



**TRANSFUSIONS DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES :
PRODUITS, INDICATIONS, ALTERNATIVES**

ARGUMENTAIRE

TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN HEMATOLOGIE ET EN ONCOLOGIE

SOMMAIRE

4. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN HEMATOLOGIE ET EN ONCOLOGIE	1
4.1. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES AU COURS DES HEMOPATHIES MALIGNES ET EN ONCOLOGIE	1
4.1.1. Transfusion de globules rouges homologues dans les hémopathies malignes de l'adulte	1
4.1.1.1. <i>Rappel sur la physiopathologie de l'anémie dans les hémopathies malignes</i>	1
4.1.1.2. <i>Indications</i>	1
4.1.1.3. <i>Modalités de transfusion des globules rouges</i>	3
4.1.1.4. <i>Alternatives à la transfusion de globules rouges</i>	3
4.1.2. Transfusion de globules rouges homologues en oncologie chez l'adulte	5
4.1.2.1. <i>Spécificité des anémies</i>	5
4.1.2.2. <i>Mécanismes des anémies</i>	5
4.1.2.3. <i>Spécificité des transfusions</i>	6
4.1.2.4. <i>Seuil transfusionnel</i>	6
4.1.3. Transfusion de globules rouges homologues en hématologie et en oncologie pédiatriques	8
4.1.3.1. <i>Indication de la transfusion de globules rouges</i>	8
4.1.3.2. <i>Modalités de la transfusion de globules rouges</i>	8
4.2. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES EN CAS D'ALLOGREFFES ET D'AUTOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES.....	11
4.2.1. Transfusion de globules rouges homologues au cours des allogreffes et des autogreffes chez l'adulte	11
4.2.1.1. <i>Rappel physiopathologique</i>	11
4.2.1.2. <i>Indications</i>	11
4.2.1.3. <i>Modalités de transfusion des globules rouges</i>	11
4.2.1.4. <i>Alternatives aux transfusions érythrocytaires</i>	11
4.2.2. Transfusion de globules rouges homologues au cours des allogreffes et des autogreffes chez l'enfant.....	12
4.3. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES AU COURS DES HEMOGLOBINOPATHIES.....	12
4.3.1. Thalassémie homozygote	12
4.3.1.1. <i>Thalassémies majeures (« anémie de Cooley »)</i>	12
4.3.1.2. <i>Thalassémies homozygotes intermédiaires</i>	13
4.3.1.3. <i>Agents diminuant la dysérythropoïèse</i>	13
4.3.2. Drépanocytose homozygote.....	13
4.3.2.1. <i>Transfusion sanguine simple</i>	13
4.3.2.2. <i>Echange transfusionnel ponctuel</i>	14
4.3.3. Autres hémoglobinopathies	15
4.3.4. Anomalies de la membrane du globule rouge et déficits en un enzyme érythrocytaire	15
4.3.5. Chélation du fer.....	15
4.4. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES AU COURS DES AUTRES MALADIES CONSTITUTIONNELLES ET DES APLASIES MEDULLAIRES ACQUISES	15
4.4.1. Transfusion de globules rouges homologues au cours des maladies constitutionnelles	15
4.4.2. Transfusion de globules rouges homologues au cours des aplasies médullaires acquises	16
4.5. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES AU COURS DES ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES	16
4.5.1. Anémies hémolytiques acquises auto-immunes.....	18
4.5.2. Anémies hémolytiques acquises immuno-allergiques médicamenteuses	20
4.5.3. Anémies hémolytiques acquises par agents chimiques, venins et agents physiques	20
4.5.4. Anémies hémolytiques résultant de l'effet direct de micro-organismes	20
4.5.5. Syndromes de fragmentation érythrocytaire.....	21
4.5.6. Anémies hémolytiques acquises de cause globulaire : l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.....	21
BIBLIOGRAPHIE.....	22

4. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN HEMATOLOGIE ET EN ONCOLOGIE

4.1. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES AU COURS DES HEMOPATHIES MALIGNES ET EN ONCOLOGIE

4.1.1. Transfusion de globules rouges homologues dans les hémopathies malignes de l'adulte

4.1.1.1. Rappel sur la physiopathologie de l'anémie dans les hémopathies malignes

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

- causes centrales (les plus fréquentes) :
 - envahissement médullaire lié à la maladie hématologique ;
 - toxicité médullaire secondaire au traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie ;
 - incapacité de la moelle à augmenter suffisamment la production érythroïde du fait de la rétention du fer dans le système macrophagique, de la production inappropriée d'EPO et de la diminution de la réponse médullaire à la stimulation par l'EPO [637] ;
 - carences martiale ou vitaminiques dans un contexte de saignement au long cours, de dénutrition importante et/ou d'entéropathie exsudative.
- autres causes plus rares, mais méritant d'être systématiquement recherchées en fonction d'éventuels signes d'appel, car elles peuvent bénéficier de traitements spécifiques :
 - saignements aigus ;
 - causes périphériques : hémolyse, hypersplénisme.

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

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

Dans les deux cas les mécanismes d'adaptation de l'hématopoïèse à l'anémie feront défaut, ne permettant pas d'espérer une remontée spontanée rapide de [Hb]. Cela imposera donc dans le premier cas la compensation systématique et rapide pour maintenir une [Hb] à 8 g.dL⁻¹. Dans le deuxième cas l'attitude sera plus nuancée, en fonction de la tolérance clinique de l'anémie, de sa cinétique d'aggravation et de la progressivité de son installation.

4.1.1.2. Indications

- *Chez les patients en cours de traitement*

- Seuil transfusionnel

Les transfusions de globules rouges –pour augmenter le transport artériel de l'O₂ aux tissus- sont indiquées lorsque la réparation spontanée de l'anémie ne peut être espérée à court terme (par exemple au cours de l'aplasie thérapeutique des leucémies aiguës). Le seuil critique d'Hb se situe alors à 8 g.dL⁻¹. Ce seuil a été recommandé par la Commission d'Evaluation du Collège Français des Hématologistes [289]

Il ne semble pas nécessaire de fixer un seuil plus élevé en l'absence de facteurs supplémentaires de risque cardiovasculaire puisqu'il existe une adaptation par le biais d'une diminution de l'affinité de l'Hb pour l'O₂ par augmentation du taux de 2,3-DPG chez l'anémique. Cette adaptation est possible si l'anémie n'est pas trop brutale [361, 614, 618].

Par contre un seuil plus bas de transfusion de CGR ne paraît pas souhaitable. Plusieurs études font état d'un allongement du temps de saignement lié à l'anémie profonde, chez des malades urémiques ou non, à numération plaquettaire constante supérieure à 100.10⁹ L⁻¹ [638-642].

Par ailleurs d'après l'étude du Collège Français des Hématologistes en 1992 [289], transfuser à un seuil inférieur à 8 g.dL^{-1} ne diminue pas la consommation en CGR, le nombre de CGR reçus chez les patients transfusés au seuil de 7 g.dL^{-1} étant légèrement supérieur à celui observé chez les patients transfusés au seuil de 8 g.dL^{-1} .

- Révision de la valeur du seuil dans certains cas particuliers

Il peut être nécessaire de maintenir un seuil supérieur à 8 g.dL^{-1} dans toutes les circonstances qui augmentent de façon substantielle la consommation d' O_2 , telles que les infections sévères, les broncho-spasmes, les complications pulmonaires, les complications cardiaques réduisant la réserve cardiaque (ischémie myocardique, fibrillation auriculaire), etc.

Chez les patients âgés de plus de 55 ans, il peut être licite de maintenir un seuil plus élevé, de 9 à 10 g.dL^{-1} .

Des publications récentes incitent à penser qu'une [Hb] « suffisante » est nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique optimal en cancérologie.

- En radiothérapie, il s'agit d'une notion de radiobiologie connue de longue date (« effet-oxygène »), dont la crédibilité vient d'être renforcée par plusieurs études rétrospectives assez convaincantes sur la compensation de l'anémie par transfusions ou EPO, montrant des avantages nets en termes de contrôle local et de survie globale, notamment en ce qui concerne les cancers ORL et du col utérin [643-648]. Des études randomisées commencent à confirmer cette impression [649, 650]. L'[Hb] seuil pour l'efficacité de la radiothérapie serait situé entre 10 et 12 g.dL^{-1} , cette dernière concentration étant le plus souvent retenue. Des études de grands groupes coopératifs de radiothérapie sont en cours et devraient prochainement répondre de façon claire à cette question. En attendant le seuil de transfusion (ou de mise sous EPO) de 8 g.dL^{-1} peut être perçu comme trop bas pour ces patients (cancers ORL, cancers du col, notamment lorsqu'un protocole de radiochimiothérapie, lui-même plus producteur encore d'anémie, est proposé) et des mesures de correction devraient être envisagées à partir de 10 g.dL^{-1} .
- En chimiothérapie, les données théoriques sont beaucoup moins bien étayées ; l'analyse en sous-groupe d'une étude randomisée sur l'usage de l'EPO montre toutefois un certain avantage en survie dans le bras EPO pour les cancers du sein métastatiques [651]. Là encore de grandes études randomisées sont en cours. En l'absence de données convergentes, il convient de s'en tenir à une concentration seuil de 8 g.dL^{-1} , à moduler en fonction du retentissement clinique et de l'impact qu'on souhaite avoir sur la qualité de vie. L'indication tiendra compte de la cinétique de l'aplasie induite par la chimiothérapie, de la proximité de la sortie attendue d'aplasie et de l'existence d'infections graves susceptibles d'augmenter la consommation en O_2 .

- *Chez les patients en fin de vie*

Le Groupe de Réflexion sur l'Accompagnement et les Soins Palliatifs en Hématologie propose de transfuser à partir d'un seuil d'Hb de 8 g.dL^{-1} [652].

Ce seuil est aligné sur les recommandations formulées dans le traitement des leucémies aiguës en aplasie thérapeutique [289]. Toutefois, dans ce contexte, il est important d'étudier au mieux le retentissement subjectif de l'anémie et de sa correction transfusionnelle pour éviter une prescription systématique de CGR basée sur la seule [Hb] [361, 618]. Même s'il n'y a pas de consensus dans la littérature sur les signes de retentissement de l'anémie pouvant faire indiquer une transfusion (en dehors des signes graves, cardiaques et respiratoires) [361, 618], il apparaît que la symptomatologie fonctionnelle chez un malade reste relativement reproductible, permettant de déterminer le moment de la transfusion.

La finalité de la transfusion étant de participer au maintien optimal d'un certain degré de qualité de vie, il convient d'évaluer l'impact de la transfusion sur l'asthénie physique aux efforts de la vie courante, son retentissement sur les capacités intellectuelles voire le comportement. L'interprétation de tels signes est délicate chez le malade atteint d'hémopathie maligne avancée. Un questionnaire approprié à la mesure de l'impact de l'anémie sur la qualité de vie (par exemple FACT-anemia) peut être utile dans certaines situations [653].

A l'inverse, peuvent également entrer en ligne de compte les inconvénients liés à la longueur des déplacements imposés pour la transfusion (en l'absence de structures adéquates), et, chez les malades poly-immunisés, l'importance des réactions transfusionnelles et l'inefficacité transfusionnelle qui parfois s'ensuit.

4.1.1.3. Modalités de transfusion des globules rouges

Les CGR transfusés doivent être :

- phénotypés RH-KELL dans certaines indications ;
- parfois irradiés.

Le phénotypage RH-KELL des CGR est indispensable chez la femme de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice.

Il est indiqué également :

- chez les patients porteurs ou ayant eu des antécédents d'allo-anticorps anti-érythrocytaires pour prévenir les accidents transfusionnels hémolytiques et l'apparition de nouveaux allo-anticorps,
- chez les malades atteints d'aplasie médullaire ou d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et susceptibles de recevoir des transfusions itératives.

Certains auteurs réfutent l'intérêt des transfusions érythrocytaires phénotypées dans le cadre du traitement des leucémies aiguës [288, 289], dans la mesure où des receveurs de CGR phénotypés ont développé des anticorps anti-érythrocytaires irréguliers dans les systèmes RH et KELL avec la même fréquence que les receveurs de CGR non phénotypés.

L'irradiation est indispensable :

- quand la transfusion intervient dans les 8 à 10 jours précédant un recueil de cellules souches hématopoïétiques autologues sanguines ou médullaires ;
- lorsque les culots globulaires sont issus de dons dirigés intra-familiaux, quel que soit le degré de parenté entre le donneur et le receveur (obligation réglementaire) ;
- en situation de greffe de cellules-souches hématopoïétiques allogéniques comme autologues du fait du risque de survenue de GVH post-transfusionnelle directement en rapport avec le degré d'immuno-suppression du receveur et la quantité de lymphocytes T apportée par le produit sanguin. Le risque de survenue de telles GVH lors de traitements conventionnels s'accroît avec l'intensité des chimiothérapies [230, 232, 244, 261, 654, 655] ce qui incite à étendre les indications d'irradiation des CGR à certains traitements très immunosuppresseurs (sérum anti-lymphocytaire, fludarabine) et certaines hémopathies malignes comme la maladie de Hodgkin qui sont connues par ailleurs pour présenter une immuno-dépression profonde. Ce risque est rare mais présente une mortalité supérieure à 90%.

Les CGR CMV négatifs sont indiqués chez les patients CMV négatifs receveurs ou candidats à la greffe de cellules souches hématopoïétiques de donneurs CMV négatifs. Cette indication a été longtemps étendue à l'ensemble des patients CMV négatifs, candidats potentiels à une greffe de cellules souches hématopoïétiques quel que soit le statut du donneur. Cette attitude n'a plus de support depuis l'utilisation de CGR désormais déleucocytés et l'avènement des traitements préventifs efficaces.

Le volume transfusé, calculé en fonction du volume sanguin total du patient et de l'[Hb] souhaitée, est en général chez l'adulte de 2 ou 3 CGR, renouvelés dans certains cas le lendemain afin d'atteindre le seuil souhaité, ou au contraire d'un seul CGR par jour 2 jours de suite en cas de surcharge volémique difficile à contrôler. En présence d'un saignement aigu, les modalités de la transfusion érythrocytaire sont identiques à celles pratiquées chez les patients non atteints d'hémopathie maligne.

La vitesse de transfusion est à adapter en fonction des possibilités de tolérance hémodynamique du malade.

En cas de surcharge volémique et/ou d'insuffisance cardiaque, la transfusion se fera en position semi-assise et l'adjonction d'un diurétique peut être indiquée.

4.1.1.4. Alternatives à la transfusion de globules rouges

Une étude ouverte incluant 2 289 patients montre un intérêt à l'EPO en onco-hématologie. Les taux de réponse sont de 68% sur l'hémoglobine et de 35% sur la réduction des transfusions [656].

De nombreuses études randomisées confirment ces résultats (Tableau XV). Les taux de réponse sont de 40 à 70% sur l'hémoglobine et de 25 à 60% sur la réduction des transfusions.

Toutes les études (randomisées ou non) étudiant l'EPO en onco-hématologie ont montré une amélioration de la qualité de vie lorsque ce critère était évalué.

Tableau XV : Études randomisées étudiant l'intérêt de l'érythropoïétine en onco-hématologie

Auteur	Pathologie	Nombre de patients	Critères de réponse		
			Hémoglobine	Transfusion	QOL
Österborg, 1996 [657]	LNH, MM	121	60 vs 24%	58 vs 82%	NE
Damacco, 2001 [658]	MM	145	57 vs 9%	27 vs 47%	+
Littlewood, 2001 [651]	Sein, LNH, MM	375	71 vs 19%	25 vs 40%	+

QOL : qualité de vie ; NE : non évalué ; TS : tumeur solide ; LNH : lymphome malin non-Hodgkinien ; MM : myélome multiple ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; MDH : maladie de Hodgkin.

L'étude de Littlewood *et al.* [651] publiée récemment confirme l'intérêt de l'EPO sur la réduction du nombre de transfusion, et l'amélioration de la qualité de vie.

Cette même étude confirme l'élévation significative de l'[Hb] sous EPO retrouvée dans les autres études. Cette amélioration est corrélée en analyse multivariée à une amélioration de la survie. Ces résultats viennent confirmer les données observées dans les cancers ORL et du col utérin (cf. 4.1.1.2.) selon lesquels les patients ayant une [Hb] élevée en cours de traitement auraient un meilleur contrôle local, un taux plus faible de rechute et donc une meilleure survie [651].

Il existe donc suffisamment d'arguments pour proposer :

- la recommandation systématique de la prescription d'EPO chez les patients recevant une chimiothérapie anémisante. Il est dans ce cadre indispensable de favoriser la prescription concomitante de paramètres permettant (érythropoïétine pré-thérapeutique) de préjuger de son efficacité ou un schéma standardisé de son utilisation permettant d'établir des règles d'arrêt en cas d'inefficacité.
- l'initiation d'une étude coût/efficacité dans le modèle de soins français pour juger du coût de la prescription d'EPO.

Plusieurs études [620, 657-661] concordent pour montrer l'intérêt de l'EPO dans l'anémie des cancers et des hémopathies malignes, qu'ils soient traités ou non par chimiothérapie, avec des réponses dans 24 à 60% des cas. Il peut s'agir de réponse complète, avec disparition des besoins transfusionnels, ou de réponses partielles, avec diminution significative des besoins transfusionnels érythrocytaires. Ces études ont permis par ailleurs d'individualiser des facteurs prédictifs positifs :

- de la survenue d'une anémie sévère avec nécessité de recourir aux transfusions : anémie avec Hb inférieure à 12g.dL⁻¹ avant traitement (Odds ratio = 14, score arbitraire = 3), Score OMS supérieur à 1 (OR # 2, score arbitraire = 1) et lymphocytose sanguine inférieure à 0,7G.L⁻¹ (OR # 2, score arbitraire = 1) [662]. Le risque de recourir aux transfusions est de l'ordre de 30% si le score est ≥ 4.
- de la réponse au traitement :
 - concentration d'EPO sérique basse pour le degré d'anémie, correspondant à une production inadéquate d'EPO. Certaines chimiothérapies comme le Cisplatine –ajoutant à la myélosuppression la toxicité tubulaire rénale- majorent cette insuffisance de production ;
 - ferritinémie n'excédant pas 400 ou 500 ng.mL⁻¹ ;
 - présence de cisplatine dans la polychimiothérapie (cf *supra*) ;
 - myélome avec ou sans traitement chimiothérapique ;
 - augmentation précoce d'[Hb] et des réticulocytes dès les 2 à 4 premières semaines du traitement ;
 - élévation précoce du taux du récepteur soluble à la transferrine s'il est dosé [663].

La tolérance du traitement est excellente et plusieurs études font état de l'amélioration de la qualité de vie [651, 657, 658, 664]. Si l'on inclut l'EPO dans un schéma thérapeutique, il faut cependant tenir compte du délai minimal d'obtention d'un début de réponse qui est de l'ordre de 2 à 3 semaines.

4.1.2. Transfusion de globules rouges homologues en oncologie chez l'adulte

L'anémie chronique est une complication habituelle chez les patients cancéreux, surtout en phase avancée ou après des chimiothérapies agressives, avec sa symptomatologie habituelle (asthénie, vertiges, anorexie, ralentissement cérébral, troubles de l'humeur, dyspnée, problèmes cardio-vasculaires), mais aussi des manifestations en rapport avec les localisations cancéreuses (accentuation des douleurs, des troubles métaboliques) et aggravation des effets secondaires des chimiothérapies (nausées et vomissements, perte du goût et de l'appétit, myalgies, etc...).

Cela explique que l'anémie n'est pas vécue de la même façon chez un sujet jeune en bon état général dont l'anémie liée à une chimiothérapie complémentaire (adjuvante) va être temporaire et chez un sujet âgé polymétastatique avec un état général précaire, chez qui l'anémie n'ira qu'en s'aggravant du fait de l'évolution de la maladie et de la toxicité des traitements, et pour qui le support transfusionnel sera beaucoup plus important voire vital.

4.1.2.1. Spécificité des anémies

Les cancers, en particulier aux stades avancés, s'accompagnent fréquemment d'une hypervolémie, qui induit une fausse anémie. Avant tout traitement, 60% des patients cancéreux ont une hémoglobémie inférieure à 80% de la normale et 18% des cancéreux (34% en cas de cancer bronchique) nécessitent au minimum une transfusion [665].

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

- 70 à 100% d'anémies dont 12 à 55% de grade 3-4 avec 30 à 50% des patients transfusés dans les cancers bronchiques, les plus concernés par la magnitude du problème,
- 50 à 60% des patients dont 5 à 10% de grade 3-4, avec 15 à 20% de patients transfusés dans les situations réputées moins anémogènes : cancers du sein et du colon-rectum [666].

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

4.1.2.2. Mécanismes des anémies

- *Rôle de la maladie cancéreuse*

Les anémies sont multifactorielles et peuvent être dues à une hypoproduction ou une hyperdestruction de globules rouges [637] :

- carence martiale par saignements chroniques en particulier au cours des cancers digestifs, d'autant plus marquée que le diagnostic est retardé ;
- carences d'apport, rares tant pour le fer que pour la vitamine B12 ou les folates ;
- fibrose médullaire, cause d'anémie rare en dehors du contexte des hémopathies chroniques ;
- envahissements médullaires, cause d'anémie plus fréquente avec souvent atteinte associée des autres lignées. L'anémie survient essentiellement au cours des cancers du sein et de la prostate. Cependant, l'anémie ne semble pas toujours liée directement à l'envahissement médullaire [667] ;
- diminution de l'EPO circulante [668] et présence tant au niveau sérique qu'au sein de la moelle envahie d'inhibiteurs de l'activité de l'EPO [637], plus puissants que les inhibiteurs physiologiques de l'hématopoïèse, ce qui explique l'existence d'une anémie chronique dans la majorité des cancers en dehors de toute localisation médullaire. Il existe dans ces anémies chroniques une inhibition de la différenciation érythroblastique par les macrophages, liée aux cytokines de l'inflammation (TNF- α , IL-1, TGF- β , Interferon γ) qui interviennent sur la production d'EPO [361, 668].
- causes périphériques, beaucoup plus rares. Il faut souligner que la durée de vie des globules rouges chez ces patients est réduite à de 75-80 jours. Les autres causes périphériques identifiées sont plus rares au cours des tumeurs solides [637], que ce soit l'anémie hémolytique auto-immune ou l'hypersplénisme. Les

anémies par microangiopathie thrombotique sont encore plus exceptionnelles. Zucker [637] ne les rapporte que chez 0,3% des patients cancéreux, en règle générale en phase avancée, la moitié des cas étant due à des cancers gastriques.

- *Rôle des traitements*

La radiothérapie peut entraîner une anémie de façon retardée, si les champs d'irradiation ont comporté une zone importante de moelle osseuse productrice (irradiation abdomino-pelvienne, irradiation des aires ganglionnaires sus- et sous-diaphragmatiques comme au cours des lymphomes, voire irradiation corporelle totale). En général l'anémie est modérée.

La plus fréquente est l'anémie chimio-induite [669] qui peut répondre de trois mécanismes :

- les anémies par toxicité directe sur les progéniteurs érythroïdes médullaires (CFU-E), qui concernent la plupart des antimétabolites ;
- les anémies par déficit en EPO lié à l'insuffisance rénale induite par le cisplatine [670]. Ainsi, les patients ayant une anémie du fait du cisplatine reçoivent en moyenne 7 CGR, la première transfusion survenant en moyenne au quatrième cycle de chimiothérapie [671] ;
- les très rares anémies hémolytiques chimio-induites, isolées et observées avec les agents alkylants en particulier, ou associées à des microangiopathies et à une insuffisance rénale, observées avec la Mitomycine-C (en règle à partir de 50 mg.m⁻²), de pronostic très sévère puisque la mortalité dépasse 45% des cas. D'autres antimétabolites peuvent également provoquer un syndrome hémolytique et urémique (cisplatine, carboplatine, bléomycine).

4.1.2.3. Spécificité des transfusions

Il faut rappeler qu'en oncologie, les transfusions de globules rouges s'adressent le plus souvent à des patients métastatiques [671], dont le pronostic est souvent fatal à court terme et chez qui la transmission éventuelle d'agents infectieux viraux n'a pas les mêmes conséquences à long terme qu'au cours des pathologies bénignes. Ces patients tireront moins de bénéfice à long terme des transfusions, les globules rouges transfusés ayant une durée de vie réduite par rapport à ceux transfusés chez des sujets sains.

Les facteurs intervenant dans la réalisation de transfusions de CGR sont :

- la concentration initiale en Hb : au-dessous de 8 g.dL⁻¹, tous les sujets sont transfusés contre 55% entre 8 et 10 g.dL⁻¹, 28% entre 10 et 12 g.dL⁻¹ et seulement 8% au-delà de 12 g.dL⁻¹ [665] ;
- le type de cancer : les cancers du poumon du fait de l'insuffisance respiratoire qu'ils entraînent (liée aux antécédents de pneumectomie ou de radiothérapie et à l'évolutivité de la maladie) requièrent des transfusions plus souvent que les autres cancers et habituellement à des [Hb] supérieures [665] ;
- l'âge : au-delà de 65 ans, l'anémie est moins bien supportée. Skillings [665] rapporte dans une cohorte rétrospective la nécessité de transfuser 24,2% des cancéreux de plus de 65 ans contre 16,6% des plus jeunes, mais la différence n'est pas significative (p = 0,10) ;
- le protocole de chimiothérapie [668] : 22,5% des patients recevant du cisplatine sont transfusés contre 17% des patients n'en recevant pas ;
- le terrain (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire) et le pronostic du patient.

Sur une série de patients cancéreux transfusés sur 1 an, les transfusions ont été en moyenne de 3,7 CGR/malade ; 10% d'entre eux ont développé des allo-anticorps anti-érythrocytaires et 8,7% ont fait une réaction aux transfusions [672].

4.1.2.4. Seuil transfusionnel

L'anémie n'a que rarement un retentissement organique perceptible au-dessus de 8 g.dL⁻¹ d'Hb [668, 673, 674], ce d'autant qu'il s'agit d'une anémie chronique [652, 665, 675]. Il convient pourtant de distinguer le retentissement clinique de l'anémie tel que le perçoit le médecin (dyspnée au moindre effort...) et l'altération réelle de la qualité de vie du patient appréciée par les questionnaires. Il semble en fait que le retentissement fonctionnel de l'anémie commence dès 13 g.dL⁻¹ et que l'impact de la chute –ou du gain- d'un seul point est le plus important dans la tranche 10-13 g.dL⁻¹ [676].

Skillings [665] a suivi tous les cancers traités par chimiothérapie en 1989 dans son centre, soit 381 patients : 19% d'entre eux ont été transfusés pour anémie (en moyenne 5,4 CGR/patient) et le nadir moyen d'hémoglobine des malades transfusés ne dépassait pas 8 g.dL⁻¹ [652] ; seuls les patients atteints de cancers broncho-pulmonaires ont été généralement transfusés à des [Hb] plus élevées du fait d'une insuffisance respiratoire.

Bien qu'il n'y ait pas de données dans la littérature, il est habituel de transfuser en cas de lésions broncho-pulmonaires primitives ou secondaires entraînant une gêne respiratoire chez un sujet de plus de 65 ans quand l'hémoglobine est en dessous de 10 g.dL⁻¹, afin d'améliorer une qualité de vie déjà précaire.

Le problème plus spécifique des anémies induites par le cisplatine est différent. Une étude randomisée en double aveugle comparant EPO contre placebo a été conduite chez 100 patients cancéreux avec une [Hb] inférieure à 9 g.dL⁻¹ [677]. Les caractéristiques des patients étaient identiques dans les deux groupes. Sous EPO, les auteurs ont observé à 3, 6 et 9 semaines une remontée de [Hb] au-dessus de 10 g.dL⁻¹ chez respectivement 58, 74 et 82% des patients contre un seul patient dans le groupe placebo. Des transfusions ont été nécessaires chez 58% des patients du groupe placebo contre 20% dans le groupe EPO.

En conclusion, les données de la littérature ne permettent pas, faute d'études randomisées, de déterminer de façon rigoureuse des règles de transfusion chez les malades atteints de cancers. Cependant, on peut considérer un seuil d'Hb à 8 g.dL⁻¹ pour transfuser. Ce seuil peut être plus élevé chez les sujets ayant des facteurs de gravité : âge supérieur à 65 ans, localisations broncho-pulmonaires (cancers primitifs ou secondaires). Les transfusions doivent être répétées pour maintenir ce seuil et arrêtées dès que la symptomatologie liée à l'anémie disparaît : asthénie, dyspnée, retentissement sur l'oxygénation cérébrale et la fonction cardiaque.

De plus en plus, l'intérêt thérapeutique d'une [Hb] normale est souligné par la littérature récente. Une des notions les plus anciennement connues de la radiobiologie, l'effet-oxygène, se retrouve ainsi mise en avant, l'anémie compromettant l'efficacité de la radiothérapie. Plusieurs études récentes, pour partie rétrospectives, corroborent ce fait, et de grands essais prospectifs randomisés sont en cours pour confirmer la réalité et la magnitude de l'impact de l'anémie et de l'intérêt de sa correction sur les résultats thérapeutiques en radiothérapie et radio-chimiothérapie concomitante. Même en chimiothérapie pure, alors que le support scientifique est beaucoup plus ténu, une étude récente rapportée à l'ASCO 2000, laisse supposer un éventuel bénéfice en survie. Des études prospectives sont en cours et viendront nous éclairer.

Ainsi paradoxalement alors que l'impact de l'anémie sur les patients et ses effets potentiels sur l'efficacité thérapeutique deviennent de mieux en mieux connus, on n'a jamais aussi peu transfusé. Faut-il pour autant transfuser davantage ? La transfusion doit être considérée si la compensation de l'anémie doit être rapide ou lorsque manquent les solutions alternatives. Dans les autres cas le rapport bénéfice-risque de la transfusion doit rester présent à l'esprit. Ainsi un groupe d'experts de l'Afssaps recommande-t-il « le recours, chaque fois que possible, à des alternatives : transfusion autologue, utilisation d'EPO quand [Hb] est comprise entre 7 et 10 g.dL⁻¹ et que la correction ne revêt pas un caractère d'urgence [678].

L'EPO est une alternative validée de la transfusion [679, 680]. De nombreuses études de phase III, des études ouvertes de grands effectifs (plusieurs milliers de patients) ainsi qu'une méta-analyse ont démontré l'efficacité de l'EPO en oncologie avec un « taux de réponse » (le plus souvent défini comme une augmentation d'[Hb] de 2 g.dL⁻¹ par rapport aux valeurs préthérapeutiques) d'environ 65% et une réduction des besoins transfusionnels d'environ 35%. L'EPO, utilisée depuis de nombreuses années en prévention et traitement de l'anémie liée aux insuffisances rénales chroniques, a vu son champ s'étendre vers la cancérologie, d'abord dans le cadre des chimiothérapies comportant des sels de platine, puis aux autres chimiothérapies et à l'anémie liée au cancer même non traité par chimiothérapie, et notamment dans le cadre de l'hématologie.

Les Standards, Options et Recommandations de la FNCLCC dans leurs versions successives [679, 680], témoignent de l'évolution de ces pratiques et des pensées. L'EPO est une alternative validée de la transfusion, 2 patients sur 3 au plus vont répondre à un traitement par l'EPO, c'est dire l'importance d'identifier les facteurs prédictifs et les indicateurs précoces ou hyper-précoces de non-réponse au traitement par EPO.

Le moment optimal d'institution d'un traitement par EPO reste à déterminer : en prévention primaire précoce ou non, en prévention secondaire après installation de l'anémie, à nuancer ou non en fonction du potentiel anémiant du traitement et de la pathologie en cause. La tendance serait plutôt de commencer assez tôt notamment lorsque dès le premier cycle est notée une baisse significative d'[Hb].

Les gains réels en efficacité thérapeutique en radiothérapie et radiochimiothérapie concomitante, voire en chimiothérapie pure, restent à confirmer et à quantifier.

Les modalités pratiques d'administration de ce traitement selon les conditions actuellement définies dans les AMM restent contraignantes à raison de 3 injections sous-cutanées par semaine. La maturation des schémas en dose unique hebdomadaire puis, un peu plus tard, l'arrivée d'EPO « retard », avec modulation des carbohydrates associés à la molécule ou produites par des cellules humaines, seront un progrès de ce point de vue [681].

Dans un contexte global de tentative de maîtrise des dépenses de santé il est important de déterminer le coût réel d'un traitement par EPO (représenté essentiellement par le coût du médicament et de son administration, auquel il faut rajouter le coût des transfusions qui resteraient encore nécessaires), et celui d'une attitude transfusionnelle à la demande (coût des produits sanguins labiles, des hospitalisations et transports pour la réalisation de la transfusion, des actes biologiques nécessaires) dans le cadre du système français de santé pour pouvoir déterminer le surcoût éventuel réel de l'usage de l'EPO, et essayer d'approcher la mesure en terme de coût-efficacité. Cette dernière est difficile à apprécier car il s'agit non seulement d'éviter l'anémie, les transfusions et leurs complications immédiates mais aussi les complications tardives connues et inconnues: pathologies virales, immunisations, pathologies encore inconnues ou mal connues (prions) à ce jour, coût d'une éventuelle dépression immunitaire post-transfusionnelle et l'éventuel impact qu'elle pourrait avoir sur l'évolution de la pathologie tumorale [682].

4.1.3. Transfusion de globules rouges homologues en hématologie et en oncologie pédiatriques

Les hémopathies malignes et les tumeurs solides sont responsables d'une anémie de cause centrale, due principalement à un envahissement médullaire à la phase initiale, ou à la toxicité hématologique de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie. Les autres facteurs d'anémie rencontrés éventuellement chez les patients cancéreux adultes (syndrome inflammatoire, saignement chronique, carences associées) [637] sont rarement à prendre en compte sur le plan thérapeutique compte tenu de l'évolution aiguë des cancers pédiatriques.

Le support transfusionnel est systématique chez tout enfant atteint d'hémopathie maligne ou de tumeur solide en dehors de situations rares : hémopathie myéloïde chronique (leucémie myéloïde chronique de type adulte) ou rares tumeurs malignes pédiatriques dont le traitement ne comporte pas une polychimiothérapie. Une des spécificités de l'hématologie et de l'oncologie pédiatriques est en effet l'intensité des polychimiothérapies administrées, réalisables uniquement grâce au support transfusionnel. Même s'il existe des arguments pour penser que l'EPO est efficace chez l'enfant tout comme chez l'adulte, son intérêt n'a pas été clairement démontré chez l'enfant, les études randomisées réalisées incluant un nombre insuffisant de patients [683-686].

4.1.3.1. Indication de la transfusion de globules rouges

L'indication à la transfusion de CGR est une Hb à 8 g.dL^{-1} d'Hb, seuil pour lequel il existe des arguments physiologiques chez l'adulte [289, 361], chez un enfant recevant une chimiothérapie continue ne laissant pas espérer une réparation spontanée à court ou à moyen terme.

La tolérance de l'anémie est bonne chez l'enfant et sa correction est le plus souvent non urgente. Néanmoins il ne s'agit pas ici véritablement d'une anémie chronique et une telle anémie est le plus souvent symptomatique et justifie un support transfusionnel. L'expérience chez l'adulte a montré qu'un seuil plus bas n'entraînait pas, au contraire, une réduction du nombre de transfusions [289].

4.1.3.2. Modalités de la transfusion de globules rouges

Il s'agit ici de patients à la fois polytransfusés et immunodéprimés, voire très immunodéprimés.

Les CGR utilisés doivent être :

- phénotypés RH-KELL ;
- irradiés.

Ces différentes caractéristiques des CGR reposent plus sur une expérience et sur des études effectuées chez l'adulte que sur des attitudes validées par des études pédiatriques spécifiques.

Le caractère phénotypé RH et KELL des CGR est justifié par l'âge des patients, donc leur espérance de vie, et le risque théorique d'une immunisation ayant un impact à long terme. Les résultats globaux des traitements sont en effet bons sur ce terrain (plus de 2 enfants sur 3 atteints d'hémopathie maligne ou de tumeur solide sont des survivants à long terme).

D'autre part les possibilités de fécondité sont préservées dans la majorité des cas et en particulier pour les filles qui sont ainsi exposées à un risque théorique d'immunisation foëto-maternelle lors d'une future grossesse.

L'immunosuppression induite par le traitement est généralement invoquée pour expliquer le faible taux d'immunisation de ces enfants contre des antigènes érythrocytaires. En pratique, on sait néanmoins que dans le cas des sérologies infectieuses, une séropositivité très décalée est possible sur ce terrain. Aucune étude n'a évalué le risque d'immunisation contre un antigène érythrocytaire à long terme chez l'enfant.

Le consensus minimal paraît être le respect, outre du phénotype ABO, du phénotype pour l'ensemble des antigènes du système RH et pour l'antigène KELL chez les filles.

Le caractère irradié des CGR est justifié par le risque de GVH post-transfusionnelle. Les facteurs de risque de GVH post-transfusionnelle sont [230, 232] :

- l'âge ;
- le degré d'immunosuppression ;
- la quantité de lymphocytes T apportés par le produit sanguin ;
- le degré de parenté entre le receveur et le donneur et, dans le cas de donneur non apparenté, le degré de polymorphisme HLA de la population du fait du rôle favorisant dans la survenue de la GVH post-transfusionnelle de la présence d'un haplotype commun entre le receveur et le donneur, situation non exceptionnelle dans des populations où certains haplotypes sont très fréquents [244, 246, 655].

Deux revues reprennent les cas publiés de GVH post-transfusionnelle [230, 232]. L'âge et le diagnostic des patients sont précisés dans une de ces revues : parmi les cas pédiatriques rapportés où le produit sanguin incriminé est un CGR, figurent 2 enfants atteints de neuroblastome ; dans cette même revue des cas rapportés à des CGR sont décrits chez des adultes atteints de leucémie aiguë myéloblastique, de maladie de Hodgkin ou de lymphome non Hodgkinien.

Il est possible que le risque de GVH post-transfusionnelle soit actuellement diminué par la déleucocytation des CGR, mais la déleucocytation ne doit pas être considérée comme suffisante pour supprimer ce risque. On estime que les leucocytes résiduels contenus dans un CGR déleucocyté sont inférieurs à 10^6 (au mieux, moins de 1.10^5). Néanmoins, le nombre minimum de lymphocytes T nécessaires pour induire une GVH post-transfusionnelle n'est pas connu chez l'homme. Chez l'animal, il a été établi à 10^7 kg^{-1} . Chez l'homme, des cas de GVH post-transfusionnelle ont été rapportés pour des nombres de lymphocytes T transfusés beaucoup plus faibles (8.10^4 kg^{-1} pour un cas secondaire à une administration de plasma frais).

Les situations où la GVH post-transfusionnelle doit être prévenue restent débattues, en particulier pour ce qui concerne l'oncologie [261]. Chez l'adulte, l'irradiation systématique des PSL cellulaires n'est pas conseillée à ce jour lors du traitement des leucémies aiguës [289] et n'est pas pratiquée lors du traitement des tumeurs solides.

Les particularités pédiatriques sont ici : un poids corporel plus faible (et donc un apport minimal de lymphocytes T inférieur pour déclencher une GVH) et, encore une fois, une intensité plus marquée des protocoles de chimiothérapie conduisant à une immunosuppression plus importante. Les facteurs de risque de GVH post-transfusionnelle apparaissent ainsi plus importants chez l'enfant. Dans la revue de Greenbaum [232], si on se limite aux cas survenus chez des patients traités pour hémopathie maligne ou pour tumeur solide, les enfants représentent près de la moitié des cas (27/55). Ceci est à rapporter à la rareté des cas de cancer chez l'enfant par rapport à l'adulte. Des cas plus récents soulignent que ce risque de GVH post-transfusionnelle a tendance à augmenter parallèlement avec l'augmentation de l'intensité du traitement délivré aux enfants atteints de tumeurs solides, comme les sarcomes d'Ewing [687] ou les tumeurs cérébrales.

L'irradiation des culots érythrocytaires paraît justifiée chez les patients traités pour maladie de Hodgkin et prudente pour les patients traités pour leucémies aiguës et pour lymphomes non hodgkiniens.

La question est plus délicate en ce qui concerne les tumeurs solides, si on exclut les autogreffes. Une enquête, réalisée à propos de la rédaction du présent texte, auprès de 27 centres de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique a montré que :

- 15 centres irradient systématiquement tous les PSL cellulaires pour tous les enfants atteints de tumeur solide ;
- 9 centres irradient les PSL cellulaires uniquement pour certains patients à risque plus élevé de GVH post-transfusionnelle du fait de protocoles de chimiothérapie particulièrement intenses ;
- 3 centres seulement n'irradient jamais.

Les raisons invoquées pour l'irradiation systématique sont la gravité de la GVH post-transfusionnelle, la relative simplicité de l'irradiation et le bénéfice évident d'une attitude systématique qui permet d'éviter un accident.

La difficulté du choix d'une irradiation raisonnée est évidente. Cela suppose qu'à chaque transfusion on tienne compte à la fois du diagnostic, du stade évolutif et du traitement reçu et donc que tout médecin prescripteur soit capable d'apprécier l'ensemble de ces trois variables pour chaque enfant. Le caractère intense du traitement est difficile à apprécier.

La GVH post-transfusionnelle, probablement sous-estimée, a une incidence qui est faible compte tenu de la population étudiée (chez l'enfant, on estime qu'il y a 1 500 à 2 000 nouveaux cas de leucémies ou de tumeurs solides par an en France). Une enquête rétrospective anglaise, effectuée en onco-hématologie pédiatrique, estime ce risque à 1/4 000 (3 cas rapportés sur 12 000 enfants traités par chimiothérapie seule, excluant l'auto- et l'allogreffe). Dans cette même enquête, sur les 22 centres d'oncologie pédiatrique contactés, seulement 2 pratiquaient une irradiation systématique, 3 une irradiation raisonnée et 17 n'irradiaient pas (qu'il s'agisse d'une tumeur solide ou d'une hémopathie maligne). Ce risque apparaît faible, mais la gravité de la GVH post-transfusionnelle nécessite qu'il soit pris en compte. De plus, la tendance actuelle en oncologie pédiatrique est à l'utilisation de protocoles de chimiothérapie de plus en plus lourds, tendance encore accentuée par la disponibilité des facteurs de croissance hématopoïétiques.

Pour toutes ces raisons, et même si cette attitude n'est pas strictement validée, il paraît raisonnable de proposer l'irradiation des PSL cellulaires qui seront transfusés aux enfants traités pour tumeur solide et recevant une chimiothérapie lourde.

En résumé, les indications minimales (en dehors des situations d'autogreffes et d'allogreffes) paraissent être :

- la maladie de Hodgkin ;
- les lymphomes non hodgkiniens traités par polychimiothérapie ;
- les enfants âgés de moins de 1 an traités pour cancer.

En fait, les indications à prendre en compte sont larges : tout enfant traité par un protocole de chimiothérapie intense. Enfin, il faut rappeler ici la nécessité formelle d'irradier tous les produits sanguins dans la semaine qui précède un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques.

En ce qui concerne le caractère CMV négatif des CGR, le taux de séoprévalence pour le CMV est globalement plus faible chez l'enfant que chez l'adulte et ceci fait des enfants une population plus à risque de primo-infection à CMV transmise par un PSL.

Le risque de transmission du CMV par les produits sanguins a néanmoins fait l'objet de plusieurs études et revues [93, 95, 103, 688,]. Les seules études spécifiquement pédiatriques concernent le nouveau-né [689] et non les malades d'onco-hématologie. Les deux facteurs de risque de transmission sont le statut CMV positif du donneur et le caractère non déleucocyté des produits. Il a été établi, même s'il n'y a pas d'étude spécifiquement pédiatrique, que la qualité actuelle des filtres utilisables pour les globules rouges (techniquement supérieurs à ceux utilisables pour les plaquettes) permet de réduire la transmission du CMV de manière équivalente aux produits déleucocytés.

Le volume transfusé doit être suffisant pour remonter [Hb] à au moins 10 g.dL⁻¹. Un niveau plus élevé peut être considéré dans le souci de diminuer le nombre de donneurs. L'autre approche visant à diminuer le risque transfusionnel est l'utilisation, chez l'enfant de faible poids, de préparations pédiatriques (plusieurs CGR préparés à partir d'un seul donneur).

Le volume à perfuser (en mL de CGR) est estimé habituellement par la formule simple suivante :

$$P \times \Delta Hb \times (3 \text{ à } 4)$$

avec P : poids en kg ; ΔHb : élévation souhaitée de [Hb] en g.dL⁻¹

La plupart des enfants traités en France pour une hémopathie maligne ou une tumeur solide sont porteurs d'un cathéter central ou d'une chambre implantable. Celui-ci ou celle-ci peuvent et doivent être utilisés pour la transfusion de CGR. Le risque de thrombose du cathéter est prévenu par la surveillance de la transfusion, le rinçage du cathéter par du sérum physiologique après la transfusion et l'héparinisation systématique si le cathéter est refermé.

4.2. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES EN CAS D'ALLOGREFFES ET D'AUTOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

4.2.1. Transfusion de globules rouges homologues au cours des allogreffes et des autogreffes chez l'adulte

4.2.1.1. Rappel physiopathologique

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

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

4.2.1.2. Indications

Les transfusions de globules rouges ont pour objectif de maintenir [Hb] au-dessus du seuil de 8 g.dL⁻¹. Le rationnel de ce seuil est le même que celui développé précédemment (cf. 4.1.1.). Le maintien de ce seuil est d'autant plus important qu'il n'est à espérer aucune récupération spontanée avant un minimum de 3 à 4 semaines. Par ailleurs l'intensité du conditionnement de greffe, chez des patients en général lourdement traités antérieurement, expose les malades greffés à des complications infectieuses graves pouvant augmenter rapidement la consommation en O₂.

4.2.1.3. Modalités de transfusion des globules rouges

Tous les CGR doivent impérativement être irradiés, afin de prévenir la GVH post-transfusionnelle [690].

La prévention de la transmission du CMV et l'absence de réactivation du CMV étant un objectif majeur, les CGR doivent être CMV négatifs lorsqu'il s'agit de patients CMV négatifs receveurs de donneurs CMV négatifs [93]. L'intérêt des CGR CMV négatifs chez les malades CMV négatifs en cas de donneurs CMV positifs n'est pas clairement établi mais mériterait d'être étudié.

En ce qui concerne l'autogreffe notamment avec irradiation corporelle totale et/ou manipulation du greffon *in vitro*, il semble que l'incidence des infections par le CMV ait été initialement sous-estimée [691-693]. La gravité potentielle de ces infections et le retentissement qu'elles peuvent avoir sur la reconstitution hématologique [691] incitent à appliquer les mêmes mesures prophylactiques transfusionnelles en cas de malades CMV négatifs que dans le cas de l'allogreffe [692].

Les indications du phénotypage des CGR sont les mêmes que celles décrites précédemment (cf. 1.2.1.5.).

- *Cas particuliers des transfusions érythrocytaires au cours des allogreffes*

Les règles transfusionnelles tiennent compte des groupes érythrocytaires du donneur et du receveur (incompatibilité majeure ABO, incompatibilité mineure ABO, compatibilité ABO) et du délai d'administration des culots par rapport à la date de greffe [694].

4.2.1.4. Alternatives aux transfusions érythrocytaires

L'administration d'EPO pendant la phase initiale de la greffe (allo ou autogreffe) n'a pas permis de mettre en évidence une réduction des besoins transfusionnels érythrocytaires [695, 696]. Cela est sans doute la conséquence du délai d'action de 2 à 3 semaines de l'EPO alors que le maximum des besoins transfusionnels se situe dans les 2 à 3 premières semaines après greffe.

Par contre, le traitement par EPO a été utilisé avec succès à distance de la greffe en cas d'anémie chronique traduisant une insuffisance prolongée de la production d'EPO en post-greffe [696].

4.2.2. Transfusion de globules rouges homologues au cours des allogreffes et des autogreffes chez l'enfant

Les règles transfusionnelles, particulières en ce qui concerne les groupes érythrocytaires (tenant compte des groupes du donneur et du receveur), sont les mêmes chez les enfants et les adultes. Les particularités des CGR à transfuser (déleucocytés, irradiés) et les précautions prises pour la prévention du CMV sont également identiques.

4.3. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES AU COURS DES HEMOGLOBINOPATHIES

4.3.1. Thalassémie homozygote

Les patients thalassémiques (environ 400 en France) sont porteurs d'une mutation responsable d'un déficit quantitatif de synthèse d'une chaîne de globine : on parle de thalassémie α si le déficit porte sur la synthèse des chaînes α et de thalassémie β si le déficit porte sur celle des chaînes β . Les thalassémies résultant de la perte de 3 gènes α (les « hémoglobinoses H ») ont un profil clinique proche de celui des thalassémies β homozygotes intermédiaires.

On distingue les patients thalassémiques atteints :

- d'une forme majeure de la maladie : leur production spontanée d'Hb étant très faible, les apports transfusionnels conditionnent le pronostic vital ;
- d'une forme intermédiaire de la maladie : ces derniers conservent une production d'Hb suffisante pour que les indications transfusionnelles soient plus nuancées.

Cette distinction est fondée sur une bonne caractérisation clinique et biologique effectuée par les centres spécialisés.

4.3.1.1. Thalassémies majeures (« anémie de Cooley »)

La transfusion a pour but de maintenir en permanence l'[Hb] des patients au-dessus de 9 à 10 g.dL⁻¹ [697, 698], seuil qui permet des activités scolaires, ludiques ou professionnelles normales, et au-dessus duquel les troubles du développement et l'hyperplasie érythroïde responsable des déformations morphologiques sont réduits.

Les risques immunologiques, infectieux et de surcharge en fer liés à la transfusion ont conduit à ne pas choisir de valeur plus élevée pour l'[Hb] moyenne. L'objectif est atteint grâce à des transfusions de 15 mL.kg⁻¹ toutes les 3 semaines ou de 20 mL.kg⁻¹ toutes les 4 semaines [698]. Le seuil transfusionnel peut être un peu moins haut chez l'adulte (8 à 9 g.dL⁻¹).

Le produit transfusé est du CGR déleucocyté phénotypé RH-KELL. L'utilisation expérimentale de globules rouges jeunes, les néocytes, bien qu'elle permette d'allonger l'espace entre deux transfusions, a été abandonnée pour des problèmes de coût et parce qu'elle double le nombre de donneurs de sang auxquels le receveur est exposé [699]. On a montré que les érythrocytaphérèses apportaient moins de fer que les transfusions simples, mais elles exposent les receveurs à 2 ou 3 fois plus de donneurs [700]. L'évolution des [Hb] pré- et post-transfusionnels doit être analysée par rapport aux quantités sanguines transfusées. Une consommation annuelle de l'ordre de 150-200 mL/kg/an de CGR conservés en SAG-Mannitol maintient normalement l'[Hb] moyenne proche de 12 g.dL⁻¹. Une consommation supérieure à 200 mL/kg/an doit faire rechercher une cause d'inefficacité transfusionnelle, souvent due à un hypersplénisme, qui conduit habituellement à pratiquer une splénectomie [698].

4.3.1.2. Thalassémies homozygotes intermédiaires

Ils ont spontanément une production d'hémoglobine de 7 à 10 g.dL⁻¹. Les indications de transfusion de CGR sont donc :

- l'aggravation aiguë de l'anémie chronique d'une érythroblastopénie, surtout lors d'une infection. La grossesse peut aussi susciter des besoins transfusionnels. Une aggravation progressive nécessitant des transfusions répétées peut traduire un hypersplénisme. Dans ce cas, la splénectomie réduit souvent notablement, voire supprime, les besoins transfusionnels ;
- des signes d'intolérance de l'anémie chronique : fatigabilité, retentissement scolaire ou professionnel, retard pubertaire, etc.

4.3.1.3. Agents diminuant la dysérythropoïèse

Quelques publications, incluant peu de malades et avec un recul court, ont montré une augmentation significative de l'[Hb] permettant dans quelques cas un sevrage transfusionnel chez des patients thalassémiques intermédiaires, lors de traitements par hydroxyurée [701, 702], EPO [703] et phénylbutyrate [704, 705]. Plus récemment, une publication rapporte pour la première fois une diminution des besoins transfusionnels chez 2 patients thalassémiques majeurs sur 8 traités par isobutyramide oral [706].

4.3.2. Drépanocytose homozygote

On rapproche des drépanocytaires homozygotes (environ 6000 en France), les patients ayant des syndromes drépanocytaires de sévérité analogue, tels les patients hétérozygotes S β -thalassémiques, et les patients ayant des syndromes drépanocytaires de moindre sévérité, tels les patients hétérozygotes SC.

4.3.2.1. Transfusion sanguine simple

Chez les patients drépanocytaires, l'[Hb] moyenne est de 8 ± 1 g.dL⁻¹. Les réticulocytes sont supérieurs à 200 000 mm⁻³. Cette valeur de l'Hb permet une activité et une croissance normale. Il n'y a donc pas nécessité de transfuser un patient drépanocytaire ayant isolément une [Hb] ≥ 6 g.dL⁻¹.

Une diminution d'[Hb] par rapport à la concentration de base peut relever de plusieurs mécanismes :

- Hyperhémolyse : elle est provoquée par une infection quelconque ou contemporaine d'une crise vaso-occlusive. Il n'y a pas de parallélisme entre la gravité de l'anémie et l'intensité de la crise vaso-occlusive. L'hyper-réticulocytose est constante. L'indication transfusionnelle se discute en fonction de la tolérance clinique et de l'amplitude de la réponse réticulocytaire.
- Infection à parvovirus B 19 : la réticulocytopenie conduit au diagnostic. La transfusion est indispensable, car il n'y a pas de possibilité de correction spontanée rapide de l'anémie.
- Séquestration splénique : elle peut être aiguë ; le diagnostic repose sur une splénomégalie rapidement croissante alors qu'apparaît une aggravation subite de l'anémie. C'est une urgence transfusionnelle. La séquestration peut aussi se constituer progressivement, majorant les besoins transfusionnels d'un patient. Le traitement de cet hypersplénisme est la splénectomie, dont l'indication doit être cependant soigneusement pesée chez ces patients dont on connaît la susceptibilité accrue aux infections.

Dans toutes ces situations, la transfusion a pour but de ramener l'Hb à sa concentration initiale. Elle utilise des CGR phénotypés. On recommande de faire chez un patient drépanocytaire un phénotypage étendu (RH, KELL, Kidd, Duffy, MNS,..) avant la première transfusion. On peut le plus souvent limiter aux systèmes RH et KELL la compatibilité phénotypique des CGR transfusés, car il apparaît que le risque d'allo-immunisation dans les autres systèmes est faible chez les patients drépanocytaires [707]. L'apparition d'un allo-anticorps doit bien évidemment amener à étendre la compatibilité phénotypique des culots transfusés.

4.3.2.2. *Echange transfusionnel ponctuel*

Il s'agit d'un acte transfusionnel associant une saignée et une transfusion, dont l'objectif est de diminuer le taux d'HbS tout en n'augmentant pas ou peu l'Ht. L'échange transfusionnel ponctuel est parfois prescrit en urgence lors d'une complication vaso-occlusive grave, ou de façon programmée pour préparer un patient à un acte chirurgical, par exemple.

- *Echange transfusionnel ponctuel lors d'une complication vaso-occlusive*

Il n'existe pas d'étude randomisée pour démontrer le bien-fondé de cette pratique, qui fait toutefois l'objet d'un consensus. La survenue d'un accident vasculaire cérébral, d'une séquestration hépatique sont pour les équipes spécialisées une indication formelle d'échange transfusionnel ponctuel [708]. Un traitement transfusionnel est indiqué lors d'un syndrome thoracique sévère, mais fait discuter, en fonction notamment d'[Hb], un échange transfusionnel ou une transfusion simple [709]. L'efficacité de l'étiléfrine (Effortil®) à réduire les priapismes aigus a limité les indications des échanges transfusionnels aux priapismes pris en charge tardivement, situations où l'étiléfrine peut ne pas suffire [710]. Certains, en se fondant sur leur expérience clinique, étendent cette indication aux chocs septiques et aux crises douloureuses résistantes aux antalgiques.

- *Échange transfusionnel ponctuel pour préparer un patient à un acte chirurgical*

Le risque de complications postopératoires, infectieuses ou vaso-occlusives est élevé chez les patients drépanocytaires. La pratique des équipes spécialisées est de procéder à un échange transfusionnel préopératoire abaissant le taux d'HbS en dessous de 30 à 40%, selon la longueur du temps d'anesthésie [711, 712] et la sévérité globale de la maladie.

Une étude randomisée chez des patients devant subir une intervention chirurgicale fait discuter cette attitude [713]. Un tirage au sort a déterminé deux groupes : l'un a été traité par échange transfusionnel (nécessitant en moyenne 5,0 CGR), ses taux moyens préopératoires d'Hb et d'HbS étaient respectivement de 11 g.dL⁻¹ et 31% ; l'autre groupe a été simplement transfusé (en moyenne de 2,5 CGR), ses taux moyens préopératoires d'Hb et d'HbS étaient respectivement de 10,6 g.dL⁻¹ et 59%. Le même pourcentage de complications (environ 30%) a été constaté dans les deux groupes. Cette étude méthodologiquement bien menée permet d'adopter une attitude d'individualisation des décisions transfusionnelles.

- *Echanges transfusionnels au long cours*

Des programmes d'échanges transfusionnels maintenant en permanence le taux d'HbS en dessous de 30 à 40% sont proposés chez certains patients drépanocytaires : après un accident vasculaire cérébral (AVC), lors d'une détérioration viscérale sévère (insuffisance respiratoire, rénale, cardiaque) [712]. L'efficacité de cette thérapeutique dans ces différentes indications n'a pas été prouvée par des études randomisées. La littérature la plus documentée concerne les AVC, où l'on décrit la raréfaction des récurrences avec un programme d'échanges transfusionnels [714], et la fréquence des nouveaux accidents quand on arrête les transfusions [715]. Une publication de Ware en 1999 [716] propose l'hydroxyurée en alternative à la transfusion sanguine chez les patients ayant déjà fait un AVC. Cette étude mentionne toutefois 3 récurrences d'AVC au sein des 16 patients inclus. De plus, le suivi moyen n'est que de 22 mois. Il semble donc préférable d'attendre les résultats à long terme de cette stratégie avant de modifier la thérapeutique actuelle reposant sur des échanges transfusionnels. Une autre alternative est l'allogreffe médullaire [717].

On doit à l'heure actuelle discuter l'indication de l'hydroxycarbamide (Hydréa®) chez les patients souffrant de crises douloureuses répétitives, car on a clairement montré que cette chimiothérapie diminuait la fréquence des crises douloureuses chez les patients drépanocytaires [718], notamment en augmentant, au prix d'une myélotoxicité limitée, la synthèse de l'HbF, capable d'interférer avec la polymérisation de l'HbS. Ce traitement est contre-indiqué chez la femme enceinte ou désireuse de l'être ; il provoque une azoospermie chez l'homme. Son innocuité à long terme n'est pas prouvée.

- *Cas particulier de la femme enceinte*

Une étude randomisée a tenté d'apprécier si des transfusions systématiques chez les femmes enceintes drépanocytaires (telles que [Hb] soit compris entre 10 et 11 g.dL⁻¹ et le taux d'HbS inférieur à 35%) réduisait significativement l'incidence des crises douloureuses, des complications obstétricales et périnatales [719]. Il s'avère malheureusement que l'effectif des femmes incluses est faible au regard de l'incidence de ces complications, d'autant plus que dans cette étude les deux groupes randomisés ont des facteurs de risque significativement différents malgré le tirage au sort. Il est donc

difficile de tirer des conclusions définitives de cette étude. On constate toutefois que le groupe transfusé systématiquement, qui a initialement les facteurs de risques maximaux (antécédents obstétricaux, multiparité), n'a pas plus de complications que le groupe transfusé occasionnellement.

Il existe un consensus professionnel français pour la transfusion systématique à partir de la 22^{ème} semaine environ chez les femmes ayant des antécédents sévères. En revanche, les recommandations sont plus discutées chez les femmes moins ou peu symptomatiques.

4.3.3. Autres hémoglobinopathies

Les autres hémoglobinopathies ne sont qu'exceptionnellement responsables d'anémie requérant des transfusions de CGR : citons l'homozygotie pour l'Hb C, E, certaines Hb instables (Hb Bicêtre, etc.).

4.3.4. Anomalies de la membrane du globule rouge et déficits en un enzyme érythrocytaire

Les anomalies de la membrane érythrocytaire (sphérocytose et elliptocytose héréditaires surtout) et les déficits enzymatiques (en G6PD et en pyruvate kinase principalement) ont une traduction clinique très hétérogène selon les défauts moléculaires responsables. Les patients présentent une anémie hémolytique chronique d'importance variable, qui peut s'aggraver lors d'un épisode infectieux notamment ou à l'occasion de la prise de certains médicaments chez les sujets porteurs d'un déficit en G6PD. Les infections à parvovirus B19 sont responsables d'anémies aiguës avec réticulocytopenie. La grande majorité de ces patients ne reçoit des CGR phénotypés que lors des épisodes d'anémie aiguë. De rares patients (en particulier porteurs de déficit en pyruvate kinase) sont soumis à des programmes de transfusions chroniques dont les modalités sont les mêmes que chez les patients thalassémiques.

4.3.5. Chélation du fer

Des transfusions répétées de CGR exposent à une surcharge en fer, puisqu'un litre de CGR apporte environ 750 mg de fer. L'importance de la surcharge en fer est habituellement évaluée par la mesure de la ferritinémie, paramètre qui est également augmenté en cas de cytolyse, de syndrome inflammatoire ou infectieux. On attend généralement que la ferritinémie dépasse durablement 1 000 ng.mL⁻¹ pour instaurer une chélation du fer chez un patient transfusé régulièrement, car le chélateur utilisé actuellement, la déféroxamine (Desféral[®]), semble avoir une toxicité chez des patients peu surchargés en fer [720]. On a montré par ailleurs que le seuil de 2 500 ng.mL⁻¹ était celui au-dessus duquel les manifestations cardiaques de la surcharge en fer pouvaient apparaître [721].

La déféroxamine induit une élimination du fer permettant d'équilibrer les apports transfusionnels chez un patient transfusé mensuellement quand il est administré à la dose de 30 à 40 mg/kg/jour par voie sous-cutanée prolongée (sur 8 à 10 heures) -à l'aide d'un diffuseur ou d'une pompe portable- ou intra-veineuse [722]. Ce traitement est extrêmement contraignant, ce qui a amené à rechercher des chélateurs actifs après prise orale. La molécule la plus étudiée aujourd'hui est la déféripone (1,2-diméthyl-3-hydroxypyridine-4-one) (Ferriprox[®]). Les publications montrent une efficacité inférieure à celle de la déféroxamine [723]. De plus, sa toxicité potentielle (arthralgies, arthrites, et surtout agranulocytose) [724] a amené à limiter l'AMM, accordée en août 1999, aux patients thalassémiques majeurs pour lesquels le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou s'accompagne d'une toxicité sévère.

La prescription de chélateurs du fer mérite d'être discutée chez les patients adultes transfusés régulièrement, en fonction de la durée escomptée d'évolution de leur maladie, car les complications cardiaques de la surcharge en fer n'apparaissent qu'après plusieurs années de transfusion. Ce traitement étant extrêmement contraignant, il peut être parfois plus légitime de préserver la qualité de vie, en adaptant, cas par cas, des protocoles d'injections intramusculaires ou sous-cutanées de déféroxamine limitées à 2 ou 3 par semaine.

4.4. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES AU COURS DES AUTRES MALADIES CONSTITUTIONNELLES ET DES APLASIES MEDULLAIRES ACQUISES

4.4.1. Transfusion de globules rouges homologues au cours des maladies constitutionnelles

Un certain nombre de maladies hématologiques constitutionnelles rares sont responsables d'anémies chroniques sévères, sources de besoins transfusionnels chez l'enfant. Il s'agit :

- soit d'atteintes médullaires globales : ensemble des aplasies congénitales, dont la moins rare est l'anémie de Fanconi.
- soit d'atteintes électives de la lignée rouge : maladie de Blackfan-Diamond ou érythroblastopénie congénitale (pour les formes corticorésistantes ou corticodépendantes à doses élevées) et dysérythropoïèses congénitales.

Il s'agit ici d'anémies chroniques, le plus souvent bien tolérées. Le seuil transfusionnel est habituellement de 7 à 8 g.dL⁻¹ en fonction de la tolérance clinique. Il n'existe aucune étude définissant un seuil optimal.

Contrairement aux thalassémies, il n'y a pas ici d'indication à « l'hypertransfusion » et le délai entre deux transfusions est rarement inférieur à semaines.

Produits transfusés

Les CGR utilisés doivent être phénotypés RH-KELL en raison du risque d'immunisation très important et potentiellement source de difficultés transfusionnelles majeures. En effet, il s'agit d'enfants non immunodéprimés (en l'absence d'un traitement immunosuppresseur) et qui s'immunisent rapidement. Le phénotypage érythrocytaire doit être le plus étendu possible et les donneurs strictement sélectionnés en fonction de ce phénotype. Ceci est d'autant plus facile qu'il s'agit ici d'anémies chroniques et bien tolérées et que les transfusions sont bien planifiées.

Le statut CMV du receveur et du donneur n'est pas à prendre en compte chez ces enfants non immunodéprimés, par ailleurs bien protégés par la déleucocytation des CGR.

L'irradiation n'est pas justifiée sur ce terrain non immunodéprimé. Les seules exceptions sont :

- le don intrafamilial, situation où le risque de GVH post-transfusionnelle est connu comme plus élevé. Il n'y a pas de consensus actuel sur le degré de parenté au-delà duquel ce risque est à considérer comme négligeable. En effet, une étude mathématique a démontré que le risque pouvait être plus élevé en cas de donneurs apparentés au second degré qu'en cas de donneur apparenté au premier degré, et qu'il n'y avait pas de sujet apparenté que l'on pouvait considérer clairement comme non à risque [655]. L'irradiation est rendue obligatoire par la réglementation française ;
- la période prégreffe immédiate.

4.4.2. Transfusion de globules rouges homologues au cours des aplasies médullaires acquises

Les transfusions de CGR doivent obéir aux mêmes règles que pour les aplasies congénitales.

La seule différence concerne l'irradiation des CGR. En effet, des cas de GVH post-transfusionnelle ont été rapportés sur ce terrain [232]. L'aplasie médullaire en soi ne constitue pas une indication reconnue d'irradiation pour les CGR, que ce soit chez l'adulte [261] ou chez l'enfant [725]. Il existe néanmoins deux situations où l'irradiation des produits sanguins est à considérer :

- en cas de traitement immunosuppresseur intense, en particulier en cas d'utilisation de sérum anti- lymphocytaire [725] ;
- si une greffe de cellules souches hématopoïétiques est programmée rapidement.

4.5. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES AU COURS DES ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES

A l'exception de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, ce sont des globules rouges normaux qui sont détruits au cours des anémies hémolytiques acquises (AHA).

Dans les situations très diverses auxquelles on est confronté dans les AHA, nombre de facteurs doivent être pris en compte regardant l'indication de la transfusion de globules rouges. Celle-ci ne saurait être que palliative. Mais, à côté des

mesures de réanimation (dont l'oxygénothérapie) et des traitements à visée(s) étiopathogénique(s) appropriés qui doivent l'accompagner, la transfusion de globules rouges peut avoir une place majeure dans les formes aiguës graves d'AHA ou dans les aggravations des formes chroniques, et elle peut être indiquée, mais à un bien moindre degré, dans les formes chroniques sévères.

Le clinicien se doit de connaître les difficultés qu'ont à résoudre dans ce cas les laboratoires d'immuno-hématologie et les sites transfusionnels pour réaliser les explorations sérologiques et mettre à disposition les produits sanguins adéquats, spécialement dans les AHA de mécanisme immunologique. La prise de la décision de transfuser, le choix et le volume des produits à utiliser, fondés sur les données cliniques, hématologiques, immuno-hématologiques et aussi sur les éléments étiologiques et physiopathologiques, leur mise à disposition et les modalités de leur administration peuvent poser de difficiles problèmes aux différents intervenants. La nécessaire concertation entre médecins des établissements de soins et médecins des sites transfusionnels doit être particulièrement étroite dans ces circonstances. Dans certains cas, il faut recourir à des laboratoires d'immuno-hématologie hautement spécialisés, et rechercher des produits érythrocytaires rares, au niveau suprarégional voire national (Centre national de référence pour les groupes sanguins).

Les AHA représentent un cadre hétérogène qu'il faut envisager selon plusieurs bases de classification.

- Au plan clinique, il peut s'agir d'AHA chroniques, d'épisodes d'hémolyse aiguë de durée limitée, de crises hémolytiques inaugurales ou survenant au cours d'AHA connues. Par ailleurs, des phases de déglobulisation par érythroblastopénie peuvent compliquer des hémolyses chroniques. Enfin, certaines AHA aiguës peuvent aussi comporter une réticulocytopenie par hémolyse intramédullaire.

Une hémolyse brutale et massive, le plus souvent de siège intravasculaire, peut causer une anémie aiguë profonde, menacer la vie et nécessiter une compensation immédiate. L'anoxie, à un moindre degré une certaine hypovolémie, et peut-être aussi des réactions analogues à celles attribuées à la libération de cytokines [726] peuvent être responsables d'une symptomatologie de choc.

Les AHA chroniques marquées, résultant d'une destruction généralement extravasculaire non ou insuffisamment compensée par l'augmentation de l'érythropoïèse, se traduisent par des signes d'anémie d'apparition progressive, mais [Hb] peut aussi descendre très bas. On s'efforce ici de s'abstenir de transfuser, sauf lors d'épisodes de déglobulisation particulièrement marquée.

- Du point de vue étiopathogénique, on peut distinguer plusieurs catégories d'AHA, dont les problèmes transfusionnels doivent être envisagés séparément.

Dans certains cas, les globules rouges transfusés peuvent être plus ou moins rapidement lysés, comme ceux du receveur, et pour les mêmes raisons.

Dans les AHA auto-immunes, le groupage érythrocytaire peut poser des problèmes techniques. La plupart du temps, on n'a pas la possibilité de transfuser des globules rouges non porteurs d'antigènes reconnus par les auto-anticorps existants, car ceux-ci sont le plus souvent dirigés contre des antigènes dits « publics », présents dans l'immense majorité de la population. En cas d'auto-anticorps de spécificité restreinte, il est parfois possible de transfuser des globules rouges dépourvus de l'antigène reconnu. Dans tous les autres cas, la survie des globules rouges transfusés est abrégée, et la transfusion est d'effet médiocre [727], sans être vraiment dangereuse malgré la démonstration de l'incompatibilité dans les épreuves de cross-match *in vitro* du fait de la présence des auto-anticorps.

Le risque majeur est la survenue d'accidents hémolytiques transfusionnels très graves du fait de l'absence de détection d'allo-anticorps acquis masqués par les auto-anticorps. La recherche des allo-anticorps acquis nécessite des techniques sérologiques rigoureuses.

Le risque de la non détection d'allo-anticorps acquis et la faible efficacité transfusionnelle ont conduit certains auteurs à prohiber toute transfusion de globules rouges au cours des AHA auto-immunes, sauf menace vitale immédiate.

Au cours de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, les globules rouges propres du malade peuvent être lysés si du complément, surtout activé, est apporté, ce qui requiert des précautions particulières.

En conclusion, dans les AHA, comme dans toutes les anémies, la thérapeutique transfusionnelle doit être basée sur de multiples éléments cliniques et biologiques. A côté de l'[Hb] (ou de l'Ht), la rapidité d'installation de l'anémie, l'âge du

patient, les pathologies associées, une éventuelle étiologie médicamenteuse, les maladies sous-jacentes éventuellement responsables de l'hémolyse et dont le traitement peut influencer cette dernière, les facteurs pouvant permettre de prévoir son évolution (dans les formes aiguës, il faut savoir procéder à des dosages d'Hb répétés toutes les 2 à 4 heures), l'appréciation des chances d'efficacité et des dangers de l'apport de globules rouges doivent être pris en compte dans la décision de recourir à la transfusion. De même dans le choix de ses modalités (type de produit, quantité, température des produits à administrer).

Ce qui prime finalement, c'est la façon dont l'anémie est supportée et c'est ainsi qu'on peut être amené à transfuser au-dessus de la concentration de 8 g.dL⁻¹ d'Hb, devenu le seuil sur lequel on s'accorde généralement en cas d'anémies médicales chroniques [616]. Inversement, on peut parfois ne pas transfuser à des [Hb] nettement inférieures, notamment dans les cas où on peut espérer une amélioration à court terme, spontanément ou grâce à l'efficacité rapide du traitement de la cause.

Si l'on est conduit à transfuser dans le cadre des AHA, on doit surveiller l'apparition d'éventuels anticorps anti-leucoplaquettaires, anti-HLA notamment, qui pourraient poser des problèmes ultérieurs. Les produits administrés doivent être aussi compatibles que possible avec le phénotype érythrocytaire du receveur dans les systèmes RH et KELL, pour éviter une allo-immunisation qui pourrait obérer l'avenir transfusionnel.

4.5.1. Anémies hémolytiques acquises auto-immunes

Elles sont dues par définition à la destruction *in vivo* des globules rouges par des auto-anticorps qui réagissent avec les antigènes portés par les globules rouges de l'individu lui-même. En cas de transfusion, les globules rouges transfusés peuvent être détruits s'ils portent les antigènes reconnus par les auto-anticorps en cause.

La classification habituelle des AHA auto-immunes repose sur trois bases :

- du point de vue évolutif, on oppose schématiquement les formes aiguës, souvent transitoires, et les formes chroniques, qui peuvent être de très longue durée ;
- la température d'activité des auto-anticorps *in vitro* ;
- le caractère soit apparemment primitif, soit secondaire de l'AHA.

A chaque catégorie correspondent des caractéristiques propres, immunologiques, cliniques, évolutives, et des problèmes thérapeutiques et transfusionnels particuliers.

- *Examens immuno-hématologiques à pratiquer avant la transfusion de globules rouges*

- Le groupage érythrocytaire initial du malade

Il doit inclure un phénotype comprenant au moins les 5 antigènes RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c) et RH5 (e) du système RH et l'antigène K1 (K) du système KELL. Une attention particulière doit être donnée aux témoins négatifs des réactions de groupage, dont la positivité est fréquente en cas d'AHA auto-immune, et nécessite l'utilisation de techniques et de réactifs adaptés. La détermination des antigènes FY1 (Fya), JK1 (Jka), MNS3 (S) et MNS4 (s) peut être utile, notamment pour orienter la recherche d'allo-anticorps.

Certaines difficultés peuvent exister du fait du recouvrement des globules rouges par les auto-anticorps, responsables de leur auto-agglutination. En cas de transfusion récente, les difficultés sont accrues du fait de la double population de globules rouges. Etant donné les problèmes qui risquent de se poser ultérieurement, il est utile de conserver congelé un échantillon de globules rouges prélevé avant toute transfusion [616].

- La mise en évidence et la caractérisation de l'auto-anticorps

Elles reposent sur trois examens réalisés de façon conjointe :

- l'examen de base pour le diagnostic d'AHA auto-immune est le test de Coombs direct ou test direct à l'antiglobuline (TDA) ;
- l'éluion directe des auto-anticorps fixés est à réaliser en cas de test de Coombs direct de type IgG ou très rarement IgA ;

- l'étude systématique du sérum est basée sur les techniques classiques de recherche d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires : test de Coombs indirect (test indirect à l'antiglobuline ou TIA), globules rouges traités par enzymes, avec quelques caractéristiques techniques particulières.

- La recherche d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires.

- *Risques liés à la transfusion de globules rouges*

La décision de recourir à la transfusion revient finalement aux cliniciens, après consultation des spécialistes de médecine transfusionnelle. Le jugement doit être fondé sur une évaluation comparative du bénéfice espéré et des risques encourus.

La transfusion ne peut représenter au mieux qu'un apport substitutif temporaire mais elle peut être le seul moyen de corriger un péril anoxique menaçant. Toutefois, cet effet peut être nul ou quasi nul, car on est presque toujours en situation d'incompatibilité transfusionnelles du fait de la présence des auto-anticorps : les globules rouges transfusés sont le plus souvent détruits par les auto-anticorps à la même vitesse, et même parfois plus vite, que ceux du patient, sans, cependant, que cette situation fasse courir un danger important au patient.

En dehors d'une faible efficacité et d'une grande brièveté de ses effets, la transfusion peut être dangereuse, car responsable :

- d'accidents graves d'hémolyse immédiate dus à la présence d'allo-anticorps immuns méconnus ou d'hémolyse retardée dus à la réactivation de la synthèse d'allo-anticorps non détectables ;
- d'une allo-immunisation grevant l'avenir.

Loin de représenter un traitement de l'AHA sous-jacente, la transfusion a même été accusée de pouvoir aggraver la situation : stimulation de la synthèse d'auto-anticorps [728], modifications du type des auto-anticorps, dont la spécificité pourrait devenir moins restreinte (mais l'inverse se produit aussi), passage d'un test de Coombs direct Ig à Ig + Complément. En fait, des bases scientifiques rigoureuses manquent pour étayer ces assertions.

- *Modalités de la transfusion de globules rouges*

- Nature des produits à transfuser

Le sang total n'est pas indiqué, l'AHA ne s'accompagnant d'aucune diminution du volume sanguin. On recourt à des CGR.

Ce n'est que tout à fait exceptionnellement qu'on recourrait à des globules rouges autologues congelés : ceci ne peut se faire qu'en cas d'AHA auto-immune caractérisée par des épisodes d'hémolyse à répétition, séparés par des périodes de disparition des auto-anticorps pendant lesquelles les globules rouges du malade pourraient être prélevés en vue de leur conservation.

- Caractéristiques immuno-hématologiques des CGR transfusés

Quand l'auto-anticorps est strictement spécifique d'un antigène bien déterminé et qu'il est possible de disposer de CGR ne possédant pas cet antigène, il est possible d'y recourir, à condition que ces CGR :

- ne soient pas porteurs d'antigènes contre lesquels le malade possède déjà des allo-anticorps pouvant entraîner une hémolyse allo-immune ;
- ne soient pas susceptibles de provoquer une allo-immunisation pouvant être ultérieurement dangereuse et compromettre l'avenir transfusionnel et obstétrical.

Le plus souvent donc, on a recourt à des globules rouges compatibles dans les systèmes RH et KELL avec le malade. L'épreuve de compatibilité entre ces globules rouges et le sérum du receveur est presque toujours positive. Elle doit être faite à la température ou aux températures de fixation et d'activité des auto-anticorps détectés.

- Température des CGR transfusés et de la pièce où se font les transfusions

Un certain nombre d'auteurs recommandent qu'en présence d'agglutinines froides ou d'anticorps biphasiques on transfuse des globules rouges portés à 37°C grâce à un dispositif de réchauffement de la tubulure au lit du malade [729]. Même s'il n'existe pas de preuve scientifique à l'utilité de cette mesure, elle a pu paraître bénéfique. De même, la température de la pièce doit être éventuellement élevée au-dessus de celle où les auto-anticorps peuvent être nocifs.

- Surveillance de la transfusion

Elle doit être bien entendue médicale et extrêmement étroite. Il est prudent de surveiller particulièrement les dix premières minutes de la transfusion, et, si l'état du patient le permet, de respecter à cette phase un débit de perfusion lent, de l'ordre de 2 mL.min⁻¹. La surveillance biologique permet de s'assurer de l'efficacité de la transfusion par le dosage de l'Hb dans l'heure qui suit la fin de la transfusion.

La surveillance biologique ultérieure comporte en particulier la recherche minutieuse et répétée de l'apparition d'allo-anticorps, et de la non modification de la spécificité des auto-anticorps.

- Situations d'extrême urgence

Il faut alors savoir prescrire et procéder à l'administration des CGR nécessaires sans avoir la totalité des résultats des examens. Il est toutefois recommandé, et cela est pratiquement toujours possible, de réaliser les deux prélèvements nécessaires à la détermination des groupes sanguins ABO et RH1 (Rh D) et de réaliser les tests correspondants. De la même façon, il est indispensable d'effectuer avant la pose de la transfusion tous les prélèvements (avec et sans anticoagulant) nécessaires à l'analyse des auto-anticorps. Un danger vital immédiat autorise la transfusion de CGR avant les résultats de la recherche d'allo-anticorps, qui nécessitent l'adsorption des auto-anticorps circulants.

4.5.2. Anémies hémolytiques acquises immuno-allergiques médicamenteuses

Certains médicaments (tel l'alpha-méthyl-dopa) sont capables d'induire la formation d'auto-anticorps, mais sont rarement responsables d'hémolyse pouvant justifier une indication de transfusion de globules rouges.

D'autres médicaments peuvent être responsables d'accidents hémolytiques par des mécanismes immuno-allergiques. Dans ce cas, c'est souvent lors de la reprise du traitement (ou parfois lors de la prise d'un produit proche), qu'apparaît une hémolyse aiguë ou subaiguë, à prédominance intravasculaire. Les médicaments en cause sont nombreux [727, 730-734].

Le traitement médicamenteux doit être arrêté (ce qui peut être difficile chez certains patients). Du point de vue transfusionnel, les mêmes problèmes se posent que dans les AHA auto-immunes : difficulté possible de groupage et de recherche des allo-anticorps.

4.5.3. Anémies hémolytiques acquises par agents chimiques, venins et agents physiques

Des agents divers [735, 736] peuvent causer des anémies aiguës parfois très sévères nécessitant des transfusions d'urgence, voire la réalisation d'exsanguino-transfusions. A nouveau, les problèmes, si l'indication transfusionnelle est retenue, sont la difficulté possible du groupage et la nécessité de rechercher des allo-anticorps.

4.5.4. Anémies hémolytiques résultant de l'effet direct de micro-organismes [736, 737]

- *Protozoaires*

Au cours du paludisme, en cas d'anémies profondes mal tolérées, des transfusions de globules rouges peuvent être nécessaires associées au traitement étiologique. Au cours de la babésiose, l'exsanguino-transfusion a pu être proposée très exceptionnellement, plus à titre de thérapeutique générale que contre les conséquences de l'hémolyse, qui reste le plus souvent modérée. Au cours des manifestations initiales de la bartonellose, une hémolyse aiguë nécessitant des transfusions de globules rouges est parfois observée.

- *Bactéries*

L'infection à *Clostridium welchii* cause des anémies aiguës, pouvant nécessiter des transfusions de globules rouges.

4.5.5. Syndromes de fragmentation érythrocytaire

- *Anémies micro-angiopathiques*

Dans ce contexte, dont les causes sont diverses, l'anémie est plus ou moins profonde, et souvent associée à un tableau de CIVD. Des transfusions de globules rouges peuvent être nécessaires en cas d'anémie profonde et mal tolérée, associées aux autres traitements.

- Des obstacles circulatoires (prothèses valvulaires, etc.) peuvent entraîner des anémies par fragmentation érythrocytaire. Elles nécessitent rarement des transfusions de globules rouges.

4.5.6. Anémies hémolytiques acquises de cause globulaire : l'hémoglobinurie paroxystique nocturne

L'hémolyse, manifestation caractéristique majeure de la maladie, est essentiellement intravasculaire. Elle est due à une sensibilité anormale des globules rouges à l'action du complément activé.

En cas de transfusions de globules rouges, des accidents hémolytiques graves affectant les globules rouges du malade lui-même ont été rapportés. On en a rendu responsable le complément introduit par le plasma transfusé en même temps que les globules rouges. C'est pourquoi il a été proposé par Dacie [738] de toujours procéder à des transfusions de CGR déplasmatisés. Ultérieurement, des transfusions de CGR décongelés déglycérolisés ont été proposées. Les observations sur lesquelles ces principes ont été fondés sont anciennes et paraissent répondre le plus souvent à des pratiques transfusionnelles qui n'ont plus cours aujourd'hui.

En pratique, il paraît raisonnable de recommander l'attitude suivante en cas de transfusion au cours de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne [739-742] :

- recourir le moins possible à la transfusion de globules rouges ;
- utiliser des CGR phénotypés ;
- ce n'est que dans les cas où l'on aurait des raisons de craindre la survenue d'une réaction d'activation du complément, qu'il faudrait transfuser des CGR déplasmatisés ou décongelés déglycérolisés [743].

BIBLIOGRAPHIE

- 93- Bowden Ra, Slichter Sj, Sayers MH, Mori M, Cays MJ, Meyers JD. Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. *Blood* 1991 ; 78 : 246-50.
- 95- Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, Weisdorf D, Cays MJ, Schoch G, Banaji M, Haake R, Welk K, Fischer L, McCullough J, Miller W. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995 ; 86 : 3598-603.
- 103- De Graan-Hentzen YCE, Gratama JW, Mudde GC, Verdonck LF, Houbiers JGA, Brand A *et al.* Prevention of primary infection in patients with hematologic malignancies by intensive white cell depletion of blood products. *Transfusion* 1989 ; 29 : 757-60.
- 230- Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 315-21.
- 232- Greenbaum BH. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Historical perspectives, incidence, and current use of irradiated blood products. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1889-902.
- 244- Shivdasani RA, Haluska FG, Dock NL, Dover JS, Kineke EJ, Anderson KC. Brief report: graft-versus-host disease associated with transfusion of blood from unrelated HLA-homozygous donors. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 766-70.
- 246- Thaler M, Shamiss A, Orgad S, Huszar M, Nussinovitch N, Meisel S, Gazit E, Lavee J, Smolinsky A. The role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery (comment in *N Engl J Med* 1990; 322: 1004-7). *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 25-8.
- 261- Anderson KC, Goodnough LT, Sayers M, Pisciotto PT, Kurtz SR, Lane TA, Anderson CS, Silberstein LE. Variation in blood component irradiation practice: implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 1991 ; 77 : 2096-102.
- 288- Fluit CRMG, Kunst VAJM, Drenthe-Schonk AM. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. *Transfusion* 1990 ; 30 : 532-5.
- 289- Andreu G, Benbunan M, Boasson M, Bussel A, Cordonnier C, Dosquet P, Marie JP, Miclea JM, Monconduit M, Norol F *et al.* Pratiques transfusionnelles en hématologie clinique. Recommandations de la Commission d'Evaluation du Collège Français des Hématologistes pour le support transfusionnel dans le traitement des leucémies aiguës en aplasie thérapeutique. *Nouv Rev Fr Hematol* 1993 ; 35 : 517-22.
- 361- Welch GH, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 393-402.
- 615- Jain R. Use of blood transfusion in management of anemia. *Med Clin North Am* 1992 ; 76 : 727-44.
- 616- Swisher SN, Petz LD. Transfusion therapy for chronic anemic states. Dans : Petz LD, Swisher SN, Kleimann S, Spence RH, Strauss RG. *Clinical practice of transfusion medicine*. 3rd ed. New York : Churchill Livingstone ; 1996. p. 449-67.
- 619- Rossi EC. Red cell transfusion therapy in chronic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994 ; 8 : 1045-253.
- 621- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Hocker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1693-9.
- 637- Zucker S. Anemia in cancer. *Cancer Investig* 1985 ; 3 : 249-60.
- 638- Duke WW. The relation of blood platelets to hemorrhagic disease.

JAMA 1910 ; 55 : 1185-92.

639- Livio M, Marchesi D, Remuzzi G, Gotti E, Mecca G, De Gaetano G. Uraemic bleeding : role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusions.

Lancet 1982 ; 2 : 1013-5.

640- Fernandez F, Goudable C, Sie P, Ton-That H, Durand D, Suc JM, Boneu B. Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients. Effect of red cell transfusions.

Br J Haematol 1985 ; 59 : 139-48.

641- Small M, Lowe GDO, Cameron E, Forbes CD. Contribution of the haematocrit to the bleeding time.

Haemostasis 1983 ; 13 : 379-84.

642- Soltani G, Fernandez F, Pris J, Boneu B. Allongement du temps de saignement au cours des anémies sévères.

Presse Méd 1986 ; 15 : 745-7.

643- Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, Portelance L, Crook J, Jones KD. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix.

Cancer 1999 ; 86 : 1528-36.

644- Glaser CM, Millesi W, Kornek GV, Lang S, Schull B, Watzinger F, Selzer E, Lavey RS. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 50 : 705-15.

645- Lee WR, Berkey B, Marcial V, Fu KK, Cooper JS, Vikram B, Coia LR, Rotman M, Ortiz H. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 ; 42 : 1069-75.

646- Fein DA, Lee WR, Hanlon AL, Ridge JA, Langer CJ, Curran WJ Jr, Coia LR. Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx.

J Clin Oncol 1995 ; 13 : 2077-83.

647- Dubray B, Mosseri V, Brunin F, Jaulerry C, Poncet P, Rodriguez J, Brugere J, Point D, Giraud P, Cosset JM. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study.

Radiology 1996 ; 201 : 553-8.

648- Tarnawski R, Skladowski K, Maciejewski B. Prognostic value of hemoglobin concentration in radiotherapy for cancer of supraglottic larynx.

Int J Radiation Oncology Biol Phys 1997 ; 38 : 1007-11.

649- Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986 ; 12 : 2047-50.

650- Antonadou D, Cardamakis E, Sarris G, Tzigounis V, Throuvalas M. Effect of the administration of recombinant human erythropoietin in patients with pelvic malignancies during radiotherapy.

Radiother Oncol 1998 ; S122.

651- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, Vercaemmen E, Rapoport B ; Epoetin Alfa Study Group. Effects of Epoetin Alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

J Clin Oncol 2001 ; 19 : 2865-74.

652- Lassaunière JM, Hunault M. Support transfusionnel et hémopathies malignes à un stade avancé.

Gaz Transf 1995 ; 114 : 53-5.

653- Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia a fatigue.

Semin Hematol 1997 ; 34 Suppl 2 : 13-9.

654- Spitzer TR, Cahill R, Cottler-Fox M, Treat J, Sacher R, Deeg HJ. Transfusion-induced graft-versus-host disease in patients with malignant lymphoma. A case report and review of the literature.

Cancer 1990 ; 66 : 2346-9.

- 655- Kanter MH. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Do transfusions from second-degree relatives pose a greater risk than those from first-degree relative?
Transfusion 1992 ; 32 : 323-7.
- 656- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing.
J Clin Oncol 2001 ; 19 : 2875-82.
- 657- Österborg A, Boogaerts MA, Cimino R, Essers U, Holowiecki J, Juliusson G, Jager G, Najman A, Peest D. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. A randomized multicenter study.
Blood 1996 ; 87 : 2675-82.
- 658- Dammacco F, Castoldi G, Rodger S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma.
Br J Haematol 2001 ; 13 : 172-9.
- 659- Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer.
Blood 1994 ; 84 : 1056-63.
- 660- Henry D, Abels R, Larholt K. Prediction of response to recombinant erythropoietin (r-HuEPO/Epoetin-alpha) therapy in cancer patients.
Blood 1995 ; 85 : 1676-8.
- 661- Isnard F, Najman A, Jaar B, Fenaux P, Baillou C, Khoury E, Labopin M, Laporte JP, Woler M, Gorin NC *et al.* Efficacy of recombinant human erythropoietin in the treatment of refractory anemias without excess of blasts in myelodysplastic syndromes.
Leuk Lymphoma 1994 ; 12 : 307-14.
- 662- Ray-Coquard I, Le Cesne A, Rubio MT, Mermet J, Maugard C, Ravaud A, Chevreau C, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Blay JY. Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimens. The Elyse 1 Study Group.
J Clin Oncol 1999 ; 17 : 2840-6.
- 663- Beguin Y. Prediction of response to optimise outcome of treatment with erythropoietin.
Sem Oncol 1998 ; 25 Suppl 7 : 27-34.
- 664- Leitgeb C, Pecherstorfer M, Fritz E, Ludwig H. Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin.
Cancer 1994 ; 73 : 2535-42.
- 665- Skillings JR, Gwadry Sridhar F, Wong C, Paddock L. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. A retrospective cohort study.
Am J Clin Oncol 1993 ; 16 : 22-5.
- 666- Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment.
J Nat Cancer Instit 1999 ; 91 : 1616-34.
- 667- Dainiak N, Kulkarni V, Howard D, Kalmanti M, Dewey MC, Hoffman R. Mechanisms of abnormal erythropoiesis in malignancy.
Cancer 1983 ; 51 : 1101-6.
- 668- Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer.
N Engl J Med 1990 ; 322 : 1689-92.
- 669- Bodensteiner DC, Doolittle GC. Adverse haematological complications of anticancer drugs. Clinical presentation, management and avoidance.
Drug Safety 1993 ; 8 : 213-24.
- 670- Wood PA, Hrushesky WJM. Cisplatin-associated anemia. An erythropoietin deficiency syndrome.
J Clin Invest 1995 ; 95 : 1650-9.
- 671- Smith DH, Guarneri CM, Whaling SM, Vokes EE. Erythropoietin response in cancer patients receiving cisplatin.
Proc AACR 1988 ; 29 : 52.

- 672- Mohandas K, Aledort L. Transfusion requirements, risks, and costs for patients with malignancy. *Transfusion* 1995 ; 35 : 427-30.
- 673- Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992 ; 79 : 1987-94.
- 674- Guigon M, Lemoine F, Najman A. Les inhibiteurs de l'hématopoïèse. *Hématologie* 1995 ; 2 : 107-13.
- 675- Mayer K. Transfusion support for leukaemia and oncology patients. *Clin Haematol* 1984 ; 13 : 93-8.
- 676- Cleeland CS, Demetri GD, Glaspy J, Cella DF, Portenoy RK, Cremieux PY, Itri LM. Identifying hemoglobin level for optimal quality of life: results of an incremental analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : 574a.
- 677- Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E, Luzi Fedeli S, Catalano G. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia. A randomized, double-blind trial with placebo. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 1058-62.
- 678- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés. Saint-Denis : Afssaps ; 2000. Disponible sur : <http://www.afssaps.sante.fr>, dans « Documentation et publications ».
- 679- Spaëth D, Marchal C, Blanc-Vincent MP. Standards, Options et Recommandations pour l'utilisation de l'érythropoïétine en cancérologie. *Bull Cancer* 1998 ; 85 : 337-46.
- 680- Spaëth D, Marchal C, Bataillard A, Blanc-Vincent MP. Eléments de la mise à jour 1999 des Standards, Options et Recommandations pour l'utilisation de l'érythropoïétine en cancérologie. *Bull Cancer* 1999 ; 86 : 631-9.
- 681- Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001 ; 84 Suppl 1 : 3-10.
- 682- Cremieux PY, Finkelstein SN, Berndt ER, Crawford J, Slavin MB. Cost-effectiveness, quality-adjusted life-years and supportive care. Recombinant human erythropoietin as a treatment of cancer-associated anemia. *Pharmacoeconomics* 1999 ; 16 : 459-72.
- 683- Bolonaki I, Stiakaki E, Lydaki E, Dimitriou H, Kambourakis A, Kalmantis T, Kalmanti M. Treatment with recombinant human erythropoietin in children with malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 1996 ; 13 : 111-21.
- 684- Csaki C, Ferencz T, Schuler D, Borsi JD. Recombinant human erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anaemia in children with malignant solid tumours. *Eur J Cancer* 1998 ; 34 : 364-7.
- 685- Leon P, Jimenez M, Barona P, Sierrasesumaga L. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in children with solid malignant tumors. *Med Pediatr Oncol* 1998 ; 30 : 110-6.
- 686- Porter JC, Leahey A, Polise K, Bunin G, Manno CS. Recombinant human erythropoietin reduces the need for erythrocyte and platelet transfusions in pediatric patients with sarcoma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1996 ; 129 : 656-60.
- 687- Webb DKH. Preventative policies in transfusion associated graft versus host disease in the treatment of cancer. *Arch Dis Child* 1994 ; 71 : 532-3.
- 688- Andreu G. Role of leukocyte depletion in the prevention of transfusion-induced cytomegalovirus infection. *Sem Hematol* 1991 ; 28 : 26-31.

- 689- Eisenfeld L, Silver H, McLaughlin J, Klevjer-Anderson P, Mayo D, Anderson J, Herson V, Krause P, Savidakis J, Lazar A *et al.* Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection in neonatal patients by the removal of white cells from blood. *Transfusion* 1992 ; 32 : 205-9.
- 690- Slichter SJ. Transfusion and bone marrow transplantation. *Transfus Med Rev* 1988 ; 2 : 1-17.
- 691- Wingard JR, Chen DY, Burns WH, Fuller DJ, Braine HG, Yeager AM, Kaiser H, Burke PJ, Graham ML, Santos GW *et al.* Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation with comparison to infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1988 ; 71 : 1432-7.
- 692- Reusser P, Fisher LD, Buckner CD, Thomas ED, Meyers JD. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation. Occurrence of cytomegalovirus disease and effect on engraftment. *Blood* 1990 ; 75 : 1888-94.
- 693- Gozlan J, Laporte JP, Lesage S, Labopin M, Najman A, Gorin NC, Petit JC. Monitoring of cytomegalovirus infection and disease in bone marrow recipients by reverse transcription-PCR and comparison with PCR and blood and urine cultures. *J Clin Microbiol* 1996 ; 34 : 2085-8.
- 694- Friedberg RC. Transfusion therapy in the patient undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994 ; 8 : 1105-16.
- 695- Chao NJ, Schriber JR, Long GD, Negrin RS, Catolico M, Brown BW, Miller LL, Blume KG. A randomized study of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus placebo and G-CSF for patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1994 ; 83 : 2823-8.
- 696- Miller CB, Mills S. Erythropoietin after bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994 ; 8 : 975-92.
- 697- Rebutta P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. *Lancet* 1991 ; 337 : 277-80.
- 698- Girot R. Les modalités de la transfusion sanguine dans la drépanocytose et dans la thalassémie. *Trans Clin Biol* 1994 ; 1 : 19-21.
- 699- Collins AF, Goncalves-Dias C, Haddad S, Talbot R, Herst R, Tyler BJ, Zuber E, Blanchette VS, Olivieri NF. Comparison of a transfusion preparation of newly formed red cells standard washed red cell transfusions in patients with homozygous beta-thalassaemia. *Transfusion* 1994 ; 34 : 517-20.
- 700- Cohen AR, Friedman DF, Larson PJ, Horiuchi K, Manno CS, Kim HC. Erythrocytapheresis to reduce iron loading in thalassaemia. *Blood* 1998 ; 32 : 532a.
- 701- Zeng YT, Huang SZ, Ren ZR, Lu ZH, Zeng FY, Schechter AN, Rodgers GP. Hydroxyurea therapy in β -thalassaemia intermedia: improvement in hematological parameters due to enhanced β -globin synthesis. *Br J Haematol* 1995 ; 90 : 557-63.
- 702- Hoppe C, Vichinsky E, Lewis B, Foote D, Styles L. Hydroxyurea and sodium phenylbutyrate therapy in thalassaemia intermedia. *Am J Hematol* 1999 ; 62 : 221-7.
- 703- Rachmilewitz EA, Aker M, Perry D, Dover G. Sustained increase in haemoglobin and RBC following long-term administration of recombinant human erythropoietin to patients with homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 1995 ; 90 : 341-5.
- 704- Collins AF, Pearson HA, Giardina P, McDonagh KT, Brusilow SW, Dover GJ. Oral sodium phenylbutyrate therapy in homozygous β -thalassaemia. *Blood* 1995 ; 85 : 43-9.
- 705- Olivieri NF, Rees DC, Ginder GD, Thein SL, Brittenham GM, Wayne JS, Weatherall DJ. Treatment of thalassaemia major with phenylbutyrate and hydroxyurea. *Lancet* 1997 ; 350 : 491-2.

- 706- Reich S, Buhner C, Henze G, Ohlendorf D, Mesche M, Sinha P, Kage A, Müller C, Vetter B, Kulozik AE. Oral isobutyramide reduces transfusion requirements in some patients with homozygous β -thalassaemia. *Blood* 2000 ; 96 : 3357-63.
- 707- Norol F, Nadjahi J, Bachir D, Desaint C, Guillou Bataille M, Beaujean F, Bierling P, Bonin P, Galacteros F, Duedari N. Transfusion et alloimmunisation chez les patients drépanocytaires. *Trans Clin Biol* 1994 ; 1 : 27-34.
- 708- Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood* 1993 ; 81 : 1109-23.
- 709- Mellouli F, Vilmer E, Brahimi L *et al.* Transfusional therapy in sickle cell disease children with severe acute chest syndromes. 24th Annual Meeting of the National Sickle Cell Disease Program. April 9-12 2000, Philadelphia, Pennsylvania.
- 710- Bachir D, Virag R, Lee K, Belloy M, De Montalembert M, Denis L, Broyart A, Girot R, Galacteros F. Prévention et traitement des troubles érectiles de la drépanocytose. *Rev Med Interne* 1997 ; 18 Suppl 1: S46-51.
- 711- Griffin TC, Buchanan GR. Elective surgery in children with sickle cell disease without preoperative blood transfusion. *J Pediatr Surg* 1993 ; 28 : 681-5.
- 712- Bachir D, Bonnet-Gajdos M, Galacteros F. La transfusion dans la drépanocytose. *Presse Méd* 1990 ; 19 : 1627-31.
- 713- Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Noonan Earles A, Black D, Koshy M, Pegelow C, Abboud M, Ohene-Frempong K, Iyer RV. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 206-13.
- 714- Pegelow CH, Adams RJ, McKie V, Abboud M, Berman B, Miller ST, Olivieri N, Vichinsky E, Wang W, Brambilla D. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 896-9.
- 715- Wang WC, Kovnar EH, Tonkin IL, Mulhern RK, Langston JW, Day SW, Schell MJ, Wilimas JA. High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease. *J Pediatr* 1991 ; 118 : 377-82.
- 716- Ware RE, Zimmerman SA, Schultz WH. Hydroxyurea as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Blood* 1999 ; 94 : 3022-6.
- 717- Nietert PJ, Abboud MR, Silverstein MD, Jacksons M. Bone marrow transplantation versus periodic prophylactic blood transfusion in sickle cell patients at high risk of ischemic stroke: a decision analysis. *Blood* 2000 ; 95 : 3057-64.
- 718- Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *New Engl J Med* 1995 ; 332 : 1317-22.
- 719- Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease: a randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 1447-52.
- 720- De Virgiliis S, Congia M, Frau F, Argioli F, Diana G, Cucca F, Varsi A, Sanna G, Podda G, Fodde M *et al.* Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassaemia major. *J Pediatr* 1988 ; 113 : 661-9.
- 721- Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, Berkovitch M, Blendis LM, Cameron RG, McClelland RA, Liu PP, Templeton DM, Koren G. Iron-chelation therapy with oral deferoxamine in patients with thalassaemia major. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 918-22.
- 722- Propper RD, Cooper B, Rufo RR, Nienhuis AW, Anderson WF, Bunn HF, Rosenthal A, Nathan DG. Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. *N Engl J Med* 1977 ; 297 : 418-23.

- 723- Hershko C, Konijn AM, Link G. Iron chelation for thalassemia.
Br J Haematol 1998 ; 101 : 399-406.
- 724- Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the iron chelator deferiprone: a multicenter study.
Br J Haematol 2000 ; 108 : 305-12.
- 725- Blanchette VS, Hume HA, Levy GJ, Luban NLC, Strauss RG. Guidelines for auditing pediatric blood transfusion practices.
Am J Dis Child 1991 ; 145 : 787-96.
- 726- Capon SM, Goldfinger D. Acute hemolytic transfusion reaction, a paradigm of the systemic inflammatory response. New insights into pathophysiology and treatment.
Transfusion 1995 ; 35 : 513-20.
- 727- Petz LD. Blood transfusion in acquired hemolytic anemias.
Dans : Petz LD, Swisher S, Kleimann S, *et al.* Clinical practice of transfusion medicine. 3rd ed.
New York : Churchill Livingstone ; 1996. p. 469-99.
- 728- Issitt PD. Autoantibodies.
Dans : Issitt PD. Applied blood group serology. 3rd ed.
Miami : Montgomery Scientific Publications ; 1985. p. 514-61.
- 729- Rosenfield RE, Jagathambal B. Transfusion therapy for autoimmune hemolytic anemia.
Semin Hematol 1976 ; 13 : 311-21.
- 730- Garratty G. Immune cytopenia associated with antibiotics.
Transf Med Rev 1993 ; 7 : 255-67.
- 731- Habibi B. Anémies hémolytiques immunologiques induites par les médicaments.
Dans : Dreyfus, Breton-Gorius, Reyes, Rochant, Ernant. Hématologie.
Paris : Flammarion ; 1992. p. 500-8.
- 732- Packman CH, Leddy JP. Drug-related immune hemolytic anemia.
Dans : Beutler E, Lichtman MA, Collen BS, Kipps TJ. Williams hematology. 5th ed.
New-York : McGraw-Hill ; 1995. p. 691-7.
- 733- Petz LD. Drug-induced autoimmune hemolytic anemia.
Transf Med Rev 1993 ; 7 : 242-54.
- 734- Schwartz RS, Berkman EM, Silberstein LE. The autoimmune hemolytic anemias.
Dans : Hoffman R, Benz E, Shattil SJ *et al.*, editors. Hematology -Basic Principles and Practice.
New York : Churchill Livingstone ; 1991. p. 422-41.
- 735- Beutler E. Hemolytic anemia due to chemical and physical agents.
Dans : Beutler E, Lichtman MA, Collen BS, Kipps TJ. Williams hematology. 5th ed.
New York : McGraw-Hill ; 1995. p. 670-3.
- 736- Dreyfus B, Cordonnier C, Vernant JP. Anémies hémolytiques extra-corporelles non immunologiques.
Dans : Dreyfus, Breton-Gorius, Reyes, Rochant *et al.* Hématologie.
Paris : Flammarion ; 1992. p. 509-23.
- 737- Beutler E. Hemolytic anemia due to infections with microorganisms.
Dans : Beutler E, Lichtman MA, Collen BS, Kipps TJ. Williams hematology. 5th ed.
New York : McGraw-Hill ; 1995. p. 674-6.
- 738- Dacie JV. Transfusion of saline-washed red cells in nocturnal haemoglobinuria (Marchiafava-Micheli disease).
Clin Science 1983 ; 7 : 65-75.
- 739- Brecher ME, Taswell HF. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited.
Transfusion 1989 ; 29 : 681-5.
- 740- Sirchia G, Zanella A. Transfusion of PNH patients.
Transfusion 1990 ; 30 : 479.

741- Clark DA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Dans : Rossi EC, Simon TL, Moss G. Principles of transfusion medicine.

Baltimore : Williams & Wilkins ; 1996. p. 121-6.

742- Fitzgerald JM, McCann SR, Lawlor E. Transfusion in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. A change of policy.

Transf Med 1994 ; 4 : 245.

743- Rosse WF. Transfusion in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. To wash or not to wash?

Transfusion 1989 ; 29 : 663-4.