FAIBLE RISQUE : ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES ET AMELIORATION DU
PARCOURS DE SOINS.**

Date de soutenance
Mardi 28 janvier 2025

Directeur de thèse :
Monsieur VIEU Guillaume

JURY

Président : DE MAS Véronique
1er assesseur : COMONT Thibault
2ème assesseur : GUERRESCHI Claire
3ème assesseur : VIEU Guillaume

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 24/08/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU X.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

Remerciements

Merci à mon directeur de thèse, Monsieur Guillaume Vieu, d'avoir accepté de m'accompagner dans la réalisation de ce travail et d'avoir partagé vos connaissances dans votre domaine d'expertise. Je vous remercie également pour votre bienveillance et le temps que vous avez dédié à ce travail.

Merci à la présidente et aux membres du jury, Professeur Véronique De Mas, Docteur Thibault Comont et Docteur Claire Guerreschi, d'avoir accepté de participer à ma soutenance. C'est un honneur pour moi que d'avoir un jury composé d'experts du domaine de l'hématologie.

Merci à tous les professionnels de santé, dont Docteur Laure Jonca et Professeur Frédéric Garban, qui ont accepté des entretiens téléphoniques pour m'aider dans la réalisation de ce travail.

Merci à l'ensemble du corps enseignant de la faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse de m'avoir transmis les connaissances scientifiques nécessaires pour mener à bien les missions de pharmacien.

Merci à mes amies rencontrées à la faculté ; à toi Inès, binôme et amie exceptionnelle, et à toi Clara, une amie d'un soutien indéfectible depuis toutes ces années.

Merci à toutes les personnes qui me sont chères et qui m'accompagnent, me soutiennent et me tirent vers le haut au quotidien.

Merci à toi Pierre pour ton soutien dans l'élaboration de ce travail.

Merci à mes parents et à mon frère de m'avoir accompagnée, écoutée, motivée, soutenue dans l'accomplissement de ce travail, je vous suis reconnaissante de m'avoir guidée vers la personne que je suis aujourd'hui.

Liste des abréviations

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Ag	Antigène
ATP	Adenosine TriPhosphate
BFU-E	Burst Forming Unit Erythroid
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CFU-E	Colony-Forming Unit Erythroid
CGR	Concentré de globules rouges
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
EFS	Établissement français du sang
EIR	Effet indésirable receveur
EPO	Erythropoïétine
EPOR	Erythropoïétine receptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
FNEHAD	Fédération Nationale des Établissements d'Hospitalisation à Domicile
GFM	Groupe francophone des myélodysplasies
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute autorité de santé
Hb	Hémoglobine
HIF	Hypoxia Inducible Factor
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NFS	Numération formule sanguine
PSL	Produit sanguin labile
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières
SFTS	Société Française de Transfusion Sanguine
SMD	Syndromes myélodysplasiques
TACO	Transfusion-Associated Circulatory Overload
TGF- β	Transforming growth factor
TNF	Tumor necrosis factor
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury
VGM	Volume Globulaire Moyen
VHL	Von Hippel-Lindau

Liste des figures

Figure 1. Les différents stades cellulaires de l'érythropoïèse. _____	12
Figure 2. Mécanisme de régulation de synthèse de l'érythropoïétine. _____	14
Figure 3. Les différentes voies de signalisation activées par l'érythropoïétine. _____	15
Figure 4. Le cycle du fer dans l'organisme. _____	16
Figure 5. Voie de signalisation des ligands TGF- β . _____	19
Figure 6. Structure de l'hémoglobine A. _____	21
Figure 7. Formule de la molécule d'hème. _____	21
Figure 8. Schéma illustrant la compatibilité des groupes sanguins du système ABO des globules rouges _____	24
Figure 9. Diagnostic des néoplasmes myélodysplasiques de 635 patients selon les classifications OMS 2016, ICC et OMS 2022. _____	33
Figure 10. Algorithme de prise en charge des syndromes myélodysplasiques d'après l'ESMO 2021. _____	38
Figure 11. Mécanisme d'action du luspatercept®. _____	42
Figure 12. Schéma de l'étude MEDALIST extrait de l'avis de la Commission de Transparence du 02 juin 2021. _	44
Figure 13. Résultats du critère de jugement principal et critères secondaires hiérarchisés de l'étude MEDALIST.	44
Figure 14. Taux d'indépendance transfusionnelle en érythrocytes pendant ≥ 8 semaines et réponse mHI-E pendant les semaines 1 à 48. _____	46
Figure 15. Proportion de patients atteignant une réduction de la charge transfusionnelle d'au moins 75% au cours d'une période ≥ 24 semaines. _____	47
Figure 16. Adaptation de la posologie en cas de réponse insuffisante après l'instauration du traitement Reblozyl® (image extraite du site internet https://www.reblozyl.ca/fr). _____	48
Figure 17. Organisation de l'Hémovigilance en France. _____	51
Figure 18. Schéma sur les fonctions des différents dépôts de sang. _____	58
Figure 19. Évolution de l'incidence des EIR déclarés entre 2018-2023 suite à une transfusion de CGR, d'après le rapport d'hémovigilance publié en 2024. _____	64
Figure 20. Mécanisme physiopathologique de l'œdème pulmonaire de surcharge post-transfusionnel. _____	65
Figure 21. Probabilité de développer une allo-immunisation en fonction des mois suivant la première transfusion de concentrés de globules rouges en fonction du score IPSS-R des syndromes myélodysplasiques et de la dépendance transfusionnelle. _____	70
Figure 22. Résultats des principaux critères de jugement secondaires lors de l'analyse intermédiaire de l'étude COMMANDS. _____	79
Figure 23. Événements indésirables de toute gravité survenant chez au moins 10 % des patients (354 patients inclus dans l'étude de sécurité). _____	80
Figure 24. Mécanisme d'action de l'imetelstat (d'après le laboratoire biopharmaceutique Geron). _____	81
Figure 25. Résultats des critères principaux et secondaires de l'étude IMerge. _____	83
Figure 26. Résultats de tolérance de l'étude IMerge. _____	85
Figure 27. Résultats sur la durée médiane de l'indépendance transfusionnelle dans l'étude AZA-MDS-003. ____	87
Figure 28. Nombre d'établissements HAD actifs en France selon les années d'après l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. _____	90
Figure 29. Nombre de journées d'hospitalisation de l'ensemble des établissements HAD de France publiées dans les rapports annuels de PMSI de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. _____	91
Figure 30. Nombre de journées d'hospitalisation pour transfusion sanguine réalisées par les établissements HAD de France, d'après les rapports annuels de PMSI publiés par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. _____	92
Figure 31. Seuil transfusionnel actuel et seuil transfusionnel souhaité des patients atteints de syndromes myélodysplasiques ayant exprimé préférer un seuil transfusionnel plus élevé d'après les réponses obtenues à partir du questionnaire de l'étude. _____	100

Liste des tableaux

<i>Tableau 1. Caractéristiques des quatre phénotypes érythrocytaires ABO.</i>	23
<i>Tableau 2. Fréquence des phénotypes Rh</i>	24
<i>Tableau 3. Loi de compatibilité érythrocytaire du système Rh selon les phénotypes les plus fréquents.</i>	25
<i>Tableau 4. Combinaisons alléliques du gène KEL et phénotypes</i>	26
<i>Tableau 5. Valeurs seuils de l'hémogramme en vigueur</i>	28
<i>Tableau 6. Classification OMS des syndromes myélodysplasiques (2022).</i>	32
<i>Tableau 7. Paramètres et scores selon l'IPSS</i>	34
<i>Tableau 8. Scores pronostiques selon l'IPSS</i>	35
<i>Tableau 9. Paramètres et scores pronostiques d'après l'IPSS-R</i>	35
<i>Tableau 10. Score total IPSS-R et groupe de risque</i>	36

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	8
TABLE DES MATIERES	9
1. INTRODUCTION	11
2. ÉRYTHROPOÏÈSE, ANEMIE ET SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES DE FAIBLE RISQUE	12
2.1. ÉRYTHROPOÏÈSE.....	12
2.1.1. <i>Généralités sur l'érythropoïèse</i>	12
2.1.2. <i>Facteurs de régulation de l'érythropoïèse</i>	13
2.1.2.1. Rôle de l'érythropoïétine dans la régulation de l'érythropoïèse précoce	13
2.1.2.1.1. Synthèse de l'érythropoïétine	13
2.1.2.1.2. Voies de signalisation JAK2-STAT5, MAP kinase et IP3 kinase	15
2.1.2.2. Rôle du fer dans la régulation de l'érythropoïèse tardive	16
2.1.2.2.1. Métabolisme du fer dans l'organisme.....	16
2.1.2.2.2. Implication du fer dans l'érythropoïèse	18
2.1.2.3. Rôle des ligands TGF- β dans la régulation de l'érythropoïèse tardive	18
2.1.3. <i>Caractéristiques des érythrocytes</i>	19
2.1.3.1. Généralités	19
2.1.3.2. Hémoglobine	20
2.1.3.3. Groupes sanguins	22
2.1.3.3.1. Système ABO	22
2.1.3.3.2. Système Rh.....	24
2.1.3.3.3. Système Kell	25
2.2. ANEMIE	26
2.2.1. <i>Définition de l'anémie</i>	26
2.2.2. <i>Manifestations cliniques de l'anémie</i>	27
2.2.3. <i>Diagnostic de l'anémie</i>	27
2.2.4. <i>Principales étiologies de l'anémie chronique</i>	29
2.3. SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES DE FAIBLE RISQUE	30
2.3.1. <i>Généralités sur les syndromes myélodysplasiques</i>	30
2.3.2. <i>Pronostic des syndromes myélodysplasiques</i>	34
2.3.3. <i>Anémie chronique dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque</i>	37
2.3.4. <i>Prise en charge de l'anémie symptomatique dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque</i> 38	
2.3.4.1. Transfusions de concentrés de globules rouges	39
2.3.4.2. Agents stimulant l'érythropoïèse	39
2.3.4.3. Lenalidomide	41
2.3.4.4. Luspatercept.....	41
3. PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE DES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES DE FAIBLE RISQUE PAR TRANSFUSIONS DE CONCENTRES DE GLOBULES ROUGES	49
3.1. GENERALITES SUR LA TRANSFUSION SANGUINE EN FRANCE	49
3.1.1. <i>Définition de la transfusion sanguine homologue</i>	49
3.1.2. <i>Origine des produits sanguins labiles</i>	49
3.1.3. <i>Rôle de l'établissement français du sang dans la transfusion sanguine</i>	50
3.1.4. <i>Rôle de l'hémovigilance</i>	50
3.2. TRANSFUSION DE CONCENTRES DE GLOBULES ROUGES EN FRANCE	51
3.2.1. <i>Concentrés de globules rouges</i>	51
3.2.1.1. Préparation des concentrés de globules rouges.....	52
3.2.1.2. Qualification du don de sang par l'EFS	52
3.2.1.3. Caractéristiques des concentrés de globules rouges et modalités de conservation	52
3.2.2. <i>Organisation de l'acte transfusionnel de concentrés de globules rouges</i>	53

3.2.2.1.	Encadrement législatif de l'acte transfusionnel	53
3.2.2.2.	Examens d'immunohématologie préalables à l'acte transfusionnel	54
3.2.2.2.1.	Groupage sanguin	54
3.2.2.2.2.	Recherche d'agglutinines irrégulières	55
3.2.2.2.3.	Détermination du phénotype étendu	56
3.2.2.3.	Obtention de concentrés de globules rouges pour l'acte transfusionnel.....	56
3.2.2.3.1.	Commande de concentrés de globules rouges	56
3.2.2.3.2.	Délivrance de concentrés de globules rouges.....	57
3.2.2.3.3.	Réception de concentrés de globules rouges dans le service de soins	58
3.2.2.4.	Réalisation de l'acte transfusionnel	59
3.2.2.4.1.	Professionnels de santé impliqués dans la réalisation de l'acte transfusionnel.....	59
3.2.2.4.2.	Contrôle ultime pré-transfusionnel.....	60
3.2.2.4.3.	Acte transfusionnel et surveillance par les professionnels de santé.....	61
3.2.2.5.	Traçabilité.....	61
3.3.	EFFETS INDESIRABLES RECEVEURS DANS LES TRANSFUSIONS DE CONCENTRES DE GLOBULES ROUGES	62
3.3.1.	<i>Effets indésirables receveurs immédiats de la transfusion de concentrés de globules rouges</i>	<i>63</i>
3.3.1.1.	Réaction fébrile non hémolytique	63
3.3.1.2.	Œdème pulmonaire de surcharge	64
3.3.1.3.	Œdème pulmonaire lésionnel aigu post-transfusionnel.....	66
3.3.1.4.	Allergie	67
3.3.1.5.	Incompatibilité immunologique érythrocytaire	67
3.3.2.	<i>Effets indésirables receveurs retardés de la transfusion de concentrés de globules rouges</i>	<i>68</i>
3.3.2.1.	Allo-immunisation isolée.....	68
3.3.2.2.	Hémosidérose post-transfusionnelle	71
3.3.2.3.	Infection bactérienne transmise par transfusion de concentrés de globules rouges.....	73
3.3.2.4.	Infection virale transmise par transfusion de concentrés de globules rouges	74
3.4.	IMPACT DES TRANSFUSIONS DE CONCENTRES DE GLOBULES ROUGES SUR LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS.	74
3.4.1.	<i>Effets transitoires et besoins répétés en transfusions de concentrés de globules rouges</i>	<i>74</i>
3.4.2.	<i>Prise en charge chronophage par transfusions de concentrés de globules rouges</i>	<i>75</i>
4.	DEVELOPPEMENT THERAPEUTIQUE ET PISTES D'AMELIORATION DU PARCOURS DE SOINS.....	76
4.1.	LUSPATERCEPT, AZACITIDINE ORALE ET IMETELSTAT DANS LA PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES DE FAIBLE RISQUE.....	76
4.1.1.	<i>Luspatercept : résultats de l'étude COMMANDS.....</i>	<i>76</i>
4.1.2.	<i>Imetelstat : résultats de l'étude IMerge</i>	<i>81</i>
4.1.3.	<i>Azacitidine orale : résultats de l'étude AZA-MDS-003 et ASTREON</i>	<i>86</i>
4.2.	AMELIORATION DU PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES DE FAIBLE RISQUE ET DEPENDANTS DE TRANSFUSIONS DE CONCENTRES DE GLOBULES ROUGES	89
4.2.1.	<i>Prise en charge de la dépendance transfusionnelle en hospitalisation à domicile.....</i>	<i>89</i>
4.2.1.1.	Hospitalisation à domicile en France.....	89
4.2.1.2.	Transfusions de concentrés de globules rouges par les établissements d'hospitalisation à domicile.....	93
4.2.1.3.	Transfusions de concentrés de globules rouges à domicile dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque	96
4.2.2.	<i>Approche personnalisée de la prise en charge transfusionnelle des patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque et dépendants de transfusions</i>	<i>98</i>
5.	DISCUSSION	102
6.	CONCLUSION.....	104
	BIBLIOGRAPHIE	106

1. Introduction

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches hématopoïétiques, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, des cytopénies et une augmentation du risque de progression en leucémie aiguë myéloïde. Les SMD sont des pathologies dites du sujet âgé puisque l'âge médian au diagnostic est de l'ordre de 70 ans. (1,2) L'anémie est la cytopénie la plus fréquente chez les patients atteints de SMD puisqu'elle est présente chez 90% des patients au moment du diagnostic. (3) Les SMD sont divisés en deux sous-groupes pronostiques, les SMD de faible risque et les SMD de haut risque, selon le risque d'évolution en leucémie aiguë myéloïde. Dans les formes de SMD de faible risque, la prise en charge vise essentiellement à traiter les cytopénies et principalement l'anémie symptomatique. L'objectif de prise en charge de l'anémie symptomatique est d'atténuer la fatigue, la faiblesse et prévenir le risque de chute chez des patients qui sont majoritairement âgés. (2,4–6) Les transfusions de concentrés de globules rouges font partie intégrante de la prise en charge de l'anémie symptomatique des patients atteints de SMD de faible risque. (7) Les patients traités en première intention par agents stimulants l'érythropoïèse peuvent être réfractaires au traitement ou rechuter. Les transfusions de concentrés de globules rouges permettent alors d'augmenter temporairement les taux d'hémoglobine et d'atténuer les symptômes de l'anémie. (8) En raison de la nature chronique de l'anémie associée au SMD, de nombreux patients développent une dépendance à long terme aux transfusions de concentrés de globules rouges. (9) Cependant, la dépendance transfusionnelle peut avoir une répercussion sur la qualité de vie et la survie des patients. En effet, les transfusions de concentrés de globules rouges sont chronophages en raison des déplacements répétés vers les établissements de santé, de la durée de transfusion et des démarches administratives. De plus, les transfusions répétées de concentrés de globules rouges exposent les patients aux effets indésirables receveurs et notamment à la surcharge martiale pouvant être à l'origine de complications. (10) Cette thèse a pour objectif de présenter les alternatives thérapeutiques en développement pour les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque, dépendants des transfusions de concentrés de globules rouges. Elle aborde également l'état actuel des pratiques de transfusions sanguines à domicile, qui pourraient améliorer le parcours de soins des patients nécessitant des transfusions régulières.

2. Érythropoïèse, anémie et syndromes myélodysplasiques de faible risque

2.1. Érythropoïèse

2.1.1. Généralités sur l'érythropoïèse

L'érythropoïèse, du grec « erythros » signifiant rouge et « poïésis » signifiant création, est le processus physiologique responsable de la synthèse des globules rouges. Chez l'adulte, à l'état physiologique, 200 milliards de globules rouges sont synthétisés chaque jour dans la moelle osseuse pour être libérés dans le sang périphérique. Bien qu'étant un processus continu, l'érythropoïèse peut être conceptuellement divisée en deux phases majeures : la phase précoce et la phase tardive. La phase précoce se caractérise par une prolifération de progéniteurs érythroïdes. En effet, les cellules souches hématopoïétiques donnent naissance aux premiers progéniteurs engagés exclusivement dans la voie érythroïde appelés BFU-E (burst-forming unit erythroid cells) (**figure 1**). Les BFU-E se différencient en CFU-E tardifs (colony-forming unit erythroid cells) qui se différencient à leur tour en proérythroblastes. (11) Les proérythroblastes sont les premières cellules érythroïdes identifiables qui subissent des changements morphologiques comme la réduction de la taille cellulaire, la production de protéines, dont l'hémoglobine, et la réduction de leur capacité proliférative. Les proérythroblastes caractérisent ainsi le début de la deuxième phase de l'érythropoïèse, appelée la phase de maturation ou phase tardive. A partir du stade proérythroblaste, les cellules progressent à travers plusieurs étapes de maturation successives que sont les érythroblastes basophiles (Baso-E), les érythroblastes polychromatophiles (Poly-E) et les érythroblastes orthochromatiques (Ortho-E), aussi appelés érythroblastes acidophiles.

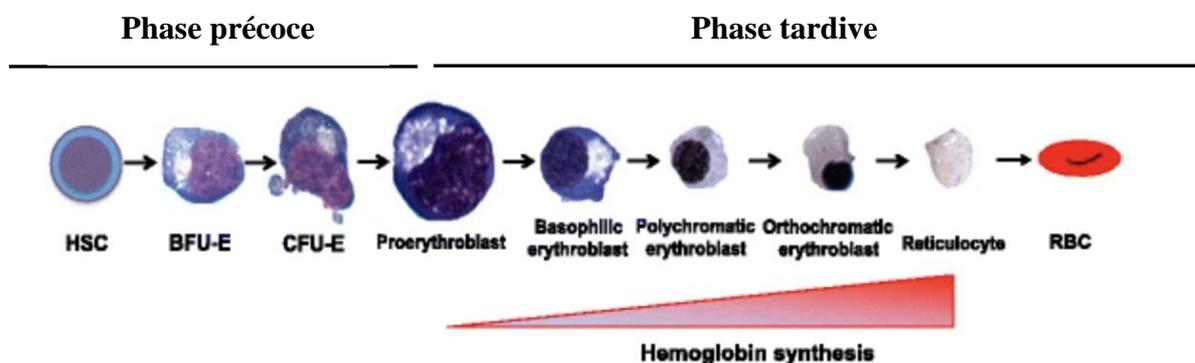


Figure 1. Les différents stades cellulaires de l'érythropoïèse. (12)

A l'issue de la phase de maturation, les érythroblastes expulsent leur noyau et perdent leurs organites donnant naissance à des réticulocytes. Les réticulocytes sont ensuite libérés dans le sang périphérique où la maturation se poursuit afin de produire des érythrocytes complètement fonctionnels. (13) Le processus de production des globules rouges est régulé à plusieurs niveaux pour maintenir le niveau de globules rouges nécessaire à l'activité cellulaire de l'organisme.

2.1.2. Facteurs de régulation de l'érythropoïèse

2.1.2.1. *Rôle de l'érythropoïétine dans la régulation de l'érythropoïèse précoce*

2.1.2.1.1. Synthèse de l'érythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO) est un facteur de croissance hématopoïétique produit principalement dans le rein, par les cellules interstitielles rénales. (14) Une fois synthétisée, l'EPO est libérée par voie systémique où elle va principalement agir au niveau de la moelle osseuse. L'EPO joue un rôle essentiel dans la régulation de la synthèse des globules rouges, elle agit principalement lors de l'érythropoïèse précoce en se liant sur son récepteur de l'EPO (EPO-R) situé à la surface des progéniteurs érythroïdes.

Une régulation étroite existe entre le nombre de globules rouges circulants et la concentration sérique d'EPO. En effet, la synthèse des globules rouges est régulée selon le niveau d'oxygénation du tissu rénal. La diminution du nombre de globules rouges réduit l'apport en oxygène des tissus induisant un état d'hypoxie. En réponse, les cellules rénales vont augmenter la sécrétion de l'érythropoïétine. L'augmentation de la synthèse d'EPO va accroître la production de globules rouges, augmentant l'apport en oxygène au niveau des cellules rénales avec pour conséquence une diminution de la synthèse d'EPO.

Sur le plan transcriptionnel, la production de l'EPO par les cellules rénales est stimulée par le facteur de transcription HIF (Hypoxia Inducible Factor). Ce facteur de transcription hétérodimérique est constitué de la sous-unité HIF-2 α et de la sous-unité HIF-2 β . La sous-unité HIF-2 β est synthétisée de façon constitutive tandis que la sous-unité HIF-2 α est synthétisée puis dégradée à l'état de normoxie.

En effet, en situation de normoxie, la sous-unité HIF-2 α est hydroxylée dans le cytoplasme par une prolyl-hydroxylase (PHD). L'hydroxylation de la sous-unité HIF-2 α conduit à l'ubiquitination par la protéine suppresseur de tumeur Von Hippel-Lindau (VHL) et à la dégradation protéasomique (**figure 2**).

En situation d'hypoxie, le facteur de transcription hétérodimérique HIF-2 α est stabilisé et se transloque dans le noyau où il se lie au facteur de transcription HIF-2 β . Le complexe se lie à l'élément de réponse à l'hypoxie et active la transcription du gène de l'EPO ce qui permettra d'accroître la synthèse des globules rouges. (15)

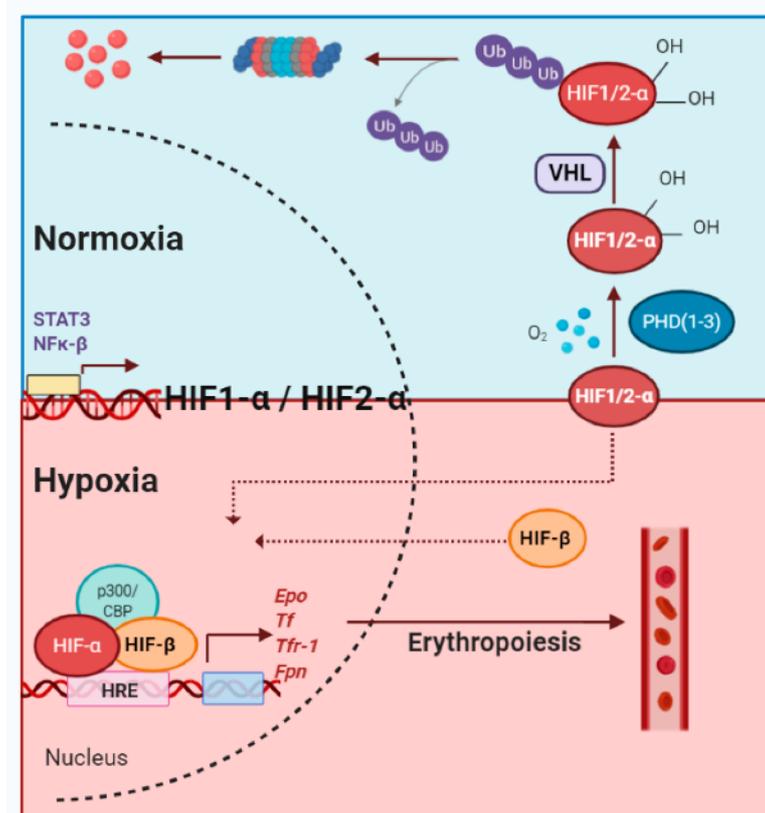


Figure 2. Mécanisme de régulation de synthèse de l'érythropoïétine. (15)

2.1.2.1.2. Voies de signalisation JAK2-STAT5, MAP kinase et IP3 kinase

L'action de l'EPO consiste à stimuler l'érythropoïèse en se liant à son récepteur EPO-R situé à la surface des progéniteurs érythroïdes. L'EPO-R est un membre de la famille des récepteurs aux cytokines de type 1 dépourvus d'activité tyrosine kinase intrinsèque. Le domaine cytoplasmique du récepteur est lié par la tyrosine kinase Janus Kinase 2 (JAK2). En l'absence d'EPO, l'EPO-R est présent à la surface de la cellule sous la forme d'un homodimère. (16)

La fixation d'EPO induit un changement conformationnel de l'homodimère EPO-R-JAK2 ce qui initie la transphosphorylation et l'activation de JAK2 (**figure 3**). Une fois activé, JAK2 phosphoryle plusieurs résidus tyrosines présents sur la partie cytoplasmique. Les résidus phosphorylés servent de point d'amarrage aux cascades de signalisation STAT5 (*transducteur de signal et activateur de transcription 5*), MAP kinase (*protéines kinases nécessaires à l'induction de la mitose*) et PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*) pour améliorer la survie, la prolifération et la différenciation des progéniteurs érythroïdes. La voie de signalisation STAT5 induit la transcription de nombreux gènes dont le gène TFRC codant pour un récepteur à la transferrine impliqué dans l'endocytose de fer. (16)

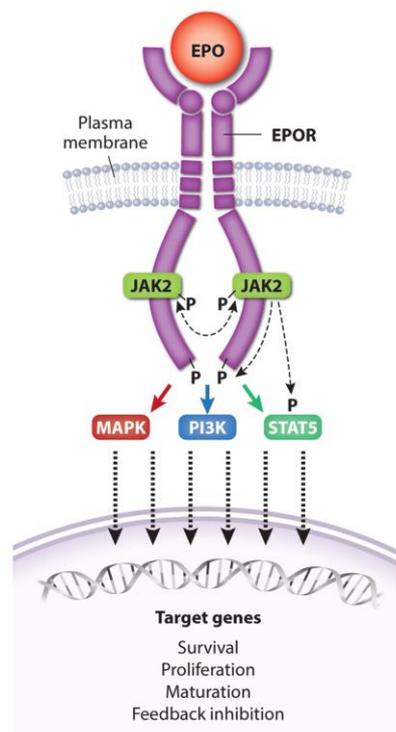


Figure 3. Les différentes voies de signalisation activées par l'érythropoïétine. (16)

2.1.2.2. Rôle du fer dans la régulation de l'érythropoïèse tardive

2.1.2.2.1. Métabolisme du fer dans l'organisme

Le fer est un oligoélément indispensable au fonctionnement des cellules de l'organisme. Contenu dans de nombreuses protéines, telles que les hémoprotéines, sa principale fonction est la régulation de réactions d'oxydo-réduction impliquées dans des processus biologiques vitaux. Le fer est biologiquement essentiel mais potentiellement toxique c'est pourquoi la concentration en fer cellulaire et systémique est hautement régulée. (17)

L'homéostasie du fer est étroitement contrôlée et fonctionne selon un système presque fermé. Les apports internes en fer proviennent majoritairement du recyclage du fer héminique contenu dans l'hémoglobine des globules rouges. Les globules rouges sénescents se concentrent majoritairement dans la rate et sont dégradés par érythrophagocytose par les macrophages. Les macrophages permettent de recycler 20 à 25 mg de fer par jour (**figure 4**). Ces apports internes doivent être, chaque jour, complété d'un apport externe en fer qui provient du bol alimentaire. Les entérocytes du duodénum absorbent 1 à 2 mg par jour de fer non héminique pour satisfaire les besoins de l'organisme. La régulation de l'absorption intestinale du fer est le seul mécanisme permettant de significativement contrôler la concentration de fer dans l'organisme. En effet, les capacités d'élimination du fer sont limitées. (17)

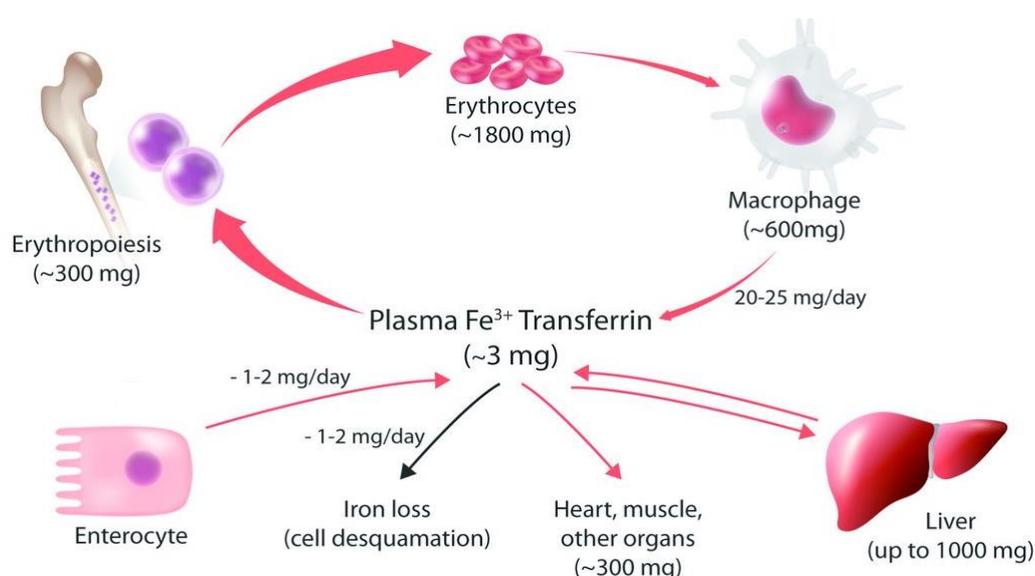


Figure 4. Le cycle du fer dans l'organisme. (17)

L'élimination du fer dépend de la desquamation des cellules de la peau et des cellules intestinales, ainsi que des menstruations pour les femmes non ménopausées. La quantité de fer éliminée chaque jour représente 1 à 2 mg. Ainsi, les pertes journalières sont à l'équilibre avec les apports journaliers. (17)

Les principaux organes consommateurs de fer sont la moelle osseuse, où le fer est utilisé pour l'érythropoïèse, ainsi que les muscles. Pour regagner les organes, le fer est transporté à l'état ferrique (Fe^{3+}) au moyen d'une protéine de transport appelée la transferrine. La transferrine est une protéine bilobée synthétisée et sécrétée par le foie et est capable de lier deux atomes de fer. En condition physiologique, la quantité de fer plasmatique est comprise entre 3 à 4 mg et seul 30% de la transferrine plasmatique est saturée en fer. Le fer plasmatique ne représente ainsi qu'une faible quantité du fer contenu dans l'organisme. La majorité du fer est stocké sous forme de ferritine retrouvée majoritairement dans les hépatocytes, macrophages et entérocytes. La ferritine est une structure protéique en forme de coque qui renferme les atomes de fer à l'état ferreux (Fe^{2+}). Une faible quantité de ferritine se situe dans la circulation sanguine. La quantité de ferritine sérique est directement proportionnelle à la concentration totale en fer dans l'organisme. (17) Ainsi, le dosage de la ferritine sérique sert à déterminer la concentration en fer dans un organisme. En condition normale, la ferritinémie est comprise entre 20 et 400 ng/ml. (18)

En condition de besoin en fer de l'organisme, le fer provenant de la ferritine est libéré dans le plasma au moyen d'une protéine transmembranaire exportatrice de fer appelée ferroportine. (17) Le fer libéré se lie à la transferrine pour se déplacer dans la circulation sanguine vers les organes requérant du fer où la transferrine se lie à son récepteur membranaire. Le complexe Transferrine-Récepteur à la transferrine- Fe^{3+} finit par être endocyté par la cellule. (17)

L'hepcidine joue un rôle majeur dans l'homéostasie du fer. L'hepcidine est une hormone hyposidérémiant sécrétée par le foie. Le mécanisme d'action de l'hepcidine consiste à réduire la libération de fer dans le plasma en induisant une dégradation lysosomale de la ferroportine exportatrice de fer des macrophages, des entérocytes, et des hépatocytes ainsi que l'obstruction de la cavité centrale de la ferroportine. La synthèse de l'hepcidine est régulée positivement dans les hépatocytes par le fer sérique et tissulaire tandis qu'elle est régulée négativement par la carence en fer, l'anémie et l'expansion de l'érythropoïèse. (17)

2.1.2.2.2. Implication du fer dans l'érythropoïèse

Le fer est un composant de l'hème de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges et joue un rôle dans le transport de l'oxygène. Le fer contenu dans l'organisme est principalement retrouvé dans les érythrocytes. Le mécanisme de l'érythropoïèse requiert l'utilisation de près de 20 à 25 mg de fer chaque jour soit la quasi-totalité du fer recyclé par les macrophages. (19)

L'érythropoïèse tardive, responsable de la maturation des érythroblastes, est dépendante en fer. Le fer est nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine. Ainsi, au cours de l'érythropoïèse, la transferrine liée au fer ferrique (Fe^{3+}) se fixe sur son récepteur, le récepteur à la transferrine, présent à la surface des précurseurs érythroïdes grâce à la transcription du gène induite par l'EPO. Le complexe Fe^{3+} -Transferrine est endocyté puis le fer est libéré de sa liaison à la transferrine, réduit en fer ferreux (Fe^{2+}) et transporté dans le cytosol où la majorité est adressée vers la mitochondrie pour participer à la synthèse de l'hème, contenue dans l'hémoglobine. (19)

2.1.2.3. Rôle des ligands TGF- β dans la régulation de l'érythropoïèse tardive

La voie de signalisation des facteurs de croissance transformant β (TGF- β) est l'une des principales voies de régulation de l'érythropoïèse tardive. La superfamille du TGF- β comprend le TGF- β , l'activine et le facteur de différenciation et de croissance, appelé GDF-11. Ces protéines sont impliquées dans l'inhibition de l'érythropoïèse. (20)

La voie de signalisation du TGF- β est initiée par la liaison du ligand à son récepteur sérine/thréonine kinase, le récepteur de l'activine de type II, qui entraîne le recrutement et la phosphorylation du récepteur de l'activine de type I (**figure 5**). Le récepteur de l'activine de type I phosphorylé induit le recrutement et la phosphorylation de SMAD régulateurs, les SMAD2 et SMAD3. Ces SMAD régulateurs sont ensuite liés à une protéine co-SMAD appelée SMAD4. Le complexe SMAD trimérique est transloqué vers le noyau, se lie à la chromatine et modifie l'expression de gènes cibles, avec l'aide de cofacteurs. Les protéines SMAD sont des transducteurs de signal et modulateurs de transcription de plusieurs voies de signalisation. L'activité de cette voie est régulée par des SMAD inhibiteurs de type SMAD6 et SMAD7. (20)

A l'état physiologique, la voie de signalisation TGF- β inhibe la différenciation érythroïde en induisant l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire dans les érythroblastes. (20)

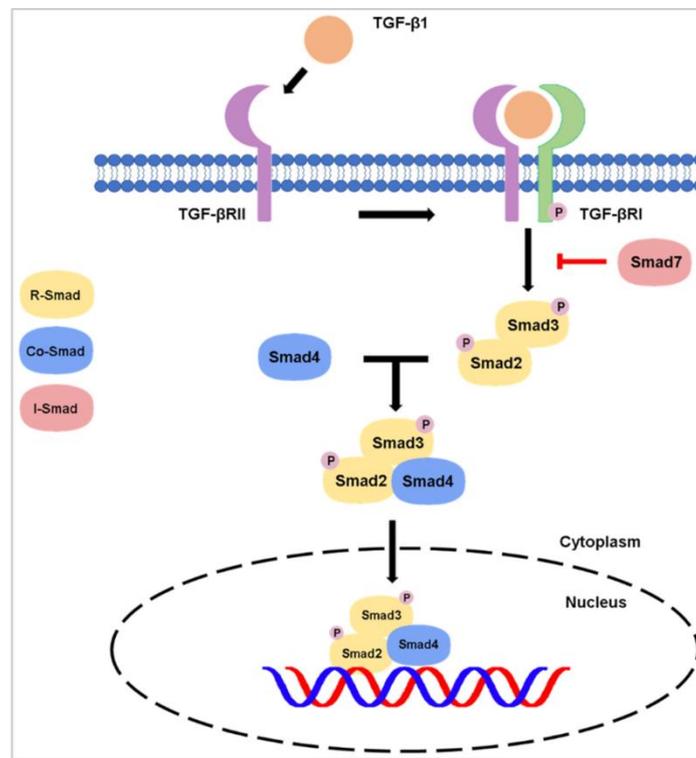


Figure 5. Voie de signalisation des ligands TGF- β . (21)

2.1.3. Caractéristiques des érythrocytes

2.1.3.1. Généralités

Chez l'adulte, le nombre moyen d'érythrocytes dans le sang périphérique est compris entre 20 et 30 000 milliards. L'érythropoïèse synthétise chaque jour 200 milliards de globules rouges et permet le renouvellement quotidien de 1% des globules rouges circulants. (22) Leur durée de vie est limitée à 120 jours où ils sont ensuite éliminés par les macrophages dans le foie et la rate. (23) Les érythrocytes sont les cellules sanguines les plus nombreuses. (24) Le pourcentage de volume sanguin occupé par les érythrocytes, aussi appelé hématoците, varie de 40 à 52% chez l'homme et 37 à 47% chez la femme. (25)

L'érythrocyte, aussi appelé hématie ou globule rouge, est une cellule en forme de disque biconcave. Le diamètre mesure généralement entre 6 et 8 μm et l'épaisseur mesure 2 μm . Afin de pouvoir traverser les capillaires, dont le diamètre est compris

entre 5 et 30 μm , les érythrocytes ont la capacité de subir des déformations c'est-à-dire modifier leur courbure cellulaire. (26) Cette capacité à se déformer provient de trois caractéristiques propres aux érythrocytes. Premièrement, l'érythrocyte humain a un volume de 90 fL et une surface de 140 μm^2 . Il possède une surface excédentaire de 40% par rapport à une sphère de même volume ce qui confère à la forme sphérique une capacité à se déformer. Deuxièmement, la membrane des érythrocytes est composée d'une bicouche lipidique constituée de lipides et de protéines membranaires. Les domaines cytoplasmiques de diverses protéines transmembranaires sont reliés à un réseau de protéines squelettiques à base de spectrine qui confère à l'érythrocyte sa capacité à se déformer. Enfin, la viscosité cytoplasmique est le troisième critère contribuant à la déformation des érythrocytes en réponse aux contraintes de cisaillement des fluides. La viscosité cytoplasmique est déterminée par la concentration d'hémoglobine intracellulaire étroitement régulée. (27)

2.1.3.2. *Hémoglobine*

L'hémoglobine (Hb) est le composant principal de l'érythrocyte. Cette hétéroprotéine a pour fonction principale de transporter de l'oxygène des poumons vers les organes périphériques, tels que les muscles, qui utilisent l'oxygène pour le métabolisme aérobie. L'hémoglobine est également responsable du transport vers les poumons du produit du métabolisme aérobie, le dioxyde de carbone. (28)

L'hémoglobine est un tétramère composé de deux hétérodimères. Chaque hétérodimère est composé d'une chaîne polypeptidique de la famille de gènes α -globine et d'une chaîne polypeptidique de la famille β -globine (**figure 6**). (29) La famille de gènes de l' α -globine, codée par le chromosome 16, comprend trois gènes fonctionnels codant pour les protéines de type α : ζ , $\alpha 1$ et $\alpha 2$. La famille de gènes de la β -globine est codée par le chromosome 11 et comprend les gènes de type β : ϵ , γ , δ et β . (30)

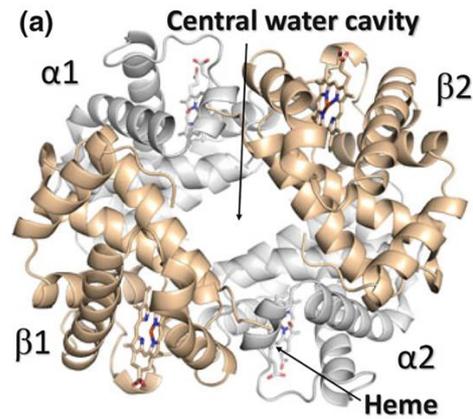


Figure 6. Structure de l'hémoglobine A. (29)

Chez l'adulte sain, l'hémoglobine A ($\alpha_2\beta_2$) représente 97% de l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes. L'hémoglobine F($\alpha_2\gamma_2$), prédominante lors de la phase fœtale, ne représente que 1% de l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes de l'adulte et l'hémoglobine A2 ($\alpha_2\delta_2$) ne représente que 2%. (31)

Les sous-unités α -globine et β -globine contenues dans l'hémoglobine A sont formées respectivement de 7 et 8 hélices nommées de A à H, l' α -globine n'ayant pas d'hélice D. Les hélices E et F de chaque sous-unité forment une poche où se fixe la fraction hémique. Chaque sous-unité de globine est liée à une molécule d'hème.

L'hème, synthétisée au stade proérythroblaste de l'érythropoïèse, est fortement impliquée dans la production de l'hémoglobine puisqu'elle joue le rôle d'activateur de la transcription et de la traduction des chaînes de globine aux cours de la phase tardive de l'érythropoïèse. L'hème, de structure en anneau, est constituée d'un ion ferreux (Fe^{2+}) maintenu au centre d'une porphyrine (**figure 7**). A partir de phénomènes allostériques, cet ion ferreux est capable de fixer l'oxygène par liaison covalente conférant au globule rouge la propriété de transporter l'oxygène. (32)

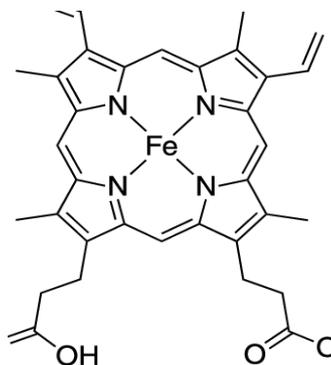


Figure 7. Formule de la molécule d'hème. (33)

2.1.3.3. Groupes sanguins

Les groupes sanguins sont des antigènes membranaires de l'érythrocyte dont l'expression est déterminée selon une série de systèmes génétiques. A ce jour, 44 systèmes de groupes sanguins différents ont été décrits. La variété d'expression des systèmes induit une variation des phénotypes érythrocytaires d'un individu à l'autre. L'introduction d'un antigène étranger peut entraîner leur reconnaissance par un anticorps naturel d'apparition spontanée ou un anticorps immun produit à la suite d'un évènement immunisant. La liaison de l'anticorps à l'antigène peut induire une réaction immunologique entraînant une hémolyse pouvant être grave voire mortelle. (34)

Les systèmes ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd et MNS doivent être considérés en prévention de la transfusion en culots de globules rouges. Seuls les systèmes ABO, Rh et Kell sont détaillés en raison de leur importance clinique dans la prise en charge transfusionnelle des patients. (34)

2.1.3.3.1. Système ABO

Le système ABO a été découvert pour la première fois en 1900 par Karl Landsteiner, un scientifique autrichien. Ce système est caractérisé par la présence de deux antigènes oligosaccharidiques A et B portés par des glycolipides membranaires des hématies.

L'expression de ces antigènes sur les hématies est contrôlée par deux locus distincts dont les gènes codent pour des glycosyltransférases. L'expression génique fonctionne sur un modèle di allélique codominant, ce que signifie que les deux allèles différents conduisent à l'expression phénotypique de deux antigènes différents.

Le locus ABO, présent sur le chromosome 9, présente trois variants alléliques principaux : A, B et O dont chacun d'eux code indirectement pour les antigènes érythrocytaires. L'allèle A code une N-acétyl-galactosamine-transférase permettant d'ajouter une N-acétyl galactosamine pour former l'antigène A. L'allèle B code pour une galactose-transférase qui ajoute un résidu galactose pour former l'antigène B. Une délétion importante sur la séquence codante du locus ABO rend l'allèle O non fonctionnel et ne produit aucune enzyme active. (35,36)

L'hérédité du locus ABO suit la génétique mendélienne. Chaque descendant hérite d'un des trois variants alléliques de chaque parent ce qui forme 6 génotypes possibles : A/A, B/B, A/B, A/O, B/O, O/O pour seulement 4 phénotypes possibles : A, B, AB et O. Le plus grand nombre de variétés de génotypes en comparaison aux phénotypes s'explique par l'expression génique codominante et le caractère récessif de l'allèle O. Les antigènes du système ABO sont exprimés dès l'âge fœtal sur les érythrocytes (**tableau 1**). (36) En France, la fréquence des différents phénotypes érythrocytaires ABO sont les suivants : A : 45%, B : 9%, O : 43% et AB : 3%. La population de groupe sanguin A exprime l'antigène A, la population du groupe B exprime l'antigène B, la population de groupe O n'exprime ni l'antigène A ni B et la population de groupe AB exprime à la fois l'antigène A et B. (37)

Tableau 1. Caractéristiques des quatre phénotypes érythrocytaires ABO. (36)

Phénotype/ Groupe sanguin	Génotype	Antigène(s) présent(s) sur le globule rouge	Anticorps présents dans le plasma	Fréquence en France
A	A/A ou A/O	A	Anti-B	45%
B	B/B ou B/O	B	Anti-A	9%
O	O	Ni A, ni B	Anti-A et anti-B	43%
AB	AB	A et B	Ni anti-A, ni anti-B	3%

Le système ABO est le système le plus immunogène des groupes sanguins en raison de la présence d'anticorps naturels réguliers dirigés contre les antigènes manquants du système ABO. La synthèse des anticorps débute dès la naissance et est induite par l'entrée en contact de l'organisme avec les antigènes A et B présents dans l'environnement, notamment sur les bactéries. Ainsi, la population de groupe A, en l'absence d'expression de l'antigène B, synthétise des anticorps anti-B. La population de groupe B, en l'absence d'expression de l'antigène A, synthétise des anticorps anti-A. La population de groupe AB n'exprime aucun anticorps dans leur sérum. La population de groupe O synthétise dans leur sérum les anticorps anti-A et anti-B en raison de l'absence d'expression des antigènes A et B à la surface des érythrocytes (**tableau 1**). (36)

Le contact entre un anticorps et un antigène d'un érythrocyte étranger non compatible peut entraîner une réaction immunitaire responsable d'une hémolyse

pouvant être mortelle. Ainsi, dans un contexte de transfusion sanguine, la loi de compatibilité du système ABO doit être respectée (**figure 8**).

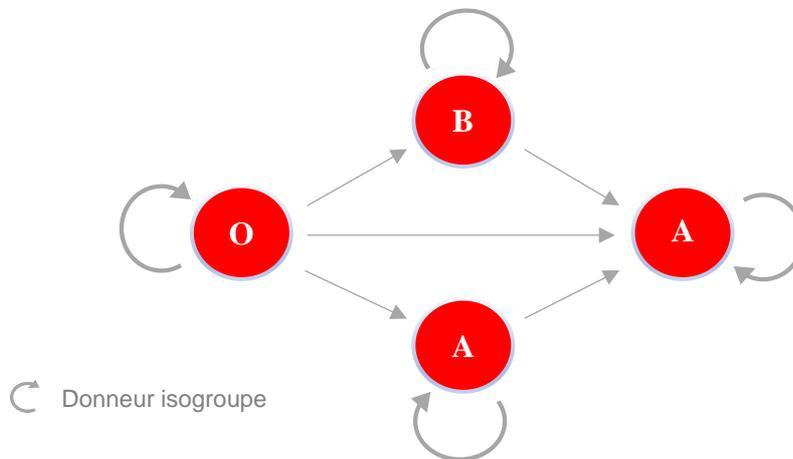


Figure 8. Schéma illustrant la compatibilité des groupes sanguins du système ABO des globules rouges. (36)

2.1.3.3.2. Système Rh

En 1940, après la découverte du système ABO, Karl Landsteiner et son compatriote Alexander Wiener découvrent le système Rh. Le système Rh comprend une cinquantaine d'antigènes (Ag) de nature polypeptidique parmi lesquels cinq d'entre eux présentent un intérêt clinique majeur en médecine transfusionnelle que sont les Ag D (RH1), Ag C (RH2), Ag E (RH3), Ag c (RH4) et Ag e (RH5). Les deux gènes, RHD et RHCE, codant pour les antigènes du système Rh sont localisés sur le chromosome 1.

Le gène RHD code pour la protéine RhD qui porte l'antigène D. L'expression de l'antigène D à la surface des érythrocytes détermine le statut D+. En cas de délétion complète du locus RHD à l'état homozygote l'antigène n'est plus exprimé ce qui détermine le statut D-. En France, 85% de la population est D+ tandis que 15% sont D- (**tableau 2**). (36)

Tableau 2. Fréquence des phénotypes Rh (36)

Génotype	Phénotype	Fréquence
D/D ou D/-	D+	85%
-/-	D-	15%

Le gène RHCE code pour la protéine RhCE qui porte les Ag C ou c et E ou e. Les Ag C, c et E, e sont antithétiques ce qui signifie que lorsque l'Ag C est présent l'Ag c est absent et ce même procédé s'applique aux Ag E et Ag e.

Contrairement au système ABO, l'apparition d'anticorps dans le sang dirigé contre un antigène du système Rh résulte d'une réponse immunitaire induite par une grossesse ou une transfusion sanguine incompatible. L'antigène D est l'antigène le plus immunogène du système Rh. Ainsi, la transfusion de population D- avec du sang D+ conduit dans 80% des cas à la synthèse d'anticorps anti-D. Une seconde exposition pourrait induire une réponse immunologique secondaire pouvant entraîner des accidents immunologiques graves. La fréquence de l'antigène D et l'importance transfusionnelle justifie le respect systématique et obligatoire de la compatibilité RHD en transfusion sanguine. Les Ag C, Ag E, Ag c et Ag e entraînent l'apparition moins fréquente d'anticorps après transfusion ou grossesse incompatible.

La compatibilité doit être respectée pour les 5 antigènes RH1, RH2, RH3, RH4 et RH5 dans le cadre de la transfusion de concentrés de globules rouges de patients ayant développé un anticorps anti-érythrocytaire à la suite de transfusions itératives (**tableau 3**). (36)

Tableau 3. Loi de compatibilité érythrocytaire du système Rh selon les phénotypes les plus fréquents. (36)

Phénotype Rh du patient	Fréquence	Phénotype Rh compatible
D+, C+, E-, c+, e+	35%	Tout le CGR phénotypé sauf E+ → Ne pas administrer l'Ag E
D+, C+, E-, c-, e+	20%	Tout le CGR phénotypé sauf E+ et c+ → Ne pas administrer l'Ag E et c
D-, C-, E-, c+, e+	15%	Tout le CGR phénotypé sauf D+, C+, E+ → Ne pas administrer l'Ag D, C et E
D+, C+, E+, c+, e+	13%	Tout le CGR phénotypé
D+, C-, E+, c+, e+	12%	Tout le CGR phénotypé sauf C+ → Ne pas administrer l'Ag C

2.1.3.3.3. Système Kell

Le système Kell figure parmi les systèmes de groupes sanguins les plus immunogènes. Le système Kell est très complexe. A son niveau le plus simple, le système Kell possède 2 antigènes principaux, K (KEL1) et Cellano aussi noté k (KEL2)

portés par la protéine Kell dont l'expression est sous le contrôle du gène KEL situé sur le chromosome 7. L'expression de l'antigène K ne concerne que 9% de la population tandis que 99% de la population exprime l'antigène k.

Les anticorps anti-K (KEL1) sont fréquents et peuvent occasionner des accidents hémolytiques post-transfusionnels en présence de l'antigène KEL1 ce qui justifie le respect du phénotype Kell chez les personnes polytransfusées. La majorité de la population étant de phénotype K-, la compatibilité sanguine avec le système Kell est fréquente (**tableau 4**). (36)

Tableau 4. Combinaisons alléliques du gène KEL et phénotypes. (36)

Génotype	Phénotype	Fréquence
k/k	K-k+	91%
K/k	K+k+	8,8%
K/K	K+k-	0,2%

Les anticorps anti-k (KEL2) sont rares puisque seulement 0,2% de la population est k-. Cet anticorps est aussi dangereux que l'anticorps anti-K. Les individus qui développent cet anti-k peuvent être en impasse transfusionnelle puisque la fréquence de population exprimant l'antigène k avoisine 99%. (36)

2.2. Anémie

2.2.1. Définition de l'anémie

L'anémie se définit par une diminution de la concentration en hémoglobine dans le sang. La diminution de la concentration en hémoglobine, protéine de transport de l'oxygène, empêche de couvrir les besoins physiologiques de l'organisme en oxygène. A l'échelle mondiale, l'anémie se concentre principalement chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. L'OMS estime que 42% des enfants de moins de 5 ans et 40% des femmes enceintes sont anémiques dans le monde. (38) En revanche, à l'échelle de la France, la prévalence de l'anémie est plus élevée chez les personnes âgées, ce qui est principalement attribuable aux fréquents diagnostics, au développement de pathologies du sujet âgé ainsi qu'à l'augmentation de la population âgée. (39)

2.2.2. Manifestations cliniques de l'anémie

L'anémie peut se manifester par des signes cliniques et des symptômes variables selon la sévérité de l'anémie, la rapidité d'installation ainsi que la mise en place de mécanismes compensatoires par l'organisme. Les signes cliniques et les symptômes peuvent provenir de différents systèmes d'organes et leurs gravités sont généralement proportionnelles à la sévérité de l'anémie.

Une anémie légère peut ne présenter aucun signe ou symptôme ou bien se manifester par des signes cliniques tels qu'une pâleur, un ictère, et des symptômes de type fatigue et faiblesse. Ces signes et symptômes peuvent également se manifester dans le cas d'une anémie sévère et sont alors plus prononcés. Une anémie plus sévère peut se manifester par des vertiges, des palpitations, des essoufflements et des dommages neurologiques. Les mécanismes compensatoires mis en place par le cœur pour apporter l'oxygène dont l'organisme a besoin peuvent conduire à une arythmie, une hypertrophie du cœur voire une insuffisance cardiaque. (40)

Les signes cliniques et les symptômes des patients ne peuvent prédire le taux d'hémoglobine. Les patients jeunes et en bonne santé présentent moins de signes cliniques et de symptômes que les personnes âgées avec morbidités. Une anémie à évolution lente chez les personnes jeunes peut passer inaperçue jusqu'à une baisse significative du taux d'hémoglobine ou un effort physique important. En revanche, chez les personnes âgées, une faible diminution du taux d'hémoglobine peut provoquer de nombreux signes cliniques et symptômes tels qu'une angine de poitrine, une somnolence ou une chute. (41)

L'anémie est un syndrome d'une pathologie sous-jacente, elle est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité ainsi qu'à une réduction de la qualité de vie. (42)

2.2.3. Diagnostic de l'anémie

Le diagnostic de l'anémie repose sur la réalisation d'un examen biologique appelé hémogramme. L'hémogramme, aussi appelé numération formule sanguine, consiste à mesurer qualitativement et quantitativement les éléments figurés du sang à partir d'une prise de sang. Les valeurs obtenues à partir de ces mesures sont comparées à des valeurs seuils. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'anémie est définie par un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 12 g/dl chez la femme et un taux

inférieur à 13 g/dl chez l'homme (**tableau 5**). (42–44) Les valeurs seuils du taux d'hémoglobine varient selon le sexe mais aussi selon l'âge, l'origine ethnique ainsi que l'altitude et la grossesse. En effet, l'anémie est définie par un taux inférieur à 11 g/dl chez la femme enceinte en raison de l'hémodilution. Chez l'enfant, les valeurs seuils du taux d'hémoglobine dépendent de l'âge, car l'intensité de l'érythropoïèse est variable depuis la naissance jusqu'à l'adolescence. En revanche, d'après la Haute Autorité de Santé (HAS), les valeurs seuils du taux d'hémoglobine chez les personnes âgées sont inchangées avec les valeurs des sujets adultes car il n'y a pas de diminution de l'érythropoïèse avec l'âge. (42)

Outre le diagnostic, l'hémogramme permet également d'identifier l'étiologie de l'anémie. Ainsi, l'hémogramme comprend les mesures de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), le volume globulaire moyen (VGM) et le taux de réticulocytes. La mesure du taux de réticulocytes permet notamment de révéler une origine centrale ou périphérique de l'anémie. (40)

Tableau 5. Valeurs seuils de l'hémogramme en vigueur (42)

Mesures	Sous-Populations	Valeurs seuils
Anémie	Homme	Hb <13 g/dL
	Femme	Hb <12 g/dL
	Femme enceinte	Hb <11 g/dL
	A la naissance	Hb <13,5 g/dL
	De la naissance à 6 ans	Hb <11 g/dL
	De 6 à 14 ans	Hb <12 g/dL
Microcytose	Adulte	VGM <82 μ^3
Macrocytose	-	VGM >98 μ^3
Hypochromie	-	CCMH <32%
Polyglobulie	Homme	Hb >17g/dL
	Femme	Hb >16 g/dL
Réticulocytopenie	-	Réticulocytes <20 000x10 ⁶ /L
Hyperréticulocytose	-	Réticulocytes >120 000x10 ⁶ /L

Hb : hémoglobine, VGM : volume globulaire moyen, CCMH : concentration corpusculaire moyen en hémoglobine

2.2.4. Principales étiologies de l'anémie chronique

Une anémie chronique peut survenir lorsque la moelle osseuse produit insuffisamment de globules rouges, lorsque les globules rouges subissent une hémolyse ou encore lorsqu'une perte importante de globules rouges se produit. Les causes de ces dysfonctionnements peuvent être acquises ou héritées. (40)

Une anémie chronique par déficit de synthèse de globules rouges peut être causée par des facteurs acquis de type carenciel. En effet, pour produire les globules rouges, la moelle osseuse a besoin de nombreux nutriments tels que le fer et la vitamine B12. Une carence de ces nutriments peut survenir en conséquence de malnutrition ou de malabsorption intestinale des nutriments et causer un déficit de production de globules rouges. D'autres facteurs acquis peuvent être impliqués dans la diminution de synthèse de globules rouges tels que des cancers, des pathologies infectieuses, des maladies inflammatoires chroniques ainsi qu'une insuffisance rénale responsable d'un défaut de production de l'hormone de croissance : l'érythropoïétine. Des pathologies héréditaires peuvent également être impliquées dans le déficit de synthèse telle que l'anémie de Fanconi. (40)

Une anémie chronique peut être causée par une destruction précoce des globules rouges appelée hémolyse. L'hémolyse peut être induite par des facteurs acquis et héréditaires. Les facteurs acquis sont de type immunologique dans l'anémie hémolytique auto-immune. Les anticorps produits par l'organisme sont dirigés contre les globules rouges et induisent leur destruction. L'hémolyse peut également être induite par des maladies héréditaires telles que la drépanocytose et les thalassémies.

Enfin, une anémie chronique peut être induite par saignements entraînant une perte abondante de globules rouges et de fer. La perte abondante de fer ne permet pas à l'organisme de compenser la production de globules rouges perdue ce qui cause une anémie. Les facteurs impliqués dans ce type d'anémie chronique peuvent être des menstruations et des épistaxis abondants ainsi que des saignements digestifs et des ulcères. (40)

2.3. Syndromes myélodysplasiques de faible risque

2.3.1. Généralités sur les syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques (SMD), aussi appelés néoplasmes myélodysplasiques, sont un groupe hétérogène de troubles des cellules souches hématopoïétiques. Les SMD sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace responsable de cytopénies du sang périphérique et un risque accru de progression en leucémie aiguë myéloïde (LAM). Entre 30 et 40% des SMD évoluent en LAM. (2,7)

En France, d'après les données des affections de longue durée de l'Assurance Maladie, la prévalence de syndromes myélodysplasiques était de 19 410 patients en 2018. D'après les données de Santé Publique France de 2018, l'incidence des syndromes myélodysplasiques était estimée à près de 5 000 nouveaux cas par an. (45) Les SMD sont des pathologies du sujet âgé puisque l'âge médian au diagnostic est de l'ordre de 70 ans. Les SMD affectent davantage les hommes que les femmes et l'incidence des SMD augmente avec l'âge. (1,2,46)

L'étiologie est souvent inconnue et les SMD se distinguent par leur origine primitive ou secondaire. Les SMD primitifs représentent 80% des SMD et surviennent en l'absence d'antécédents ou d'exposition à des agents toxiques. Les anomalies cytogénétiques sont présentes au moment du diagnostic dans moins de 50% des cas. (2) Les SMD secondaires représentent 15 à 20% des SMD et se développent suite à l'exposition antérieure à une chimiothérapie ou radiothérapie, à l'exposition environnementale à des agents toxiques (benzène) et l'exposition professionnelle tels que les produits utilisés dans l'agriculture comme les pesticides. Des anomalies cytogénétiques sont présentes dans plus de 80% des cas. (2) Les SMD secondaires sont plus agressifs que les SMD primaires et sont associés à un pronostic plus défavorable. (2)

Le diagnostic des syndromes myélodysplasiques est complexe en raison de la diversité des causes de cytopénies. La suspicion clinique de SMD survient généralement en présence d'une anémie inexplicée, présente chez 90% des patients au moment du diagnostic, et plus rarement face à une autre cytopénie. (46,47) Le

diagnostic nécessite la réalisation de plusieurs examens afin d'orienter le diagnostic vers des SMD et d'éliminer les autres causes de cytopénies :

- Une **numération formule sanguine** est réalisée dans l'objectif d'identifier une ou plusieurs cytopénies. (2,46)
- Une analyse cytologique du **frottis sanguin** permet d'évaluer le nombre de lignées dysplasiques et d'évaluer le pourcentage de blastes périphériques. (2) (46)
- Une analyse cytologique du **frottis médullaire** permet d'évaluer le pourcentage de blastes et le nombre de lignées dysplasiques dans la moelle osseuse. (2) (46) Une lignée est considérée comme dysplasique si au moins 10% des cellules présentent une anomalie morphologique. Le pourcentage de blastes doit être compris entre 0 et 19%. Cet examen permet d'éliminer le diagnostic de LAM.
- Une **biopsie de la moelle osseuse** permet d'éliminer d'autres pathologies pouvant être à l'origine de cytopénies et est essentielle pour la classification des SMD. (46)
- Le **caryotype médullaire** permet de mettre en évidence les mutations présentes chez 50 à 60% des patients et impliquées dans le développement des syndromes myélodysplasiques. Les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes comprennent la del(5q), monosomie 7, del(7q), trisomie 8 et del(20q). (2,46)
- Le **test génétique moléculaire** par la technique Next Generation Sequencing permet la détection de mutation somatique. La présence de clone mutant avec une fréquence allélique élevée (>20%) permet une prédiction élevée du diagnostic de SMD ou d'un autre néoplasme myéloïde tandis que l'absence de toute mutation exclut une néoplasie myéloïde. (46)
- La **coloration de Perls** permet d'identifier le pourcentage de sidéroblastes en couronne, c'est-à-dire le pourcentage d'érythroblastes présentant une accumulation de fer dans les mitochondries. (2)
- Enfin, la **ferritinémie** est mesurée afin d'évaluer la quantité de fer présente dans le sang du patient. (2)

La classification des syndromes myélodysplasiques par l'OMS a été révisée en 2022 et remplace la 4^{ème} édition de classification datant de 2016 (**tableau 6**). (48) Cette nouvelle classification a rebaptisé les syndromes myélodysplasiques en néoplasmes myélodysplasiques et divise les SMD en deux grands groupes que sont les SMD avec anomalies génétiques déterminées et les SMD avec anomalies morphologiques.

Cette classification met l'accent sur les anomalies génétiques connues des syndromes myélodysplasiques et maintient le taux de blastes parmi les critères de classification. En revanche, le nombre de cytopénies et le nombre de lignées dysplasiques ne font plus partie des critères de classification et servent davantage à la détermination du score pronostique des SMD. Le groupe des SMD avec anomalies génétiques déterminées comprend 3 sous-groupes que sont les SMD avec délétion du chromosome 5q, les SMD avec mutation du gène SF3B1 et les SMD avec inactivation biallélique du gène TP53. Le sous-groupe de SMD avec mutation du gène SF3B1 de la classification OMS de 2022 remplace le sous-groupe de SMD avec sidéroblastes en couronne de la classification OMS de 2016.

Tableau 6. Classification OMS des syndromes myélodysplasiques (2022). (48)

	Blasts	Cytogenetics	Mutations
MDS with defining genetic abnormalities			
MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	<5% BM and <2% PB	5q deletion alone, or with 1 other abnormality other than monosomy 7 or 7q deletion	
MDS with low blasts and SF3B1 mutation ^a (MDS-SF3B1)		Absence of 5q deletion, monosomy 7, or complex karyotype	SF3B1
MDS with biallelic TP53 inactivation (MDS-biTP53)	<20% BM and PB	Usually complex	Two or more TP53 mutations, or 1 mutation with evidence of TP53 copy number loss or cnLOH
MDS, morphologically defined			
MDS with low blasts (MDS-LB)	<5% BM and <2% PB		
MDS, hypoplastic ^b (MDS-h)			
MDS with increased blasts (MDS-IB)			
MDS-IB1	5-9% BM or 2-4% PB		
MDS-IB2	10-19% BM or 5-19% PB or Auer rod		
MDS with fibrosis (MDS-f)	5-19% BM; 2-19% PB		

^aDetection of ≥15% ring sideroblasts may substitute for SF3B1 mutation. Acceptable related terminology: MDS with low blasts and ring sideroblasts.

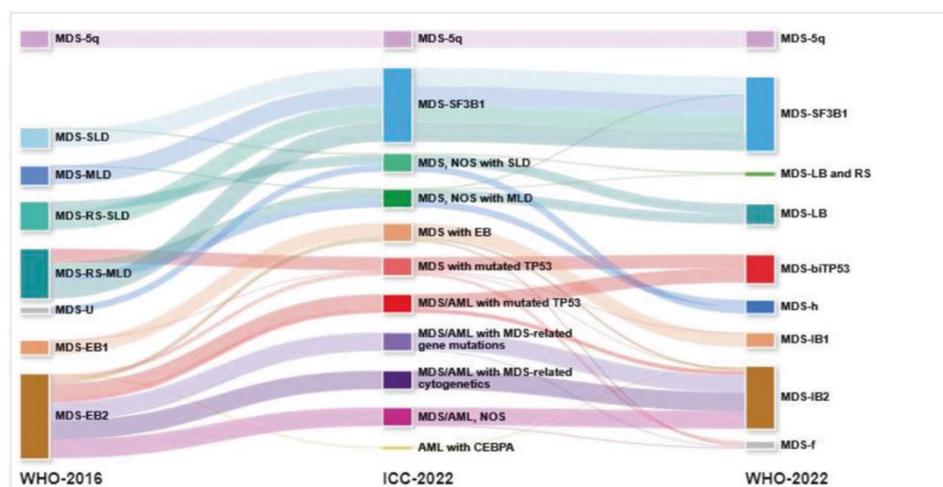
^bBy definition, ≤25% bone marrow cellularity, age adjusted.

BM: bone marrow, PB: peripheral blood, cnLOH: copy neutral loss of heterozygosity.

Le groupe des SMD avec anomalies morphologiques comprend 3 sous-groupes que sont les SMD de faible pourcentage de blastes, les SMD hypoplasiques et les SMD avec augmentation de blastes comprenant les SMD avec fibrose. Le seuil de 20% de blastes médullaires est maintenu pour délimiter les SMD des LAM. (48)

En 2022, un comité consultatif clinique, formé par des membres de la Société d'hématopathologie et de l'association européenne d'hématologie, a également publié un consensus de classification internationale appelé ICC (International Consensus Classification). (49) La classification ICC a ajouté deux nouvelles entités de SMD en comparaison à la classification OMS 2016 ; les SMD avec mutation SF3B1 et SMD avec mutation TP53. Également, la classification ICC a transformé le sous-groupe SMD-EB2 de la classification OMS 2016 en sous-groupe SMD-LAM pour les patients ayant un taux de blastes supérieur à 10% et inférieur à 19% (**figure 9**). (49,50)

En pratique, les classifications OMS 2022 et ICC sont globalement similaires mais la mention de chacune des classifications est recommandée dans le rapport de diagnostic pour des raisons d'uniformité de la prise en charge dans différents établissements. (46,50)



Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; EB, excess of blasts; ICC, International Consensus Classification; MDS, myelodysplastic syndromes/neoplasms; MDS-RS, MDS with ring sideroblasts; MDS-EB, MDS with excess blasts; MDS-SLD, MDS with single lineage dysplasia; MDS-MLD, MDS with multilineage dysplasia; MDS-RS-SLD, MDS with ring sideroblasts and single lineage dysplasia; MDS-RS-MLD, MDS with ring sideroblasts and multilineage dysplasia; MDS-U, MDS, unclassifiable; MDS-5q, MDS with low blasts and isolated 5q deletion; MDS-SF3B1, MDS with low blasts and SF3B1 mutation; MDS-LB and RS, MDS with low blasts and ring sideroblasts; MDS-LB, MDS with low blasts; MDS-h, hypoplastic MDS; MDS-IB1,

Figure 9. Diagnostic des néoplasmes myélodysplasiques de 635 patients selon les classifications OMS 2016, ICC et OMS 2022. (50)

2.3.2. Pronostic des syndromes myélodysplasiques

Le pronostic des SMD est utilisé au moment du diagnostic pour prédire la survie médiane des patients ainsi que le risque d'évolution en leucémie aiguë myéloïde. Le score IPSS (International Prognosis Scoring System), créé en 1997, évalue le risque pronostique à partir de 3 paramètres que sont : le pourcentage de blastes médullaires, le nombre de cytopénies, la présence et la nature des anomalies cytogénétiques des cellules médullaires (**tableau 7**). Ainsi, l'addition des scores pour chaque paramètre permet d'identifier 4 niveaux de risques : risque faible, intermédiaire-1, intermédiaire-2, élevé (**tableau 8**). Les patients ayant obtenu un score de risque faible et intermédiaire-1 sont qualifiés de SMD faible risque. Les patients SMD faible risque représentent 77% des patients atteints de SMD. Les patients ayant obtenu un score de risque intermédiaire-2 et élevé ont un SMD de haut risque ce qui signifie un risque élevé d'évoluer en leucémie aiguë myéloïde et une survie réduite. Les patients SMD haut risque représentent 23% des patients atteints de SMD. La classification des patients en SMD de faible risque ou SMD de haut risque permet d'orienter le prescripteur vers le choix de prise en charge. (51)

Tableau 7. Paramètres et scores selon l'IPSS (51)

Score	0	0,5	1	1,5	2
Pourcentage de blastes	< 5%	5 – 10%	—	11-20%	21-30%
Caryotype	Favorable*	Intermédiaire**	Défavorable***	—	—
Nombre de cytopénies°	0 ou 1	2 ou 3	—	—	—

*normal, -Y, del(5q), del(20q)

**Autres anomalies du caryotype en tant qu'anomalie isolée

***Complexe (≥ 3 anomalies) ou anomalie du chromosome 7

°Cytopénies : leucocytes <3,0x10⁹/L ou neutrophiles <1,5x10⁹/L ou plaquettes <75,0x10⁹/L

Tableau 8. Scores pronostiques selon l'IPSS (51)

Score IPSS total	0	0,5-1,0	1,5-2,0	> 2,5
Catégorie de risque	Faible	Intermédiaire-1	Intermédiaire-2	Élevé
Survie médiane	5,7 ans	3,5 ans	1,2 ans	0,4 an
Risque de transformation en LAM de 25% des patients	9,4 ans	3,3 ans	1,1 an	0,2 an

Le score IPSS a été révisé en 2012 par le score IPSS-R (International Prognostic Scoring System-Revised) en raison d'une sous-estimation de l'importance pronostique accordée aux anomalies cytogénétiques ainsi qu'une absence de considération de la profondeur de chaque cytopénie. Le score IPSS-R est donc construit sur la base de 5 critères pronostiques que sont : le critère cytogénétique, le pourcentage de blastes médullaires, le taux d'hémoglobine, le taux de plaquettes et le taux de neutrophiles (**tableau 9**). Les scores attribués permettent de répartir les patients en 5 groupes de risque : très faible, faible, intermédiaire, élevé et très élevé (**tableau 10**). Pour chaque groupe de risque sont attribués une médiane de survie et le risque d'évolution en leucémie aiguë myéloïde.

Tableau 9. Paramètres et scores pronostiques d'après l'IPSS-R (52)

Score pronostique	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cytogénétique	Très favorable*	—	Favorable**	—	Intermédiaire***	Défavorable†	Très défavorable‡
Blastes médullaires	≤ 2%	—	>2 - <5%	—	5-10%	>10%	—
Hémoglobine (g/dL)	≥ 10	—	8 - <10	<8	—	—	—
Plaquettes (G/L)	≥ 100	50 - <100	< 50	—	—	—	—
Neutrophile (G/L)	≥ 0,8	<0,8	—	—	—	—	—

*Très favorable : -Y, del(11q)

**Favorable : Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double avec del(5q)

***Intermédiaire : del(7q), +8, +19, i(17q), autre anomalie simple ou double

†Défavorable : -7, inv(3)/t(3)/del(3q), double avec -7/del(7q), complexe avec 3 anomalies

‡Très défavorable : complexe > 3 anomalies

Tableau 10. Score total IPSS-R et groupe de risque (52)

Score	≤1,5	>1,5 - 3	>3 - 4,5	> 4,5 - 6	> 6
Groupe de risque	Très faible	Faible	Intermédiaire	Élevé	Très élevé
Survie globale médiane	8,8 ans	5,3 ans	3 ans	1,6 an	0,8 an
Temps médian de transformation leucémique (25%)	N/A	9,4 ans	2,5 ans	1,7 an	0,7 an

En utilisant le score IPSS-R, un quart des patients faible risque IPSS (faible/intermédiaire-1) ont été reclassés comme présentant un risque plus élevé tandis qu'environ un cinquième des patients haut risque IPSS (intermédiaire-2/élevé) ont été reclassés comme présentant un risque faible.

Les patients sont également répartis en groupe SMD de faible risque et SMD de haut risque à partir de la classification IPSS-R. Le groupe SMD de faible risque comprend les patients ayant un score IPSS-R ≤3,5, c'est-à-dire les patients à très faible risque, faible risque et certains à risque intermédiaire. Le groupe SMD de haut risque comprend les patients ayant un score IPSS-R >3,5, c'est-à-dire les patients à risque IPSS-R très élevé, élevé et certains à risque intermédiaire. A partir des paramètres hématologiques et des anomalies cytogénétiques, le système international de notation pronostique révisé (IPSS-R) permet d'évaluer le niveau de risque des patients atteints de SMD et d'orienter la prise en charge thérapeutique. (52)

En 2022, un nouveau système international de notation pronostique moléculaire est paru appelé IPSS-M (International Prognostic Scoring System-Molecular). (53) Ce système de notation pronostique établit un score pronostique personnalisé à partir de paramètres hématologiques, d'anomalies cytogénétiques et de mutations somatiques. Ce système de notation pronostique prend en considération davantage de paramètres cliniques et moléculaires que le système pronostique IPSS-R pour évaluer le score pronostique. L'IPSS-M permet de distinguer 6 catégories de risque : très faible, faible, modérément faible, modérément élevé, élevé et très élevé. Le score IPSS-M apporte davantage de précision sur la survie globale, la survie sans leucémie et le risque de transformation en leucémie aiguë myéloïde des patients atteints de SMD. La cartographie de cinq catégories de risque du système IPSS-M (avec fusion des catégories de risque modérément faible et modérément élevé) et du système IPSS-R a entraîné une restratification pronostique de 46% des patients (1 223 sur 2 678) dont

74% ont été restratifiés vers un niveau de risque plus élevé tandis que 26% ont été restratifiés vers un niveau de risque plus faible. (53)

L'utilisation du score pronostique IPSS-M pourrait contribuer au développement de stratégie thérapeutique davantage adaptée au niveau de risque des patients atteints de SMD. Ce score de risque pourrait donc à l'avenir être utilisé lors d'études cliniques randomisées. En revanche, les tests moléculaires ne sont pas encore courants à l'échelle mondiale pour des raisons de coût, d'infrastructure et de remboursement. Ainsi, ce score international peut avoir des difficultés à être mis en pratique. Afin de faciliter son usage, une liste de 31 gènes peut être priorisée et un calculateur de score a été mis à disposition sur le Web à l'adresse suivante : <https://mds-risk-model.com>.

2.3.3. Anémie chronique dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque

Dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque l'objectif de traitement est principalement de corriger les cytopénies puisque le risque de transformation en LAM est relativement faible. L'anémie est présente chez 90% des patients atteints de SMD. Elle est induite par une érythropoïèse inefficace. L'anémie est la cytopénie la plus fréquente des patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque. (3)

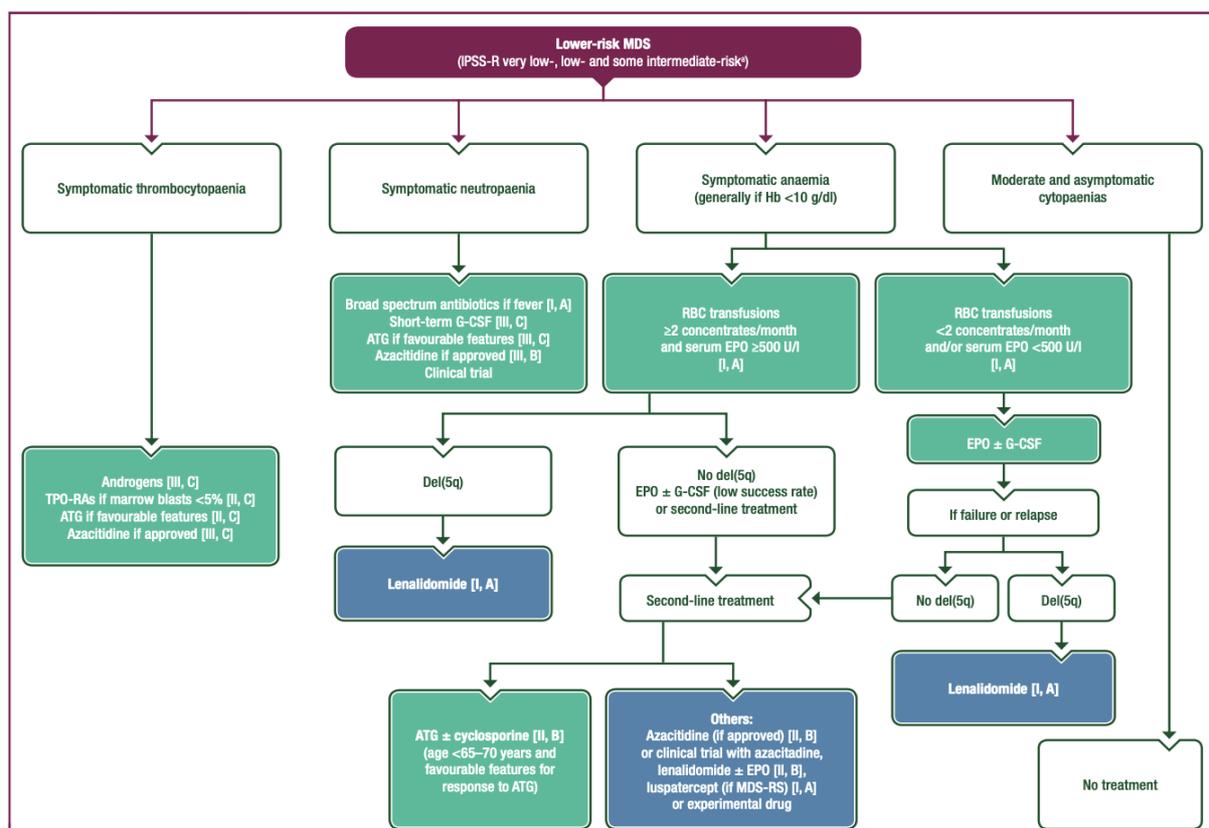
Les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque qui présentent une anémie modérée et asymptomatique avec un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl sont uniquement surveillés au moyen de contrôles réguliers, aucun traitement n'est indiqué. (2,5,54)

En revanche, les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque qui présentent des manifestations cliniques de l'anémie doivent faire l'objet d'une prise en charge thérapeutique. Les manifestations cliniques de l'anémie peuvent être représentées par de la fatigue, de la dyspnée et une faiblesse physique pouvant impacter la qualité de vie. (54) L'anémie chronique peut conduire à des complications cardiovasculaires telle que l'hypertrophie cardiaque. (55) Le retentissement clinique de l'anémie peut apparaître à différents seuils d'hémoglobine selon les patients. La tolérance à l'anémie varie selon l'âge, les comorbidités et l'activité physique des patients.

2.3.4. Prise en charge de l'anémie symptomatique dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque consiste essentiellement à corriger les cytopénies et améliorer la qualité de vie des patients. (2,4–6) La prise en charge de l'anémie symptomatique repose en priorité sur un traitement médicamenteux afin de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl. La prise en charge transfusionnelle par concentrés de globules rouges doit être évitée puisque le taux d'hémoglobine est rarement maintenu au-dessus de 10 g/dl ce qui est généralement associé à une symptomatologie clinique, une altération de la qualité de vie voire à des complications cardio-vasculaires. (2,5)

Les dernières recommandations sur la prise en charge de l'anémie symptomatique dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque ont été publiées en 2021 par l'ESMO (European Society of Medical Oncology) (**figure 10**) (7).



ATG, antithymocyte globulin; EPO, erythropoietin; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; Hb, haemoglobin; IPSS-R, revised international prognostic scoring system; MDS, myelodysplastic syndromes; MDS-RS, myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts; RBC, red blood cell; TPO-RA, thrombopoietin receptor agonist.
 * For IPSS-R intermediate-risk MDS patients, whether they should initially receive treatment for lower-risk MDS or higher-risk MDS is also based on other factors including age, comorbidities, importance of cytopaenias, somatic mutations, effect of first-line treatment, etc.

Figure 10. Algorithme de prise en charge des syndromes myélodysplasiques d'après l'ESMO 2021. (7)

2.3.4.1. *Transfusions de concentrés de globules rouges*

La transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) est un traitement de support permettant de corriger temporairement l'anémie en augmentant le taux d'hémoglobine. La prise en charge de l'anémie par transfusion de concentrés de globules rouges dans les syndromes myélodysplasiques est recommandée, soit à la suite d'une déclaration de symptôme en lien avec l'anémie ou bien lorsque le taux d'hémoglobine du patient atteint la valeur du seuil transfusionnel. La notion de seuil transfusionnel correspond à la valeur du taux d'hémoglobine à partir de laquelle il est recommandé de ne pas descendre et à partir de laquelle la transfusion en concentrés de globules rouges est indiquée chez le patient. Le seuil transfusionnel est propre à chaque indication. Dans les syndromes myélodysplasiques, la transfusion en concentrés de globules rouges est recommandée lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl d'hémoglobine. Chez les patients atteints de pathologies cardiovasculaires, le seuil transfusionnel est augmenté à 10 g/dL d'hémoglobine. (2,56)

Les transfusions de concentrés de globules rouges sont une composante majeure des soins de support des patients atteints de SMD de faible risque. Selon une étude prospective du Registre Européen des Syndromes Myélodysplasiques, 20% des patients atteints de SMD de faible risque sont traités par transfusions répétées avant même le diagnostic de la pathologie. (57) La moitié des patients diagnostiqués deviennent dépendants de transfusions de concentrés de globules rouges dans les 6 mois suivant le diagnostic de la pathologie. La dépendance transfusionnelle est le plus communément définie par la nécessité pour les patients de recevoir plus de 2 CGR par mois. (56) La dépendance transfusionnelle est associée à une réduction de la qualité de vie, et une augmentation de la mortalité. (9,56,58) La réduction de la dépendance aux transfusions de CGR est l'un des axes d'amélioration majeur de la prise en charge thérapeutique des SMD de faible risque.

2.3.4.2. *Agents stimulant l'érythropoïèse*

Le traitement par agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) est le traitement médicamenteux de première intention pour les patients atteints de SMD de faible risque présentant une anémie symptomatique (**figure 10**). (2,4,5,7)

Les ASE utilisés en première ligne sont l'érythropoïétine recombinante et les dérivés de l'érythropoïétine. Les ASE présentent le même mécanisme d'action que l'érythropoïétine endogène et agissent sur la phase précoce de l'érythropoïèse.

Les érythropoïétines recombinantes époétine- α (Eprex®, Binocrit®) et époétine- ζ (Retacrit®) présentent une autorisation de mise sur le marché et sont indiquées dans le traitement de l'anémie symptomatique (concentration en hémoglobine ≤ 10 g/dl) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques primitifs de risque faible ou intermédiaire-1 et dont le taux sérique d'érythropoïétine est faible (EPO < 200 UI/L). (59–61) En revanche, l'époétine- β (Neorecordon®) et la darbepoétine alfa (Aranesp®) ne présentent pas d'indication dans le traitement de l'anémie symptomatique des patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque. L'objectif du traitement par ASE est d'atteindre un taux d'hémoglobine au-delà de 10 g/dl pouvant atteindre une valeur cible maximale de 12g/dl. (4,5,54,62)

D'après une étude rétrospective réalisée sur 1 698 patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque sans délétion 5q et traités par ASE, le taux de réponse érythroïde est environ de 60%. (63) D'après les résultats de l'étude EPOANE évaluant l'efficacité de l'époétine alfa dans les syndromes myélodysplasiques, les taux de réponse sont d'autant plus élevés que le traitement est initié précocement (moins de six mois) ou avant toute transfusion de concentrés de globules rouges. (64)

La grande majorité des réponses est observée dans les douze premières semaines. La réponse érythroïde est qualifiée selon les critères de l'IWG 2006 par une augmentation de plus de 1,5 g/dl du taux d'hémoglobine ou une réduction d'au moins 4 concentrés de globules rouges transfusés au cours des 8 semaines de traitement. L'efficacité des ASE est limitée dans le temps puisque la durée médiane de réponse érythroïde est environ de 17 mois. (63) Les sujets qui ne répondent pas au bout de 8 semaines de traitement sont définis comme réfractaires selon l'IWG 2006. (63) Chez les patients réfractaires, une association avec un facteur de croissance granulocytaire à faible dose peut être proposée.

Les ASE se présentent sous la forme de solution injectable. Le schéma d'administration varie selon la posologie. Le conditionnement des ASE est sous forme de seringues préremplies pour l'époétine- α (Eprex®), l'époétine- β (Binocrit®), et l'époétine- ζ (Retacrit®) et de seringues ou stylos préremplis pour la darbepoétine-

alfa (Aranesp®). Le traitement par ASE permet une prise en charge à domicile du patient. (65-67)

2.3.4.3. Lenalidomide

Les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque, dépendants de transfusions, présentant une délétion 5q isolée et réfractaires ou en rechute aux ASE peuvent avoir recours au lenalidomide (**figure 10**). (55–57) La dépendance transfusionnelle est le plus communément définie par la nécessité pour les patients de recevoir plus de 2 CGR par mois. (2,5,47)

Le lenalidomide est indiqué pour le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique de faible risque associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées. (68) Le lenalidomide est un immunomodulateur aux propriétés anti-néoplasiques, antiangiogènes et pro-érythropoïétiques. Son efficacité a été démontrée par une indépendance transfusionnelle associée à une augmentation d'au moins 1 g/dl du taux d'hémoglobine chez 70% des patients porteurs d'une délétion 5q. (69) Le lenalidomide est susceptible d'induire des effets indésirables tels qu'une neutropénie et/ou une thrombopénie dans les premières semaines de traitement et la durée médiane de réponse au traitement est limitée à 2,3 ans. (68)

2.3.4.4. Luspatercept

Le luspatercept a obtenu une autorisation de mise sur le marché centralisée par l'agence européenne du médicament en juin 2020 dans l'indication des patients adultes atteints d'anémie dépendante des transfusions due à des syndromes myélodysplasiques à risque très faible, faible et intermédiaire (score IPSS-R) avec des sidéroblastes en anneau, qui ont eu une réponse insatisfaisante ou qui ne sont pas éligibles à un traitement à base d'érythropoïétine. (70) La Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé a rendu un avis favorable au remboursement par l'assurance maladie du luspatercept dans son indication, en excluant les patients porteurs de la délétion 5q. (70)

Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante qui se lie à une sélection de ligands de la superfamille du TGF- β (**figure 11**). (71) En se liant à ces ligands endogènes, le luspatercept inhibe la voie de signalisation SMAD2/3 dont l'expression est augmentée de manière constitutive dans les syndromes myélodysplasiques et exerce un effet inhibiteur sur la maturation des globules rouges. L'inhibition de la voie SMAD2/3 entraîne une maturation érythroïde par différenciation des précurseurs érythroïdes de stade avancé dans la moelle osseuse. Ainsi, le luspatercept est qualifié d'agent de maturation érythroïde. (71,72)

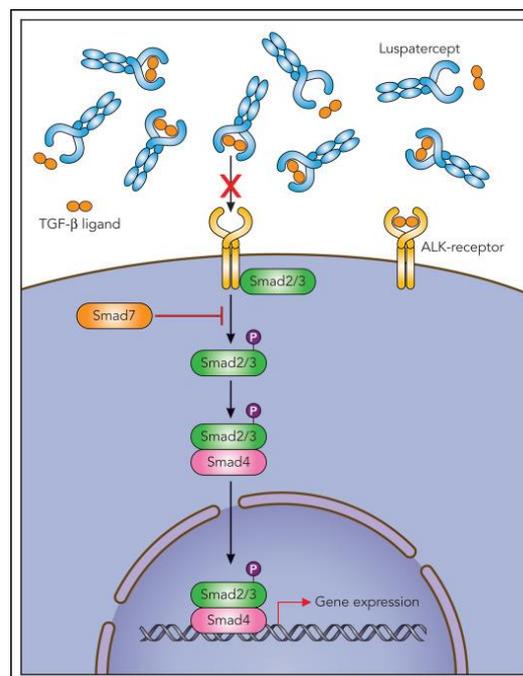


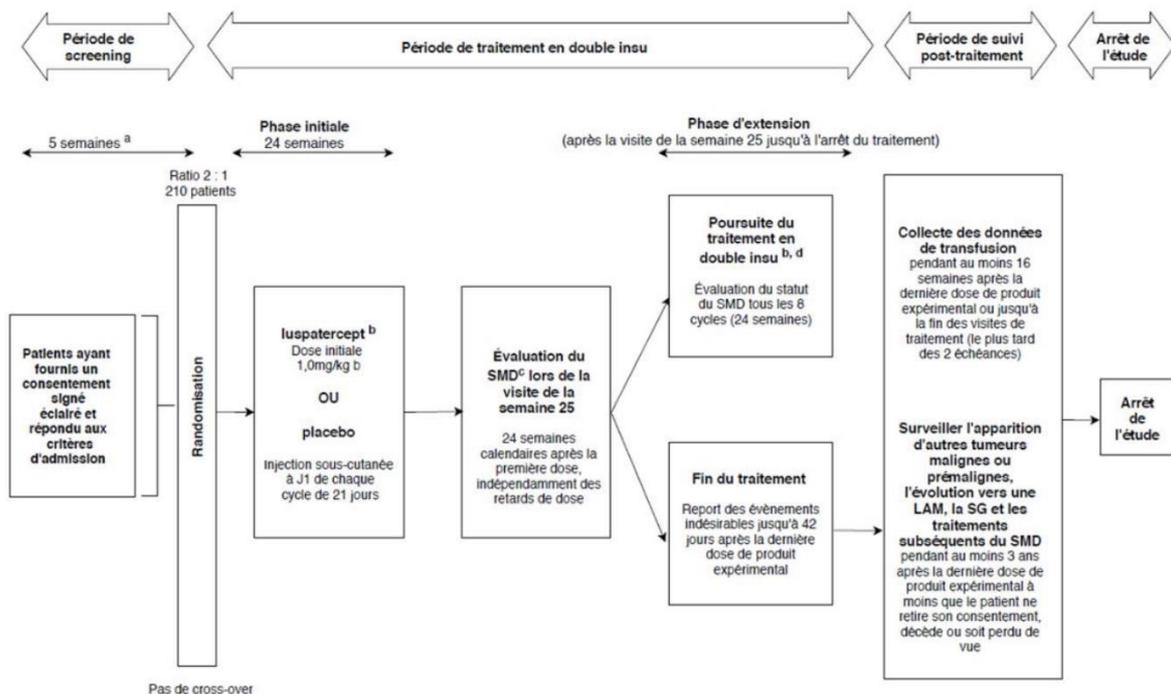
Figure 11. Mécanisme d'action du luspatercept®. (73)

L'étude MEDALIST ayant évalué l'efficacité et l'innocuité du luspatercept s'est concentrée sur une population de patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque avec sidéroblastes en couronne car il s'agit du plus grand sous-groupe de patients atteints de SMD de faible risque. De plus, cette population de patients présente une durée médiane de réponse plus courte au traitement de 1^{ère} ligne, c'est-à-dire aux agents stimulant l'érythropoïèse. Ainsi, l'étude MEDALIST s'est concentrée sur une population de patients présentant une anémie symptomatique pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible mises à part des transfusions de concentrés de globules rouges. Ainsi, l'étude pivotale incluait des patients adultes atteints de SMD de faible risque IPSS-R, dépendants de transfusions de CGR, avec

des sidéroblastes en couronne, et qui présentaient une réponse non satisfaisante aux ASE ou étaient inéligibles en raison d'un taux sérique d'EPO >200 UI/L. (72)

L'étude MEDALIST était une étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double-aveugle et contrôlée versus placebo. Au total, 229 patients ont été inclus dans l'étude (**figure 12**). Les caractéristiques initiales des patients étaient homogènes entre le groupe de patients du bras expérimental (n=153 patients) et le groupe de patients du bras placebo (n=76 patients). Au cours de l'étude, les patients recevaient toutes les 3 semaines par injection sous-cutanée soit le traitement luspatercept à 1mg/kg à la dose initiale soit le placebo. L'étude était composée d'une phase initiale de 24 semaines en double aveugle suivie d'une évaluation de la maladie à la semaine 25. Les patients ayant obtenu des bénéfices cliniques transfusionnels sans progression de la maladie (selon les critères IWG-MDS) pouvaient poursuivre le traitement en double insu au-delà de la semaine 25 dans la phase d'extension durant laquelle une évaluation de la maladie était effectuée par l'investigateur toutes les 8 semaines. La première date limite de collecte des données était le 8 mai 2018. (72)

L'étude pivotale du luspatercept a atteint le critère de jugement principal défini par le pourcentage de patients atteignant une indépendance transfusionnelle d'au moins 8 semaines consécutives au cours de la phase initiale de traitement de 24 semaines. D'après les résultats de l'étude, 38% des patients du bras luspatercept ont expérimenté au moins 8 semaines d'indépendance transfusionnelle durant la phase initiale, contre 13% des patients du bras placebo ($p < 0,001$) (**figure 13**). Le nombre de patients atteignant le critère de jugement principal est significativement supérieur dans le bras luspatercept. La très grande majorité des patients (90%) ont obtenu une première réponse à la dose initiale de 1mg/kg de luspatercept. (72)



^a La documentation de l'historique de la dépendance transfusionnelle aux GR devait être disponible (unités de GR transfusées et valeurs de Hb pré-transfusionnelles) sur au moins 16 semaines avant la randomisation.

^b La dose pouvait être augmentée jusqu'à 1,75 mg/kg au maximum.

^c Après la visite d'évaluation du SMD de la semaine 25 par l'investigateur, les patients ayant obtenu des bénéfices cliniques transfusionnels sans progression de la maladie selon les critères IWG-MDS pouvaient poursuivre le traitement en double insu au-delà de la semaine 25 dans la phase d'extension.

^d L'évaluation du SMD devait être répétée par l'investigateur tous les 8 cycles (à J1 tous les 8 cycles) jusqu'à l'arrêt du traitement. Pour tous les patients poursuivant le traitement en double insu dans la phase d'extension, chaque évaluation du SMD devait confirmer les bénéfices cliniques transfusionnels continus sans progression de la maladie selon les critères IWG-MDS.

Figure 12. Schéma de l'étude MEDALIST extrait de l'avis de la Commission de Transparence du 02 juin 2021. (70)

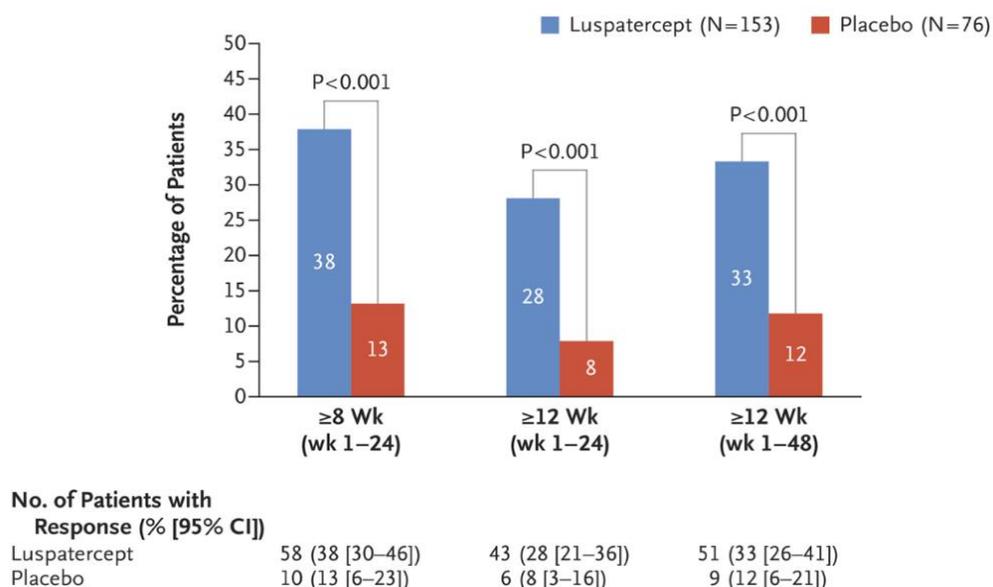
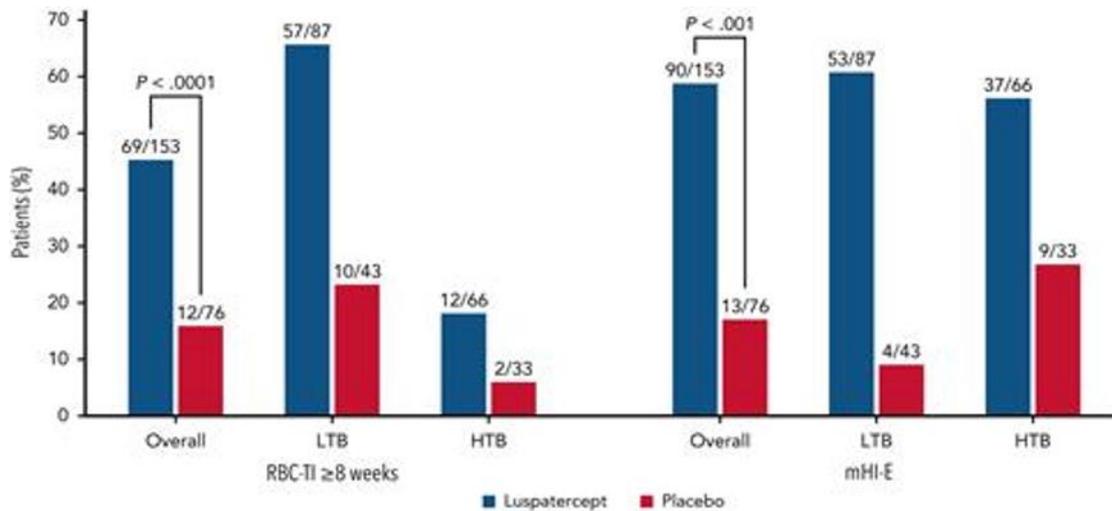


Figure 13. Résultats du critère de jugement principal et critères secondaires hiérarchisés de l'étude MEDALIST. (72)

Les résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés sont également en faveur d'une augmentation significative de l'indépendance transfusionnelle dans le groupe luspatercept. Selon les résultats du 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé, 33% des patients du bras luspatercept ont atteint une période d'indépendance transfusionnelle d'au moins 12 semaines consécutives sur 48 semaines de traitement, contre 12% des patients du groupe placebo ($p<0,001$). Également, selon les résultats du 2^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé, 28% des patients du bras luspatercept ont atteint une période d'indépendance transfusionnelle d'au moins 12 semaines consécutives sur un période de 24 semaines de traitement, contre 8% des patients du groupe placebo ($p<0,001$) (**figure 13**). (72)

Des résultats d'efficacité à long terme de l'étude MEDALIST ont été publiés en novembre 2022. (76) Les résultats ont été obtenus sur une durée médiane de suivi de 26,4 mois pour le groupe luspatercept et 26,1 mois pour le groupe placebo, soit le double de suivi médian de l'analyse primaire. L'analyse à long terme est effectuée en sous-groupes à fort ou faible besoin transfusionnel. Les patients sont affiliés au groupe à fort besoin transfusionnel lorsqu'ils nécessitent au moins 6 transfusions de CGR toutes les 8 semaines. Les patients sont affiliés au groupe à faible besoin transfusionnel lorsqu'ils nécessitent moins de 6 transfusions de CGR toutes les 8 semaines. (74)

Les résultats de l'étude à long terme sont également en faveur du luspatercept. La proportion de patients atteignant l'indépendance transfusionnelle d'au moins 8 semaines sur une période de 1 à 48 semaines était significativement plus élevée dans le groupe luspatercept (45%) que dans le groupe placebo (16%) ($p<0,0001$) (**figure 14**). La proportion de répondeurs dans le bras luspatercept a augmenté de 38% durant la phase initiale à 45% dans la phase d'extension de 1 à 48 semaines ce qui suggère que les patients peuvent obtenir des réponses plus tardives. (74)



HTB : High transfusion burden = Fort besoin transfusionnel (≥6 unités de CGR/8semaines)
 LTB : Low transfusion burden = Faible besoin transfusionnel (<6 unités de CGR/8semaines)
 mHI-E : modified hematologic improvement-erythroid = amélioration hématologique érythroïde modifiée

Figure 14. Taux d'indépendance transfusionnelle en érythrocytes pendant ≥ 8 semaines et réponse mHI-E pendant les semaines 1 à 48. (74)

Entre les semaines 1 et 48, une proportion significativement plus élevée de patients ont atteint le critère d'amélioration hématologique érythroïde modifiée dans le bras luspatercept, en comparaison au bras placebo (**figure 14**). Au sein du bras luspatercept, les taux de réponse érythroïdes étaient comparables entre le groupe de patients à faible besoin transfusionnel (61% ; n=53/87) et le groupe de patients à fort besoin transfusionnel (56% ; n=37/66). (74)

Tout au long du traitement, une proportion significativement plus élevée de patients ont atteint une réduction d'au moins 75% de la charge transfusionnelle sur une durée d'au moins 24 semaines de traitement dans le bras luspatercept en comparaison au bras placebo ($p < 0,001$). Une réduction d'au moins 75% de la charge transfusionnelle est observée chez 18% (n=12/66) des patients à fort besoin transfusionnel et 47% (n=41/87) à faible besoin transfusionnel (**figure 15**).

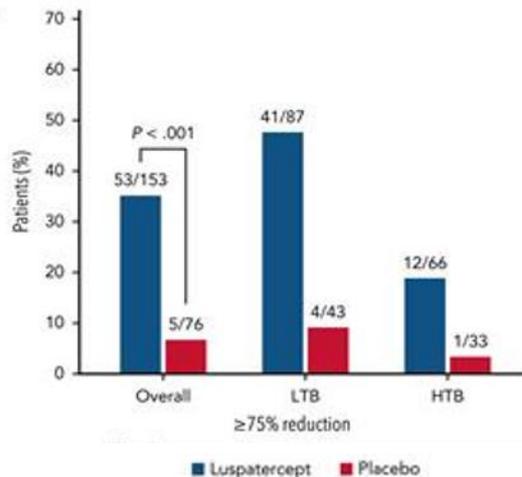


Figure 15. Proportion de patients atteignant une réduction de la charge transfusionnelle d'au moins 75% au cours d'une période ≥ 24 semaines. (74)

D'après les résultats, la proportion de patients atteignant l'indépendance transfusionnelle avec le traitement luspatercept semble d'autant plus faible que les besoins transfusionnels sont élevés. En revanche, les résultats au long cours de l'étude MEDALIST mettent en avant l'intérêt du luspatercept dans la réduction de la charge transfusionnelle pour les patients à fort besoin transfusionnel. Le luspatercept aurait des bénéfices à long terme puisque plus d'un quart des patients serait resté sous traitement après plus de 2 ans.

Outre la démonstration de l'efficacité sur la dépendance transfusionnelle, l'étude MEDALIST a également démontré l'innocuité du traitement par luspatercept. En effet, les effets indésirables rapportés au cours de l'essai étaient principalement de bas grade. Les effets indésirables les plus courants associés au luspatercept comprenaient la fatigue, la diarrhée, l'asthénie, les nausées et les vomissements. L'incidence des effets indésirables diminuait avec le temps. (72)

La prise en charge par luspatercept nécessite une administration par injection sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines (**figure 16**). Avant chaque administration, le taux d'hémoglobine du patient doit être mesuré. Chez les patients qui n'ont pas atteint l'indépendance transfusionnelle en CGR après au moins 2 doses consécutives à la dose initiale de 1,0 mg/kg, la dose doit être augmentée à 1,33 mg/kg. Si les

patients n'ont pas atteint l'indépendance transfusionnelle en CGR après au moins 2 doses consécutives à la dose de 1,33 mg/kg, la dose doit être augmentée à la dose maximale de 1,75 mg/kg.

Le traitement par luspatercept doit être arrêté en l'absence de réduction du besoin transfusionnel pour le patient après 9 semaines de traitement (3 doses) au palier de dose maximal, si l'échec de réponse ne peut être expliqué autrement, ou à tout moment en cas de survenue d'une toxicité inacceptable. Les modalités de bon usage du luspatercept sont décrites dans le résumé des caractéristiques du produit Reblozyl®. (71)

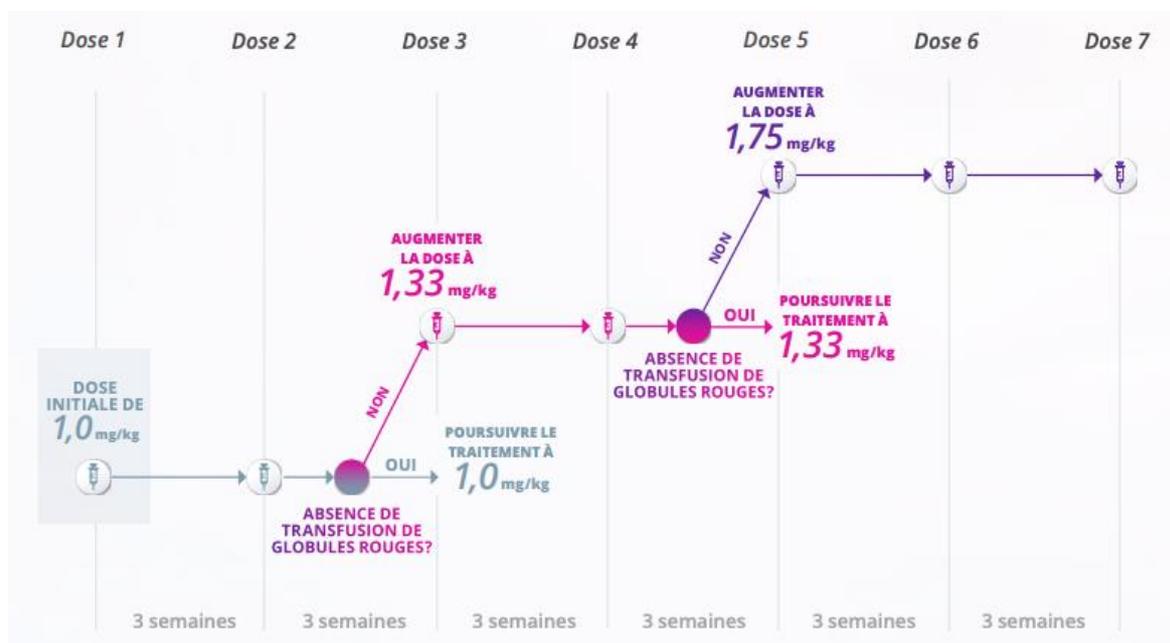


Figure 16. Adaptation de la posologie en cas de réponse insuffisante après l'instauration du traitement Reblozyl® (image extraite du site internet <https://www.reblozyl.ca/fr>).

En conclusion, luspatercept (Reblozyl®) est une option thérapeutique de 2^{ème} ligne dans la prise en charge de l'anémie chronique pour les patients répondant aux critères de son indication. (70)

Le parcours de soins avec Reblozyl® permet d'assurer une continuité de prise en charge à domicile pour les patients traités en 1^{ère} ligne avec les agents stimulants l'érythropoïèse.

Le parcours de soins avec luspatercept (Reblozyl®) nécessite une bonne coordination ville-hôpital car interviennent des professionnels de santé du secteur hospitalier et du secteur de ville. En effet, interviennent dans le parcours de soins les

biologistes du laboratoire d'analyse médicale qui réalisent le bilan sanguin, les médecins habilités qui initient le traitement et rédigent la prescription, les pharmaciens d'officine qui délivrent le traitement et enfin les infirmiers libéraux qui réalisent la reconstitution et l'administration du traitement.

3. Prise en charge de l'anémie des patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque par transfusions de concentrés de globules rouges

3.1. Généralités sur la transfusion sanguine en France

3.1.1. Définition de la transfusion sanguine homologue

La transfusion sanguine homologue est un acte médical qui consiste à administrer à un patient un produit sanguin labile, provenant d'un don de sang, par une injection continue par voie intraveineuse. Un produit sanguin labile (PSL) est soit un concentré de globules rouges soit un concentré de plaquettes ou du plasma. (75)

3.1.2. Origine des produits sanguins labiles

Les produits sanguins labiles sont issus de sang total provenant de donneurs. Le don de sang en France a vu le jour sous l'impulsion d'Arnault Tzanck en 1949 lors de la création de la Fédération Française pour le Don de Sang Bénévole. Cette Fédération milite pour que le don de sang soit bénévole, volontaire et anonyme. (76) Le 21 juillet 1952, la loi relative au don éthique est votée et érige les 4 fondements du don de sang que sont l'anonymat, le volontariat, le non-profit ainsi que le bénévolat. (77,78)

En 2023, la France a comptabilisé plus de 1,5 million de donneurs ayant permis de délivrer près de 2,8 millions de produits sanguins labiles et transfuser plus de 524000 patients. Les produits sanguins labiles les plus fréquemment transfusés sont les concentrés de globules rouges (80%). (79) Seuls 4% de la population française en capacité de donner leur sang font la démarche tandis que chaque jour, 10 000 dons de sang sont nécessaires pour répondre aux besoins des patients. Près de la moitié des dons sont nécessaires au traitement des maladies du sang et des cancers. (80)

3.1.3. Rôle de l'établissement français du sang dans la transfusion sanguine

L'établissement français du sang (EFS), créé le 1^{er} janvier 2000, est né en application de la loi du 1^{er} juillet 1998 chargée de réorganiser le système transfusionnel français. L'EFS est un établissement public de l'État, placé sous la tutelle du ministre en charge de la Santé. L'EFS compte 13 établissements régionaux de transfusion sanguine soit un établissement dans chaque région. (81) La principale mission attribuée à l'EFS est de garantir la sécurité de la chaîne transfusionnelle, du donneur au receveur, et d'assurer l'autosuffisance de la France en produits sanguins labiles. Les établissements régionaux de transfusion sanguine gèrent la collecte de sang, la préparation, la qualification biologique des produits sanguins labiles ainsi que leur stockage et leur distribution aux établissements de santé. (82) Ces quatre activités sont sous le monopole de l'EFS. Les établissements régionaux de transfusion sanguine peuvent également réaliser des actes de soins dans des centres de santé, dont des transfusions de globules rouges. L'EFS compte 65 centres de santé répartis dans 11 établissements régionaux. (83) Au-delà de ses activités dans la transfusion sanguine, l'EFS mène également des activités d'analyses de biologie médicale, de thérapie cellulaire et tissulaire et de recherche.

3.1.4. Rôle de l'hémovigilance

L'hémovigilance est née de la loi du 4 janvier 1993 faisant suite à l'affaire du sang contaminé durant les années 1980 pendant lesquelles des centaines de patients ont été contaminés par le VIH et l'hépatite C à la suite de transfusions sanguines. L'hémovigilance a été créée afin de renforcer la qualité et la sécurité des produits sanguins labiles. Elle assure l'ensemble des procédures de surveillance, d'évaluation et de prévention des incidents et effets indésirables survenant chez les donneurs et les receveurs de produits sanguins labiles. Son action se porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, de la collecte jusqu'au suivi des receveurs. Le système d'hémovigilance s'organise à différentes échelles (**figure 17**). (84)

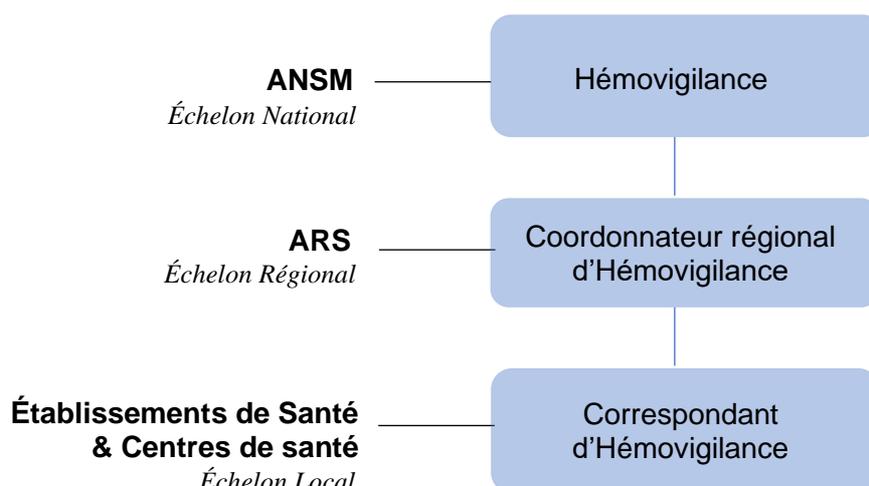


Figure 17. Organisation de l'Hémovigilance en France. (84)

A l'échelle nationale, l'ANSM assure la mise en œuvre de l'hémovigilance en définissant son orientation, en animant et coordonnant les actions, et en prenant les mesures appropriées pour garantir la sécurité de la chaîne transfusionnelle. A l'échelle régionale, le coordonnateur régional d'hémovigilance est placé auprès du directeur de l'Agence Régionale de Santé. Ils ont pour mission de suivre la mise en œuvre des actions d'hémovigilance provenant de l'ANSM et de s'assurer de l'implémentation aux établissements de santé chargés de la sécurité transfusionnelle. Enfin, à l'échelle locale, les correspondants d'hémovigilance des établissements de transfusion sanguine et établissements de santé ont la responsabilité de déclarer tout effet indésirable survenu dans la chaîne transfusionnelle signalé par les professionnels de santé. (84)

3.2. Transfusion de concentrés de globules rouges en France

3.2.1. Concentrés de globules rouges

Le concentré de globules rouges (CGR) est obtenu majoritairement à partir de sang total d'un donneur. Le sang total provient de prélèvements réalisés sur des donneurs bénévoles par les équipes de prélèvement de l'établissement français du sang. Ces prélèvements de sang total sont réalisés par l'EFS dans 120 sites fixes répartis en France et l'organisation de 40 000 collectes mobiles par an. (82)

3.2.1.1. Préparation des concentrés de globules rouges

Dans les heures qui suivent le prélèvement, une étape dite de préparation est réalisée sur le sang total. Cette étape consiste à séparer les constituants du sang total c'est-à-dire séparer les globules rouges, les plaquettes, le plasma et les leucocytes. La séparation de chaque composant est réalisée grâce à la méthode de centrifugation. La centrifugation permet de dissocier les composants en trois couches distinctes au sein de la poche de prélèvement. Les globules rouges, étant plus denses, se concentrent en bas de la poche. L'étape de préparation consiste également à déleucocyter le produit sanguin labile soit avant soit après la centrifugation. La déleucocytation consiste à soustraire par filtration la majeure partie des leucocytes contenus dans le prélèvement. Ce procédé est systématique en France pour tous les PSL depuis le 1^{er} avril 1998. L'objectif est de limiter la transmission de virus intra-leucocytaires à la suite d'une transfusion (exemple : virus du SIDA, virus de l'hépatite B et C) ainsi que de réduire les risques de réactions entre le système immunitaire du receveur et les leucocytes résiduels d'un donneur. (85)

3.2.1.2. Qualification du don de sang par l'EFS

L'étape de qualification biologique du don consiste à réaliser des analyses biologiques et des tests de dépistage sur un échantillon du sang total collecté. Les analyses biologiques consistent, entre autres, à déterminer les phénotypes des groupes sanguins érythrocytaires ABO, Rhésus (phénotypes RH1, RH2, RH3, RH4 RH5) et Kell (phénotype KEL1). Les tests de dépistage ont pour objectif d'identifier les maladies transmissibles tels que les anticorps anti-VIH 1 et 2 (liste exhaustive dans l'article D1221-6 du Code de la Santé Publique). (86) Ainsi, l'étape de qualification vise entre autres à assurer la sécurité du futur receveur, en identifiant les risques liés à la compatibilité immunohématologique et la transmission de maladies. Elle participe également à l'information du donneur lorsque des anomalies sont détectées. (87)

3.2.1.3. Caractéristiques des concentrés de globules rouges et modalités de conservation

Tous les CGR doivent répondre à certains contrôles de qualité pour être délivrés. L'hématocrite doit être compris entre 50% et 70%. Le taux d'hémoglobine doit

être au minimum de 40g. Le volume, dont la mesure est mentionnée sur l'étiquette accolée à la poche du CGR, n'a pas de limite inférieure fixée réglementairement. D'après les données actuelles de contrôle qualité de l'EFS, le volume est en moyenne de 284 ± 28 ml. (88) Le contenu leucocytaire ne doit pas dépasser 1×10^6 leucocytes par CGR d'après la réglementation. (88)

La température du CGR doit être maintenue entre $+2^{\circ}\text{C}$ et $+6^{\circ}\text{C}$ pendant la durée de conservation. La durée de conservation maximale avant délivrance du CGR est de 42 jours à compter de la fin du prélèvement pour les Unités Adultes. En cas d'ouverture intentionnelle de la poche de CGR, lors de la préparation ou de la conservation, le CGR peut être délivré au maximum dans les 24h qui suivent. Dès lors que le CGR est réceptionné dans le service clinique, celui-ci doit être transfusé dans les 6 heures en respectant les bonnes pratiques de délivrance. (88)

En revanche, lorsque les donneurs présentent un phénotype rare pouvant être rencontré chez moins de 1 personne sur 4000, l'EFS est en capacité d'allonger la durée de conservation des CGR par la cryoconservation. Ainsi, grâce à des températures pouvant atteindre -130°C , les CGR peuvent être conservés sur une période pouvant dépasser vingt années. Ces CGR de phénotypes rares sont conservés à la banque nationale de sang de phénotype rare de l'EFS. (88)

3.2.2. Organisation de l'acte transfusionnel de concentrés de globules rouges

3.2.2.1. *Encadrement législatif de l'acte transfusionnel*

La réalisation de l'acte transfusionnel est encadrée par l'instruction n° DGS/PP4/DGOS/PF2/2021/230 datant du 16 novembre 2021 et publiée par le Ministère des Solidarités et de la Santé. (89) Cette instruction a été construite sur la base de nombreux textes parmi lesquels figurent des articles du Code de la Santé Publique ainsi que les bonnes pratiques transfusionnelles datant du 10 décembre 2020 établies par l'ANSM.

L'instruction se construit sur la base de quatre fiches techniques correspondant aux quatre étapes de l'acte transfusionnel que sont par ordre chronologique la demande d'examens d'immunohématologie par le médecin, la demande de PSL par

le médecin, la réception de PSL dans le service de soin et pour terminer la réalisation de l'acte transfusionnel.

L'application de cette instruction a pour objectif de mieux maîtriser la sécurité transfusionnelle en prévenant les incidents graves et les effets indésirables sur les receveurs. L'ensemble des intervenants de la transfusion sanguine doit mettre en pratique cette instruction. Cette instruction doit également être appliquée dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (HAD).

Cette instruction, relative à l'acte transfusionnel sert de base à la construction de protocoles dans chaque établissement de santé ou à chaque établissement de transfusion sanguine exerçant des activités de soins.

3.2.2.2. Examens d'immunohématologie préalables à l'acte transfusionnel

Chaque acte transfusionnel est précédé par la réalisation de plusieurs examens dits examens « pré-transfusionnels ». Ces examens requièrent une prescription par le médecin, un déplacement du patient vers le laboratoire de ville, et la réalisation du prélèvement d'échantillons sanguins sur le patient par le personnel du laboratoire suivi de leur analyse. Les principaux examens pré-transfusionnels sont des examens d'immunohématologie qui consistent à réaliser le phénotypage érythrocytaire ABO-RH-KEL du patient, la recherche d'agglutinines irrégulières et dans certains contextes cliniques la détermination du phénotype étendu. (89)

3.2.2.2.1. Groupage sanguin

Le groupage sanguin est un examen pré-transfusionnel à réaliser en amont de la primo-transfusion. Cet examen consiste à déterminer le phénotype du patient dans les systèmes de groupes sanguins ABO, RH et Kell. Il permet de mettre en évidence les antigènes de ces systèmes présents à la surface des érythrocytes du patient et les anticorps anti-A et anti-B chez les patients nécessitant une transfusion. (88)

La détermination du groupage sanguin résulte de deux actes de prélèvements sanguins différents effectués si possible par deux préleveurs différents. La détermination du groupe ABO est réalisée par double épreuve. L'une des épreuves, l'épreuve sérique, consiste à réaliser un test sérique afin d'identifier les anticorps dirigés contre les antigènes A et B éventuellement présents dans le sérum du patient.

La seconde épreuve, l'épreuve globulaire, consiste à réaliser un test permettant d'identifier les antigènes A et B à la surface des érythrocytes. Pour les phénotypes dans les systèmes RH et Kell la détermination repose uniquement sur l'épreuve globulaire. Le groupage sanguin est un examen indispensable pour sélectionner le concentré de globules rouges de phénotype compatible en respectant les lois de compatibilité des systèmes ABO, Rhésus et Kell.

A l'issue de la détermination du phénotypage, un document de groupage sanguin est remis au patient. Ce document joue un rôle essentiel dans la sécurité transfusionnelle. Il permet d'orienter la sélection d'un concentré de globules rouges compatible. Le jour de la transfusion, la carte de groupe sanguin permet de contrôler l'identité du patient et vérifier la concordance de son groupage sanguin avec celui mentionné sur le concentré de globules rouges livré dans le service.

3.2.2.2. Recherche d'agglutinines irrégulières

La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) est un examen obligatoire avant chacune des transfusions. Cet examen a pour objectif de mettre en évidence dans le sérum du patient la présence d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires. Les anticorps recherchés sont dits « irréguliers » car ces anticorps ne sont pas présents chez tous les individus à l'inverse des anticorps réguliers tels que ceux du système ABO. Ces agglutinines irrégulières anti-érythrocytaires apparaissent dans le sérum du patient qu'après une réaction d'allo-immunisation, soit le plus souvent à la suite d'une transfusion sanguine ou d'une grossesse chez les femmes. (88)

Lorsque des anticorps contre des antigènes érythrocytaires ont été détectés, c'est-à-dire lorsque la RAI est positive, une identification de l'anticorps est obligatoire. L'identification des anticorps est réalisée à l'aide d'un panel de globules rouges de groupe O dont les antigènes sont connus.

Dans un contexte où le patient a présenté des anticorps irréguliers anti-érythrocytaires au cours de la RAI, une épreuve directe de compatibilité est réalisée par le laboratoire de l'EFS ou du dépôt de délivrance. L'épreuve de compatibilité a pour objectif de mettre en contact le plasma du patient et le concentré de globules rouges du donneur compatible afin de s'assurer de l'absence de réaction immunitaire.

La RAI a une durée de validité maximale de 3 jours. Dans le cas où la RAI est négative, la durée de validité peut atteindre une durée de validité maximale de 21 jours en l'absence d'antécédents de grossesse, de transfusions et de transplantation. (88)

Ainsi, dans le cadre d'une transfusion programmée, le patient doit se déplacer dans le laboratoire avant chaque transfusion pour effectuer la recherche d'agglutinines irrégulières dans un délai maximum de 3 jours avant la transfusion. En l'absence de test valide le jour de la transfusion, l'acte ne pourra être réalisé qu'après les résultats de ce test par le laboratoire de l'établissement de soins, ce qui engendre des retards de prise en charge et un délai d'attente supplémentaire pour le patient à l'hôpital. (88)

3.2.2.2.3. Détermination du phénotype étendu

La détermination du phénotype étendu des érythrocytes est recommandée dans les conditions où des transfusions itératives sont prévisibles, en particulier dans le cadre des hémopathies malignes, des hémoglobinopathies et des allo-immunisations dans l'un des systèmes du phénotype étendu. Le phénotype étendu est constitué de 6 antigènes appartenant aux groupes Duffy, Kidd et Ss (système MNS). (88)

3.2.2.3. *Obtention de concentrés de globules rouges pour l'acte transfusionnel*

3.2.2.3.1. Commande de concentrés de globules rouges

La commande de CGR nécessite une prescription médicale devant être conforme aux recommandations de la HAS et aux bonnes pratiques transfusionnelles définies par l'ANSM. La prescription doit mentionner les informations relatives à l'identification de l'établissement de santé et du service de soins ou l'établissement de transfusion sanguine exerçant des activités de soins, l'identification du prescripteur et l'identification du patient. La prescription doit mentionner le type, le nombre et la posologie de CGR en fonction des derniers résultats de numération formule sanguine du patient. La date, l'heure de prescription et de transfusion ainsi que le degré d'urgence transfusionnelle doivent être indiqués sur la prescription.

A partir du taux d'hémoglobine mesuré quelques jours auparavant et la valeur cible du taux d'hémoglobine, la quantité de concentrés de globules rouges à transfuser

est calculée en volume en prenant en considération le taux d'hématocrite du CGR et le poids du patient.

Selon le respect des recommandations de la HAS concernant les caractéristiques d'un CGR, la transfusion d'un seul concentré de globules rouges permettrait d'augmenter en moyenne le taux d'hémoglobine d'1 g/dL. Ainsi, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance le nombre ou le volume de CGR à transfuser. (85)

La prescription médicale doit être accompagnée des résultats des examens d'immunohématologie valides. A défaut des résultats d'examens pré-transfusionnels disponibles, des échantillons sanguins sont adressés au laboratoire de la structure de délivrance (établissements de transfusion sanguine de l'EFS et dépôts de sang) afin qu'ils puissent réaliser les examens d'immunohématologie et identifier le CGR compatible avec le patient.

3.2.2.3.2. Délivrance de concentrés de globules rouges

La délivrance de CGR est nominative et réalisée dans le cadre d'une prescription médicale sous l'autorité d'un médecin ou d'un pharmacien. (90) La délivrance aux services de soins est effectuée soit directement par l'établissement de transfusion sanguine référent de l'EFS, soit par l'intermédiaire d'un dépôt de sang (**figure 18**).

Un dépôt de sang peut être détenu par un établissement de santé et par un groupement de coopération sanitaire autorisé par le directeur général de l'agence régionale de santé, qui correspond à un groupement de plusieurs établissements de santé. Un dépôt de sang est alimenté en produits sanguins labiles par un seul établissement de transfusion sanguine référent. Le dépôt de sang a pour fonction de conserver et délivrer les produits sanguins labiles aux services de soin de l'établissement de santé qui le détient. (90)

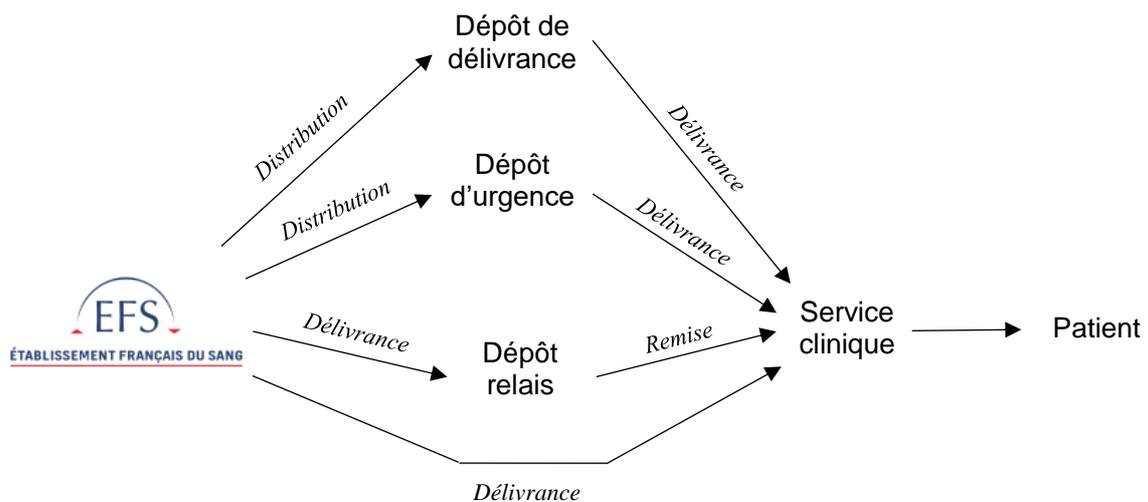


Figure 18. Schéma sur les fonctions des différents dépôts de sang. (90)

Plusieurs types de dépôts de sang existent. Le dépôt de délivrance est un dépôt de sang en charge de la délivrance des PSL dans le service de soins. Les PSL sont obtenus par distribution de l'établissement de transfusion sanguine référent. Le dépôt d'urgence est un dépôt de sang dans lequel sont stockés des CGR exclusivement de groupe O distribués par l'établissement de transfusion sanguin référent et plus rarement d'autres PSL. La délivrance dans les services est réservée aux cas d'urgences vitales où le délai d'obtention des produits depuis l'établissement référent n'est pas compatible avec l'urgence. Le dépôt relais est un dépôt de sang en charge de la remise d'un CGR nominatif, délivré par l'établissement de transfusion sanguine référent, à un service de l'établissement de santé. Dans le cadre de la distribution ou de la délivrance, le transport de CGR doit respecter les bonnes pratiques transfusionnelles de l'ANSM. (90)

3.2.2.3.3. Réception de concentrés de globules rouges dans le service de soins

La délivrance de CGR est accompagnée d'une fiche de délivrance émise par l'établissement de transfusion sanguine ou le dépôt de sang. La fiche de délivrance est un élément fondamental de la sécurité transfusionnelle regroupant l'identité du

patient, l'identification des CGR qui lui sont attribués, et les caractéristiques immunohématologiques du patient. (89)

La réception de CGR doit s'accompagner de contrôles de conformité qui comportent 3 volets de vérifications que sont la vérification du destinataire du colis et de l'expéditeur, la vérification du colis à l'aide d'un bordereau d'expédition ou fiche de transport et la conformité des produits livrés. La vérification de la conformité des produits livrés est réalisée par un professionnel de santé habilité tel que médecin, sage-femme et infirmier. L'heure et la date de livraison dans le service de soins sont tracées. Cette vérification a pour objectif de contrôler le nombre, la nature des PSL et la concordance avec la prescription en apportant, entre autres, une attention particulière aux phénotypages érythrocytaires. Cette étape consiste à vérifier également l'aspect et l'intégrité des poches des PSL et leur date de péremption. Enfin, la concordance entre l'identité du patient figurant sur la fiche de délivrance accompagnant le(s) CGR et celle figurant sur la prescription sont vérifiées. En cas de non-conformité, le produit sanguin labile est renvoyé à l'EFS. (89)

La distribution de CGR doit être régulée puisque la conservation n'est pas autorisée au sein des services de soins des établissements de santé. Après réception dans le service, le CGR doit être administré dans un délai de 6 heures. (89)

3.2.2.4. Réalisation de l'acte transfusionnel

3.2.2.4.1. Professionnels de santé impliqués dans la réalisation de l'acte transfusionnel

L'acte transfusionnel est réalisé par un médecin ou, sur prescription médicale, par les sage-femmes, ou par les infirmiers diplômés d'État. La délégation de l'acte impose une collaboration étroite et constante avec le médecin qui doit pouvoir intervenir à tout moment. Le correspondant d'hémovigilance de l'établissement ainsi que le personnel de l'EFS doivent être joignables à tout moment notamment en cas d'effet indésirable transfusionnel. (89)

Avant la réalisation de l'acte transfusionnel, le professionnel de santé en charge de l'acte doit se munir de la prescription médicale, la fiche de délivrance du CGR et le dossier transfusionnel comportant les documents de phénotypages érythrocytaires, telle que la carte de groupage sanguin, et les résultats de RAI en cours de validité. (89)

3.2.2.4.2. Contrôle ultime pré-transfusionnel

Un ultime contrôle de sécurité est réalisé avant chaque acte transfusionnel appelé « contrôle ultime pré-transfusionnel ». Ce contrôle ultime pré-transfusionnel se décompose en deux étapes qui doivent être réalisées successivement, sans interruption de tâches. Cette ultime étape est réalisée par le personnel en charge de l'acte transfusionnel et en compagnie du patient. (89)

La première étape consiste à vérifier l'identité du patient. Pour cela, la concordance de son identité doit être vérifiée sur l'ensemble des documents relatifs à l'acte transfusionnel c'est-à-dire la prescription médicale, la fiche de délivrance, les documents de phénotypages érythrocytaires, le résultat de RAI et l'étiquette de compatibilité liée au CGR. Outre l'identité, le contrôle de la date de péremption du CGR doit être réalisée et le délai d'administration doit être inférieur à 6h depuis sa réception dans le service de soins. (89)

La deuxième étape consiste au contrôle ultime de la compatibilité ABO entre le sang du patient et le CGR et se réalise immédiatement avant la transfusion au lit du patient. Cette étape se réalise à l'aide d'un dispositif prévu par les protocoles spécifiques de chaque établissement. Un exemple de test utilisé pour la vérification de la compatibilité est la « Safety Card ». A l'aide de cet instrument, la concordance du groupe sanguin du receveur et du donneur est vérifiée. Sur le principe, une goutte de sang du patient est mise en contact dans une alvéole avec un réactif Anti-A et dans une autre alvéole avec un réactif Anti-B. Cette même expérience est réalisée avec une goutte de sang du receveur sur d'autres alvéoles. Une réaction positive se manifeste par l'agglutination. Si les réactions du donneur et du receveur sont identiques, alors les deux individus sont isogroupes et sont compatibles. Si la réaction est différente par type de réactif, les individus sont non isogroupes et la compatibilité doit être vérifiée en respectant les règles transfusionnelles. Pour un même réactif, toute réaction positive avec le CGR et négative avec le sang du patient interdit la transfusion. (89)

Également, avant chaque transfusion, le professionnel de santé en charge de l'acte prend les constantes du patients : pouls, pression artérielle, saturation en oxygène, température. Ces mesures servent de référence et permettent l'identification d'effets indésirables.

3.2.2.4.3. Acte transfusionnel et surveillance par les professionnels de santé

Une fois les contrôles ultimes effectués, le ou les CGR sont administrés au patient. La vitesse d'administration d'un CGR doit être adaptée au profil du patient c'est-à-dire selon son âge et la présence de comorbidités. L'objectif est d'éviter l'apparition d'un effet indésirable de surcharge suite à l'ajout d'un volume sanguin notamment chez des patients à risque, tels que des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Ainsi, la durée d'administration d'un CGR peut varier de 1 à 2 heures.

La surveillance des constantes (température, pouls, pression artérielle, saturation en oxygène) est particulièrement attentive et continue durant les quinze premières minutes de transfusion puis régulière et adaptée à la clinique et à la prescription médicale, tout au long de la transfusion et si possible jusqu'à 2 heures après la transfusion. En raison du besoin de surveillance par le personnel soignant, la règle générale est que les transfusions non urgentes ne doivent pas être effectuées la nuit puisque les équipes de nuit ont des effectifs réduits. En milieu ambulatoire, la sortie du patient doit être validée par le médecin et des informations sont transmises aux patients en ce qui concerne des conduites à tenir devant un éventuel effet indésirable au retour à son domicile. Les poches de CGR et le test de contrôle ultime pré-transfusionnel sont gardés durant 4 heures après la transfusion. (89)

3.2.2.5. Traçabilité

La traçabilité est indispensable tout au long de la chaîne transfusionnelle pour garantir la sécurité transfusionnelle. La traçabilité est assurée d'une part par le procédé d'étiquetage des échantillons sanguins. L'étiquetage est obligatoire sur les échantillons de sang des patients à partir desquels sont réalisés les examens immunohématologiques. L'étiquetage est également obligatoire sur les CGR une fois leur préparation et leur qualification réalisées. Parmi les informations figurant sur l'étiquette sont retrouvés le numéro de don, afin de remonter jusqu'au donneur, et des informations sur les caractéristiques du PSL, tels que le volume et les groupes sanguins ABO, RH et KEL1.

Au cours de la délivrance de PSL par l'établissement de transfusion sanguine ou par le dépôt de sang, une fiche de délivrance est émise et accompagne la délivrance du PSL dans le service. La fiche de délivrance regroupe des informations concernant le patient telles que son identité et ses caractéristiques immuno-

hématologiques, et comprend des informations sur l'identification du PSL du patient. Un exemplaire de la fiche de délivrance est conservé dans l'établissement de transfusion sanguine ou le dépôt de sang ainsi que dans l'établissement de santé réalisant la transfusion. (89)

Enfin, le document de traçabilité indispensable tout au long du parcours transfusionnel du patient est le dossier transfusionnel. Chaque pièce du dossier transfusionnel doit être datée et comprendre l'identité du patient. Le dossier transfusionnel contient l'ensemble des résultats d'examen d'immunohématologie tels que les résultats de RAI et la photocopie de la carte du groupe sanguin. Le dossier transfusionnel comprend également les ordonnances, les fiches de délivrance du PSL et les fiches d'incident transfusionnel le cas échéant.

3.3. Effets indésirables receveurs dans les transfusions de concentrés de globules rouges

La transfusion de concentrés de globules rouges n'est pas un acte sans risque et peut induire l'apparition d'effets indésirables chez le receveur. Les patients polytransfusés, tels que les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque, sont d'autant plus exposés au risque d'effets indésirables receveurs (EIR) que les besoins en transfusions sont élevés. Les EIR sont divisés en deux catégories selon leur délai d'apparition. Les EIR immédiats surviennent au cours ou dans les 8 jours suivant la transfusion. Ces EIR sont notamment de type immunologiques, infectieux ou de surcharge. Les EIR retardés surviennent plus de 8 jours après la transfusion de concentrés de globules rouges. Les EIR retardés sont également le plus souvent de type immunologiques, infectieux ou de surcharge. (91)

D'après l'article R.1221-49-2 du Code de la Santé Publique : « Tout professionnel de santé qui constate ou a connaissance d'un effet indésirable survenu chez un receveur de produits sanguins labiles doit obligatoirement le signaler sans délai au correspondant d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle de l'établissement de santé dans lequel a été administré le produit ». (92) Les effets indésirables receveurs sont déclarés par le correspondant en hémovigilance de l'établissement transfuseur sur une plateforme de télédéclaration sécurisée nommée « e-FIT ». Chaque année, l'ANSM émet un Rapport National d'Hémovigilance dans lequel figurent les effets indésirables receveurs survenus et déclarés au cours de

l'année précédente. (79) Des grades sont attribués aux effets indésirables receveurs selon leur niveau de gravité :

- Grade 1 : non sévère
- Grade 2 : sévère
- Grade 3 : menace vitale immédiate
- Grade 4 : décès

Certains effets indésirables receveurs sont abordés ci-après en fonction de leur délai d'apparition. La liste n'est pas exhaustive. Les données chiffrées sont extraites du 21^{ème} Rapport National d'Hémovigilance publié en novembre 2024 sur le site internet de l'ANSM. (79)

3.3.1. Effets indésirables receveurs immédiats de la transfusion de concentrés de globules rouges

3.3.1.1. Réaction fébrile non hémolytique

La réaction fébrile non hémolytique est un effet indésirable receveur immédiat survenant pendant la transfusion ou dans les 4 heures qui suivent. La réaction fébrile non hémolytique est le plus fréquent des EIR immédiats survenant dans le cadre d'une transfusion de CGR. D'après les déclarations des acteurs du réseau transfusionnel en 2023, l'incidence de la réaction fébrile non hémolytique était de 65,5 pour 100 000 CGR cédés. L'incidence est stable sur la période 2018-2023 (**figure 19**). (79)

Le diagnostic repose sur la présence d'au moins un des signes cliniques que sont une augmentation de la température à au moins 38°C avec une élévation de 1°C, par rapport à la température pré-transfusionnelle, et la présence de frissons. La réaction fébrile non hémolytique est un effet indésirable de grade 1. Elle est spontanément résolutive en quelques heures. En revanche, l'apparition de ces symptômes implique un arrêt de la transfusion pour éviter toute aggravation. Les patients nécessitant des transfusions récurrentes tels que les patients atteints de syndromes myélodysplasiques ayant expérimenté une réaction fébrile non hémolytique devront suivre une prémédication par antipyrétique systématique et obligatoire. (93)

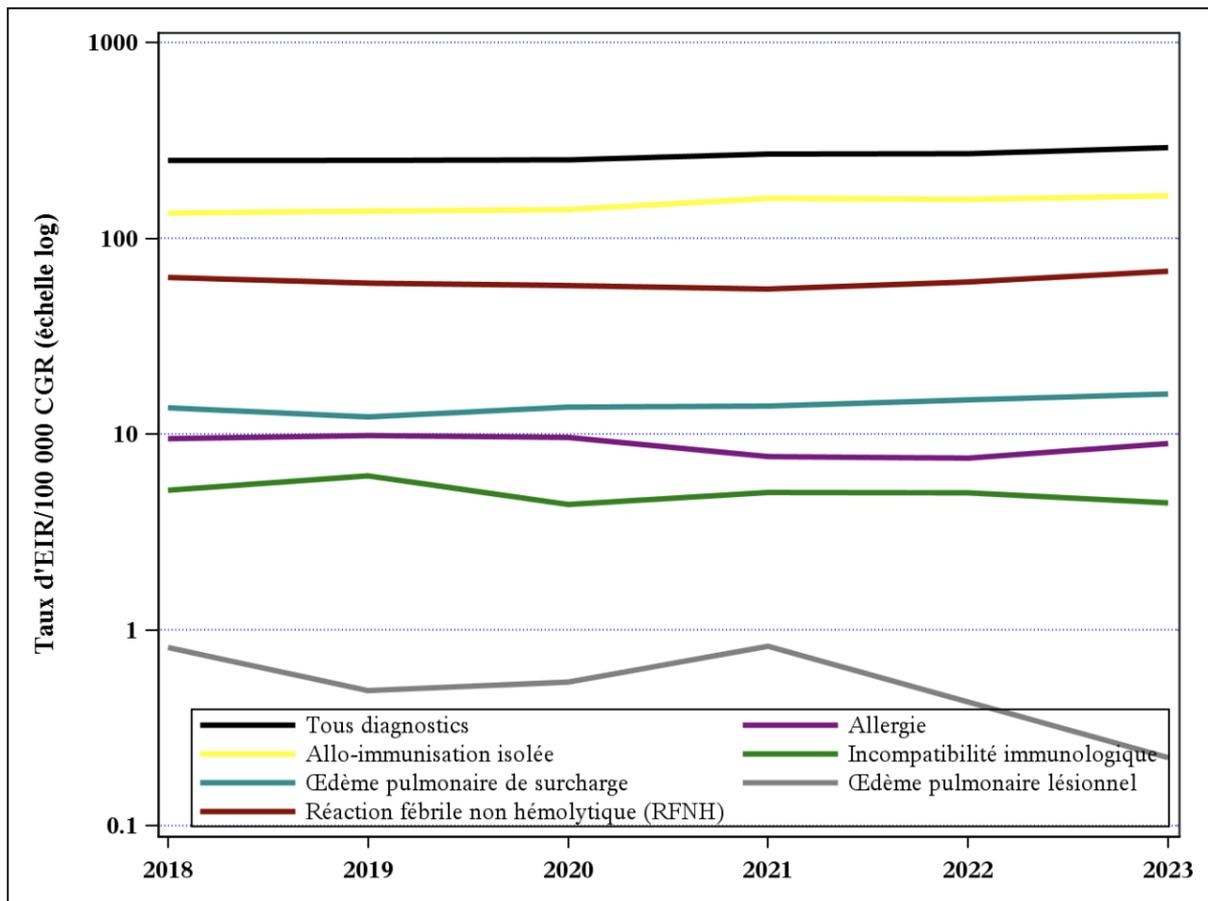


Figure 19. Évolution de l'incidence des EIR déclarés entre 2018-2023 suite à une transfusion de CGR, d'après le rapport d'hémovigilance publié en 2024. (79)

3.3.1.2. Œdème pulmonaire de surcharge

L'œdème pulmonaire de surcharge est le deuxième plus fréquent des EIR immédiats, après la réaction fébrile non hémolytique. Cet EIR est aussi dénommé TACO sous l'acronyme anglais pour Transfusion-Associated Circulatory Overload. Selon le dernier rapport annuel d'hémovigilance, l'incidence de TACO en 2023 était de 15,3 pour 100 000 CGR cédés. Son incidence est légèrement à la hausse depuis 2018 (**figure 19**). D'après les déclarations de 2023, l'œdème pulmonaire de surcharge était principalement de grade 1 et 2. En revanche, sur la période de 2018 et 2023, le TACO représente la principale cause de décès (11/15) soit 78,6 % des EIR de grade 4 déclarés sur la période. (79)

L'œdème pulmonaire de surcharge est un EIR qui survient dans les 6 heures suivant la transfusion. (94) Cet EIR immédiat représente une urgence vitale mais la prise en charge rapide et efficace permet une évolution favorable. Les signes cliniques

évoqueurs d'un œdème pulmonaire de surcharge sont la polypnée, le râle crépitant, l'élévation de la pression artérielle et des expectorations mousseuses. La physiopathologie de cet effet indésirable provient du volume injecté par la transfusion de CGR. Le volume de CGR est environ égal à 300 ml. L'injection de ce volume augmente de 5 à 10% la masse sanguine. L'augmentation de la volémie augmente la précharge et élève les pressions de remplissage du ventricule gauche. Ainsi, la pression capillaire pulmonaire augmente entraînant une extravasation dans les alvéoles pulmonaires et un œdème pulmonaire (**figure 20**).

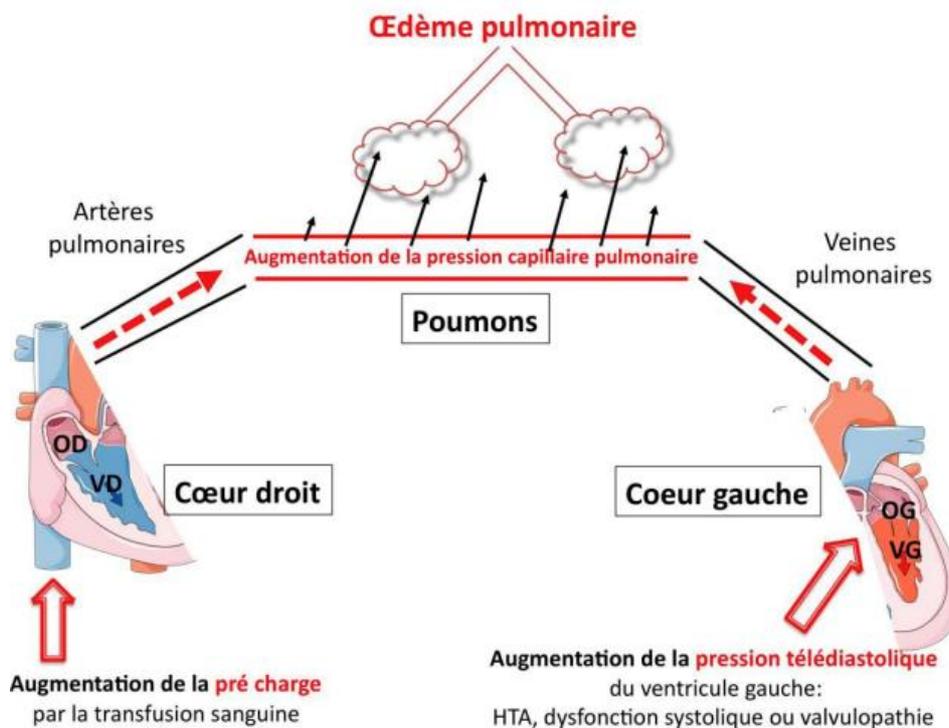


Figure 20. Mécanisme physiopathologique de l'œdème pulmonaire de surcharge post-transfusionnel. (94)

Le risque de développer un œdème pulmonaire de surcharge est d'autant plus élevé que le volume à transfuser et la vitesse de transfusion sont élevés. Également, les caractéristiques des patients tels que l'âge supérieur à 70 ans et la présence de pathologies cardiovasculaires représentent des facteurs de risque de développer cet EIR. (94) Ainsi, les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque sont fortement à risque de développer cet EIR en raison de l'âge avancé, des

comorbidités ainsi que des besoins récurrents en transfusions de concentrés de globules rouges.

La prévention d'apparition d'un œdème pulmonaire de surcharge repose sur l'équipe soignante qui doit identifier le profil du patient, son âge, ses comorbidités, et son besoin transfusionnel. En fonction du profil, l'équipe soignante peut prévenir le risque d'apparition en fractionnant ou diminuant la vitesse de transfusion. La surveillance étroite des patients est également un élément essentiel dans la prévention d'un œdème pulmonaire de surcharge grave. Décrit dans les bonnes pratiques de transfusion, le suivi des constantes du patient en amont, au cours et à la suite de la transfusion a pour objectif d'identifier précocement la survenue de cet EIR. (94)

3.3.1.3. Œdème pulmonaire lésionnel aigu post-transfusionnel

L'œdème pulmonaire aigu post transfusionnel, aussi appelé sous l'acronyme anglais TRALI pour Transfusion Related Acute Lung Injury, est un syndrome de détresse respiratoire aiguë survenant généralement dans l'heure ou dans les six heures suivant une transfusion. D'après le rapport d'hémovigilance de 2023, l'incidence de l'œdème pulmonaire lésionnel était de 0,2 sur 100 000 CGR cédés. L'incidence du TRALI est à la baisse depuis 2018 (**figure 19**) (79)

Le déclenchement d'un TRALI nécessite la présence de deux facteurs successifs. Le premier facteur correspond à la présence d'une leucostase intrapulmonaire. Le deuxième facteur correspond à l'apport par la transfusion d'anticorps ou de lipides activant la dégranulation des polynucléaires neutrophiles. Les radicaux libres et les enzymes libérés par la dégranulation agressent la membrane capillaire et augmente la perméabilité capillaire ce qui entraîne une exsudation et un œdème pulmonaire. Les signes cliniques sont de type respiratoire (dyspnée, expectorations mousseuses), cardiovasculaire (hypotension artérielle, tachycardie) et de type général par la présence fréquente de fièvre. (79)

Le TRALI est qualifié comme un effet indésirable rare. Toutefois, la difficulté de diagnostic rend le TRALI sous diagnostiqué. Cet EIR serait responsable de la deuxième voire troisième cause de décès liée à la transfusion. Les formes légères nécessitent une prise en charge par oxygénothérapie tandis que les formes les plus graves peuvent nécessiter une ventilation mécanique dans un service de réanimation d'un établissement de santé. (95) A la suite d'un TRALI, le patient est écarté de toute

nouvelle transfusion par le donneur du CGR ce qui met en évidence le rôle essentiel de la traçabilité et l'intérêt du dossier transfusionnel dans le parcours transfusionnel.

3.3.1.4. Allergie

L'allergie est un effet indésirable receveur immédiat pouvant survenir au cours ou dans les 4 heures qui suivent la transfusion. L'allergie est une réaction d'hypersensibilité immédiate induite par des mécanismes immunologiques chez des patients sensibilisés. La réaction d'hypersensibilité immédiate est médiée par la fixation de l'allergène sur les anticorps spécifiques (principalement des IgE) situés à la surface des polynucléaires basophiles et mastocytes. Ainsi, se produit la libération de médiateurs chimiques à l'origine des signes cliniques. La physiopathologie des réactions d'hypersensibilités secondaires à des transfusions est mal connue. La réaction d'hypersensibilité ferait intervenir des facteurs provenant à la fois du receveur et du donneur ou du PSL. (96)

D'après le rapport d'hémovigilance de 2023, l'incidence des allergies était de 8,6 pour 100 000 CGR cédés et son incidence est stable sur la période 2018-2023 (**figure 19**). La majorité des effets indésirables allergiques sont de grade 1. (79) Les signes cutanéomuqueux, tels que le prurit et l'œdème de Quincke, sont les plus évocateurs de l'allergie. (96) Les patients peuvent également présenter des signes cliniques de type cardiovasculaires (trouble du rythme cardiaque), respiratoires (toux, dyspnée), digestifs (nausées, diarrhées). La transfusion doit être interrompue face aux effets indésirables. En cas de réaction allergique avec un CGR, l'ANSM recommande d'éviter toute nouvelle transfusion par le même donneur de CGR.

3.3.1.5. Incompatibilité immunologique érythrocytaire

L'incompatibilité immunologique érythrocytaire est un effet indésirable receveur plutôt rare grâce aux progrès effectués dans la sécurité transfusionnelle. Selon les déclarations d'hémovigilance de 2023, l'incidence de l'incompatibilité immunologique érythrocytaire serait de 4,4 sur 100 000 CGR cédés et son incidence serait stable entre 2018-2023 (**figure 19**). (79) Dans la majorité des cas, la gravité de l'hémolyse est de grade 1, soit mineure. (79) Cette incompatibilité provient de la multiplicité de phénotypes des groupes sanguins érythrocytaires. (97) La transfusion allogénique de CGR induit l'entrée en contact d'antigènes érythrocytaires d'un donneur avec les

anticorps sériques d'un receveur. La liaison de l'anticorps sur l'antigène active le complément et entraîne une lyse membranaire des hématies. Une hémolyse peut également être induite par la reconnaissance d'un antigène érythrocytaire du receveur par un anticorps du donneur. Le phénomène de lyse membranaire peut se produire en intravasculaire ou extravasculaire on parle alors d'hémolyse intravasculaire et d'hémolyse extravasculaire. (97)

- L'hémolyse intravasculaire est un effet indésirable receveur qui survient dans les 24 heures qui suivent la transfusion. Le tableau clinique est variable mais la fièvre, associée ou non à des frissons, est présente dans 80% des cas.
- L'hémolyse extravasculaire est un effet indésirable plus tardif, survenant le plus fréquemment vers le 5^{ème} et 7^{ème} jour mais peut être plus tardive c'est pourquoi l'hémolyse extravasculaire est souvent décrite comme un effet indésirable retardé. Le diagnostic repose également sur un tableau clinique et biologique semblable à l'hémolyse intravasculaire.

L'identification de cet effet indésirable nécessite un arrêt de la transfusion.

3.3.2. Effets indésirables receveurs retardés de la transfusion de concentrés de globules rouges

3.3.2.1. *Allo-immunisation isolée*

L'allo-immunisation isolée est qualifiée d'effets indésirables receveurs. D'après le rapport national annuel d'hémovigilance paru en 2023, l'allo-immunisation isolée est l'EIR majoritairement survenu et déclaré dans un contexte de transfusion de CGR. Le nombre d'allo-immunisation isolée d'imputabilité possible, probable et certaine après enquête atteint 149,1 sur 100 000 CGR cédés, soit environ 55% des EIR déclarés dans un contexte de transfusion de CGR. (79) Une discrète augmentation de l'incidence est observée entre 2018 et 2023. Selon les déclarations d'allo-immunisations isolées d'imputabilité probable à certaine en lien avec la transfusion de CGR, la très grande majorité des cas étaient de grade 1. (79)

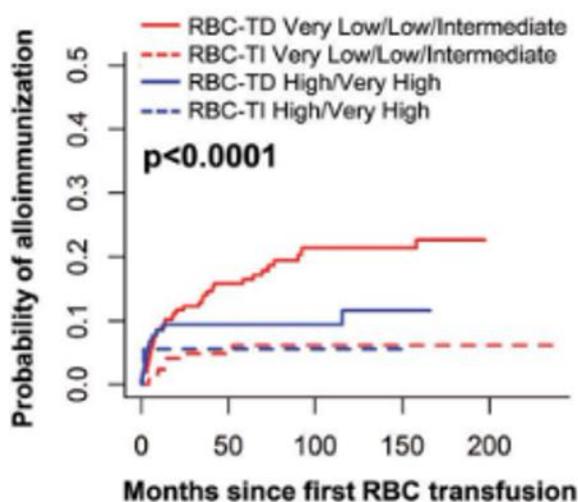
L'allo-immunisation isolée est par définition l'apparition d'anticorps dirigés contre des antigènes étrangers synthétisés à la suite d'une transfusion et dont leur présence n'avait pas été détectée sur une analyse biologique antérieure. L'allo-immunisation isolée se produit en condition de transfusion, lorsque le système immunitaire du receveur entre en contact avec des antigènes inconnus du donneur. Ceci est la conséquence du polymorphisme des groupes sanguins. Le contact du système immunitaire avec les antigènes du donneur peut induire une réponse humorale entraînant la synthèse d'allo-anticorps irréguliers.

Le diagnostic de cet EIR repose sur la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) réalisée en amont et à la suite d'une transfusion. Une allo-immunisation isolée est avérée lorsque des allo-anticorps détectés sur la RAI post-transfusionnelle n'étaient pas détectés sur la RAI pré-transfusionnelle. Afin d'évaluer l'imputabilité de la dernière transfusion à la synthèse des allo-anticorps, la RAI doit être réalisée à minima dans les 3 jours pour une re-stimulation et 5 jours pour une immunisation de novo. La manifestation de signe clinique et/ou biologique en lien avec la destruction de cellules cibles de patients doit écarter le diagnostic d'allo-immunisation isolée car dans ce cas l'EIR est classé comme incompatibilité immunologique. (98)

D'après le rapport annuel d'hémovigilance de 2023, les allo-anticorps les plus fréquemment détectés lors d'une allo-immunisation isolée dans un contexte de transfusion de CGR sont des allo-anticorps anti-érythrocytaires non ABO. Quatre anticorps sont impliqués dans la majorité des cas et sont dirigés contre des antigènes érythrocytaires des systèmes KELL (anti-Kel1), Kidd (anti-JK1), Rhésus (anti-RH3), et Duffy (anti-FY1). (79)

L'apparition de l'allo-immunisation isolée dépend de plusieurs facteurs. L'allo-immunisation isolée est d'une part patient-dépendant : l'allo-immunisation dépend de facteurs immunogénétiques définissant le statut haut répondeur et bas répondeur du patient, ainsi que des facteurs favorisants tels que l'état inflammatoire du patient. L'allo-immunisation est d'autre part dose-dépendant : plus la quantité d'antigènes étrangers apportés augmente, plus la probabilité d'immunisation augmente. Enfin, la réaction d'allo-immunisation est antigène-dépendant, le polymorphisme génétique des groupes sanguins est fortement impliqué dans le risque de développer cet EIR. Certains antigènes sont très immunogènes tels que les antigènes du système Rhésus et KELL qui sont les plus immunogènes des antigènes érythrocytaires. (98)

L'incidence de l'allo-immunisation isolée est peu documentée en France dans les syndromes myélodysplasiques. Selon une étude de Singhal et al, près de la moitié des patients dépendants de transfusions développerait une allo-immunisation au cours des 20 premières transfusions de concentrés de globules rouges. Les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque et dépendants de transfusions de CGR ont la plus forte probabilité de développer une allo-immunisation parmi les populations de patients atteints de syndromes myélodysplasiques (**figure 21**). (99)



RBC-TD: Red blood cell transfusion dependent; RBC-TI: Red blood cell Transfusion Independent.

Figure 21. Probabilité de développer une allo-immunisation en fonction des mois suivant la première transfusion de concentrés de globules rouges en fonction du score IPSS-R des syndromes myélodysplasiques et de la dépendance transfusionnelle. (99)

La réaction d'allo-immunisation entraîne un risque de développer des auto-anticorps anti-érythrocytaires. Selon l'étude de Singhal et al une proportion significativement plus élevée de patients allo-immunisés avait des auto-anticorps détectables (65%) dans leur sérum en comparaison aux patients non allo-immunisés (18%). Parmi les 65% de patients ayant développés des auto-anticorps, 52% d'entre eux étaient marqués par la présence à la fois d'allo-anticorps et auto-anticorps dans leur sérum.

Les réactions d'allo-immunisation qui entraînent la synthèse d'allo-anticorps et/ou d'auto-anticorps, peuvent être à l'origine d'une hémolyse post-transfusionnelle retardée. L'hémolyse post-transfusionnelle retardée est une complication grave pouvant survenir plusieurs jours après une transfusion. Cette complication se

caractérisée par une destruction des globules rouges transfusés, induisant une diminution du taux d'hémoglobine et réduisant l'efficacité transfusionnelle. (99)

La réaction d'allo-immunisation post-transfusionnelle complexifie le parcours transfusionnel des patients polytransfusés. Conformément aux recommandations de la HAS, des analyses complémentaires, coûteuses et chronophages doivent être réalisées par un laboratoire dans un délai maximum de 72 heures en amont d'un acte transfusionnel. Les analyses biologiques doivent identifier la présence ou non de nouvelles agglutinines irrégulières développées à la suite du dernier acte transfusionnel. A la suite de cette analyse biologique, le laboratoire réalise une étude de compatibilité entre le sang du receveur et des concentrés de globules rouges sélectionnés et provenant d'un donneur. Cette analyse préventive vise à réduire le risque d'hémolyse post-transfusionnelle ainsi que d'éviter le développement de nouvelles agglutinines irrégulières. (99)

3.3.2.2. Hémosidérose post-transfusionnelle

L'hémosidérose post-transfusionnelle, aussi appelée hémochromatose, est une surcharge en fer de l'organisme secondaire à la transfusion de concentrés de globules rouges. L'hémosidérose post-transfusionnelle est classée parmi les effets indésirables receveurs de transfusions de CGR. D'après le rapport national annuel d'hémovigilance publié en 2023, le taux de déclaration de l'hémosidérose, d'imputabilité probable à certaine, serait de 1,5 sur 100 000 PSL cédés. L'hémosidérose est un EIR de grade 1 et se place en 11^{ème} position des EIR les plus déclarés à la suite de transfusions de CGR. (79)

En 2015, l'ANSM avait publié une démarche diagnostique de l'hémosidérose post-transfusionnelle dans l'objectif d'augmenter leur déclaration. La démarche diagnostique de cet EIR repose sur le décompte du nombre de CGR transfusés accessible grâce aux outils de traçabilité tel que le dossier transfusionnel. Selon l'ANSM, dès lors que 20 CGR ont été transfusés chez un patient (hors contexte chirurgical), la ferritinémie doit être mesurée de façon répétée. Une hémosidérose post-transfusionnelle doit être suspectée lorsque la ferritinémie est supérieure ou égale à 1 000 ng/ml.

Bien que l'hémosidérose post-transfusionnelle soit une complication connue et sévère de la transfusion érythrocytaire, cet EIR reste encore aujourd'hui très rarement déclaré auprès de l'hémovigilance. (100)

Chaque unité de concentré de globules rouges transfusée apporte 200 mg de fer à l'organisme soit une quantité 200 fois supérieure aux besoins journaliers. Après une vingtaine de transfusions, hors contexte hémorragique, le système réticulo-endothélial est saturé. Le fer en excès ne peut être éliminé par l'organisme. En condition de surcharge martiale, la capacité de fixation de la transferrine est saturée induisant la formation de fer non lié dans la circulation plasmatique. Le fer à l'état ferreux non lié, soluble et toxique, pénètre dans divers organes et catalyse la synthèse de radicaux libres. Les radicaux libres génèrent un stress oxydatif pouvant causer des dommages cellulaires et tissulaires. (101,102) Les complications de l'hémosidérose post-transfusionnelles touchent divers organes dont les principaux sont le foie et le cœur. Au niveau hépatique, la surcharge en fer provoque un gonflement mitochondrial et une rupture des membranes mitochondriales des hépatocytes entraînant la mort cellulaire. (10) Les principales séquelles d'un dépôt excessif de fer sont la fibrose/cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Au niveau cardiaque, le fer libre en concentrations extrêmement faibles est toxique pour les cardiomyocytes. La forme la plus courante de lésion hémosidérotique du cœur est la cardiomyopathie congestive, et le stockage cardiaque du fer est associé à un risque relatif accru d'altération de la fonction ventriculaire. (10)

Chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque, les transfusions de CGR sont les principales causes de surcharge en fer. Les complications liées au fer chez les patients âgés atteints de SMD se conjuguent souvent aux autres problématiques médicales liées à l'âge. Il est difficile de mesurer la part d'implication de la surcharge en fer dans la morbi-mortalité de cette population de patients âgés atteints de SMD. Les données du registre prospectif européen LeukemiaNet ont montré qu'en plus du fardeau transfusionnel, l'augmentation des taux de ferritine sérique avait également un impact indépendant sur la survie globale des patients atteints de SMD de faible risque et dépendants de transfusions. Le même registre a récemment constaté que les taux de survie étaient inférieurs lorsque le fer plasmatique labile était détectable chez les patients présentant des SMD à faible

risque, qu'ils soient ou non transfusés, mettant en avant la toxicité du fer libre. (103,109) Des complications comme la cirrhose et l'insuffisance cardiaque ont par ailleurs été décrites dans les syndromes myélodysplasiques. (4,105) Une étude a également mis en évidence l'impact de la surcharge en fer sur l'augmentation du risque de transformation en leucémie aigüe myéloïde. (106)

Afin de réduire la surcharge en fer induite par les transfusions répétées de CGR, des chélateurs de fer comme le déférasirox (Exjade®) peuvent être indiqués chez les patients atteints de SMD de faible risque. Ces traitements permettent de réduire la ferritinémie et sont indiqués au long cours chez les patients polytransfusés tels que les patients atteints de syndromes myélodysplasiques. (5) Le traitement par chélateur de fer peut être initié dès lors que le taux de ferritine sérique excède 1 000 ng/ml. L'efficacité des chélateurs de fer sur la survie sans événement a été démontrée lors d'une étude prospective TELESTO de phase II, randomisée, comparant le déférasirox (n=149) au placebo (n=76) dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque. (107) Les résultats ont démontré une augmentation de la survie médiane sans événement dans le bras déférasirox (1440 jours) comparé au placebo (1091 jours) ($p=0,015$). La survie sans événement était le délai entre la randomisation et le moment du premier événement non fatal documenté, lié à la fonction cardiaque et hépatique ou une transformation en leucémie aigüe myéloblastique, ou le décès du patient. En parallèle de la chélation de fer, la ferritinémie est surveillée par des analyses biologiques régulières et la concentration en fer hépatique et cardiaque sont surveillées par des examens d'imagerie par résonance magnétique réguliers.

3.3.2.3. Infection bactérienne transmise par transfusion de concentrés de globules rouges

Une infection bactérienne transmise par transfusion est un effet indésirable survenant au cours ou au décours d'une transfusion sanguine dû à la présence de bactéries dans le PSL. Un tableau clinique évocateur de l'infection survient dans les 90 minutes qui suivent le début de la transfusion. Le tableau clinique comprend un ou plusieurs signes tels qu'une hyperthermie, température supérieure à 39°C ou supérieure ou égale à 2°C par rapport à la température pré-transfusionnelle, une baisse de la pression artérielle, une tachycardie et un choc dans certains cas. Cet effet

indésirable implique un arrêt de la transfusion. Ces effets indésirables sont de plus en plus rares, surement grâce aux mesures préventives mises en place. (108)

3.3.2.4. *Infection virale transmise par transfusion de concentrés de globules rouges*

L'infection par le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et du virus du SIDA à la suite de transfusions de concentrés de globules est rare. Les risques ont été réduits grâce aux mesures préventives déployées telles que la sélection des donneurs de sang et la déleucocytation systématique des produits sanguins labiles depuis le 1^{er} avril 1998. (109)

3.4. *Impact des transfusions de concentrés de globules rouges sur la qualité de vie des patients.*

3.4.1. *Effets transitoires et besoins répétés en transfusions de concentrés de globules rouges*

La transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) est un traitement de support dont l'effet est transitoire sur le taux d'hémoglobine en raison de la durée de vie limitée des globules rouges. (8) La prise en charge par transfusions de CGR entraîne des fluctuations du taux d'hémoglobine et la réduction du taux d'hémoglobine peut induire une réapparition des symptômes de l'anémie. (110) Dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque, les patients en rechute ou réfractaires aux agents stimulant l'érythropoïèse ont recours à la transfusion de concentrés de globules rouges pour corriger l'anémie. En raison de la survie globale de cette population, les patients sont exposés aux transfusions de CGR durant plusieurs années et l'effet transitoire de la transfusion induit des besoins répétés. Les besoins annuels des patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque et dépendants de transfusions peuvent atteindre 24 CGR par an par patient. (111) Malgré la prise en charge chronique, les transfusions de CGR ne permettent pas d'atteindre des taux d'hémoglobine au-delà de 10 g/dl dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque. Ainsi, les transfusions de concentrés de globules rouges ne permettent pas de corriger l'anémie et les patients continuent de présenter une fatigue chronique pouvant impacter leur qualité de vie. (2) Par ailleurs, les besoins transfusionnels répétés exposent les patients au développement d'effets indésirables immédiats et retardés.

3.4.2. Prise en charge chronophage par transfusions de concentrés de globules rouges

La prise en charge transfusionnelle est chronophage pour les patients et pour les aidants. La prise en charge transfusionnelle implique pour les patients de se déplacer vers des établissements de santé ou des établissements de transfusion sanguine où sont réalisées les transfusions. (79) Par définition, les patients dépendants de transfusions nécessitent la transfusion d'au moins 2 CGR par mois. (56) Ainsi, la prise en charge transfusionnelle nécessite des déplacements répétés vers les établissements de prise en charge transfusionnelle qui peuvent parfois être éloignés du domicile. Ces transports peuvent nécessiter l'accompagnement par un aidant ou par une société de transport.

En plus de la durée de transport, les patients doivent consacrer du temps à l'exécution des formalités administratives qui sont réalisées lors de chaque processus transfusionnel. (87) Les formalités administratives sont composées de plusieurs étapes successives comprenant l'identification du patient, le recueil de consentement, la prescription de transfusion, l'ouverture du dossier transfusionnel, la commande d'un ou plusieurs CGR, le transport des CGR et le contrôle des produits reçus. (112) Le temps écoulé entre l'arrivée à l'établissement et le début de l'acte transfusionnel varie selon la disponibilité de lit à l'hôpital de jour pour le patient et le bon déroulement de chacune des étapes du processus pré-transfusionnel.

La durée de transfusion dépend du débit d'injection veineux qui est adapté en fonction de la tolérance clinique et des antécédents du patient. Chez les insuffisants cardiaques, le débit de transfusion doit être lent, inférieurs à 5 ml/min, durant toute la perfusion. La durée totale de l'acte transfusionnel dépend du nombre de CGR à transfuser. Les patients ayant un seuil de 8 g/dl, peuvent recevoir 2 CGR pour atteindre la cible des 10 g/dl, chaque CGR permettant d'augmenter de 1 g/dl le taux d'hémoglobine. (2,5) La durée de transfusion d'un CGR peut atteindre 2 heures (113).

Un patient atteint d'insuffisance cardiaque ne peut recevoir qu'un seul CGR par jour en raison des risques de surcharge volémique. (113) Dans certaines circonstances, les transfusions ne sont pas réalisées sur la même journée et le patient est hospitalisé une nuit et la transfusion d'un autre CGR est réalisée le lendemain.

Après l'acte transfusionnel, les patients doivent être maintenus sous surveillance durant les deux heures qui suivent la fin de la transfusion. (89)

Ainsi, chaque étape organisationnelle de l'acte transfusionnel est chronophage, incompressible et expose le patient à des délais supplémentaires imprévisibles tels que la découverte d'une RAI positive, la survenue d'un effet indésirable receveur ou une anomalie d'identitovigilance.

4. Développement thérapeutique et pistes d'amélioration du parcours de soins

4.1. Luspatercept, azacitidine orale et imetelstat dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques de faible risque

L'algorithme de prise en charge de l'anémie symptomatique des patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque a évolué depuis une décennie avec l'obtention de l'AMM en 2013 du lenalidomide chez les patients porteurs de délétion 5q, de l'AMM en 2018 des ASE en 1^{ère} ligne (auparavant utilisés hors AMM) et l'AMM en 2020 du luspatercept en 2^{ème} ligne (**figure 10**). (7,61, 68,70)

Cependant, des besoins thérapeutiques persistent pour échapper à la dépendance transfusionnelle. D'une part, les patients peuvent être réfractaires ou en rechute au traitement de première ligne par ASE et d'autre part, les alternatives de 2^{ème} ligne ne concernent que des sous-groupes de populations : le luspatercept est indiqué dans les SMD avec sidéroblastes en couronne et le lenalidomide est indiqué dans les SMD avec délétion 5q.

Des changements dans l'algorithme de prise en charge des SMD de faible risque sont attendues en raison de résultats positifs des études de phase 3 des molécules luspatercept, azacitidine orale et imetelstat.

4.1.1. Luspatercept : résultats de l'étude COMMANDS

L'étude COMMANDS de phase 3 a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du luspatercept en première ligne de traitement chez des patients atteints d'anémie dépendante de transfusions de concentrés de globules rouges due à un syndrome myélodysplasique de faible risque (score IPPS-R) et naïfs de traitement par ASE. L'étude COMMANDS est une étude randomisée, comparant l'efficacité et l'innocuité du luspatercept par rapport à l'époétine alfa. (114) Le luspatercept est un agent de maturation érythroïde agissant sur la phase tardive de l'érythropoïèse tandis que

l'époétine alfa est un agent de stimulation érythroïde agissant sur la phase précoce de l'érythropoïèse.

Les patients éligibles à l'étude sont des patients adultes, diagnostiqués d'un syndrome myélodysplasique selon la classification OMS 2016, de faible risque selon le score IPSS-R, ayant nécessité entre 2 et 8 CGR lors des 8 semaines précédant l'étude et un taux d'EPO sérique endogène inférieur à 500 UI/L. La présence ou non de sidéroblastes en couronne ne figurent pas parmi les critères d'inclusion ni d'exclusion. (114)

La randomisation a assigné au hasard les patients (rapport 1:1) dans le bras luspatercept (n=178) ou dans le bras époétine alfa (n=178). Les caractéristiques des patients étaient homogènes dans les deux bras. Les patients du bras luspatercept ont reçu le traitement par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines, à une dose initiale de 1,0 mg/kg. Les patients du bras époétine alfa ont reçu le traitement par voie sous-cutanée toutes les semaines, à une dose initiale de 450 UI/kg.

Le critère de jugement principal de l'étude était l'évaluation du pourcentage de patients atteignant une indépendance transfusionnelle pendant au moins 12 semaines consécutives avec une augmentation concomitante du taux d'hémoglobine moyen d'au moins 1,5 g/dl entre la première semaine de traitement et la semaine 24. Les principaux critères de jugement secondaires étaient l'indépendance transfusionnelle d'au moins 12 semaines entre la 1^{ère} et 24^{ème} semaine de traitement, l'indépendance transfusionnelle de 24 semaines entre la 1^{ère} et la 24^{ème} semaine de traitement et l'amélioration hématologique érythroïde définie selon IWG 2006. (114)

Les derniers résultats publiés sont l'analyse intermédiaire réalisée à partir de données de 301 patients qui ont terminé 24 semaines de traitement ou interrompu le traitement avant la 24^{ème} semaine. (114) Dans le bras luspatercept, 59 % des patients (n=86/147) ont atteint le critère de jugement principal contre 31% des patients (n=48/154) dans le groupe époétine alfa ($p < 0,0001$). Ainsi, le pourcentage de patients ayant atteints le critère de jugement principal est significativement plus élevé dans le bras luspatercept. La durée médiane d'indépendance transfusionnelle chez les patients répondeurs était de 75 semaines dans le bras luspatercept contre 64 semaines dans le bras époétine alfa, cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,26$).

D'après les analyses en sous-groupes, parmi les patients porteurs de sidéroblastes en anneau, le pourcentage de patients atteignant le critère de jugement principal est supérieur dans le bras luspatercept par rapport au bras époétine alfa (65% et 26% respectivement). Néanmoins, dans la population de patients sans sidéroblaste en anneau, le pourcentage de patient atteignant le critère de jugement principal est semblable voire légèrement plus faible dans le bras luspatercept par rapport à l'époétine alfa (41% contre 46% respectivement). En revanche, quels que soient les sous-groupes de patients en fonction du taux d'EPO endogène initial et des besoins transfusionnels initiaux, le pourcentage de patients atteignant le critère principal est supérieur dans le bras luspatercept par rapport au bras époétine alfa. (114)

Également, les résultats intermédiaires de l'étude COMMANDS sont en faveur du luspatercept en ce qui concerne les résultats des critères de jugements secondaires tels que l'indépendance transfusionnelle d'au moins 12 semaines entre la 1^{ère} et 24^{ème} semaine (67% dans le bras luspatercept versus 46% dans le bras époétine alfa ; $p=0,0002$) (**figure 22**). (114) La durée médiane de réponse était de 127 semaines dans le bras luspatercept contre 77 semaines dans le bras époétine alfa. Parmi les autres critères secondaires, le pourcentage de patients atteignant une indépendance transfusionnelle de 24 semaines entre la 1^{ère} et 24^{ème} semaine était significativement plus élevé dans le bras luspatercept que dans le bras époétine alfa (48% et 29% respectivement ; $p=0,0006$) (**figure 22**). (114) Le taux de réponse hématologique érythroïde est significativement plus élevé dans le bras luspatercept (74%) que dans le bras époétine alpha (51%) ($p<0,0001$) (**figure 22**). (114)

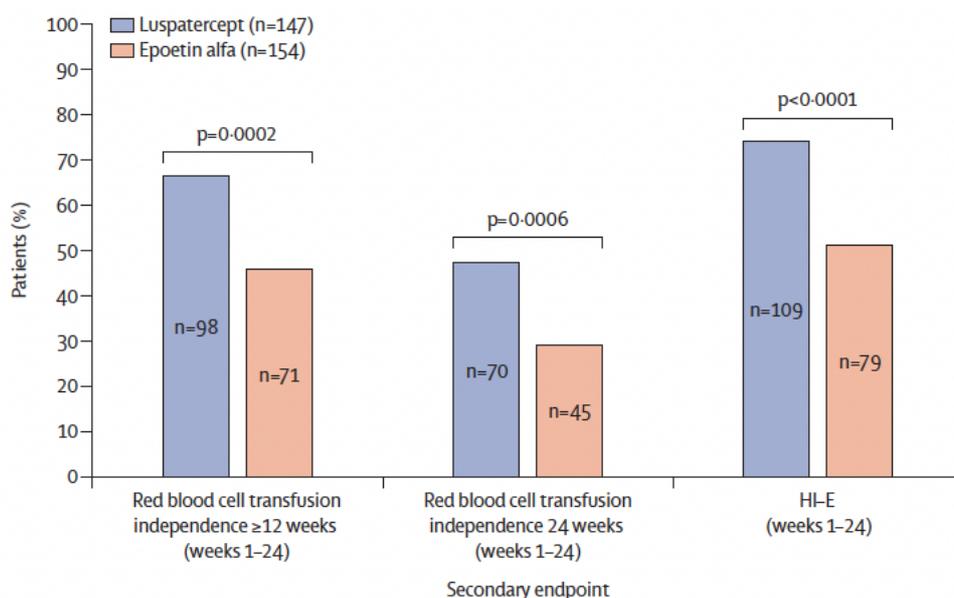


Figure 22. Résultats des principaux critères de jugement secondaires lors de l'analyse intermédiaire de l'étude COMMANDS. (114)

Le profil de sécurité du luspatercept dans l'étude COMMANDS était généralement cohérent avec le profil de sécurité connu du luspatercept dans l'indication approuvée des syndromes myélodysplasiques. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés tous grades confondus, survenant chez $\geq 10\%$ des patients dans l'un ou l'autre groupe, ont été la diarrhée, la fatigue, l'œdème périphérique, l'hypertension, l'asthénie, les nausées, la dyspnée et la COVID-19. Ces effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe luspatercept que dans le groupe époétine alfa, à l'exception de l'asthénie (**figure 23**). En revanche, il est à noter que la durée médiane du traitement était plus longue dans le groupe luspatercept que dans le groupe époétine alfa (42 semaines contre 27 semaines). La durée prolongée d'exposition dans le bras luspatercept pouvait influencer sur l'incidence des effets indésirables. Les effets indésirables fréquemment rapportés étaient principalement de faible intensité, et les taux d'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Dans les deux groupes de traitement, les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été l'anémie, la neutropénie, la pneumonie et l'hypertension. (114)

	Luspatercept (n=178)		Epoetin alfa (n=176)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
General disorder or administration site conditions				
Fatigue	26 (15%)	1 (1%)	12 (7%)	1 (1%)
Peripheral oedema	23 (13%)	0	12 (7%)	0
Asthenia	22 (12%)	0	25 (14%)	1 (1%)
Infections and infestations				
COVID-19	19 (11%)	6 (3%)	17 (10%)	2 (1%)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	26 (15%)	2 (1%)	20 (11%)	1 (1%)
Nausea	21 (12%)	0	13 (7%)	0
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorders				
Dyspnoea	21 (12%)	7 (4%)	13 (7%)	2 (1%)
Vascular disorders				
Hypertension	23 (13%)	15 (8%)	12 (7%)	8 (5%)
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia	17 (10%)	13 (7%)	17 (10%)	12 (7%)

Data are n (%), where n=number of patients. Events of grade 1-4 severity (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03) occurring in at least 10% of patients in either group are shown. System organ classes and preferred terms were coded with the Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 25.0). Treatment-emergent adverse events were defined as adverse events that started on or after the first treatment of study medication until 42 days after the last dose of any study drug. A patient was counted only once for the maximum severity for multiple events under the same preferred term within system organ class.

Figure 23. Événements indésirables de toute gravité survenant chez au moins 10 % des patients (354 patients inclus dans l'étude de sécurité). (114)

A partir des résultats intermédiaires de l'étude COMMANDS, le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) de l'Agence Européenne du Médicament a recommandé en février 2024 l'utilisation du luspatercept en 1^{ère} intention dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints de SMD de faible risque dépendants de transfusions.

En France, le luspatercept est actuellement autorisé pour le traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques à faible risque avec sidéroblastes en anneau qui nécessitent des transfusions de globules rouges (≥ 2 unités de globules rouges par 8 semaines) après l'échec du traitement par ASE. Les taux de réponse plus élevés observés avec luspatercept par rapport à l'époétine alfa chez les patients naïfs d'ASE dans cette analyse intermédiaire suggèrent qu'il pourrait être bénéfique de modifier l'approche thérapeutique et de traiter les patients avec luspatercept plus tôt dans l'évolution de la maladie. Également, les résultats de cette analyse intermédiaire suggèrent que luspatercept pourrait constituer une alternative au traitement standard actuel de l'anémie chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques à faible risque, avec ou sans sidéroblastes,

qui nécessitent des transfusions de globules rouges. Concernant la prise en charge des patients en 1^{ère} ligne par le traitement lusptarcept, celui-ci impliquerait l'intervention d'un infirmier afin de réaliser la reconstitution et l'administration par perfusion sous cutanée tandis que le traitement par ASE pouvait être auto-administré par le patient.

Un suivi à long terme et des données supplémentaires seront nécessaires pour confirmer ces résultats d'efficacité et d'innocuité et permettront d'affiner les résultats des sous-groupes de patients présentant des syndromes myélodysplasiques de faible risque (tel que les sous-groupes SF3B1 non mutés, sans sidéroblaste en couronne). L'achèvement de cette étude de phase III est estimé au deuxième semestre 2027.

4.1.2. Imetelstat : résultats de l'étude IMerge

Le principe actif imetelstat est un oligonucléotide qui inhibe l'activité de la télomérase humaine en se liant de manière compétitrice à la matrice ARN de l'enzyme. L'imetelstat cible les cellules avec des télomères courts et une activité télomérase augmentée, caractéristiques retrouvées dans les cellules progénitrices malignes des patients atteints de SMD (**figure 24**). (115) L'imetelstat induit l'apoptose des progéniteurs myéloïdes malins et épargne les homologues normaux.

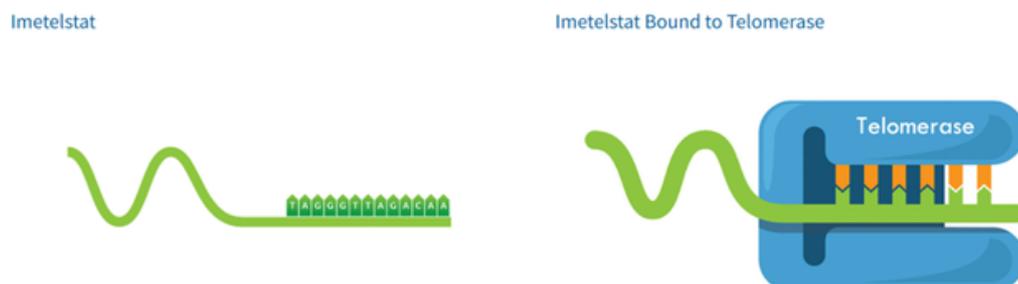


Figure 24. Mécanisme d'action de l'imetelstat (d'après le laboratoire biopharmaceutique Geron).

L'étude IMerge est une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité, l'innocuité et l'activité modificatrice de la maladie de l'imetelstat par rapport à un placebo chez les patients atteints de SMD de faible risque, dépendants de transfusions de CGR, et qui sont inéligibles, réfractaires ou en rechute aux ASE. Les critères de non inclusion à l'étude étaient les patients présentant une délétion 5q ou préalablement traités par lenalidomide ou un agent hypométhylant. La randomisation

était stratifiée en fonction de la charge transfusionnelle et du niveau de risque. Les patients ont été randomisés (rapport 2:1) pour recevoir respectivement de l'imetelstat (n=118) ou un placebo (n=60). Les patients recevaient de l'imetelstat en intraveineux à la dose initiale de 7,5 mg/kg ou un placebo toutes les 4 semaines. Les caractéristiques des patients étaient homogènes dans chaque bras. La durée médiane de suivi des patients était de 18,5 mois dans le bras imetelstat contre 17,5 mois pour le bras placebo. La durée médiane de traitement était de 33,9 semaines dans le bras imetelstat et 28,3 semaines dans le bras placebo. (115)

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant atteint une indépendance transfusionnelle de 8 semaines au cours de l'étude. Les principaux critères secondaires étaient une indépendance transfusionnelle d'au moins 24 semaines au cours de l'étude, la durée de l'indépendance transfusionnelle, et le pourcentage de patients ayant atteints une amélioration hématologique érythroïde qualifiés par une augmentation du taux d'hémoglobine d'au moins 1,5 g/dL durant au moins 8 semaines (IWG 2006) ou 16 semaines (IWG 2018). (115)

Le pourcentage de patients ayant atteint l'indépendance transfusionnelle à 8 semaines était significativement plus élevé avec l'imetelstat qu'avec le placebo. Les résultats de l'étude ont montré que 40% des patients ayant reçu de l'imetelstat ont atteint une indépendance transfusionnelle de CGR pendant au moins 8 semaines contre 15% des patients du bras placebo ($p=0,0008$) (**figure 25**). D'après les analyses en sous-groupes, le pourcentage de patients ayant atteint l'indépendance transfusionnelle de globules rouges pendant au moins 8 semaines était également en faveur du groupe imetelstat par rapport au placebo, quel que soit le statut de sidérolaste en couronne ($p<0,05$), le degré de dépendance transfusionnelle de CGR ($p<0,05$) et les facteurs pronostiques IPSS (faible et intermédiaire-1) ($p<0,05$). (115)

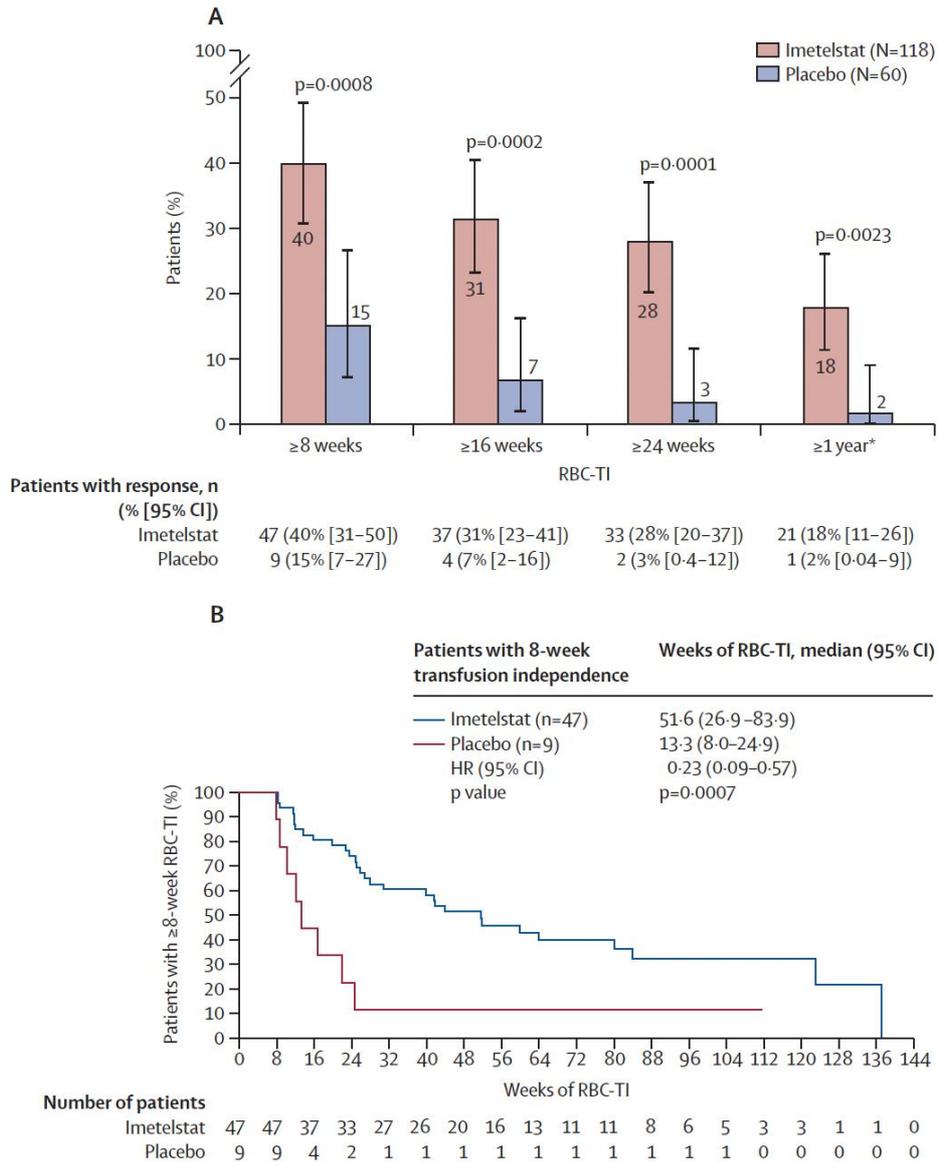


Figure 25. Résultats des critères principaux et secondaires de l'étude IMerge. (115)

De plus, les résultats des critères secondaires sont également en faveur de l'imetelstat. En effet, le pourcentage de patients ayant atteints une indépendance transfusionnelle d'au moins 24 semaines était significativement supérieur dans le bras imetelstat (28%) par rapport au bras placebo (3%) ($p=0,0001$) (**figure 25**). Les résultats étaient supérieurs dans le bras imetelstat chez les patients avec ou sans sidéroblaste en anneau. (115) La durée médiane de réponse au critère de jugement principal était supérieure dans le bras imetelstat (51,6 semaines) par rapport au placebo (13,3 semaines). Enfin, le pourcentage de patients ayant atteints une amélioration hématologique érythroïde était supérieur dans le bras imetelstat en comparaison au bras placebo. (115)

Par ailleurs, une réduction de la fréquence allélique des gènes SF3B1, TET2, DNMT3A et ASXL1, a été observée dans la population du bras imetelstat. Le pourcentage de patients ayant atteint au moins 8 semaines, 24 semaines et 1 an d'indépendance transfusionnelle était supérieur dans le bras imetelstat chez les patients ayant obtenu une réduction de 50% de la fréquence allélique des gènes SF3B1 et TET2. Ces résultats démontrent une corrélation entre les données hématologiques et cytogénétiques. (115)

Les données d'efficacité de l'imetelstat après traitement par luspatercept sont limitées en raison du faible nombre de patients de l'étude ayant précédemment reçu du luspatercept (6%). Parmi les 7 patients du bras imetelstat, 6 ont obtenu une réduction du besoin transfusionnel mais aucun n'a obtenu une indépendance transfusionnelle.

D'après les résultats de tolérance, dans le bras imetelstat, les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient hématologiques et concernaient la thrombopénie et la neutropénie, retrouvées chez trois quarts des patients (**figure 26**). Ces effets indésirables étaient majoritairement de grade 3 et 4 et apparaissent au cours des 3 premiers cycles de traitement. La durée médiane des neutropénies et thrombopénies de grade 3-4 était respectivement de 1,9 semaine et 1,4 semaine. La résolution de ces événements à un grade 2 ou inférieur survenait dans les 4 semaines. Ces événements indésirables étaient la principale cause de réduction de la dose ou un retard du traitement imetelstat. Les effets indésirables non hématologiques sont en revanche moins fréquents et sont majoritairement de grade inférieur à 3. Aucun décès n'a été en lien avec le traitement. (115)

	Imetelstat (N=118)		Placebo (N=59)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Haematological				
Thrombocytopenia	89 (75%)	73 (62%)	6 (10%)	5 (8%)
Neutropenia	87 (74%)	80 (68%)	4 (7%)	2 (3%)
Anaemia	24 (20%)	23 (19%)	6 (10%)	4 (7%)
Leukopenia	12 (10%)	9 (8%)	1 (2%)	0
General disorders and administration site conditions				
Asthenia	22 (19%)	0	8 (14%)	0
Oedema peripheral	13 (11%)	0	8 (14%)	0
Pyrexia	9 (8%)	2 (2%)	7 (12%)	0
COVID-19	22 (19%)†	3 (3%)‡	8 (14%)†	3 (5%)‡
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	14 (12%)	1 (1%)	7 (12%)	1 (2%)
Constipation	9 (8%)	0	7 (12%)	0
Headache	15 (13%)	1 (1%)	3 (5%)	0
Alanine aminotransferase increased	14 (12%)	3 (3%)	4 (7%)	2 (3%)
Hyperbilirubinaemia	11 (9%)	1 (1%)	6 (10%)	1 (2%)

*Includes all patients who received at least one dose of study drug. †Includes COVID-19, asymptomatic COVID-19, and COVID-19 pneumonia. ‡Only COVID-19 pneumonia events were classified as grade 3-4 events for COVID-19.

Table 3: Number of patients with treatment-emergent adverse events occurring in at least 10% of patients in the safety population*

Figure 26. Résultats de tolérance de l'étude IMerge. (115)

En conclusion, le principe actif imetelstat a démontré son efficacité quant à l'obtention d'une indépendance transfusionnelle prolongée et une augmentation du taux d'hémoglobine dans la population de l'étude. Ces résultats positifs ont été observés dans les populations de patients avec ou sans sidéroblaste en anneau et une forte dépendance transfusionnelle. D'après les résultats moléculaires, le traitement par imetelstat permettrait une réduction de la fréquence des variants alléliques corrélés à l'indépendance transfusionnelle et l'augmentation du taux d'hémoglobine. Ainsi, ces résultats démontrent que l'imetelstat permet l'élimination des clones dysplasiques tant en conservant les cellules normales afin de rétablir une érythropoïèse normale. L'imetelstat pourrait avoir un intérêt dans l'évolution de la maladie à travers la réduction de la fréquence de variation allélique de gènes mutés. Les données de tolérance démontrent des événements indésirables graves hématologiques, principalement des neutropénies et thrombopénies. Ces événements d'apparition précoce peuvent être rapidement contrôlés par une réduction de la dose

ou un délai supplémentaire dans l'administration sans que soit affectée l'efficacité du traitement. (115)

Fin septembre 2023, l'Agence européenne des médicaments a validé la demande d'autorisation de mise sur le marché de l'imetelstat pour le traitement de l'anémie chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque dépendants de transfusions, avec ou sans sidéroblaste en anneau. L'AMM fait actuellement l'objet d'un examen réglementaire par le Comité européen des médicaments à usage humain dans le cadre de la procédure centralisée. (116)

4.1.3. Azacitidine orale : résultats de l'étude AZA-MDS-003 et ASTREON

L'azacitidine est un agent hypométhylant qui présente une action inhibitrice sur l'ADN et l'ARN méthyltransférase. L'étude AZA-MDS-003 est une étude de phase 3, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'azacitidine chez les patients atteints d'anémie et de thrombopénie dues à un syndrome myélodysplasique de faible risque (score IPSS) et dépendants de transfusions de CGR. (117,118)

L'étude a inclus 216 patients adultes dont 107 patients ont été randomisés dans le bras expérimental et 109 patients dans le bras placebo. Dans le bras expérimental, les patients recevaient 300 mg d'azacitidine (aussi appelé CC-486) et dans le bras contrôle les patients recevaient un placebo. Le schéma d'administration était tous les jours pendant 21 jours de chaque cycle de 28 jours. Tous les patients pouvaient recevoir les meilleurs soins de support selon leurs besoins. Les ASE et autres facteurs de croissance n'étaient pas autorisés.

Le critère de jugement principal de l'étude évaluait le pourcentage de patients ayant atteint l'indépendance transfusionnelle en concentrés de globules rouges pendant au moins 8 semaines consécutives. Le critère d'évaluation principal a été évalué après que tous les patients aient terminé 12 mois de traitement ou arrêté le traitement. (117,118)

Les résultats présentés ci-dessous ne sont pas exhaustifs de l'ensemble des résultats de l'étude AZA-MDS-003 mais concernent l'efficacité de l'azacitine sur l'indépendance transfusionnelle en CGR et l'amélioration du taux d'hémoglobine.

D'après les résultats du critère de jugement principal, le pourcentage de patients ayant atteints une indépendance transfusionnelle en CGR était significativement plus élevé dans le bras expérimental (30,8%) que dans le bras placebo (11,1%) ($p=0,0002$). Ainsi, l'étude a atteint le critère de jugement principal et démontré l'efficacité de l'azacitidine pour atteindre l'indépendance transfusionnelle. (118) Le délai médian avant l'obtention de l'indépendance transfusionnelle était de 2,4 mois dans le bras azacitidine et 2,0 mois dans le bras placebo et les durées médianes estimées de l'indépendance transfusionnelle étaient de 11,1 mois et 5,0 mois respectivement ($p = 0,42$) (**figure 27**). Le taux d'indépendance transfusionnelle d'au moins 84 jours était plus élevé dans le bras azacitidine (28,0%) que dans le bras placebo (5,6%) ($p<0,0001$). (118)

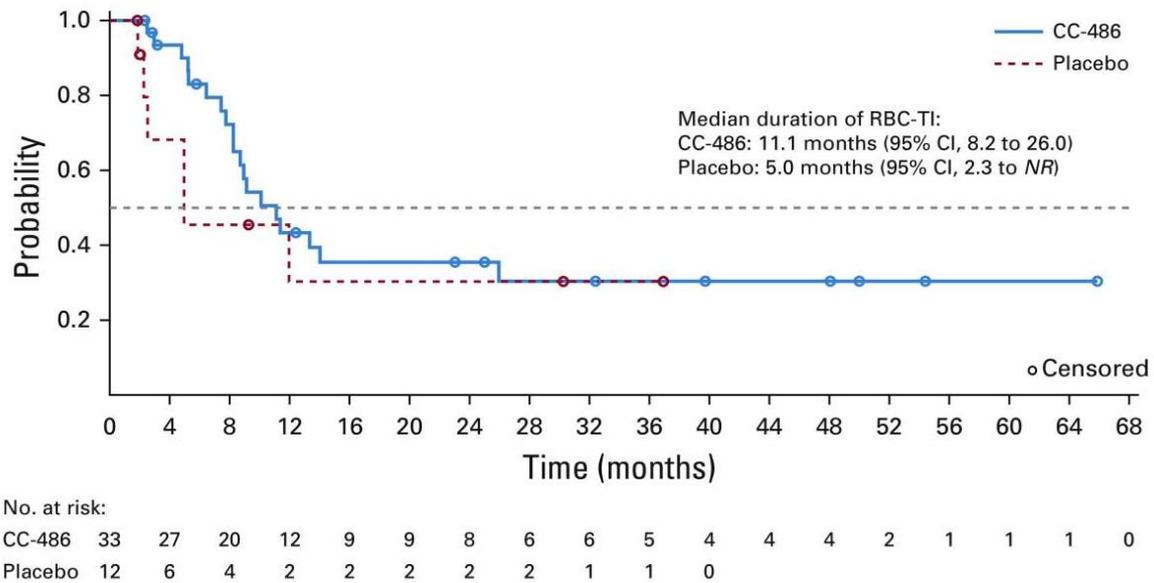


Figure 27. Résultats sur la durée médiane de l'indépendance transfusionnelle dans l'étude AZA-MDS-003. (118)

Outre l'indépendance transfusionnelle, les résultats de l'étude AZA-MDS-003 ont démontré l'efficacité de l'azacitidine à augmenter le taux d'hémoglobine. En effet, une proportion significativement plus élevée de patients dans le bras azacitidine (23,4%) ont présenté une augmentation d'au moins 1,5 g/dl de concentration d'hémoglobine par rapport à l'inclusion, contre 4,6% dans le bras placebo ($p<0,0001$). Un pourcentage plus élevé de patients avait également une réduction d'au moins 4 CGR par 8 semaines dans le bras azacitidine (42%) contre placebo (31%) ces réductions étaient

maintenues sur une durée médiane de 10 mois et 2,3 mois respectivement. (118) Le groupe azacitidine a également présenté un taux de patients présentant une amélioration hématologique plaquettaire significativement supérieur au groupe placebo.

Concernant la survie globale, 140 patients étaient décédés à la date limite de collecte des données de l'étude, dont 101 décès étaient apparus lors du suivi du traitement et la plupart était attribué à la progression de la maladie. La survie médiane au cours de l'analyse intermédiaire à 13,3 mois n'était pas statistiquement différente. En revanche, le taux de progression en LAM était réduit de moitié dans le bras azacitidine versus placebo. Il est à noter que le pronostic des patients inclus dans cette étude avait été évalué par le score IPSS car le score IPSS-R n'était pas encore utilisé. D'après la classification IPSS-R, 28 % de ces patients auraient eu un SMD à risque élevé ou très élevé à l'entrée dans l'étude ce qui pourrait justifier le taux de décès par progression de la maladie.

En ce qui concerne la tolérance de l'azacitidine, les effets indésirables gastro-intestinaux et hématologiques ont davantage été rapportés dans le bras expérimental que dans le bras placebo. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient pour la plupart de grade 1 ou 2. Les effets indésirables gastro-intestinaux de grade 3 et 4 étaient peu fréquents et se produisaient au cours des premiers cycles de traitement. Les effets indésirables hématologiques de grade 3 et 4 tels que la neutropénie, la thrombocytopénie et la neutropénie fébrile étaient plus fréquents dans le groupe expérimental. L'incidence de ces événements indésirables était plus élevée au cours des premiers cycles de traitement. Des infections de grade 3-4 ont été signalées chez 43,0 % des patients du bras azacitidine et 27,5% des patients du bras placebo. Une réduction de la dose a été nécessaire chez 29% des patients ayant expérimenté un événement indésirable grave avec l'azacitidine néanmoins les taux d'arrêt de traitement étaient similaires dans les deux groupes. (118) Des décès précoces étaient plus fréquents dans le bras azacitidine (n=16) que dans le bras placebo (n=6) et la cause principale était les infections.

Les résultats de l'étude AZA-MDS-003 ont montré que la prise en charge par azacitidine permettait d'atteindre une indépendance transfusionnelle en CGR

prolongée et une amélioration hématologique avec augmentation du taux d'hémoglobine. Les événements indésirables les plus courants étaient les événements gastro-intestinaux et hématologiques. Bien que le taux de mortalité global ait été similaire entre les groupes de traitement, un plus grand nombre de décès précoces sont survenus dans le groupe azacitidine, la plupart liés à des infections chez des patients présentant une neutropénie significative avant le traitement. Une évaluation plus approfondie de l'azacitidine chez les patients atteints de SMD est nécessaire afin d'identifier les patients susceptibles de bénéficier de ce traitement. (118) Par conséquent, une étude de phase 2 nommée ASTREON a été conçue pour évaluer la sécurité de l'essai précédent AZA-MDS-003. Les critères principaux de l'étude étaient les événements indésirables (EI) et la rémission complète (RC) dans les six cycles de traitement selon les critères IWG 2006. D'après les résultats de cette étude selon un suivi de plus de 30 semaines, l'administration d'azacitidine par voie orale avec un schéma posologique réduit n'a pas eu d'impact sur le profil de sécurité précédemment obtenue dans l'étude AZA-MDS-003. (119)

4.2. Amélioration du parcours de soins des patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque et dépendants de transfusions de concentrés de globules rouges

4.2.1. Prise en charge de la dépendance transfusionnelle en hospitalisation à domicile.

4.2.1.1. Hospitalisation à domicile en France

L'hospitalisation à domicile (HAD) est une hospitalisation réalisée au sein du lieu de vie de la personne c'est-à-dire à son domicile ou en établissement social et médico-social. L'HAD assure des soins complexes et continus grâce à la coordination d'une équipe pluridisciplinaire, médicale et paramédicale. Cette prise en charge permet d'éviter ou de raccourcir une hospitalisation conventionnelle. L'HAD s'adresse aux patients de tous les âges, atteints de pathologies graves, aiguës ou chroniques, instables ou évolutives, qui seraient pris en charge en hospitalisation conventionnelle en l'absence de l'HAD. (120)

Les établissements d'hospitalisation à domicile sont qualifiés d'établissements de santé depuis 2009. Ces établissements doivent répondre aux obligations de sécurité et de qualité et sont certifiés par la HAS, comme tout établissement de santé. D'après les derniers chiffres publiés du ministère de la santé, la France comptait 282

établissements d'hospitalisation à domicile en 2021. (121) Le nombre d'établissements HAD décroît progressivement entre 2014 et 2021 selon les données publiées de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (**figure 28**). (121–128)

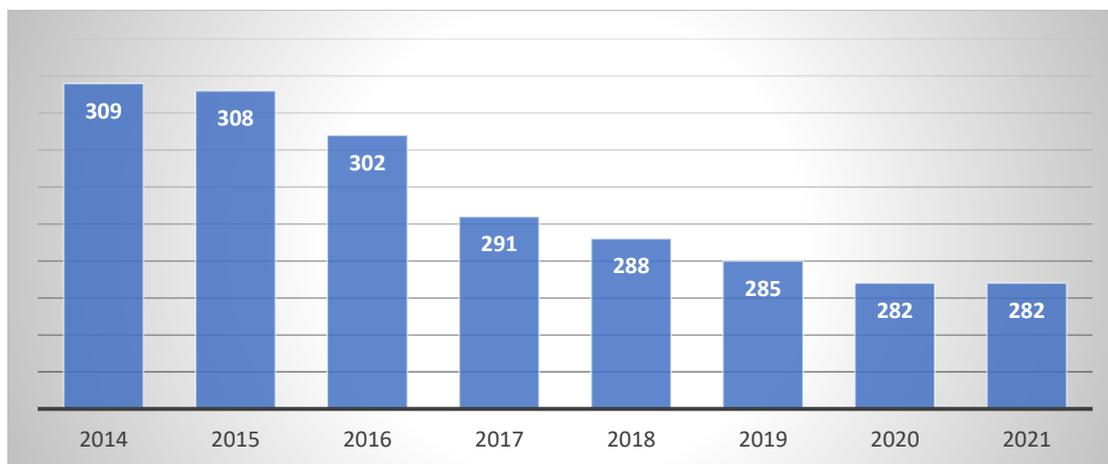


Figure 28. Nombre d'établissements HAD actifs en France selon les années d'après l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. (121-128)

Les établissements d'HAD peuvent être autonomes ou rattachés à un établissement de Médecine-Chirurgie-Obstétrique ou de Soins de suite et de réadaptation. Ils peuvent avoir différents statuts juridiques. Ils sont principalement publics (40%) et privés non lucratifs (40%) tandis que peu d'établissements d'HAD sont privés lucratifs (20%). La présence d'un établissement HAD est soumise à l'autorisation par l'agence régionale de santé auquel il se réfère. (120)

Le développement d'alternatives à l'hospitalisation conventionnelle représente un enjeu de santé publique depuis plusieurs années. Des mesures incitatives à son développement ont été mises en place. En 2013, le ministère des affaires sociales et de la santé avait publié un circulaire visant à développer l'activité de l'HAD sur tout le territoire d'ici l'année 2018. (129) L'intérêt de développer l'HAD pour le ministère des affaires sociales est de pouvoir répondre à une demande croissante de la population d'être soignée au domicile, à l'impact du vieillissement démographique et à l'augmentation des pathologies chroniques. L'objectif du développement de l'HAD est de conduire à une amélioration de la prise en charge du patient, ainsi qu'à des gains d'efficience pour l'assurance maladie. Selon le ministère des affaires sociales et de la

santé, les prescripteurs ont une méconnaissance des compétences de l'HAD. Afin d'augmenter l'activité de l'HAD, quatre objectifs ont été fixés auprès des agences régionales de santé : conforter la structure de l'offre d'HAD, améliorer son accessibilité, renforcer la pertinence au recours à l'HAD et affermir les compétences nécessaires aux interventions de l'HAD. (129)

L'activité de l'HAD, mesurée en journées d'hospitalisation, a augmenté de 53% entre 2014 et 2021 d'après les données annuelles publiées du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). L'activité en période de pandémie COVID-19 a augmenté de 11%, entre 2019 et 2020 (**figure 29**). (121–128)

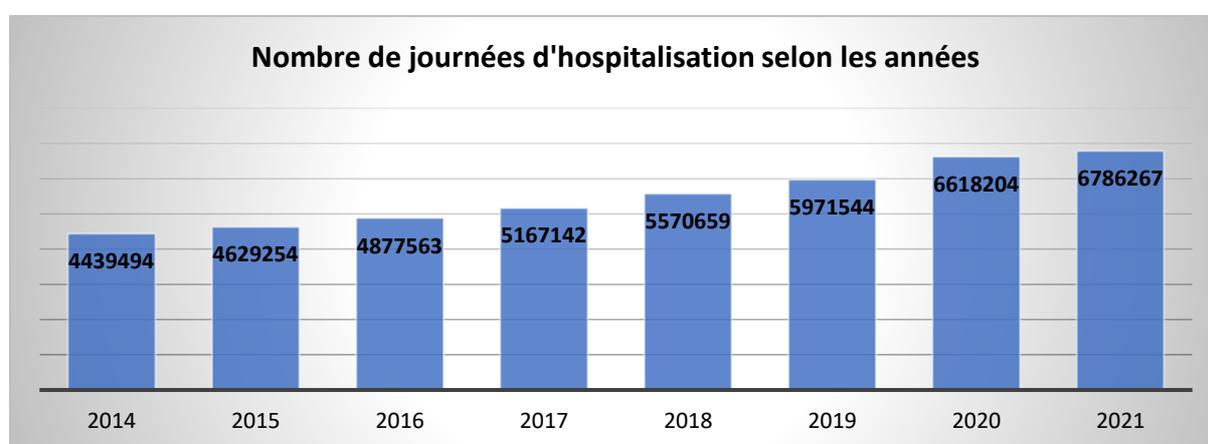


Figure 29. Nombre de journées d'hospitalisation de l'ensemble des établissements HAD de France publiées dans les rapports annuels de PMSI de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. (121-128)

Les personnes âgées sont les principales bénéficiaires de l'activité d'HAD. En effet, selon les données récoltées en 2019 par le ministère des solidarités et de la santé, plus de la moitié des patients admis en HAD était des personnes âgées de plus de 65 ans. (120) D'après les données d'activités publiées par le ministère de la santé et de la prévention, les modes de prise en charge principaux en HAD sont les soins techniques de cancérologie, les soins palliatifs et les pansements complexes et soins spécifiques qui, ensemble, représentent plus de la moitié des séjours d'HAD. (130–132) La crise sanitaire de la COVID-19 a fait croître l'activité de nombreux modes de prise en charge en HAD dont celui de la transfusion sanguine qui a connu une augmentation de +213% du nombre de journées d'HAD entre 2019 et 2020. Le nombre de journées d'hospitalisation pour transfusions sanguines a continué d'augmenter en 2021 par rapport à 2020 (**figure 30**). (121–128)

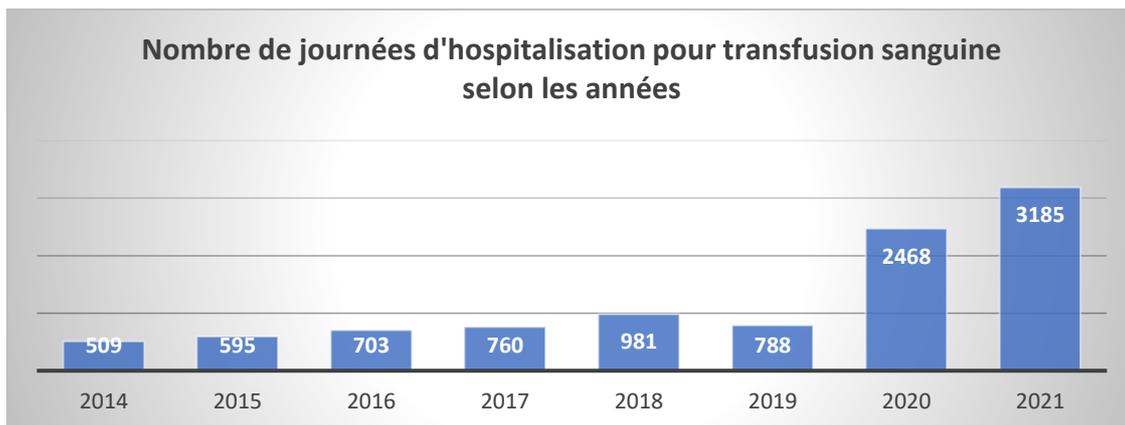


Figure 30. Nombre de journées d'hospitalisation pour transfusion sanguine réalisées par les établissements HAD de France, d'après les rapports annuels de PMSI publiés par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. (121-128)

Malgré une augmentation constante de l'activité d'HAD depuis plusieurs années, le ministère des solidarités et de la santé estime l'augmentation insuffisante et une nouvelle feuille de route 2021-2026 a été publiée afin de développer l'activité de l'HAD. (120) Cette feuille de route a été construite par un groupe de travail mis en place en avril 2021, associant le ministère et ses partenaires institutionnels parmi lesquels figurent l'assurance maladie, les fédérations hospitalières, les conseils nationaux des professionnels de santé. (120) Les axes de développement sont au nombre de sept :

- Améliorer la connaissance de l'HAD et l'attractivité de cette activité.
- Renforcer la place des HAD dans l'organisation territoriale sanitaire.
- Développer la recherche et l'innovation en HAD.
- Renforcer la qualité et la pertinence de la prise en charge en HAD.
- Faire de la e-santé et du numérique un levier de la diversification des prises en charge.
- Permettre au patient et à ses aidants d'être acteurs dans le parcours HAD.
- Développer l'articulation entre l'HAD et le secteur social et médico-social et renforcer le rôle de l'HAD dans les parcours des personnes âgées, des personnes en situation de handicap ou de précarité.

4.2.1.2. *Transfusions de concentrés de globules rouges par les établissements d'hospitalisation à domicile.*

La transfusion de concentrés de globules rouges à domicile est réalisable depuis de nombreuses années. (133) La transfusion sanguine réalisée en HAD doit répondre aux mêmes exigences de qualité et sécurité que la transfusion sanguine réalisée en hospitalisation conventionnelle. L'activité de transfusion sanguine en HAD est encadrée par deux textes. D'une part, elle est encadrée par les instructions relatives à la réalisation de l'acte transfusionnel établies par le Ministère des Solidarités et de la Santé. (89) D'autre part, l'activité de transfusion sanguine en HAD est encadrée par un document cadre appelé « Hospitalisation à domicile et transfusion » publié par la Société Française de Transfusion Sanguine (SFTS). (134) Ce document cadre avait été publié en 2018 dans l'objectif de promouvoir le développement de la transfusion sanguine à domicile. En effet, malgré l'autorisation d'exercer la transfusion sanguine en HAD depuis de nombreuses années, l'activité de transfusion sanguine en HAD était peu pratiquée puisqu'elle représentait moins de 0,1% de l'activité d'HAD en 2017. (135) Selon la Fédération Nationale des Établissements d'Hospitalisation à Domicile (FNEHAD) les freins identifiés au développement de l'activité étaient la sous-tarifcation de l'activité, rendant l'activité déficitaire pour l'établissement d'HAD, et l'absence de recommandation professionnelle permettant d'assurer la qualité et la sécurité des soins.

En conséquence, en 2018, une revalorisation de l'activité a été fixée par les pouvoirs publics et un document cadre appelé « Hospitalisation à domicile et transfusion » a été publié. Ce document cadre a été réalisé par le groupe de travail « Recherche et Démarche Qualité » composé de membres de la SFTS ainsi que des membres de la Société Française de Vigilance et Thérapeutique Transfusionnelle, de la Conférence Nationale des Coordonnateurs Régionaux de Sécurité Transfusionnelle et d'Hémovigilance et de la FNEHAD. Ce document cadre comprend 18 recommandations définissant les bonnes pratiques transfusionnelles en HAD et sert ainsi de guide à la mise en place de l'activité transfusionnelle au sein de chaque établissement d'HAD.

Le document cadre a défini plusieurs recommandations permettant d'assurer la qualité et la sécurité de la transfusion dans un contexte de prise en charge à domicile. Selon le document cadre, les patients pouvant recevoir une transfusion sanguine à domicile doivent répondre à des critères d'éligibilité. (134) Les patients éligibles sont des patients nécessitant des transfusions programmées, qu'elles soient ponctuelles ou régulières. De plus, les patients doivent au préalable avoir reçu une transfusion en hospitalisation conventionnelle et n'avoir présenté aucun effet indésirable receveur de grade supérieur ou égal à 2 pour pouvoir bénéficier d'une transfusion sanguine à domicile. La totalité des critères d'inclusion et d'exclusion sont à retrouver dans le document cadre. (134) Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être transmis par l'établissement d'HAD aux médecins prescripteurs d'une transfusion sanguine à domicile c'est-à-dire au médecin traitant, au médecin hospitalier ou au médecin coordonnateur de l'HAD. (134)

En ce qui concerne l'acte transfusionnel, chaque établissement d'HAD doit définir un document cadre définissant les rôles et les responsabilités des intervenants dans l'acte transfusionnel. Les intervenants sont le médecin coordonnateur de l'HAD, le médecin traitant du patient, le médecin hospitalier, le médecin hémovigilant identifié par l'HAD, la structure de délivrance, une infirmière de coordination, le professionnel de santé assurant l'acte transfusionnel ainsi que l'aidant du patient. (134) L'établissement de santé d'HAD a pour responsabilité d'assurer la formation et l'habilitation du professionnel de santé à effectuer l'acte transfusionnel à domicile. Le professionnel de santé réalisant l'acte transfusionnel peut être un médecin ou un infirmier diplômé d'état sur demande formulée par le médecin prescripteur. La réalisation de la transfusion à domicile nécessite de remplir les conditions de sécurité pré-transfusionnelle comme dans le cadre d'une hospitalisation conventionnelle : le document cadre comprend plusieurs recommandations à appliquer spécifiquement à l'activité de transfusion sanguine à domicile pour assurer un niveau de sécurité similaire à l'hospitalisation conventionnelle. La veille de la transfusion, les analyses biologiques du patient, la carte de groupage sanguin et les dernières analyses RAI doivent être récupérées. Le jour de la transfusion, les procédures de vérification de l'identité du patient, de traçabilité du produit sanguin labile, et de vérification de la compatibilité du sang contenu dans la poche avec le sang du patient doivent être réalisées. Concernant l'acte transfusionnel, des recommandations spécifiques à l'acte

transfusionnel ont été établies pour rendre optimale la sécurité transfusionnelle. Un seul CGR peut être administré par épisode transfusionnel. Le médecin prescripteur doit être joignable tout au long de l'acte transfusionnel, et ce jusqu'à 2 heures après la fin de la transfusion. De plus, la transfusion à domicile implique la présence d'un aidant qui devra s'engager à rester auprès du patient dans les deux heures qui suivent l'acte transfusionnel afin de surveiller l'apparition d'effet indésirable receveur tel que l'œdème pulmonaire de surcharge post-transfusionnel. (134)

Malgré les mesures incitatives déployées en 2018 avec la publication de recommandations de la SFTS et la revalorisation tarifaire de l'activité transfusionnelle à domicile, le Ministère de la Santé estime que la transfusion sanguine à domicile peine toujours à se développer. Les transfusions sanguines en HAD ont représenté moins de 0,2% des séjours en HAD en 2019 et 0,4% des séjours en 2020 malgré les mesures sanitaires adoptées durant la pandémie liée au SARS-COV-2. L'activité de transfusion sanguine en HAD peine à se démocratiser alors que la chimiothérapie anticancéreuse, qui nécessite des compétences techniques et humaines, occupe 19% des séjours en HAD en 2020. (136)

Les freins au développement de la transfusion sanguine à domicile sont multiples et sont d'aspect réglementaire, financier, matériel et humain. La recommandation d'administrer un seul CGR par journée d'HAD peut représenter un frein à la prescription de la transfusion chez des patients dont le besoin dépasserait un seul CGR. Également, la réglementation de la gestion des effets indésirables peuvent dissuader la mise en place de la transfusion en HAD. De plus, la transfusion sanguine à domicile est une activité chronophage et sensible, sa mise en place nécessite un fort investissement des établissements d'HAD et des équipes de soins. Les rotations du personnel soignant entraînent des difficultés à obtenir un personnel habilité et les pénuries de soignants ne permettent pas de couvrir à la fois les besoins collectifs de prise en charge en HAD et les transfusions sanguines à domicile qui monopolisent près de 3 heures le personnel soignant pour l'administration d'un seul CGR. Par ailleurs, la fermeture des sites de délivrance de l'EFS rend l'activité non viable financièrement pour certains territoires de santé du fait des coûts de transport des CGR. (136)

Des pistes pourraient être exploitées afin de développer l'activité :

- La mise en place d'une convention avec le dépôt de délivrance d'un établissement de santé de proximité pourrait faciliter les conditions de transport. Néanmoins, la réglementation relative au dépôt de délivrance de PSL ne permet pas ce type de convention, à moins que ce soit une situation d'urgence. L'alternative à la simplification du transport de produits sanguins labiles serait la création d'un groupement de coopération sanitaire dépôt de sang. Cependant, la mise en place est contraignante pour les directeurs de l'HAD. (136)
- Les recommandations de la SFTS, mises en jour en 2021, ainsi que la feuille de route 2021-2026 du ministère de la santé encouragent l'usage de la télésurveillance et le télésoin afin de faciliter la mise en œuvre d'interactions entre les professionnels de santé, les aidants et les patients. Le déploiement de ces outils de communication pourrait accroître la sécurité des transfusions à domicile et faciliter la coordination et la surveillance des effets indésirables receveurs pour les professionnels de santé. (120,134)

Des établissements d'HAD implantés sur diverses régions de France ont partagé sur leur page internet ou à la presse leur initiation à la pratique transfusionnelle à domicile. Ces initiations pourraient être le reflet d'une croissance de cette pratique. Depuis 2022, à titre d'exemples et sans exhaustivité, l'HAD Cap Domicile en Seynes-sur-Mer, l'Hôpital Suburbain du Bouscat en Gironde, l'HAD du Groupement Hospitalier Aube-Marne, l'ASSAD-HAD, l'HAD Val de Loire et Deauville du groupement LNA Santé ont initié la transfusion sanguine à domicile. (137-140)

4.2.1.3. Transfusions de concentrés de globules rouges à domicile dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque

Les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque sont pour la majorité atteints d'anémie. Les patients ont recours à la transfusion de CGR comme soin de support après échappement aux traitements médicamenteux. Les patients atteints de SMD peuvent développer une dépendance transfusionnelle. Les

patients atteints de syndromes myélodysplasiques sont majoritairement des personnes âgées puisque l'âge médian au diagnostic est de 70 ans. En raison de l'âge avancé, les patients myélodysplasiques sont susceptibles de présenter des comorbidités.

D'après les recommandations des bonnes pratiques transfusionnelles publiées en 2018 par la SFTS, les patients atteints de syndromes myélodysplasiques figurent parmi les patients éligibles à recevoir des transfusions sanguines à domicile. (134) Les patients atteints de syndromes myélodysplasiques qui nécessitent 2 CGR à chaque épisode transfusionnel ne peuvent recevoir qu'un CGR par journée d'HAD et ce pour réduire le risque d'œdème aigu post-transfusionnel.

La prise en charge à domicile nécessite le consentement du patient. Ainsi, le patient est libre de droit d'accepter ou refuser la prise en charge transfusionnelle en HAD. La prise en charge à domicile du patient est une opportunité d'améliorer la qualité de vie de ces patients. Ces patients étant majoritairement âgés, la prise en charge HAD permet de réduire la pénibilité et fatigabilité de l'acte transfusionnel en réduisant les déplacements et le temps d'attente à l'hôpital. En revanche, la prise en charge en HAD peut être plus anxiogène pour les patients qui préfèrent le cadre de l'hospitalisation conventionnelle. De plus, les patients souvent âgés peuvent préférer l'hospitalisation conventionnelle car l'hospitalisation à domicile peut accroître leur isolement.

4.2.2. Approche personnalisée de la prise en charge transfusionnelle des patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque et dépendants de transfusions

Les principaux objectifs de prise en charge des patients atteints de SMD de faible risque sont de réduire les cytopénies, telle que l'anémie, améliorer la qualité de vie et prolonger la survie. (2) Les transfusions de concentrés de globules rouges sont prescrites dans le but de répondre aux objectifs de prise en charge en augmentant le taux d'hémoglobine et réduisant les symptômes de l'anémie pouvant altérer la qualité de vie des patients. Le *Guide du parcours de soins* publié par la HAS en mai 2015, recommande une prise en charge transfusionnelle en fonction du taux d'hémoglobine. En effet, la HAS recommande une prise en charge par transfusion de CGR dès lors que le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl. En revanche, ce seuil peut varier à la hausse en fonction de la tolérance clinique et des comorbidités des patients. (2) Les patients atteints de SMD étant majoritairement âgés, nombre d'entre eux présentent des comorbidités ce qui fait que ces patients n'ont pas de seuils transfusionnels définis dans les recommandations de prise en charge. Ainsi, la prise en charge par transfusions de CGR est à l'appréciation des professionnels de santé prescripteurs pour la majorité des patients atteints de syndromes myélodysplasiques.

De récentes études s'intéressent à la problématique d'optimisation de la prise en charge transfusionnelle chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques et dépendants de transfusions. Une corrélation entre le taux d'hémoglobine et la qualité de vie avait été mise en évidence en 2005 dans une étude de Jansen et al. chez des patients atteints de syndromes myélodysplasiques et dépendants de transfusions. (141) La diminution du taux du taux d'hémoglobine était associée à une baisse significative de la qualité de vie, se caractérisant notamment par une fatigue physique. L'étude de Crawford et al. avait également mis en avant quelques années plus tôt cette corrélation entre le taux d'hémoglobine et la qualité de vie chez des patients anémiés, atteints de cancers et traités par chimiothérapie. (142)

Selon cette corrélation entre le taux d'hémoglobine et la qualité de vie, une récente étude a été menée au Royaume-Uni dans le but de comparer l'impact sur la qualité de vie d'un régime transfusionnel libéral d'un régime transfusionnel restrictif :

- Le régime transfusionnel libéral consistait à maintenir un taux d'hémoglobine entre 11 et 12,5 g/dl en transfusant à partir d'un seuil de 10 g/dl.
- Le régime restrictif consistait à maintenir un taux d'hémoglobine entre 8,5 et 10 g/dl en transfusant à partir d'un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl.

Les résultats de cette étude réalisée sur 38 patients randomisés ont démontré une légère augmentation de la qualité de vie chez les patients du bras libéral (selon les questionnaires EQ-5D-5L et EORTC QLQ-C30). En revanche, le nombre médian de CGR reçus par patient au cours de l'étude était de 6 dans le bras restrictif contre 11 dans le bras libéral. Le maintien d'un taux d'hémoglobine entre 11 et 12,5 g/dl nécessite un plus grand nombre de transfusions de CGR. (143)

Une étude comparant l'impact sur la qualité de vie de deux stratégies transfusionnelles chez des patients atteints de SMD de faible risque multi transfusés avait été initiée en France par le Groupe Francophone des Myélodysplasies. Cependant, cette étude a été arrêtée prématurément en raison des difficultés de recrutement et de l'arrivée sur le marché du luspatercept. (144)

Une étude de Vijenthira et al. a évalué les perceptions et les préférences de la pratique transfusionnelle chez des patients atteints de SMD et dépendants de transfusions de CGR. (145) Les 447 patients répondants au questionnaire de l'étude résidaient exclusivement au Canada, aux États-Unis et au Royaume-Uni. Au total, près de 80% des patients répondants présentaient un seuil transfusionnel inférieur ou égal à 8,5 g/dl. Les valeurs seuils ont présenté des disparités de fréquence d'utilisation par les médecins selon les États-Unis, le Canada et le Royaume-Uni. En effet, près de la moitié des patients SMD des États-Unis (47%) déclarent avoir un seuil transfusionnel inférieur ou égal à 7,5 g/dl, contre 15% des patients au Royaume-Uni et 13% au Canada.

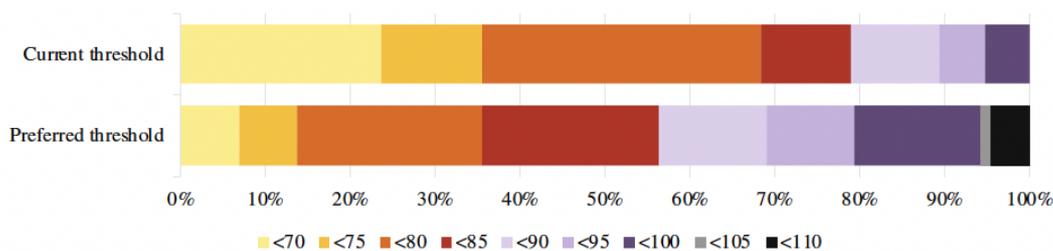


Figure 31. Seuil transfusionnel actuel et seuil transfusionnel souhaité des patients atteints de syndromes myélodysplasiques ayant exprimé préférer un seuil transfusionnel plus élevé d'après les réponses obtenues à partir du questionnaire de l'étude. (145)

En revanche, 45% des patients SMD du Royaume-Uni ont des seuils transfusionnels supérieurs ou égal à 9 g/dl contre 15% au Canada et 9% aux Etats-Unis. En ce qui concerne les préférences des patients au regard des seuils transfusionnels, 26% des répondants ont exprimé souhaiter des seuils transfusionnels plus élevés. Ces patients présentaient des seuils transfusionnels très différents et les préférences de seuils transfusionnels exprimées par les patients étaient également très variées (**figure 31**). Malgré la diversité des seuils transfusionnels, 62% des patients préféraient des seuils d'au moins 8,5 g/dl.

Selon les résultats obtenus à partir du questionnaire, près de la moitié des répondants (45%) souhaiteraient réduire la fréquence des transfusions de CGR pour améliorer la qualité de vie. Par ailleurs, les patients ayant répondu à cette étude ont déclaré présenter des symptômes altérant leur qualité de vie au cours des jours précédant la transfusion tels que de la fatigue, une faiblesse, des vertiges et de la dyspnée. La majorité des patients (74%) ont déclaré que l'auto-contrôle à domicile du taux d'hémoglobine pourrait améliorer leur qualité de vie, cela indique probablement que les patients souhaitent prévenir plutôt que traiter les symptômes. (145)

Cette étude souligne la complexité de prendre en charge l'anémie des patients atteints de SMD par des transfusions de CGR. Aucun consensus international ni français n'existe sur la définition d'un seuil transfusionnel optimal pour les patients atteints de SMD. Les résultats de l'étude mettent en évidence l'intérêt de définir un seuil transfusionnel personnalisé afin d'optimiser la qualité de vie des patients. Une approche personnalisée du parcours transfusionnel permettrait de définir un seuil transfusionnel selon les préférences des patients, en lien avec la prévention des symptômes, et ses comorbidités. (145) Définir une approche personnalisée du

parcours transfusionnel serait doublement bénéfique pour le système de santé. D'une part, la programmation des transfusions selon les besoins personnalisés des patients permettrait d'optimiser le temps passer en milieu hospitalier. D'autre part, la programmation des transfusions personnalisée permettrait de développer une approche préventive de la prise en charge et d'éviter des visites imprévisibles aux urgences et à l'hôpital de jour qui ont une capacité d'accueil limitée.

La personnalisation du parcours de soin transfusionnel nécessite de combiner plusieurs données de santé et définir des profils de patients. Pour cela, une plateforme de données de santé appelée Health Data Hub a été créée en 2019 en France dans le cadre du développement de l'innovation en santé. Ce dispositif permet de partager des données de santé issues de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, des établissements de santé, de l'Institut National contre le Cancer. Le Health Data Hub permet à des porteurs de projets d'intérêt public d'accéder à des données de santé dans un cadre très sécurisé. (146) Des données de santé peuvent être générées par exemple par des objets connectés. Ainsi, l'intelligence artificielle pourrait générer à partir des données collectées une modélisation de programme transfusionnel adapté aux besoins des patients atteints de SMD. L'intelligence artificielle pourrait alors être une piste d'amélioration dans la prise en charge des patients atteints de syndromes myélodysplasiques et dépendants de transfusions. Selon les données publiées sur la plateforme Health Data Hub, un projet dénommé TRANSFUSIA a été déposé en mars 2022. (147) Ce projet consisterait à développer un algorithme d'intelligence artificielle pour un parcours de soin optimisé dans l'indication de transfusion de CGR. Il a été déposé par le Centre Hospitalier de Grenoble. Les populations concernées pourraient inclure les patients atteints de SMD car ce projet comprend entre autres les patients adultes ambulatoires d'hématologie/oncologie ayant eu une transfusion pour une anémie.

5. Discussion

La dépendance transfusionnelle en concentrés de globules rouges est fréquente chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque. La moitié des patients deviennent dépendants dans les six mois qui suivent le diagnostic. Les transfusions de concentrés de globules rouges sont des soins de support qui permettent de corriger temporairement l'anémie symptomatique des patients mais implique des déplacements répétés dans les établissements de santé et les établissements de transfusions sanguines. Les transfusions répétées de concentrés de globules rouges peuvent induire une morbi-mortalité et sont chronophages pour les patients. Les transfusions de concentrés de globules rouges ne répondent qu'en partie aux objectifs de prise en charge des patients atteints de syndromes myélodysplasiques que sont de corriger l'anémie et d'améliorer la qualité de vie.

L'innovation thérapeutique se développe pour traiter l'anémie symptomatique des patients SMD faible risque. Le luspatercept a démontré son efficacité et son innocuité dans l'indépendance transfusionnelle chez les patients présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q, et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles. Le luspatercept en France permet une prise en charge du patient à son domicile grâce à l'intervention d'un infirmier libéral permettant de reconstituer et administrer le traitement au patient. En revanche, la durée médiane d'efficacité est limitée dans le temps, environ 2 ans. Une étude de phase 3, appelée COMMANDS, a démontré l'efficacité du luspatercept en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients atteints de SMD de faible risque en présence ou non de sidéroblaste en couronne. Ces résultats vont entraîner une nouvelle modification de l'algorithme de prise en charge de ces patients qui avait auparavant été mise à jour en 2021 par l'ESMO. Un nouveau traitement pourrait s'ajouter prochainement à l'algorithme en 2^{ème} ligne de traitement en raison de résultats positifs de l'étude de phase III de l'imetelstat dans l'étude IMerge. En ce qui concerne l'azacitidine orale, les résultats d'efficacité ont été positifs dans l'étude de phase 3 en 2^{ème} ligne de traitement mais des doutes persistent quant à l'innocuité.

Bien que de nouvelles thérapies se développent dans le traitement de l'anémie des patients atteints de SMD de faible risque, la durée limitée de leur efficacité implique

qu'un intérêt soit porté à l'amélioration du parcours transfusionnel des patients. La prise en charge en hospitalisation à domicile du patient est un levier pouvant permettre d'améliorer le parcours de soin et la qualité de vie des patients qui souhaitent réduire le temps de déplacement hors de leur domicile. Le développement de la transfusion de concentrés de globules rouges à domicile a jusqu'alors été freinée par des contraintes réglementaires, financières et humaines. Des mesures incitatives se multiplient depuis 2018 tels que l'accord cadre de 2018 révisé en 2021 publié par un consensus de scientifiques et la feuille de route 2021-2026 publiée par le Ministère de la Santé. Le développement du numérique en HAD avec la télésurveillance et la formation des professionnels de santé à la prise en charge en HAD ont été identifiés comme des leviers de croissance au développement de la transfusion sanguine en HAD. L'utilisation d'une intelligence artificielle pourrait également favoriser le développement d'une approche personnalisée du parcours transfusionnel.

6. Conclusion

La dépendance transfusionnelle concerne près de la moitié des patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque. Les transfusions de concentrés de globules rouges sont le traitement de recours pour les patients en rechute ou réfractaires aux agents stimulant l'érythropoïèse pour traiter l'anémie symptomatique. En revanche, les transfusions répétées de CGR exposent les patients aux effets indésirables receveurs et sont chronophages. La mise en disposition d'alternative médicamenteuse permet aux patients éligibles de regagner du temps libre grâce à l'indépendance transfusionnelle et assure une prise en charge au domicile du patient. L'arsenal thérapeutique des patients atteints de SMD de faible risque et dépendants de transfusions de concentrés de globules rouges pourrait évoluer dans les prochains mois et prochaines années en raison de nombreuses études de phase III en cours de développement avec le luspatercept, l'azacitidine orale ou l'imetelstat et des études de phases II sont en cours sur de nouvelles molécules. La durée médiane de l'indépendance transfusionnelle par traitement médicamenteux est évaluée à 2 ans. Les syndromes myélodysplasiques de faible risque étant une pathologie chronique, les patients qui échappent à l'indépendance transfusionnelle vont avoir recours aux transfusions de concentrés de globules. Ainsi, il est important de considérer l'amélioration du parcours transfusionnel. Le développement de l'HAD pourrait améliorer la qualité de vie des patients transfusés qui souhaitent réduire leur déplacement dans un établissement de santé et souhaitent une prise en charge à leur domicile. La réglementation qui encadre la pratique transfusionnelle en HAD et la méconnaissance de la pratique par les professionnels de santé ont été des freins à son développement. Les pistes de développement sont nombreuses telles que le développement du numérique, comme la télésurveillance, et la formation des professionnels de santé à la prise en charge en HAD. Depuis 2022, des structures HAD, localisées à divers endroits de la France, ont communiqué sur le lancement des transfusions à domicile pouvant laisser penser que les patients souhaitant une prise en charge à leur domicile puissent bientôt tous en bénéficier. La détermination d'un seuil optimal pour les patients est complexe en fonction des caractéristiques des patients. L'intelligence artificielle pourrait être un outil permettant de déterminer un programme transfusionnel personnalisé en fonction des besoins des patients.

Bibliographie

1. Ma X. (2012). Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *The American journal of medicine*, 125(7 Suppl), S2–S5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.04.014>
2. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Mai 2015. [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guidem_syndrome_myelo_version_web_2008_05_20__8_32_46_696.pdf
3. Santini V. (2016). Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2016(1), 462–469. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.462>
4. Comont, T., Delavigne, K., Cougoul, P., Bertoli, S., Delabesse, E., Fenaux, P., & Beyne-Rauzy, O. (2019). Prise en charge des syndromes myélodysplasiques en 2019 : mise au point [Management of myelodysplastic syndromes in 2019: An update]. *La Revue de medecine interne*, 40(9), 581–589. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.04.001>
5. Groupe Francophone des Myelodysplasie. Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) et la leucémie myéломocyttaire chronique : diagnostic, classifications, traitement. 2015. [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.gfmgroup.org/fichiers/recommandations/ConsensusGFM2015.pdf>
6. Meunier, M., & Park, S. (2022). Lower-risk myelodysplastic syndromes: Current treatment options for anemia. *EJHaem*, 3(4), 1091–1099. <https://doi.org/10.1002/jha.2.523>
7. Fenaux, P., Haase, D., Santini, V., Sanz, G. F., Platzbecker, U., Mey, U., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2021). Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 32(2), 142–156. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.002>
8. Wood, E. M., & McQuilten, Z. K. (2020). Outpatient transfusions for myelodysplastic syndromes. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2020(1), 167–174. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000103>
9. Harnan, S., Ren, S., Gomersall, T., Everson-Hock, E. S., Sutton, A., Dhanasiri, S., & Kulasekararaj, A. (2016). Association between Transfusion Status and Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Acta haematologica*, 136(1), 23–42. <https://doi.org/10.1159/000445163>
10. Shander, A., Cappellini, M. D., & Goodnough, L. T. (2009). Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox sanguinis*, 97(3), 185–197. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01207.x>
11. Li, J., Hale, J., Bhagia, P., Xue, F., Chen, L., Jaffray, J., Yan, H., Lane, J., Gallagher, P. G., Mohandas, N., Liu, J., & An, X. (2014). Isolation and transcriptome analyses of human erythroid progenitors: BFU-E and CFU-E. *Blood*, 124(24), 3636–3645.

<https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-588806>

12. Zivot, A., Lipton, J. M., Narla, A., & Blanc, L. (2018). Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 24(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0011-z>
13. Moras, M., Lefevre, S. D., & Ostuni, M. A. (2017). From Erythroblasts to Mature Red Blood Cells: Organelle Clearance in Mammals. *Frontiers in physiology*, 8, 1076. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01076>
14. Lacombe, C., Da Silva, J. L., Bruneval, P., Fournier, J. G., Wendling, F., Casadevall, N., Camilleri, J. P., Bariety, J., Varet, B., & Tambourin, P. (1988). Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. *The Journal of clinical investigation*, 81(2), 620–623. <https://doi.org/10.1172/JCI113363>
15. Watts, D., Gaete, D., Rodriguez, D., Hoogewijs, D., Rauner, M., Sormendi, S., & Wielockx, B. (2020). Hypoxia Pathway Proteins are Master Regulators of Erythropoiesis. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 8131. <https://doi.org/10.3390/ijms21218131>
16. Bhoopalan, S. V., Huang, L. J., & Weiss, M. J. (2020). Erythropoietin regulation of red blood cell production: from bench to bedside and back. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-1153. <https://doi.org/10.12688/f1000research.26648.1>
17. Camaschella, C., Nai, A., & Silvestri, L. (2020). Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*, 105(2), 260–272. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>
18. Reconnaître une anémie par carence en fer [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/anemie-carence-fer/symptomes-diagnostic>
19. Beaumont, C., & Karim, Z. (2012). Actualité du métabolisme du fer. *La Revue de Médecine Interne*, 34(1), 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2012.04.006>
20. P Parisi, S., Finelli, C., Fazio, A., De Stefano, A., Mongiorgi, S., Ratti, S., Cappellini, A., Billi, A. M., Cocco, L., Follo, M. Y., & Manzoli, L. (2021). Clinical and Molecular Insights in Erythropoiesis Regulation of Signal Transduction Pathways in Myelodysplastic Syndromes and β -Thalassemia. *International journal of molecular sciences*, 22(2), 827. <https://doi.org/10.3390/ijms22020827>
21. Pla, P., La superfamille TGF β et ses voies de signalisation [Internet]. *Biologie cellulaire et génétique du Développement*. 2021 [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: <https://bcgdevelop.fr/la-famille-tgfbeta-et-ses-voies-de-signalisation/>
22. Rogers, S., & Doctor, A. (2020). Red Blood Cell Dysfunction in Critical Illness. *Critical care clinics*, 36(2), 267–292. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.008>
23. Gottlieb, Y., Topaz, O., Cohen, L. A., Yakov, L. D., Haber, T., Morgenstern, A., Weiss, A., Chait Berman, K., Fibach, E., & Meyron-Holtz, E. G. (2012). Physiologically aged red blood cells undergo erythrophagocytosis in vivo but not in vitro. *Haematologica*, 97(7),

994–1002. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.057620>

24. Prinyakupt, J., & Pluempitiwiriyaewej, C. (2015). Segmentation of white blood cells and comparison of cell morphology by linear and naïve Bayes classifiers. *Biomedical engineering online*, 14, 63. <https://doi.org/10.1186/s12938-015-0037-1>
25. J Jacob, E. A. (2016). Complete Blood Cell Count and Peripheral Blood Film, Its Significant in Laboratory Medicine : A Review Study. *American Journal Of Laboratory Medicine*, 1(3), 34. <https://doi.org/10.11648/j.ajlm.20160103.12>
26. Kim, J., Lee, H., & Shin, S. (2015). Advances in the measurement of red blood cell deformability : A brief review. *Journal Of Cellular Biotechnology*, 1(1), 63-79. <https://doi.org/10.3233/jcb-15007>
27. Mohandas, N., & Gallagher, P. G. (2008). Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*, 112(10), 3939–3948. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-161166>
28. Philipsen, S., & Hardison, R. C. (2018). Evolution of hemoglobin loci and their regulatory elements. *Blood cells, molecules & diseases*, 70, 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2017.08.001>
29. Ahmed, M. H., Ghatge, M. S., & Safo, M. K. (2020). Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Sub-cellular biochemistry*, 94, 345–382. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_14
30. Brown, K. E., Amoils, S., Horn, J. M., Buckle, V. J., Higgs, D. R., Merckenschlager, M., & Fisher, A. G. (2001). Expression of alpha- and beta-globin genes occurs within different nuclear domains in haemopoietic cells. *Nature cell biology*, 3(6), 602–606. <https://doi.org/10.1038/35078577>
31. Billett HH. Hemoglobin and Hematocrit. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 151. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK259/>
32. Chiabrando, D., Mercurio, S., & Tolosano, E. (2014). Heme and erythropoiesis: more than a structural role. *Haematologica*, 99(6), 973–983. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091991>
33. Nakagaki, S., Castro, K., Da Graça Neves, M., Faustino, M. D. A., & Iamamoto, Y. (2019). The Research on Porphyrins and Analogues in Brazil : A Small Review Covering Catalytic and other Applications since the Beginning at Universidade de São Paulo in Ribeirão Preto until the Joint Venture between Brazilian Researchers and Colleagues from Universidade de Aveiro, Portugal. *Journal Of The Brazilian Chemical Society*. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190153>
34. ISBT. Red Cell Blood Group Tables [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.isbtweb.org/isbt-working-parties/rcibgt/blood-group-allele-tables.html>

35. Carneiro de Lima A. Antigen-Antibody Characteristic Chart. Denise_Harmening. Modern Blood Banking & Transfusion Practices. 6th Edition. 2012.
36. Tazerout, M., Galinier, Y. Les groupes sanguins. [Internet]. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: https://www.hemovigilance-cnrh.fr/www2/evaluation_et_formation/support_formation/les_groupes_sanguins.pdf
37. Chiaroni, J., Ferrera, V., Dettori, I., & Roubinet, F. (2006). Groupes sanguins érythrocytaires. Encyclopédie Médico-chirurgicale. Hématologie, 1(1), 1-41. [https://doi.org/10.1016/s1155-1984\(05\)34390-1](https://doi.org/10.1016/s1155-1984(05)34390-1)
38. Organisation Mondiale de la Santé. Anémie. [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/anaemia>
39. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. Blood [Internet]. 1 févr 2018 [cité 5 nov 2022];131(5):505-14. Disponible sur: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-746446>
40. National Institutes of Health. Your guide to anemia. September 2011. NIH Publication No. 11-7629. Disponible sur: <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/publications/11-7629.pdf>
41. Ludwig, H., & Strasser, K. (2001). Symptomatology of anemia. Seminars in oncology, 28(2 Suppl 8), 7–14. [https://doi.org/10.1016/s0093-7754\(01\)90206-4](https://doi.org/10.1016/s0093-7754(01)90206-4)
42. Haute Autorité de Santé. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. Mars 2011. N° ISBN : 978-2-11-128493-7. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf
43. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques. Hemogram.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Hemogram.pdf>
44. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011.. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1>
45. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Syndrome myélodysplasique [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-syndrome-myelodysplasique>
46. Garcia-Manero G. (2023). Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American journal of hematology, 98(8), 1307–1325. <https://doi.org/10.1002/ajh.26984>
47. Adès, L., Itzykson, R., & Fenaux, P. (2014). Myelodysplastic syndromes. Lancet

(London, England), 383(9936), 2239–2252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61901-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61901-7)

48. Khoury, J. D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J. F., Bejar, R., Berti, E., Busque, L., Chan, J. K. C., Chen, W., Chen, X., Chng, W. J., Choi, J. K., Colmenero, I., Coupland, S. E., Cross, N. C. P., De Jong, D., Elghetany, M. T., Takahashi, E., ... Hochhaus, A. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
49. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R. P., Borowitz, M. J., Calvo, K. R., Kvasnicka, H. M., Wang, S. A., Bagg, A., Barbui, T., Branford, S., Bueso-Ramos, C. E., Cortes, J. E., Dal Cin, P., DiNardo, C. D., Dombret, H., Duncavage, E. J., Ebert, B. L., Estey, E. H., Facchetti, F., ... Tefferi, A. (2022). International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*, 140(11), 1200-1228. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>
50. Lee, W. H., Lin, C. C., Tsai, C. H., Tien, F. M., Lo, M. Y., Tseng, M. H., Kuo, Y. Y., Yu, S. C., Liu, M. C., Yuan, C. T., Yang, Y. T., Chuang, M. K., Ko, B. S., Tang, J. L., Sun, H. I., Chuang, Y. K., Tien, H. F., Hou, H. A., & Chou, W. C. (2024). Comparison of the 2022 world health organization classification and international consensus classification in myelodysplastic syndromes/neoplasms. *Blood cancer journal*, 14(1), 57. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01031-9>
51. Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M. M., Fenau, P., Morel, P., Sanz, G., Sanz, M., Vallespi, T., Hamblin, T., Oscier, D., Ohyashiki, K., Toyama, K., Aul, C., Mufti, G., & Bennett, J. (1997). International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 89(6), 2079–2088.
52. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* [Internet]. 20 sept 2012 [cité 9 nov 2022];120(12):2454-65. Disponible sur: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>
53. Bernard, E., Tuechler, H., Greenberg, P. L., Hasserjian, R. P., Arango Ossa, J. E., Nannya, Y., Devlin, S. M., Creignou, M., Pinel, P., Monnier, L., Gundem, G., Medina-Martinez, J. S., Domenico, D., Jädersten, M., Germing, U., Sanz, G., van de Loosdrecht, A. A., Kosmider, O., Follo, M. Y., Thol, F., ... Papaemmanuil, E. (2022). Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM evidence*, 1(7), EVIDoa2200008. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200008>
54. Fenau, P., Platzbecker, U., & Ades, L. (2020). How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *British journal of haematology*, 189(6), 1016–1027. <https://doi.org/10.1111/bjh.16206>
55. Oliva, E. N., Dimitrov, B. D., Benedetto, F., D'Angelo, A., & Nobile, F. (2005). Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome. *Leukemia research*, 29(10), 1217–1219. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2005.03.004>
56. Germing, U., Oliva, E. N., Hiwase, D., & Almeida, A. (2019). Treatment of Anemia in

Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies. *HemaSphere*, 3(6), e314.
<https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000314>

57. de Swart, L., Smith, A., Johnston, T. W., Haase, D., Droste, J., Fenaux, P., Symeonidis, A., Sanz, G., Hellström-Lindberg, E., Cermák, J., Germing, U., Stauder, R., Georgescu, O., MacKenzie, M., Malcovati, L., Holm, M. S., Almeida, A. M., Mądry, K., Slama, B., Guerci-Bresler, A., ... de Witte, T. (2015). Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *British journal of haematology*, 170(3), 372–383. <https://doi.org/10.1111/bjh.13450>

58. Stauder, R., Yu, G., Koinig, K. A., Bagguley, T., Fenaux, P., Symeonidis, A., Sanz, G., Cermak, J., Mittelman, M., Hellström-Lindberg, E., Langemeijer, S., Holm, M. S., Mądry, K., Malcovati, L., Tatic, A., Germing, U., Savic, A., van Marrewijk, C., Guerci-Bresler, A., Luño, E., ... de Witte, T. (2018). Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia*, 32(6), 1380–1392. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0089-x>

59. [retacrit-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retacrit-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 21 oct 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retacrit-epar-product-information_fr.pdf

60. [binocrit-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/binocrit-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/binocrit-epar-product-information_fr.pdf

61. Haute Autorité de Santé. Avis Commission de la Transparence Eprex. 7 février 2018. [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16361_EPRESX_PIC_EI_SMD_Avis3_CT16361.pdf

62. Park, S. (2023). Traitement des syndromes myélodysplasiques de bas risque. *Bulletin du Cancer*, 110(11), 1156-1161. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2023.02.027>

63. Park, S., Hamel, J. F., Toma, A., Kelaidi, C., Thépot, S., Campelo, M. D., Santini, V., Sekeres, M. A., Balleari, E., Kaivers, J., Sapena, R., Götze, K., Müller-Thomas, C., Beyne-Rauzy, O., Stamatoullas, A., Kotsianidis, I., Komrokji, R., Steensma, D. P., Fensterl, J., Roboz, G. J., ... Fenaux, P. (2017). Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(14), 1591–1597. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3271>

64. Fenaux, P., Santini, V., Spiriti, M. A. A., Giagounidis, A., Schlag, R., Radinoff, A., Gercheva-Kyuchukova, L., Anagnostopoulos, A., Oliva, E. N., Symeonidis, A., Berger, M. H., Götze, K. S., Potamianou, A., Haralampiev, H., Wapenaar, R., Milionis, I., & Platzbecker, U. (2018). A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*, 32(12), 2648–2658. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0118-9>

65. Résumé des caractéristiques du produit - EPRESX 4000 UI/mL, solution injectable en

seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61480293&typedoc=R>

66. aranesp-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aranesp-epar-product-information_fr.pdf

67. neorecormon-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neorecormon-epar-product-information_fr.pdf

68. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence. Revlimid. 19 novembre 2014. [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/revlimid_ei_ins_myelodysplasie_avis2_ct13681_ct13682.pdf

69. Fenaux, P., Giagounidis, A., Selleslag, D., Beyne-Rauzy, O., Mufti, G., Mittelman, M., Muus, P., Te Boekhorst, P., Sanz, G., Del Cañizo, C., Guerci-Bresler, A., Nilsson, L., Platzbecker, U., Lübbert, M., Quesnel, B., Cazzola, M., Ganser, A., Bowen, D., Schlegelberger, B., Aul, C., ... MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group (2011). A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*, 118(14), 3765–3776. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330126>

70. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence. Reblozyl. 2 juin 2021. [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19063_REBLOZYL_SMD_PIC_INS_AvisDef_CT19063.pdf

71. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. Reblozyl [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_fr.pdf

72. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 9 janv 2020 [cité 2 mars 2023];382(2):140-51. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908892>

73. Kubasch, A. S., Fenaux, P., & Platzbecker, U. (2021). Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis. *Blood Advances*, 5(5), 1565-1575. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002177>

74. Zeidan, A. M., Platzbecker, U., Garcia-Manero, G., Sekeres, M. A., Fenaux, P., DeZern, A. E., Greenberg, P. L., Savona, M. R., Jurcic, J. G., Verma, A. K., Mufti, G. J., Buckstein, R., Santini, V., Shetty, J. K., Ito, R., Zhang, J., Zhang, G., Ha, X., Backstrom, J. T., & Komrokji, R. S. (2022). Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Blood*, 140(20), 2170–2174. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016171>

75. Les produits sanguins labiles | l'Établissement français du sang [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.efs.sante.fr/activite/les-produits-sanguins-labiles>
76. La transfusion révolutionnée grâce à la découverte des groupes ABO [Internet]. [cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.toutslatransfusion.com/transfusion-sanguine/transfusion/histoire-de-la-transfusion-de-sang.php>
77. Loi n°52-854 du 21 juillet 1952 sur l'utilisation thérapeutique du sang humain, de son plasma, et de leurs dérivés. 52-854 juill 21, 1952.
78. admin. Etablissement francais du sang. 2021 [cité 20 déc 2022]. Un don fondé sur 4 valeurs essentielles. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/articles/un-don-fonde-sur-4-valeurs-essentielles>
79. ANSM. Rapport d'hémovigilance de l'année 2023 [Internet]. [cité 20 nov 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-rapport-dhemovigilance-de-lannee-2023>
80. Adele.Huber. Etablissement francais du sang. 2022 [cité 20 déc 2022]. Donner son sang c'est bien, donner régulièrement c'est indispensable ! Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/articles/donner-son-sang-cest-bien-donner-regulierement-cest-indispensable-0>
81. Les établissements régionaux [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.efs.sante.fr/lefs-notre-organisation/les-etablissements-regionaux>
82. DICOM_Anne.G, DICOM_Anne.G. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 7 déc 2022]. EFS (Etablissement français du sang). Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/efs-etablissement-francais-du-sang>
83. Les centres de santé | l'Établissement français du sang [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.efs.sante.fr/activite/les-centres-de-sante>
84. L'hémovigilance et son organisation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Hemovigilance/L-hemovigilance-et-son-organisation/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Hemovigilance/L-hemovigilance-et-son-organisation/(offset)/0)
85. Circulaire DGS/SQ 4 n° 98-231 du 9 avril 1998 [Internet]. [cité 21 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.hemovigilance-cnrh.fr/www2/reglementation/1998/09041998.HTM>
86. Section 2 : Qualification biologique du don de sang (Articles R1221-5 à D1221-16) - Légifrance [Internet]. [cité 21 déc 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190224/#LEGISCTA000006190224

87. Bonnes pratiques transfusionnelles - ANSM [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-transfusionnelles>
88. Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. Novembre 2014. [Internet]. [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf
89. Ministère des Solidarités et de la Santé. Instruction N° DGS/PP4/DGOS/PF2/2021/230. 16 novembre 2021. [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: https://hemovigilance-cncrh.fr/wp18/wp-docs/TEXTES%20REGLEMENTAIRES/2021_230.pdf?refCNCRH=864
90. Section 3 : Distribution et délivrance des produits sanguins labiles (Articles R1221-17 à R1221-21) - Légifrance [Internet]. [cité 21 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006190225>
91. Effets indésirables receveurs et incidents chaîne transfusionnelle [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: http://hemovigilance-cncrh.fr/www2/evaluation_et_formation/les_clef_de_hemovigilance/EFFETS%20INDESIRABLES%20RECEVEURS%20ET%20%20INCIDENTS%20CHAINE%20TRANSFUSIONNELLE.pdf
92. Article R1221-49-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029450958/
93. ANSM. Fiche technique des Effets Indésirables Receveurs. La Réaction Fébrile Non Hémolitique. [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/28/reaction-febrile-non-hemolytique-rfnh-fiche-technique-effets-indesirables-receveur-10122015.pdf>
94. ANSM. Les oedèmes aigus pulmonaires de surcharge post-transfusionnels. Septembre 2013. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/content/download/62491/801711/version/1/file/ANSM_Rapport_Oedemes-Pulmonaires-Post-Transfusionnels_Septembre-2013.pdf
95. ANSM. Mise au point sur le TRALI. Mai 2006. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fbafdcd47bb660ba1fb3b9887aaf17d6.pdf
96. ANSM. Fiche technique des Effets Indésirables Receveurs Allergie. Novembre 2015. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/28/allergie-fiche-technique-effets-indesirables-receveur-15122015.pdf>

97. ANSM. Fiche technique des Effets Indésirables Receveurs L'incompatibilité immunologique érythrocytaire (IIE). Novembre 2015. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/28/1-incompatibilite-immunologique-erythrocytaire-iie-fiche-technique-effets-indesirables-receveur-11-12-2015.pdf>
98. ANSM. Fiche technique des Effets Indésirables Receveurs L'Allo-Immunisation Isolée (AII). Novembre 2015. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/28/1-allo-immunisation-isolee-aii-fiche-technique-effets-indesirables-receveur-18-12-2015.pdf>
99. Singhal, D., Kutyna, M. M., Chhetri, R., Wee, L. Y. A., Hague, S., Nath, L., Nath, S. V., Sinha, R., Wickham, N., Lewis, I. D., Ross, D. M., Bardy, P. G., To, L. B., Reynolds, J., Wood, E. M., Roxby, D. J., & Hiwase, D. K. (2017). Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome. *Haematologica*, 102(12), 2021–2029. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.175752>
100. ANSM. Fiche technique des effets indésirables receveurs. Hémosidérose. Novembre 2015. [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: http://hemovigilance-cncrh.fr/wp18/wp-docs/FICHES%20TECHNIQUES%20ANSM/FEIR_FT_HEMOSIDEROSE.pdf?refCNCRH=377
101. Murray, C., De Gelder, T., Pringle, N., Johnson, J. C., & Doherty, M. (2016). Gestion de la surcharge en fer auprès des patients en hématologie et en oncologie: répercussions sur la pratique. *Canadian oncology nursing journal = Revue canadienne de nursing oncologique*, 26(1), 29–39. <https://doi.org/10.5737/236880762612939>
102. Leo-Kodeli, S., Renaudier, P., & Lassale, B. (2014). Évaluation de la prévalence de l'hémosidérose post-transfusionnelle, étude SFVTT-01 : résultats préliminaires du groupe de travail de la SFVTT. *Transfusion Clinique et Biologique*, 21(4-5), 182-188. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2014.08.002>
103. de Swart, L., Reiniers, C., Bagguley, T., van Marrewijk, C., Bowen, D., Hellström-Lindberg, E., Tatic, A., Symeonidis, A., Huls, G., Cermak, J., van de Loosdrecht, A. A., Garelius, H., Culligan, D., Macheta, M., Spanoudakis, M., Panagiotidis, P., Krejci, M., Blijlevens, N., Langemeijer, S., Droste, J., ... EUMDS Steering Committee (2018). Labile plasma iron levels predict survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 103(1), 69–79. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.171884>
104. Pascal, L. (2023). Transfusions et chélation du fer dans les syndromes myélodysplasiques. *Bulletin du Cancer*, 110(11), 1176-1182. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2023.06.004>
105. Killick S. B. (2017). Iron chelation therapy in low risk myelodysplastic syndrome. *British journal of haematology*, 177(3), 375–387. <https://doi.org/10.1111/bjh.14602>

106. Sanz, G.F., Nomdedeu, B., Such, E., Bernal, T., Belkaid, M., Ardanaz, M.T., Marco, V., Pedro, C., Ramos, F., Cañizo, M.C., Luño, E., Cobo, F., Carbonell, F., Gómez, V., Muñoz, J.A., Amigo, M.L., Bailén, A., Bonanad, S., Tormo, M., Andreu, R., Arrizabalaga, B., Arilla, M.J., Bueno, J., Requena, M.J., Bargay, J., Sánchez, J., Senent, L., Arenillas, L., de Paz, R., Xicoy, B., Duarte, R.F., & Cervera, J.V. (2008). Independent Impact of Iron Overload and Transfusion Dependency on Survival and Leukemic Evolution in Patients with Myelodysplastic Syndrome. *Blood*, 112, 640-640.
107. Angelucci, E., Li, J., Greenberg, P., Wu, D., Hou, M., Montano Figueroa, E. H., Rodriguez, M. G., Dong, X., Ghosh, J., Izquierdo, M., Garcia-Manero, G., & TELESTO Study Investigators (2020). Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*, 172(8), 513–522. <https://doi.org/10.7326/M19-0916>
108. ANSM. Fiche technique des effets indésirables receveurs. Infections Bactériennes Transmises Par Transfusion. Mai 2012. [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Disponible sur: <https://toutsurlatransfusion.com/cdn/documents/infections-bacteriennes-transmises-par-transfusion.pdf>
109. Circulaire DGS/SQ 4 n° 98-231 du 9 avril 1998 [Internet]. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.hemovigilance-cncrh.fr/www2/reglementation/1998/09041998.HTM>
110. Österborg A. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) in anemia associated with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. In: Nowrousian MR, éditeur. Recombinant Human Erythropoietin (rhEPO) in Clinical Oncology: Scientific and Clinical Aspects of Anemia in Cancer [Internet]. Vienna: Springer; 2002 [cité 7 mars 2023]. p. 223-34. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-7091-7658-0_12
111. Cappellini, M. D., Porter, J., El-Beshlawy, A., Li, C. K., Seymour, J. F., Elalfy, M., Gattermann, N., Giraudier, S., Lee, J. W., Chan, L. L., Lin, K. H., Rose, C., Taher, A., Thein, S. L., Viprakasit, V., Habr, D., Domokos, G., Roubert, B., Kattamis, A., & EPIC Study Investigators (2010). Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*, 95(4), 557–566. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.014696>
112. Groupe de travail régional. Le processus transfusionnel. Juin 2006. Sécurité transfusionnelle et hémovigilance – Référentiel régional. [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: http://hemovigilance-cncrh.fr/www2/votre_region/franche_comte/referentiel_regional/03_sth_processus_transfus.pdf
113. Mari, L., Franqui, C. Centre Gérontologique Départemental. [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: https://hemovigilance-cncrh.fr/www2/votre_region/paca/ts_geriatrie.pdf

114. Platzbecker, U., Della Porta, M. G., Santini, V., Zeidan, A. M., Komrokji, R. S., Shortt, J., Valcarcel, D., Jonasova, A., Dimicoli-Salazar, S., Tiong, I. S., Lin, C. C., Li, J., Zhang, J., Giuseppi, A. C., Kreitz, S., Pozharskaya, V., Keeperman, K. L., Rose, S., Shetty, J. K., Hayati, S., ... Garcia-Manero, G. (2023). Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 402(10399), 373–385. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00874-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00874-7)
115. Platzbecker, U., Santini, V., Fenaux, P., Sekeres, M. A., Savona, M. R., Madanat, Y. F., Díez-Campelo, M., Valcárcel, D., Illmer, T., Jonášová, A., Bělohávková, P., Sherman, L. J., Berry, T., Dougherty, S., Shah, S., Xia, Q., Sun, L., Wan, Y., Huang, F., Ikin, A., ... Zeidan, A. M. (2024). Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 403(10423), 249–260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01724-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01724-5)
116. Geron Corporation - Geron Announces EMA Validation of Marketing Authorization Application for Imetelstat for the Treatment of Lower Risk MDS [Internet]. [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: <https://ir.geron.com/investors/press-releases/press-release-details/2023/Geron-Announces-EMA-Validation-of-Marketing-Authorization-Application-for-Imetelstat-for-the-Treatment-of-Lower-Risk-MDS/default.aspx>
117. Garcia-Manero, G., Almeida, A., Giagounidis, A., Platzbecker, U., Garcia, R., Voso, M. T., Larsen, S. R., Valcarcel, D., Silverman, L. R., Skikne, B., & Santini, V. (2016). Design and rationale of the QUAZAR Lower-Risk MDS (AZA-MDS-003) trial: a randomized phase 3 study of CC-486 (oral azacitidine) plus best supportive care vs placebo plus best supportive care in patients with IPSS lower-risk myelodysplastic syndromes and poor prognosis due to red blood cell transfusion-dependent anemia and thrombocytopenia. *BMC hematology*, 16, 12. <https://doi.org/10.1186/s12878-016-0049-5>
118. Garcia-Manero, G., Santini, V., Almeida, A., Platzbecker, U., Jonasova, A., Silverman, L. R., Falantes, J., Reda, G., Buccisano, F., Fenaux, P., Buckstein, R., Campelo, M. D., Larsen, S., Valcarcel, D., Vyas, P., Gai, V., Olíva, E. N., Shortt, J., Niederwieser, D., ... Giagounidis, A. (2021). Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial of CC-486 (Oral Azacitidine) in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Journal Of Clinical Oncology*, 39(13), 1426-1436. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02619>
119. Azvolinsky A, PhD. Safety of Oral Azacytidine in Patients With Lower-Risk MDS Consistent With Prior Results. 7 déc 2024 [cité 3 août 2024]; Disponible sur: <https://ashpublications.org/ashclinicalnews/news/7971/Safety-of-Oral-Azacytidine-in-Patients-With-Lower>
120. Ministère des Solidarités et de la Santé. Feuille de route 2021-2026. Décembre 2021. [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille-de-route-had-2022-05-01.pdf>

121. Contenu des bases PMSI HAD 2021 | Publication ATIH [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/contenu-des-bases-pmsi-had-2021>
122. Contenu des bases PMSI HAD 2020 | Publication ATIH [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/contenu-des-bases-pmsi-had-2020>
123. Contenu des bases PMSI HAD 2019 | Publication ATIH [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/contenu-des-bases-pmsi-had-2019>
124. Contenu des bases HAD 2018 | Publication ATIH [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/contenu-des-bases-had-2018>
125. Contenu des bases HAD 2017 | Publication ATIH [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/contenu-des-bases-had-2017>
126. Contenu des bases HAD 2016 | Publication ATIH [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/contenu-des-bases-had-2016>
127. Format et contenu des bases HAD 2015 | Publication ATIH [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/format-et-contenu-des-bases-had-2015>
128. Format et contenu des bases HAD 2014 | Publication ATIH [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/format-et-contenu-des-bases-had-2014>
129. Légifrance - Droit national en vigueur - Circulaires et instructions - CIRCULAIRE N°DGOS/R4/2013/398 du 4 décembre 2013 relative au positionnement et au développement de l'hospitalisation à domicile (HAD) [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=37726>
130. DREES. Les établissements d'hospitalisation à domicile. Fiche 14. 2022. [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-07/Fiche%2014%20-%20Les%20%C3%A9tablissements%20d%E2%80%99hospitalisation%20%C3%A0%20domicile.pdf>
131. DREES. Les établissements d'hospitalisation à domicile. Fiche 17. 2020. [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Fiche%2017%20-%20Les%20%C3%A9tablissements%20d%E2%80%99hospitalisation%20%C3%A0%20domicile%20.pdf>
132. DREES. Les établissements d'hospitalisation à domicile. Fiche 16. 2021. [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-07/Fiche%2016%20-%20Les%20%C3%A9tablissements%20d%E2%80%99hospitalisation%20%C3%A0%20domicile.pdf>

133. Idri, S., Catoni, M. P., Si Ali, H., Patte, R., Brière, J., Baudelot, J., & Courtois, F. (1996). La transfusion à domicile? Une alternative à l'hôpital de jour [Transfusion at home? An alternative to the day hospital]. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Société française de transfusion sanguine*, 3(4), 235–239. [https://doi.org/10.1016/s1246-7820\(96\)80002-4](https://doi.org/10.1016/s1246-7820(96)80002-4)
134. SFTS. Document cadre. Hospitalisation à domicile et transfusion. Octobre 2021. [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: https://www.sfts.asso.fr/Media/association/document_had_transfusion_version_octobre_2021.pdf
135. FNEHAD. Transfusion sanguine à domicile : 18 recommandations pour développer l'activité transfusionnelle en HAD. 2018. [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://www.fnehad.fr/2018/05/07/transfusion-sanguine-a-domicile-18-recommandations-pour-developper-lactivite-transfusionnelle-en-had/>
136. J Jonca, L., Hervé, I., & Lassale, B. (2021). Recommandations et prise en charge transfusionnelle en HAD : leviers, freins et perspectives [Recommendations and management in Home Blood Transfusion: Levers, brakes and prospects]. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Société française de transfusion sanguine*, 28(4), 375–379. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2021.08.348>
137. Menicot L. L'Hôpital Suburbain se lance dans la transfusion sanguine à domicile [Internet]. Hôpital Suburbain du Bouscat. 2023 [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://hopitaldubouscat.com/lhopital-suburbain-se-lance-dans-la-transfusion-sanguine-a-domicile/>
138. Elsan [Internet]. 2023 [cité 27 oct 2023]. L'HAD Cap Domicile développe la transfusion à domicile et en EHPAD. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/had-cap-domicile/nos-actualites/lhad-cap-domicile-developpe-la-transfusion-domicile-et-en-ehpad>
139. Groupement Hospitalier Aube Marne [Internet]. 2023 [cité 22 oct 2023]. La transfusion à domicile, une première dans le département. Disponible sur: <https://www.gham.fr/la-transfusion-domicile-une-premiere-dans-le-departement>
140. HAD Deauville [Internet]. [cité 22 oct 2023]. ▷ HAD Deauville → Prises en Soins & Equipe Soignante. Disponible sur: <https://had-deauville.lna-sante.com/soins/>
141. Jansen, A. J. G., Essink-Bot, M., Beckers, E. A. M., Hop, W. C. J., Schipperus, M. R., & Van Rhenen, D. J. (2003). Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *British Journal Of Haematology*, 121(2), 270-274. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04272.x>
142. Crawford, J., Cella, D., Cleeland, C. S., Cremieux, P. Y., Demetri, G. D., Sarokhan, B. J., Slavin, M. B., & Glaspy, J. A. (2002). Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*, 95(4), 888–895. <https://doi.org/10.1002/cncr.10763>

143. Stanworth, S. J., Killick, S., McQuilten, Z. K., Karakantza, M., Weinkove, R., Smethurst, H., Pankhurst, L. A., Hodge, R. L., Hopkins, V., Thomas, H. L., Deary, A. J., Callum, J., Lin, Y., Wood, E. M., Buckstein, R., & Bowen, D. (2020). Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes : a feasibility and exploratory randomised trial. *British Journal Of Haematology*, 189(2), 279-290. <https://doi.org/10.1111/bjh.16347>
144. Lille Catholic University. Impact of 2 Transfusion Strategies on the Quality of Life of Multi-transfused Patients With Low Risk Myelodysplastic Syndrome: Multicenter Randomized Trial Comparing a Liberal vs. Restrictive Transfusion Regimen [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 juin [cité 1 janv 2023]. Report No.: NCT03643042. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03643042>
145. Vijenthira, A., Starkman, R., Lin, Y., Stanworth, S. J., Bowen, D., Harrison, L., Wintrich, S., Callum, J., & Buckstein, R. (2022). Multi-national survey of transfusion experiences and preferences of patients with myelodysplastic syndrome. *Transfusion*, 62(7), 1355–1364. <https://doi.org/10.1111/trf.16946>
146. SANTÉ 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé [Internet]. [cité 4 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/sante-2030-une-analyse-prospective-de-linnovation-en-sante>
147. Health Data Hub [Internet]. [cité 4 oct 2023]. Impact clinique et économique d'un parcours de soin du patient transfusé innovant /TRANSFUSIA. Disponible sur: <https://www.health-data-hub.fr/projets/impact-clinique-et-economique-dun-parcours-de-soin-du-patient-transfuse-innovant-transfusia>

RESUME en français

La dépendance transfusionnelle en concentrés de globules rouges est fréquente chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) de faible risque, 50 % des patients sont dépendants de transfusions dans les six mois suivant le diagnostic. Bien que les transfusions corrigent temporairement l'anémie symptomatique, elles impliquent des déplacements répétés et augmentent les risques de morbi-mortalité. Le luspatercept, un agent de maturation érythroïde, améliore l'indépendance transfusionnelle, notamment chez les patients avec sidéroblastes en couronne, mais son efficacité médiane est limitée à deux ans. L'étude COMMANDS valide l'utilisation du luspatercept en première ligne, tandis que l'imetelstat et l'azacitidine orale émergent comme options en deuxième ligne, malgré des réserves sur l'innocuité de cette dernière. Les progrès en hospitalisation à domicile (HAD) permettent d'améliorer la qualité de vie des patients, en réduisant les déplacements grâce à des soins administrés à domicile. Cependant, son développement est freiné par des contraintes réglementaires, financières et humaines. Les incitations récentes, telles que la feuille de route 2021-2026, favorisent cette approche. La télésurveillance et la formation des professionnels, combinées à l'intelligence artificielle, ouvrent la voie à un parcours transfusionnel plus personnalisé et efficace.

Titre et résumé en Anglais :

TRANSFUSION DEPENDENCE IN LOW-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROMES: THERAPEUTIC ALTERNATIVES AND IMPROVING THE CARE PATHWAY

Transfusion dependence on packed red blood cells is common in patients with low-risk myelodysplastic syndromes (MDS), with 50% of patients dependent on transfusions within six months of diagnosis. Although transfusions temporarily correct symptomatic anemia, they involve repeated travel and increase the risk of morbidity and mortality. Luspatercept, an erythroid maturation agent, improves transfusion independence, particularly in patients with crown sideroblasts, but its median efficacy is limited to two years. The COMMANDS study validates the use of luspatercept in first-line treatment, while imetelstat and oral azacitidine are emerging as second-line options, despite reservations about the safety of the latter. Advances in home hospitalization (HAD) are helping to improve patients' quality of life, by reducing the need to travel, thanks to care administered at home. However, its development is hampered by regulatory, financial and human resources constraints. Recent incentives, such as the Roadmap 2021-2026, encourage this approach. Remote monitoring and professional training, combined with artificial intelligence, pave the way for a more personalized and efficient transfusion pathway.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Syndromes myélodysplasiques, Anémie, Transfusion, Dépendance transfusionnelle, Luspatercept, Imetelstat, Azacitidine orale, Parcours de soins, Hospitalisation à domicile.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques – 31062 TOULOUSE Cedex 09

Directeur de thèse : Monsieur VIEU Guillaume