

▶ Transfusion

ÉTAT DES LIEUX COMMENT ÉVOLUE LA PRESCRIPTION DES PRODUITS SANGUINS ?

suffisante de concentrés de globules rouges dans chacun des huit groupes ABO RH1 et des seize phénotypes RH Kell est difficile. L'allo-immunisation érythrocytaire ne s'observe, quant à elle, que pour 4 à 10 % des receveurs;⁸ elle dépend du degré de discordance des antigènes incompatibles, du caractère « répondeur » et de la pathologie du receveur. Ces conséquences, si les règles de sécurité transfusionnelles sont respectées, sont limitées, sauf pour la femme jeune chez qui elle peut compromettre l'avenir ob-

tétrical. Certains phénotypes Rhésus sont par ailleurs peu fréquents dans la population française (entre 2 à 3 %), et plus fréquents (50 %) dans d'autres populations, en particulier africaines. Cette situation est particulièrement aiguë pour les sujets drépanocytaires, pour lesquels les indications transfusionnelles s'étendent. Chez ces patients, l'instauration d'un suivi thérapeutique dès le plus jeune âge, avec maintien par échange transfusionnel d'un taux d'hémoglobine S à moins de 30 %, permet de

prévenir les accidents vasculaires cérébraux,⁹ mais rend de plus en plus difficile la recherche de concentrés de globules rouges compatibles.

Un protocole « phénotypé », c'est-à-dire imposant la non-différence des antigènes transfusés dans les systèmes Rhésus et Kell, est recommandé chez la femme jeune et plus largement chez les sujets jeunes et/ou chez les polytransfusés (patients ayant une pathologie de l'hémoglobine ou une myélodysplasie).

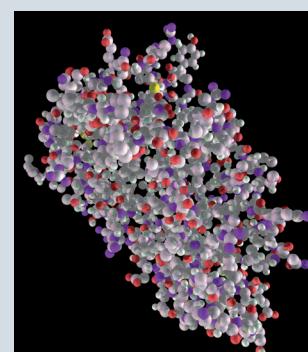
Érythropoïétine : les indications sont élargies

Yves Beguin, directeur de recherche du Fonds national de la recherche scientifique, université de Liège, service d'hématologie, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.
yves.beguin@chu.ulg.ac.be

L'utilisation clinique de l'érythropoïétine (EPO) a débuté en 1986 avec le traitement de patients insuffisants rénaux chroniques en dialyse. L'administration d'EPO restaure des niveaux adéquats de l'hormone, permet la correction de l'anémie et la suppression des besoins transfusionnels. Depuis lors, les indications d'un traitement par EPO se sont élargies considérablement.^{1,2} Il n'y a pas de différence reconnue en efficacité et en sécurité d'utilisation pour les trois formes d'EPO disponibles sur le marché, à savoir l'EPO-alpha (Janssen-Cilag), l'EPO-bêta (Roche) et la darbopoïétine-alpha (Amgen). L'EPO est généralement administrée une fois par semaine, mais la darbopoïétine peut être utilisée une fois toutes les 2 ou 3 semaines. Une dose de 40 000 U/semaine d'EPO est bioéquivalente à une dose de 200 µg/semaine de darbopoïétine-alpha. La dose utile d'EPO varie considérablement selon les pathologies, allant d'environ

100 U/kg/semaine chez les hémodialysés à environ 1 000 U/kg/semaine dans les syndromes myélodysplasiques.

Une réponse très progressive
La réponse de la moelle érythropoïétique à l'EPO est très progressive, n'atteignant son maximum qu'après plusieurs semaines, et l'indépendance transfusionnelle est rarement obtenue avant le 2^e ou le 3^e mois de traitement. Une bonne réponse à l'EPO est souvent définie par une augmentation du taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dL ou par l'obtention d'un taux supérieur à 12 g/dL sans transfusion. Cependant, l'obtention d'une indépendance des transfusions chez un patient polytransfusé peut être déjà considérée comme un succès. Le traitement par EPO est standard chez les patients insuffisants rénaux chroniques chez lesquels il abroge les besoins transfusionnels et améliore la survie. L'objectif est d'atteindre un taux d'hémoglobine



entre 10 et 11 g/dL. L'EPO permet d'améliorer l'anémie associée au cancer et à la chimiothérapie, et de réduire les besoins transfusionnels d'un tiers des patients.^{3,4} Environ 60 à 70 % des patients cancéreux répondent à une dose de 500 U/kg/semaine d'EPO ou 2,25 µg/kg/semaine de darbopoïétine et voient leur qualité de vie s'améliorer. L'utilisation d'EPO chez un patient non anémique n'est pas recommandée et peut même avoir des effets délétères sur la croissance tumorale et la survie des patients, notamment lorsque l'hémoglobine dépasse 13 à 14 g/dL. Les taux de

réponse à l'EPO ne sont que de 20 à 25 % dans les syndromes myélodysplasiques, mais peuvent augmenter à 50 % lorsque de petites doses de *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) sont administrées concomitamment. Dans le cadre particulier des greffes de cellules souches hématopoïétiques, le traitement précoce (dans le 1^{er} mois post-greffe) est inefficace, mais commencé après le 30^e jour il permet d'obtenir des réponses remarquables et une abolition des besoins transfusionnels chez la grande majorité des patients ayant eu une auto- ou une allogreffe. L'EPO a également été utilisée avec succès chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou ayant une hépatite C, chez lesquels l'anémie est souvent liée à l'administration d'un médicament hématotoxique. Les taux de succès de l'EPO chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique, comme la maladie de Crohn ou l'arthrite rhumatoïde, sont comparables à



DR

Concentrés plaquettaires

Rééquilibrage entre concentrés de plaquettes d'aphérèse et concentrés de plaquettes issus des dons de sang total

L'utilisation quasi exclusive de concentrés de plaquettes d'aphérèse s'est développée jusqu'en 2001. Néanmoins, les progrès dans la préparation des concentrés de plaquettes issus des dons de sang total et dans la réduction du risque viral résiduel ont conduit à modifier cette politique. À présent, tant sur le plan de la sécurité que sur celui de la qualité, ces

deux types de produits sanguins labiles plaquettaires sont considérés comme équivalents.¹⁰

Introduction des méthodes de réduction des agents pathogènes

Les techniques de réduction des agents pathogènes, développées dès les années 1980 pour les médicaments dérivés du sang, et dès les années 1990 pour le plasma thérapeutique, ont été plus difficiles à mettre en œuvre pour les produits sanguins labiles cellulaires. Une technique adaptée aux concentrés de pla-

ceux obtenus chez les patients cancéreux.

L'utilisation d'EPO pour réduire les besoins transfusionnels chez un patient cancéreux subissant une intervention chirurgicale a donné des résultats controversés.

En revanche, le risque transfusionnel péri-opératoire est réduit très significativement, de deux tiers lors des chirurgies orthopédiques et des trois quarts lors des chirurgies cardiaques, lorsque de l'EPO est administrée dans les 3 à 4 semaines précédant la chirurgie. L'EPO augmente l'efficacité d'un programme de prédonation de sang autologue avant chirurgie, mais cette

pratique n'est utile que lorsque les besoins prévisibles sont supérieurs à 4 unités et le taux d'hémoglobine de départ entre 11 et 13 g/dL. L'utilisation d'EPO chez les patients admis en soins intensifs n'a pas d'impact clinique démontrable et n'est pas recommandée. Le traitement par EPO de l'anémie associée à l'insuffisance cardiaque chronique apparaît prometteur, mais les risques et bénéfices de cette approche doivent encore être testés dans de larges études randomisées. L'utilisation précoce d'EPO chez les enfants prématurés de très faible poids diminue les besoins transfusionnels.

EN PRATIQUE

❶ Les doses recommandées d'EPO peuvent varier de 1 à 10 selon les indications. Il n'y a pas de différence reconnue en efficacité et en sécurité d'utilisation pour les trois formes d'EPO disponibles sur le marché, à savoir l'EPO-alpha, l'EPO-béta et la darbopoïétine-alpha.

❷ Le traitement par EPO provoque souvent un état ferripriven fonctionnel, déséquilibre entre les besoins en fer de la moelle érythropoïétique et la mobilisation trop lente du fer de réserve, qui limite l'efficacité des agents érythropoïétiques. La supplémentation martiale intraveineuse (mais pas orale) permet d'améliorer l'efficacité du traitement.

❸ Les effets secondaires de l'EPO sont limités : hypertension modérée et léger risque thrombotique. L'utilisation d'EPO chez un patient cancéreux non anémique pourrait avoir des effets délétères sur la croissance tumorale, lorsque l'hémoglobine dépasse 13 à 14 g/dL.

Un risque de carence en fer

Le traitement par EPO provoque souvent un état ferripriven fonctionnel, déséquilibre entre les besoins en fer de la moelle érythropoïétique (stimulés par le traitement par EPO) et la mobilisation du fer de réserve des macrophages.⁵ L'état ferripriven fonctionnel constitue une limitation majeure à l'efficacité des agents érythropoïétiques et peut être identifié notamment par une saturation de la transferrine inférieure à 20 %. Il est alors essentiel d'assurer une supplémentation martiale adéquate par voie intraveineuse, car l'administration orale de fer est généralement inefficace. D'autres facteurs limitant la réponse à l'EPO sont l'inflammation et une fonction médullaire médiocre, attestée notamment par un taux de plaquettes abaissé. Les effets secondaires de l'EPO sont limités. Le risque d'hypertension est surtout rencontré chez les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés, et parfois dans d'autres groupes de patients, comme les patients cancéreux. Le risque d'accident thrombotique est légèrement augmenté chez les patients cancéreux, et le risque de

thrombose de l'accès vasculaire est un peu plus marqué chez les dialysés. Le développement d'anticorps anti-érythropoïétine avec aplasie rouge conséquente n'a été observé que chez des patients dialysés traités par EPO-alpha par voie sous-cutanée, essentiellement entre 2001 et 2003. •

RÉFÉRENCES

1. Beguin Y, Dujardin C, Piron M, Vanstraelen G. Treatment of anaemia with erythropoietin. In: ESH Scientific Updates. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes and erythropoiesis. Brugnara C, Beaumont C (Eds). Paris: Elsevier Science, 2006:180-209.
2. Jelkmann W. Developments in the therapeutic use of erythropoiesis stimulating agents. Br J Haematol 2008;141:287-97.
3. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Blood 2008; 111:25-41.
4. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al; European Organisation for research and treatment of cancer (EORTC) taskforce for the elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer 2007;43:258-70.
5. Beguin Y. Erythropoietic agents and iron. In: ESO Scientific Updates, Vol 6 (2nd ed). Anemia in cancer. Aapro M, Bokemeyer C, Ludwig H (Eds). Edinburgh: Elsevier Science, 2005:199-220.