

Transfusion

Mariane de Montalembert

Service de pédiatrie générale,
hôpital Necker Enfants Malades,
149 rue de Sèvres, 75015 Paris
<mariane.demontal@nck.ap-hop-paris.fr>

Transfusion sanguine et hémoglobinopathies

La transfusion reste un élément clé de la prise en charge des patients atteints d'hémoglobinopathies. La disponibilité et la qualité des apports transfusionnels ont un rôle pronostique considérable. Des apports transfusionnels de 150-200 mL/kg/an permettent de maintenir en permanence au-dessus de 9-10 g/dL le taux d'hémoglobine des patients atteints d'un syndrome thalassémique majeur, seuil en règle générale nécessaire pour leur assurer une croissance et une activité normales. Les besoins transfusionnels sont beaucoup plus variables chez les patients atteints de syndrome thalassémique intermédiaire. Chez les patients drépanocytaires, la transfusion érythrocytaire a deux objectifs, corriger l'anémie et diminuer le taux d'hémoglobine S (HbS) en dessous d'un seuil donné. Les indications des transfusions chroniques se sont sensiblement modifiées ces dernières années, notamment après la mise en évidence qu'un programme transfusionnel régulier normalisait les vitesses de perfusion des artères cérébrales étudiées par doppler transcrânien chez l'enfant drépanocytaire, et permettait de prévenir la survenue d'accidents vasculaires cérébraux. Les indications de l'hydroxyurée et de la greffe de moelle dans le traitement des formes sévères de drépanocytose sont aussi en cours d'étude. La principale complication de la transfusion chronique est la surcharge en fer, qui est aujourd'hui le principal facteur pronostique chez les patients atteints de syndromes thalassémiques majeurs. Le Desféral[®], qui est le plus souvent injecté par voie sous-cutanée, reste le chélateur le mieux connu, mais des chélateurs oraux sont maintenant discutés. Les infections virales post-transfusionnelles ne représentent maintenant qu'un risque infime dans les pays développés. L'allo-immunisation antiérythrocytaire a une fréquence accrue chez les patients drépanocytaires, du fait de la disparité de répartition des antigènes de groupe sanguin à la surface des hématies des donneurs de sang, majoritairement caucasiens, et des receveurs, majoritairement Afro-antillais. Enfin, certains patients ont un capital veineux si pauvre qu'ils nécessitent la pose de dispositifs d'accès veineux permanents, alors qu'on rapporte une fréquence accrue d'accidents infectieux et/ou thrombotiques liés à la présence d'un Port-à-Cath chez les patients drépanocytaires.

Mots clés : transfusion, hémoglobinopathie, thalassémie, drépanocytose

Correspondance et tirés à part :
M. de Montalembert

Les hémoglobinopathies nécessitant les apports transfusionnels les plus élevés sont les syndromes thalassémiques et drépanocytaires majeurs. Dans ces pathologies caractérisées par un défaut de production de l'hémoglobine et responsables d'une anémie hémolytique chronique, la disponibilité et la qualité des apports transfusionnels jouent un rôle pronostique considérable. Des apports transfusionnels insuffisants, la transmission d'infections virales, la surcharge en fer sont en grande partie responsables de la morbidité et de la mortalité de ces affections. La stratégie transfusionnelle chez les patients thalassémiques s'est peu modifiée ces dernières années, alors que les indications transfusionnelles chez les patients drépanocytaires ont très substantiellement changé. Les complications des transfusions répétées ont aussi évolué, avec notamment dans les pays développés une diminution considérable du risque de contamination virale. Les risques résiduels justifient toutefois la recherche active d'alternatives, tant aux transfusions ponctuelles qu'aux programmes de transfusions mensuelles.

Thalassémies

Physiopathologie

Les syndromes thalassémiques regroupent des anomalies quantitatives plus ou moins sévères de la synthèse des chaînes de globine. Ils prédominent dans le Bassin méditerranéen et en Asie, où leur fréquence les met au premier rang mondial des maladies monogéniques [1]. Leur transmission est le plus souvent de type autosomique récessif. Selon la chaîne de globine insuffisamment synthétisée, on distingue les α - et β -thalassémies. Les syndromes thalassémiques sont la conséquence du déséquilibre de synthèse entre les chaînes α et non α : une α -thalassémie est caractérisée par un rapport α /non α inférieur à 1, une β -thalassémie par un rapport α /non α supérieur à 1. Dans les formes symptomatiques de thalassémie, l'excès relatif de chaînes « célibataires » forme des polymères peu solubles dans l'érythroblaste, responsables d'une érythropoïèse inefficace. Il en résulte une hypersécrétion d'érythropoïétine qui stimule l'érythropoïèse et suscite une hyperplasie avec expansion érythroblastique caractéristique des thalassémies. L'anémie est la résultante de deux mécanismes : une dysérythropoïèse et une hyperhémolyse. L'importance de ces manifestations est très variable suivant les patients, conséquence tant de l'anémie chronique (pâleur, asthénie) que de l'hyperplasie érythroïde compensatrice (hépatosplénomégalie, déformations osseuses...). Les transfusions peuvent donc avoir deux objectifs, corriger l'anémie et réduire l'érythropoïèse inefficace.

Sur le plan clinique, on distingue les patients thalassémiques atteints :

– d'une forme majeure de la maladie (certaines thalassémies β homozygotes et hétérozygotes composites) : leur production spontanée d'hémoglobine (Hb) est très faible. L'espé-

rance de vie des malades thalassémiques majeurs non ou insuffisamment transfusés n'excède pas une ou deux décennies,

– d'une forme intermédiaire (certaines thalassémies β homozygotes et hétérozygotes composites, les thalassémies α avec déficience de 3 gènes ou hémoglobinoses H, les hétérozygotes composites E- β thalassémiques) ; les formes intermédiaires conservent une petite production d'Hb et les indications transfusionnelles sont plus nuancées. On en rapproche aussi les β -thalassémies intermédiaires de transmission dominante, dues à des mutations de type hyperinstable, qui ont le plus souvent un tableau clinique de thalassémie intermédiaire.

La France a été le siège d'une émigration assez importante de personnes originaires de pays à forte prévalence du trait thalassémique. Une analyse récente [2] recensait 362 patients β -thalassémiques, 249 porteurs d'une forme majeure, 81 d'une forme intermédiaire, 32 E- β -thalassémiques. Parmi les 249 patients atteints d'une forme majeure, 42 avaient bénéficié d'une greffe de moelle, et 207 étaient transfusés régulièrement. L'allongement de l'âge moyen des malades thalassémiques majeurs, 20 ans dans cette étude française, est expliqué par l'amélioration des thérapeutiques, la diminution des flux migratoires, et aussi l'existence d'un diagnostic prénatal proposé aux couples identifiés « à risque ».

Traitement transfusionnel

La caractérisation du défaut moléculaire au niveau du génome β -globine ne permet pas, en règle générale, de prédire la sévérité clinique, qui dépend de nombreux autres facteurs tels que le nombre de gènes α et le niveau de synthèse des gènes γ . De ce fait, la classification repose avant tout sur les besoins transfusionnels. Les hémogrammes sont surveillés régulièrement dans les premières semaines qui suivent le diagnostic de thalassémie, et la décision de transfuser un patient régulièrement est prise quand le taux d'Hb descend en dessous de valeurs compatibles avec une activité normale. On a proposé que le critère de β -thalassémie majeure soit la nécessité de 8 transfusions ou plus par an [3].

Syndromes thalassémiques majeurs

La majorité des patients thalassémiques majeurs sont transfusés régulièrement dès leur première année de vie. L'observation de la réponse clinique et hématologique aux premières transfusions permet de déterminer l'importance et la fréquence des apports transfusionnels. On sait qu'en règle générale le maintien en permanence d'un taux d'Hb au-dessus de 10 g/dL permet des activités scolaires, ludiques ou professionnelles normales, et empêche l'apparition de l'hyperplasie érythroïde responsable des déformations morphologiques. Ce seuil est respecté en général grâce à l'apport de 15 mL/kg de concentrés érythrocytaires toutes les 3 semaines ou de 20 mL/kg toutes les 4 semaines. Les risques immunologiques, infectieux et de surcharge en fer liés à la transfusion ont conduit à ne pas choisir de valeur plus élevée pour le taux d'Hb, alors que cela avait été proposé par les partisans de stratégies « supertransfusionnelles ». À l'in-

verse, chez l'adulte, le seuil transfusionnel peut être un peu moins haut (8 à 9 g/dL). L'évolution des taux d'Hb pré- et post-transfusionnelles doit être analysée par rapport aux quantités sanguines transfusées. Une consommation de l'ordre de 150-200 mL/kg/an de concentrés érythrocytaires maintient normalement le taux d'Hb moyen proche de 12 g/dL. Une consommation supérieure à 200 mL/kg/an doit faire rechercher la cause de l'inefficacité transfusionnelle, souvent due à un hypersplénisme, qui conduit habituellement à pratiquer une splénectomie. La consommation en concentrés érythrocytaires peut être diminuée de 30 % par une splénectomie motivée par un hypersplénisme [4]. L'apparition d'un auto-anticorps est possible et peut aussi se traduire par une majoration des besoins transfusionnels.

La sélection de globules rouges jeunes (néocytes), envisagée pour espacer l'intervalle entre les transfusions, a été abandonnée car elle multipliait le nombre de donneurs de sang, et donc le risque infectieux. Le même problème complique l'utilisation de l'érythrophérèse chez les patients thalassémiques majeurs, alors que cette technique limite l'accumulation du fer [5].

Syndromes thalassémiques intermédiaires

Les patients atteints de thalassémie intermédiaire ont une production résiduelle d'hémoglobine de l'ordre de 6-11 g/L ne requérant pas de transfusions mensuelles. Une infection, une érythroblastopénie, une carence en folates peuvent nécessiter une transfusion ponctuelle. On peut proposer des transfusions régulières, souvent trimestrielles, si l'anémie chronique retentit sur le niveau d'activité, la scolarité, le développement staturo-pondéral, le modelage osseux. Des transfusions sont parfois nécessaires pendant la grossesse. L'apparition de besoins transfusionnels peut aussi traduire un hypersplénisme qui sera traité par splénectomie.

Alternatives à la transfusion sanguine

Quelques observations, incluant en règle générale peu de malades, ont rapporté la possibilité de sevrage transfusionnel chez des patients thalassémiques intermédiaires, voire majeurs, sous agents réactivant la synthèse d'hémoglobine fœtale (l'hydroxyurée principalement) [6, 7]. L'étude des déterminants de la réponse à ce type de thérapeutique est en cours.

Drépanocytose

La transfusion sanguine est un traitement essentiel de la drépanocytose, tant par la correction d'une éventuelle aggravation de l'anémie chronique que par la possibilité de remplacer des hématies falciformes circulant mal par des hématies déformables circulantes.

Plus de 60 % des patients homozygotes SS ont été transfusés au moins une fois avant l'âge de 18 ans, et respectivement 17 % et 45 % de ceux SC et S/ β -thalassémiques [8]. Les indications transfusionnelles ont été largement modifiées ces dernières années, mais tout patient drépanocytaire peut

nécessiter un jour une transfusion et doit avoir des documents immunohématologiques appropriés et mis à jour.

La transfusion a trois modes d'application : la transfusion sanguine simple, l'échange transfusionnel ponctuel, l'échange transfusionnel chronique.

Transfusion sanguine simple

Le taux moyen d'hémoglobine des patients drépanocytaires homozygotes est de 8 ± 1 g/dL. Les réticulocytes sont supérieurs à 200 000/mm³. Cette valeur permet une croissance et une activité normales. À l'état basal, les variations individuelles du taux d'Hb sont assez faibles, et chaque patient est caractérisé par une certaine valeur de son Hb. On a montré que les personnes ayant les taux les plus hauts d'Hb ont plus de crises douloureuses, alors qu'en revanche, le risque d'accident vasculaire cérébral et la mortalité sont plus élevés chez celles ayant à l'état basal pendant la deuxième année de vie une Hb inférieure à 7 g/dL [9]. En conséquence, on a proposé de diminuer le taux d'Hb par des saignées chez les patients souffrant de fréquentes crises douloureuses ayant plus de 12 g/dL, essentiellement des patients SC. On discute l'utilisation de l'hydroxyurée, qui majore en moyenne d'1 g/dL le taux d'Hb, chez les patients souffrant d'une anémie profonde.

Une diminution du taux d'Hb par rapport à l'état basal peut relever de plusieurs mécanismes : une carence en fer ou en folates, une accentuation de l'hémolyse, une infection à parvovirus B19, une séquestration splénique. Ces trois dernières causes sont abordées plus en détails ci-dessous.

Accentuation de l'hémolyse

Elle survient lors d'un épisode infectieux ou d'une crise douloureuse par exemple. L'hyperréticulocytose est maintenue. L'indication transfusionnelle est discutée en fonction de la tolérance de l'anémie et de l'amplitude de la réponse réticulocytaire.

Infection à parvovirus B19

L'incidence des infections à parvovirus B19 en pédiatrie est de 11,3/100 patients-années. La contagiosité intrafamiliale est importante. Cinquante-neuf pour cent des patients âgés de plus de 15 ans ont une sérologie positive pour ce virus. Soixante-sept pour cent des infections à parvovirus B19 induisent une érythroblastopénie, les modifications hématologiques étant mineures dans les autres cas. En cas d'érythroblastopénie, la réticulocytopenie conduit au diagnostic et la transfusion est indispensable, car il n'y a pas de correction spontanée rapide de l'anémie. L'association à l'érythroblastopénie d'une séquestration splénique aiguë ou d'un syndrome thoracique aigu n'est pas rare (respectivement 19 % et 12 % des cas). Beaucoup d'équipes préconisent une surveillance annuelle de la sérologie du parvovirus B19 [10, 11].

Séquestration splénique

Elle survient exclusivement chez l'enfant dans la forme SS, parfois plus tard dans la forme SC. Elle peut être aiguë : le

diagnostic repose sur l'association d'une augmentation franche du volume de la rate (par définition de plus de 2 cm) et d'une diminution d'au moins 2 g/dL du taux d'Hb. Une séquestration splénique aiguë est une urgence où la rapidité de la mise en place de la transfusion conditionne le pronostic vital. Près de 10 % des épisodes ont un pronostic fatal. Le taux d'Hb post-transfusionnel peut être plus élevé que les apports sanguins ne le faisaient prévoir, car la transfusion peut s'accompagner d'un relargage brutal des hématies séquestrées par la rate.

La séquestration peut se faire aussi sur un mode chronique. La splénomégalie s'accompagne d'une diminution du taux d'Hb par rapport à sa valeur basale, et souvent d'une thrombopénie. L'anémie chronique sévère est souvent bien tolérée, mais il existe un risque d'aggravation aiguë. De plus, une séquestration aiguë a tendance à récidiver, parfois sur un fond de séquestration chronique. Il n'existe aucune étude contrôlée sur la prévention des récurrences, si bien que les attitudes se fondent sur des expériences plus ou moins consensuelles. Il est de règle, après un premier épisode de séquestration aiguë, de se limiter à une éducation répétée des parents, leur enjoignant de se rendre en urgence à l'hôpital en cas d'accentuation de la pâleur et/ou d'augmentation du volume de la rate. Beaucoup d'équipes recommandent en cas de récurrence la mise en œuvre d'un régime de transfusions mensuelles jusqu'à ce que l'enfant atteigne un âge où la splénectomie est moins grevée de risque infectieux, 2 ans pour certains auteurs, 5 ans pour les autres. Toutefois, les transfusions mensuelles mettent incomplètement l'enfant à l'abri des récurrences de séquestration [12, 13].

L'échange 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'hématocrite. On sait, en effet, que la viscosité sanguine, déjà supérieure à la normale chez les drépanocytaires, s'élève proportionnellement à l'hématocrite. La distribution d'oxygène aux tissus diminue quand l'hématocrite dépasse 40 % [14]. On a observé en effet des accidents vaso-occlusifs, voire des accidents vasculaires cérébraux (AVC) secondaires à une augmentation post-transfusionnelle franche du taux d'Hb au-dessus de sa valeur habituelle [15].

L'échange transfusionnel est parfois prescrit en urgence, pour enrayer l'extension d'un processus occlusif, ou de façon programmée, pour préparer un patient à un acte chirurgical.

Échange transfusionnel ponctuel urgent

Son indication dans certaines complications est l'objet d'un consensus, sans toutefois que cette thérapeutique n'ait fait l'objet d'études randomisées.

Il s'agit essentiellement des accidents vasculaires cérébraux, ischémiques ou hémorragiques, et des occlusions rétiniennes. Un échange transfusionnel doit en urgence abaisser la proportion d'HbS en dessous de 30 %. Un échange doit

Tableau 1
Principales indications des échanges transfusionnels

En situation aiguë	Programmes d'échanges
Accident vasculaire cérébral (AVC)	Prévention primaire et secondaire des AVC
Syndrome thoracique aigu	Crises vaso-occlusives et/ou syndromes thoraciques aigus répétés : échec ou refus d'hydroxyurée
Thrombose de l'artère centrale de la rétine	Défaillance viscérale (rein, cœur, poumons...)
Défaillance viscérale	Programmes courts : ulcère de jambe, retard staturo-pondéral, prégreffe...
Cholestase intrahépatique	Priapisme si échec étilefrine
Crise vaso-occlusive résistant aux antalgiques usuels	Cas particulier : grossesse
Priapisme si échec étilefrine	

aussi être effectué chez un patient devant subir une artériographie cérébrale.

Une détérioration viscérale brutale implique aussi la réalisation d'un échange. Certains patients présentent un tableau de défaillance polyviscérale, où l'évolution fatale ne peut être enrayée que par un échange [16].

D'autres situations font aussi souvent discuter un échange transfusionnel [17] (tableau 1) : une cholestase hépatique aiguë, une crise douloureuse résistante aux antalgiques usuels. Un syndrome thoracique aigu est une indication transfusionnelle, mais on peut parfois se contenter d'une transfusion simple quand le taux d'Hb initial est inférieur à 7-8 g/dL. L'efficacité de l'Effortil® à réduire les priapismes aigus a limité les indications des échanges transfusionnels aux priapismes résistants au traitement par Effortil®.

Échange transfusionnel ponctuel pour préparer un patient à un acte chirurgical

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

Une controverse a été suscitée par une étude randomisée recherchant quelle était la meilleure préparation transfusionnelle à une anesthésie : transfusion simple ou échange transfusionnel ponctuel [18]. Un tirage au sort a déterminé 2 groupes : l'un a été traité par échange transfusionnel (nécessitant en moyenne 5 concentrés érythrocytaires), ses taux moyens préopératoires d'Hb et d'HbS étaient respectivement de 11 g/dL et de 31 % ; l'autre groupe a été simplement transfusé (en moyenne de 2,5 concentrés érythrocytaires), ses taux moyens préopératoires d'Hb et d'HbS étaient respectivement de 10,6 g/dL et de 59 %. Le même pourcentage de complications (environ 30 %) a été trouvé dans les 2 groupes. On pourrait en conclure qu'une transfusion simple prépare aussi bien qu'un échange transfusionnel à une anesthé-

sie. Cette étude est toutefois discutable à deux égards : le pourcentage de complications postopératoires, 30 %, est inhabituellement élevé, puisqu'il est habituellement chiffré autour de 10% [19] ; le taux d'Hb post-transfusionnel des 2 groupes est sensiblement supérieur à celui prétransfusionnel ; l'augmentation de la viscosité secondaire a peut-être masqué les bénéfices réels des préparations transfusionnelles. Il semble que cette enquête devrait être complétée par une étude incluant des patients ayant bénéficié d'un échange transfusionnel aboutissant à une diminution du taux d'HbS tout en n'augmentant pas l'hématocrite.

Échanges transfusionnels chroniques

Environ 5 à 7 % des patients drépanocytaires sont traités par des échanges transfusionnels chroniques. L'objectif est de réduire le pourcentage d'HbS en dessous d'un certain seuil, afin d'assurer une proportion suffisante d'hématies ayant une déformabilité normale, aptes à circuler dans des vaisseaux remaniés. En effet, les données s'accumulent pour montrer que la physiopathologie de la drépanocytose n'est pas restreinte à la polymérisation intra-érythrocytaire de la désoxyHbS mais associée également (cause ou conséquence ?) une atteinte vasculaire complexe [20]. Ainsi, les anomalies de l'endothélium vasculaire contribuent à l'adhésion cellulaire excessive des globules rouges et blancs drépanocytaires et au défaut de réactivité vasculaire [21]. Les examens histopathologiques montrent une hyperplasie de l'intima, des zones plus ou moins diffuses de sténose voire d'occlusion. La vasculopathie peut atteindre aussi bien les microvaisseaux que les gros troncs vasculaires, ce phénomène ayant été particulièrement bien montré au niveau du cerveau [22]. La meilleure compréhension de la physiopathologie ouvre des perspectives thérapeutiques prometteuses (telles que l'utilisation de NO ou de ses précurseurs par exemple), mais pour l'instant deux voies seulement s'offrent pour tenter de réduire les symptômes d'un patient présentant une vasculopathie : la transfusion sanguine chronique, thérapeutique palliative amenant des globules rouges normaux dans les vaisseaux pathologiques, ou l'hydroxyurée. Cette dernière jouerait sur les deux partenaires : elle améliore la déformabilité des globules rouges drépanocytaires et réduit les processus d'hyperadhésion cellulaire à l'endothélium vasculaire. Cependant, les bénéfices induits semblent insuffisants dans les situations évoluées, telles que les occlusions vasculaires cérébrales, ce qui ferait plutôt réserver l'hydroxyurée aux vasculopathies débutantes. En fait, il n'existe aucune étude randomisée comparant l'hydroxyurée à la transfusion chronique, et les indications thérapeutiques suivantes ne sont fondées que sur des consensus professionnels relatifs. Bien entendu, ces recommandations thérapeutiques ne sont qu'indicatives et sont à interpréter en fonction de l'acceptation par les patients des risques réels ou redoutés de ces deux traitements.

Les indications des échanges transfusionnels chroniques sont la prévention primaire et secondaire des accidents vasculai-

res cérébraux (AVC), les suites d'un AVC, et le cas particulier de la grossesse.

La prévention primaire et secondaire des accidents vasculaires cérébraux

La prise en charge des enfants chez lesquels un Doppler transcrânien a mis en évidence une élévation de la vitesse des flux, indicateur d'un risque plus élevé d'AVC, ne fait l'objet que d'un consensus partiel. Une étude randomisée incluant 130 enfants drépanocytaires chez lesquels les vitesses des flux des artères carotides internes ou cérébrales moyennes excédaient 200 cm/seconde a montré que les enfants bénéficiant de transfusions mensuelles avaient très significativement moins de risque de faire un AVC que le groupe contrôle non transfusé ($p < 0,001$) [23]. La mise sous échanges transfusionnels au long cours (ou la greffe de moelle si l'enfant a un donneur intrafamilial HLA-compatible) est donc assez consensuelle si l'enfant a un flux supérieur à 200 cm/seconde et une sténose avérée à l'artériographie ou à l'angio-IRM. En revanche, quand le flux vasculaire est plus modérément accéléré (entre 170 et 200 cm/seconde) et que l'imagerie ne montre pas de remaniement vasculaire sévère, il n'existe pas encore de consensus. Certains discutent aujourd'hui un traitement par hydroxyurée. Des protocoles d'étude sont en cours d'élaboration.

Après un AVC clinique

La survenue d'un AVC, voire *a minima* d'un accident ischémique transitoire, signe la sévérité de la vasculopathie cérébrale et le risque de récurrence [24]. Les régimes transfusionnels maintenant en permanence le taux d'HbS en dessous de 30 % réduisent à moins de 10 % ce risque, l'interruption des transfusions le faisant remonter à 50 % [25].

L'hydroxyurée ne paraît pas une alternative envisageable dans ces situations, puisque des accidents ont déjà été constatés chez des patients traités. Une étude a récemment tenté de traiter par hydroxyurée des enfants ayant fait un AVC chez lesquels les transfusions mensuelles étaient arrêtées. Un recul encore faible et un nombre significatif de récurrences (3 sur 16 enfants inclus) conduisent à considérer cette étude comme encore préliminaire [26]. Un AVC patent chez un enfant, qui a un risque élevé de récurrence, est avant tout une indication de greffe de moelle si l'enfant dispose d'un donneur de moelle HLA-compatible dans sa famille. Sinon, c'est une indication à un programme d'échange transfusionnel, à vie, maintenant en permanence le taux d'HbS en dessous de 30 %.

Hormis la vasculopathie cérébrale, des programmes d'échanges transfusionnels sont également proposés dans d'autres indications (*tableau 1*). Les transfusions chroniques étaient un traitement classique des patients présentant des crises douloureuses itératives et/ou des syndromes thoraciques répétés. Une étude contrôlée incluant des enfants soumis à des transfusions mensuelles indiquées pour prévenir un AVC a effectivement montré la raréfaction de la douleur et des STA [27]. Chez les patients souffrant de crises douloureuses et/ou de STA répétés, les indications des transfusions chroniques

sont maintenant limitées à la fraction de ceux ne répondant pas ou ne souhaitant pas être traités par hydroxyurée. Les phénomènes douloureux s'estompent en dessous de seuils d'HbS variables selon les patients, en règle générale proches de 50 %. Le seuil optimal pour prévenir les STA est généralement empiriquement fixé en dessous de 30-40 %.

Enfin, les échanges transfusionnels mensuels sont proposés lors de détériorations viscérales sévères (insuffisance respiratoire, rénale, hépatique, cardiaque). Des programmes d'échanges pendant 6 à 12 mois ont été proposés chez des adolescents ayant un retard staturo-pondéral, ou des patients souffrant d'ulcères de jambe persistant malgré les soins locaux, ou en attente de greffe d'organe. L'efficacité de cette thérapeutique dans ces différentes indications n'a pas été prouvée par des études randomisées.

Cas particulier de la femme enceinte

La grossesse est une situation à risque, tant pour le bébé que pour la mère drépanocytaire. Un consensus existe sur l'intérêt de la transfusion systématique à partir de la 22^e semaine d'aménorrhée, voire dès la fin du premier trimestre chez les patientes ayant les antécédents les plus sévères ; en revanche, la ligne de conduite est moins claire chez les patientes peu ou pas symptomatiques [28, 29].

Complications de la transfusion

Quatre types de complications sont à considérer chez les patients polytransfusés. La surcharge en fer est jusqu'à présent la conséquence la plus inéluctable. L'allo-immunisation antiérythrocytaire est particulièrement à redouter chez les patients drépanocytaires du fait de leur fréquente disparité de groupes sanguins avec les donneurs de sang. Les infections virales post-transfusionnelles ont particulièrement grevé le pronostic des malades thalassémiques, mais sont devenues exceptionnelles. Enfin, les voies d'abord peuvent être difficiles à ponctionner chez des patients très prélevés, et des dispositifs intraveineux peuvent être sources d'iatrogénie surajoutée.

La surcharge en fer

Elle conditionne aujourd'hui le pronostic des malades thalassémiques [30, 31] et ajoute sa morbidité et mortalité propres au pronostic des formes sévères de drépanocytose qui relèvent de transfusions répétées [32]. L'apport quotidien en fer est de 0,3 à 0,6 mg/kg/jour chez les patients thalassémiques majeurs qui reçoivent en moyenne une trentaine de concentrés érythrocytaires par an. La quantification de la surcharge en fer est difficile. La ferritinémie est le paramètre le plus simple, une valeur supérieure à 1000 ng/mL indiquant de commencer un traitement chélateur. Toutefois, il s'agit d'un marqueur non spécifique des variations du stock martial puisque la ferritinémie augmente en cas de cytolyse, d'inflammation et/ou d'infection, situations relativement fréquentes, surtout chez les patients drépanocytaires. La meilleure estimation des dépôts de fer est fournie par la quantification du fer intrahépatique, une quantité supérieure à 15 mg par gramme

de poids sec étant significativement associée à la survenue d'atteinte cardiaque et hépatique. La ponction biopsique hépatique reste l'examen de référence, mais n'est pas dénuée de risque. Les appréciations de la surcharge en fer par susceptibilité magnétique (SQUID ou *super conducting quantum interference device*, dont il existe très peu d'appareils de mesure dans le monde) et par résonance magnétique nucléaire sont en cours d'évaluation. La surcharge en fer est responsable d'atteintes cardiaques (qui menacent le pronostic vital), hépatiques et endocriniennes (retard de croissance, ostéoporose, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, diabète). Leur sévérité est corrélée au nombre de transfusions, à l'âge de début de la chélation, et sans doute aussi à des facteurs de variabilité génétiques. Le chélateur du fer le plus utilisé est le Desféral[®] (deferroxamine). On l'administre le plus souvent par voie sous-cutanée pendant 8-10 heures, à la dose de 40 mg/kg/jour. Le Desféral[®] peut être délivré par une seringue reliée à une pompe portable, ou par un diffuseur, ce dernier dispositif ayant un volume de perfusion plus important et permettant donc de réduire le nombre d'injections par semaine. Il faut toutefois veiller à ne pas dépasser la dose d'environ 80 mg/kg/injection, pour éviter la toxicité du produit. On surveille l'efficacité de la chélation en mesurant la ferritinémie, qui doit être maintenue entre 500 et 1000 ng/mL, et on surveille sa toxicité en contrôlant annuellement la vue et l'audition. Si le Desféral[®] a prouvé son efficacité quand il est administré régulièrement, ce traitement est extrêmement contraignant, occasionnant souvent des arrêts de traitement par des patients qui le jugent inacceptable et s'exposent alors aux risques de la surcharge en fer [2]. Des chélateurs oraux sont donc développés. La molécule pour laquelle on a le plus de recul aujourd'hui est le Ferriprox[®] (défériprone : 1, 2 diméthyl-3-hydroxypyridin-4-one : L1). Son efficacité chélatrice en monothérapie semble inférieure à celle du Desféral[®]. À la dose habituelle de 75 mg/kg/jour, elle induit un risque d'agranulocytose de 0,6/100 patients-années, et de neutropénie de 5,4/100 patients-années [33]. Ses indications ont de ce fait été restreintes aux patients thalassémiques majeurs pour lesquels un traitement par Desféral[®] est contre-indiqué ou inadapté. Plusieurs équipes ont associé le Desféral[®] et le Ferriprox[®], en posant pour hypothèse l'existence d'une synergie entre le Ferriprox[®], qui a une meilleure pénétration intracellulaire, et le Desféral[®], qui élimine ensuite le fer capté dans les selles et les urines (effet *shuttle*). De fait, cette association paraît assurer une chélation efficace [34, 35]. Enfin, on attend les résultats d'une vaste série d'études contrôlées comparant le Desféral[®] à un nouveau chélateur oral, l'ICL 670 [36].

Chez les patients drépanocytaires nécessitant des transfusions répétées, on préfère pour prévenir la surcharge en fer réaliser des échanges transfusionnels plutôt que des transfusions simples. En cas d'apports transfusionnels manuels, la surcharge en fer est de ce fait retardée, mais elle est en règle générale quand même observée après plusieurs mois d'échanges transfusionnels. La pratique de l'érythraphèse

(échange transfusionnel à l'aide d'une machine séparatrice de cellules) paraît éviter cet inconvénient grave [37], mais requiert deux accès veineux de gros calibre, ou, à défaut, la création d'une fistule artérioveineuse.

L'allo-immunisation antiérythrocytaire

On rapporte une prévalence d'allo-immunisation antiérythrocytaire plus élevée chez les patients polytransfusés pour une drépanocytose que pour une autre pathologie, ce qu'on explique par la disparité d'expression des antigènes de groupe sanguin à la surface des hématies des donneurs de sang, majoritairement caucasiens, et des receveurs, majoritairement afro-antillais [38]. On doit d'autre part considérer la possibilité de phénotypes érythrocytaires rares chez ces patients [39]. L'immunisation antiérythrocytaire peut avoir une expression immédiate, elle peut aussi être différée. Un tableau d'hyperhémolyse retardée a été individualisé chez les patients drépanocytaires. L'anémie, souvent décalée de quelques jours par rapport à la transfusion, est volontiers profonde ; le taux d'Hb post-transfusionnel, bien inférieur à celui prétransfusionnel, traduit l'hémolyse non seulement des hématies transfusées mais aussi de celles propres du sujet ; une réticulocytopenie est possible ; le test de Coombs direct et la recherche d'agglutinines irrégulières sont inconstamment positifs. Des améliorations sous corticoïdes ou des immunoglobulines intraveineuses ont été rapportées [40, 41]. Une stratégie préventive de l'allo-immunisation antiérythrocytaire doit donc être appliquée :

– Le phénotype étendu (Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lewis) des patients est déterminé dès le début de la prise en charge. On peut ainsi repérer certains patients ayant des groupes sanguins rares. Ils bénéficieront d'études moléculaires recherchant des variants particulièrement immunogènes. Une enquête familiale permet parfois de trouver des donneurs de sang potentiels. Des produits sanguins compatibles peuvent être congelés dans des banques de sangs rares (tel le Centre national de Référence des Groupes Sanguins en France) ;

– En dehors de ces cas difficiles, en cas de transfusion chez un patient sans agglutinines irrégulières, l'antigénocompatibilité est généralement limitée aux groupes Rhésus et Kell, d'une part du fait de la relative rareté des donneurs d'origine Afro-antillaise, d'autre part parce que l'essentiel des allo-immunisations rapportées concerne effectivement ces antigènes ;

– De plus en plus, les Sites Transfusionnels préfèrent effectuer systématiquement avant toute transfusion une épreuve directe de compatibilité des produits sanguins au laboratoire.

Afin de réduire encore la prévalence de l'allo-immunisation antiérythrocytaire, on discute le recrutement sélectif de donneurs de sang Afro-antillais. Enfin, des essais prometteurs étudient la possibilité de masquer les antigènes de groupes sanguins par du méthoxypoly(éthylène glycol) qui ne paraît pas altérer significativement la structure et la fonction du globule rouge [42].

Infections post-transfusionnelles

Les patients atteints de maladies de l'hémoglobine sont parmi les populations les plus exposées au risque de contamination virale post-transfusionnelle, en particulier les patients thalassémiques, qui reçoivent des apports considérables en concentrés érythrocytaires. Un travail publié en 1990 réunissant 305 patients thalassémiques multitransfusés montrait que 3 % des patients avaient une antigénémie hépatite B positive et 34 % des patients avaient des anticorps antihépatite C [43]. Dix pour cent des patients drépanocytaires adultes aux États-Unis ont une sérologie positive pour l'hépatite C, près de 30 % d'entre eux ayant une atteinte hépatique [44]. Le risque de transmission virale a été massivement réduit, notamment par la systématisation du diagnostic génomique viral sur les dons de sang. On estimait en 2002 que le risque résiduel de transmission d'infection par le VIH est de 1 sur 2 500 000 dons, par le VHC de 1 sur 6 650 000 dons, par le VHB de 1 sur 400 000 dons [45].

Les voies d'abord

La multiplication des ponctions veineuses appauvrit parfois considérablement le capital veineux des patients atteints d'hémoglobinopathies. Cette complication est plus fréquente chez les patients drépanocytaires. Le maintien du capital veineux passe d'abord par la restriction des examens sanguins à ceux réellement indispensables, et par le choix de la voie orale pour l'hydratation et la prescription d'antalgiques chaque fois que possible. Les patients les plus sévères, notamment ceux soumis à des transfusions mensuelles, peuvent nécessiter un dispositif d'accès veineux. La création de fistules artérioveineuses permet la réalisation d'érythraphèse [46], mais impose la surveillance régulière du débit de la fistule. Les chambres implantables sont souvent plus esthétiques que les fistules mais sembleraient se compliquer plus fréquemment chez les patients drépanocytaires d'infections et de thrombose que chez ceux atteints d'autres pathologies [47]. Les chambres implantables d'autre part permettent un débit trop faible pour réaliser une érythraphèse.

Conclusion

La transfusion est un élément majeur du traitement des patients atteints de maladies de l'hémoglobine. Les patients thalassémiques majeurs ont des apports massifs en concentrés érythrocytaires. La quasi-normalisation de leur taux d'hémoglobine leur permet d'avoir une activité normale mais la surcharge martiale transfusionnelle peut être à son tour responsable de complications sévères en l'absence de chélation adéquate. Les besoins transfusionnels sont beaucoup plus variables chez les patients drépanocytaires. La transfusion chez ces patients peut avoir deux buts : 1) corriger ponctuellement une aggravation de l'anémie chronique, 2) réduire la proportion d'HbS en dessous d'un seuil critique. Les indications des programmes transfusionnels mensuels dans ce dernier cas ont largement varié ces dernières an-

nées. Elles sont aussi à mettre en balance avec les autres traitements des formes graves de la drépanocytose : l'hydroxyurée et la greffe de moelle allogénique pour les enfants et adolescents disposant d'un donneur HLA-identique intrafamilial. ■

RÉFÉRENCES

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia – a global public health problem. *Nat Med* 1996 ; 2 : 847-9.
2. Badens C, North ML, Lena-Russo D. Les β -thalassémies en France métropolitaine. *Presse Med* 2003 ; 32 : 1016-21.
3. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of β -thalassemia major in North America. *Blood* 2004 ; 104 : 34-9.
4. Rebullia P, Modell B. Transfusion requirements and effects in thalassemia major. *Lancet* 1991 ; 337 : 277-80.
5. Friedman DF, Jawad AF, Martin MB, Horiuchi K, Mitchell CF, Cohen AR. Erythrocytapheresis to reduce iron loading in thalassemia. *Blood* 2003 ; 102 : 121a.
6. Loukopoulos D, Voskaridou E, Stamoulakatos A, Papassotiropoulos Y, Kalotychou V, Loutradi A, et al. Hydroxyurea therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998 ; 850 : 120-8.
7. Bradai M, Abad MT, Pissard S, Lamraoui F, Skopinski L, de Montalembert M. Hydroxyurea can eliminate transfusion requirements in children with severe β -thalassemia. *Blood* 2003 ; 102 : 1529-30.
8. de Montalembert M, Guillaud-Bataille M, Feingold J, Girot R. Epidemiological and clinical study of sickle cell disease in France, French Guiana and Algeria. *Eur J Haematol* 1993 ; 51 : 136-40.
9. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 83-9.
10. Serjeant BE, Hambleton IR, Kerr S, Kilty CG, Serjeant GR. Haematological response to parvovirus B19 infection in homozygous sickle-cell disease. *Lancet* 2001 ; 358 : 1779-80.
11. Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiatkowski J, Cecil R, Cecil T, et al. The epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004 ; 103 : 422-7.
12. Grover R, Wethers DL. Management of acute splenic sequestration in sickle cell disease. *Asso Acad Minor Phys* 1990 ; 1 : 67-70.
13. Kinney TR, Ware RE, Schultz WH, Filston HC. Long-term management of splenic sequestration in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1990 ; 117 : 194-9.
14. Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood* 1993 ; 81 : 1109-23.
15. Siegel JF, Rich MA, Brock WA. Association of sickle cell disease, priapism, exchange transfusion and neurological events : ASPEN syndrome. *J Urol* 1993 ; 150 : 1480-2.
16. Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome : a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med* 1994 ; 96 : 155-62.
17. Ohene-Frempong K. Indications for red cells transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001 ; 38(Suppl 1) : 5-13.
18. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 206-13.
19. Rosse WF, Telen M, Ware RE. Controversies in transfusion in sickle cell disease. In : Rosse WF, Telen M, Ware RE, eds. *Transfusion support for patients with sickle cell disease*. AABB Press, 1998 : 63-71.
20. Hebbel RP, Vercellotti GM. The endothelial biology of sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 1997 ; 129 : 288-93.
21. Belhassen L, Pelle G, Sediame S, Bachir D, Carville C, Bucherer C, et al. Endothelial dysfunction in patients with sickle cell disease is related to selective impairment of shear stress-mediated vasodilatation. *Blood* 2001 ; 97 : 1584-9.
22. Rothman SM, Fulling KH, Nelson JS. Sickle cell anemia and central nervous system infarction : a neuropathological study. *Ann Neurol* 1986 ; 20 : 684-94.
23. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 5-11.
24. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper L, Miller ST, Embury S, Moehr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease : rates and risk factors. *Blood* 1998 ; 91 : 288-94.
25. Wang WC, Kovnar EH, Tonkin IL, Mulhern RK, Langston JW, Day SW, et al. 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.
26. Ware RE, Zimmerman SZ, 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.
27. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD, et al. Impact of chronic transfusion on pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr* 2001 ; 139 : 785-9.
28. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusion in pregnant patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 1447-52.
29. Berkane N, Nizard J, Dreux B, Uzan S, Girot R. Drépanocytose et grossesse. Complications et prise en charge. *Path Biol* 1999 ; 47 : 46-54.
30. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in β -thalassemia major in the UK : data from the UK Thalassemia register. *Lancet* 2000 ; 355 : 2051-2.
31. Olivieiri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 574-8.
32. Ballas SK. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001 ; 38(Suppl 1) : 30-6.
33. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferoxamine : a multicenter study. *Br J Haematol* 2000 ; 108 : 305-12.
34. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferoxamine and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998 ; 103 : 361-4.
35. Kattamis A, Kassou C, Ladis V, Berdoussi H, Papassotiropoulos I, Kattamis C. Safety and efficacy of combining deferoxamine and desferrioxamine in iron chelation therapy in patients with thalassemia. *Blood* 2002 ; 100 : 443 ; [abstract].

36. Piga A, Galanello R, Cappellini MD, Forni GL, Opitz H, Ford JM, *et al.* Phase II study of oral chelator ICL 670 in thalassemia patients with transfusional iron overload : safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) after 6 months of therapy. *Blood* 2002 ; 100 : 5 ; [abstract].
37. Hilliard LM, Williams BF, Lounsbury AE, Howard TH. Erythrocytapheresis limits iron accumulation in chronically transfused sickle cell patients. *Am J Hematol* 1998 ; 59 : 28-35.
38. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1617-21.
39. Noizat-Pirenne F, Lee K, Pennec PY, Simon P, Kazup P, Bachir D, *et al.* Rare RHCE phenotypes in black individuals of Afro-caribbean origin : identification and transfusion safety. *Blood* 2002 ; 100 : 4223-31.
40. Petz LD, Calhoun L, Shulman IA, Johnson C, Herron RM. The sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion* 1997 ; 37 : 382-92.
41. Talano JA, Hillery CA, Gottschall JL, Bayelrian DM, Scott JP. Delayed hemolytic transfusion/hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2003 ; 111 : 661-5.
42. Murad KL, Mahany KL, Brugnara C, Kuypers FA, Eaton JW, Scott MD. Structural and functional consequences of antigenic modulation of red blood cells with methoxypoly (Ethylene Glycol). *Blood* 1999 ; 93 : 2121-7.
43. de Montalembert M, Costagliola DG, Lefrère JJ, Cornu G, Lombardo T, Cosentino S, *et al.* Prevalence of markers for human immunodeficiency virus type 1 and 2, human T-lymphotrophic virus type I, cytomegalovirus, and hepatitis B and C virus in multiply transfused thalassemia patients. *Transfusion* 1992 ; 32 : 509-12.
44. Vichinsky EP. Current issues with blood transfusions in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001 ; 38(Suppl 1) : 14-22.
45. Pillonel J, Laperche S. Risque résiduel de transmission du VIH, du VHC et du VHB par transfusion sanguine entre 1992 et 2002 en France et impact du dépistage génomique viral. *Trans Clin Biol* 2004 ; 11 : 81-6.
46. Hartwig D, Schlager F, Bucsky P, Kirchner H, Schlenke P. Successful long-term erythrocytapheresis therapy in a patient with symptomatic sickle-cell disease using an arterio-venous fistula. *Transf Med* 2002 ; 12 : 75-7.
47. Jeng MR, Feusner J, Skibola C, Vichinsky E. Central venous catheter complications in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2002 ; 69 : 103-8.

Abstract

Transfusion management of hemoglobinopathies

Blood transfusion plays a key role in the treatment of patients affected with hemoglobinopathies. Inadequate or insufficient blood supplies are largely responsible for the morbidity and the mortality of major thalassemic and sickle cell syndromes. Transfusional regimen in thalassemia major patients aim to maintain hemoglobin levels above 9-10 g/dL, which is usually provided by packed red cells supplies around 150-200 mL/kg/yr. These transfusional programmes have improved dramatically the prognosis of thalassemia major. Transfusional needs are greatly variable in patients affected with sickle cell disease (SCD). Transfusion has two indications, 1) to correct an acute anemia, 2) to decrease hemoglobin S percentage under a given threshold. The latter indications have been largely modified in the recent years, in particular after evidence that cerebro-vascular accidents in children could be early detected using transcranial doppler, and prevented by regular transfusion in children with high velocity in cerebral arteries. On the other hand, hydroxyurea and bone marrow transplantation are now discussed for treatment of severe forms of sickle cell disease, as an alternative to regular transfusions.

Main complication of chronic transfusion is iron overload, which is now the most important prognostic factor in thalassemia major patients. Deferoxamine is the most used chelator, and needs sub-cutaneous infusions. The place for new oral chelators is still debated. Transfusion-related infections are no more major threats in developed countries. Red cells alloimmunization has been reported to have an increased frequency in SCD patients, firstly because some rare RH phenotypes are encountered in the black population, secondly because of different distributions of blood group antigens between donors and recipients. Lastly, implantable venous access devices are required in some patients, but an increased frequency of infectious complications seems to occur in SCD patients.

Key words: *transfusion, hemoglobinopathy, thalassemia, drepanocytosis*