



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

ARGUMENTAIRE

TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN CAS D'ANÉMIE CHRONIQUE

SOMMAIRE

3. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN CAS D'ANEMIE CHRONIQUE	1
3.1. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES AU COURS D'UNE ANEMIE CHRONIQUE.....	1
3.1.1. Sévérité de l'anémie.....	1
3.1.2. Causes et modes d'installation de l'anémie chronique.....	2
3.1.3. Alternatives possibles à la transfusion sanguine.....	2
3.1.4. Situations particulières	3
3.1.4.1. Age	3
3.1.4.2. Grossesse.....	3
3.1.4.3. Pathologies associées.....	4
3.2. EXAMENS BIOLOGIQUES A PRATIQUER EN CAS D'ANEMIE CHRONIQUE AVANT TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES	4
3.3. VITESSE DE CORRECTION D'UNE ANEMIE CHRONIQUE PAR TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES.....	5
BIBLIOGRAPHIE	6

3. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN CAS D'ANEMIE CHRONIQUE

3.1. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES AU COURS D'UNE ANEMIE CHRONIQUE

La chronicité d'une anémie n'est pas synonyme de stabilité, et bien souvent un besoin transfusionnel peut faire l'objet d'une discussion ponctuelle sans remettre en cause automatiquement l'attitude thérapeutique habituelle. A l'opposé chez les malades ayant une mauvaise tolérance de l'anémie, sans alternative thérapeutique, on est amené à instituer un programme transfusionnel de longue durée. La réponse aux questions : « quels sont les signes de mauvaise tolérance d'une anémie chronique justifiant la transfusion de globules rouges ? » et « quels patients asymptomatiques doivent être transfusés en globules rouges et dans quelles circonstances cliniques ? », si elle doit être globale, doit aussi être individualisée sur les critères :

- de sévérité de l'anémie jugée sur les valeurs de l'Hb et de tolérance clinique ;
- de la cause et du mode d'installation de l'anémie ;
- des alternatives possibles à la transfusion sanguine en tenant compte des risques thérapeutiques.

La détermination isolée de l'[Hb] ne permet pas de poser l'indication d'une transfusion de globules rouges. Dans la littérature, la durée d'évolution de l'anémie n'est jamais précisée pour définir son caractère chronique.

3.1.1. Sévérité de l'anémie

En cas d'anémie chronique, la question de l'indication de la transfusion de CGR se pose rarement au-dessus d'une [Hb] de 10 g.dL⁻¹ ou d'un Ht à 30% [613]. Ces chiffres doivent être interprétés en fonction de l'état clinique du patient, et de sa stabilité, en particulier chez le sujet âgé. L'indication de la transfusion de globules rouges ne dépend pas uniquement de ces valeurs mais avant tout de la tolérance clinique de l'anémie.

Les principaux signes cliniques d'intolérance sont liés à l'hypoxie tissulaire et représentés par l'asthénie, l'irritabilité, les palpitations, la dyspnée d'effort, les céphalées et les vertiges, les malaises, et leur retentissement sur les activités quotidiennes [614]. Le caractère subjectif et aspécifique de ces différents signes explique probablement leur absence de corrélation avec [Hb] [614]. Le plus souvent, les symptômes sont liés à la maladie causale [615]. De plus, la tolérance clinique est très variable d'un individu à l'autre et est fonction de l'efficacité des mécanismes compensateurs, essentiellement cardiovasculaires, mais aussi du niveau d'activité physique de la personne.

Il n'existe aucune étude randomisée ni même contrôlée, qui permettrait d'étayer des recommandations sur la transfusion de globules rouges au cours des anémies chroniques. Cependant, la littérature offre un nombre important d'éditoriaux ou de mises au point qui témoignent de l'existence d'un accord professionnel.

En pratique, les recommandations suivantes peuvent être proposées [616] :

- Si [Hb] est supérieure à 10 g.dL⁻¹, l'indication de la transfusion de globules rouges est exceptionnelle.
- Si [Hb] est comprise entre 8 et 10 g.dL⁻¹, les signes cliniques d'intolérance sont inconstants. L'indication, souvent ponctuelle, de la transfusion de globules rouges est rare en l'absence de défaillance des mécanismes compensateurs cardio-pulmonaires.
- Lorsque [Hb] est comprise entre 6 et 8 g.dL⁻¹, les signes cliniques sont variables, en fonction des limites des mécanismes compensateurs. L'indication de la transfusion n'est discutée qu'en cas de situations cardio-pulmonaires ou vasculaires instables.

- Lorsque [Hb] est inférieure à 6 g.dL^{-1} , les signes cliniques d'intolérance sont fréquents et conduisent habituellement à transfuser, sauf dans certains cas particuliers où une anémie très profonde peut être bien tolérée (anémies carencielles, certaines anémies inflammatoires, anémie de l'insuffisance rénale chronique).

L'ensemble de ces recommandations devrait permettre de réduire la fréquence des transfusions non justifiées, qui varie selon les études et les critères de jugement, atteignant au maximum 35% dans l'étude de Saxena *et al.* [617] réalisée dans des services hospitaliers de médecine aux USA. Il n'existe aucune étude pragmatique en France.

3.1.2. Causes et modes d'installation de l'anémie chronique

Il est habituel de considérer que plus une anémie s'installe progressivement, meilleure est sa tolérance clinique. Cependant, il n'existe pas d'étude de la tolérance clinique d'une anémie chronique en fonction de son ancienneté ni de son délai d'installation. On peut aussi penser que l'installation progressive d'une anémie chronique permet au patient de réduire parallèlement son activité physique. On peut citer dans ce domaine les études réalisées chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés dont l'anémie chronique a été corrigée par EPO et non par transfusion. Dans ce contexte, un essai randomisé a pu montrer une amélioration des performances physiques et de la qualité de vie chez les patients traités, comparativement aux patients non traités qui restaient anémiques. Cependant, la corrélation entre les changements de [Hb] et ces paramètres était inconstante et souvent faible ; cela pouvait s'expliquer notamment par l'intrication des symptômes de l'anémie avec ceux liés à l'insuffisance rénale chronique [618].

Pour les anémies par déficit en vitamine B12, acide folique ou fer, l'indication de la transfusion est rare puisque la correction du déficit permet de corriger l'anémie. L'indication transfusionnelle se discute en cas de mauvaise tolérance immédiate ou prévisible de l'anémie. Elle doit être discutée lorsque [Hb] est inférieure à 5 g.dL^{-1} selon le contexte clinique et en tenant compte du risque de défaillance cardiaque par surcharge volémique lors de la transfusion [619].

Pour les anémies par insuffisance médullaire, l'indication de la transfusion doit rester restrictive, car l'hématopoïèse est facilement déprimée par la transfusion, et cela peut entraîner une dépendance transfusionnelle prématurée. Elle est discutée chez ces sujets souvent âgés avec une [Hb] inférieure à $7\text{-}8 \text{ g.dL}^{-1}$ quand la tolérance devient médiocre [619].

3.1.3. Alternatives possibles à la transfusion sanguine

Elles peuvent être utilisées chez près de 1/4 des malades hospitalisés dans des services de médecine d'après Saxena *et al.* [617].

Elles sont représentées par :

- la compensation d'une carence en fer ;
- la compensation d'une carence en vitamine B12 ;
- la compensation d'une carence en folates ;
- l'utilisation de l'EPO chez les insuffisants rénaux chroniques (AMM dans cette indication) ;
- l'arrêt de médicaments hématotoxiques ;
- le traitement d'une maladie inflammatoire.

L'indication thérapeutique de l'EPO chez les patients anémiques en cas de polyarthrite chronique évolutive [620] ou de myélome [621] a été étudiée, mais n'est pas clairement établie. Si seuls 20% des patients ayant une anémie

réfractaire répondent efficacement, 4 références récentes au moins montrent qu'ils sont 50% quand du GM-CSF est associé [622-625]. De même, les besoins transfusionnels chez les patients anémiques ayant une infection par le VIH traitée par zidovudine pourraient être réduits par l'utilisation de l'EPO selon une étude préliminaire [626]. L'EPO n'a pas d'AMM dans ces trois indications.

3.1.4. Situations particulières

3.1.4.1. Age

- *Les enfants*

L'étude de Lackritz *et al.* [380], concernant des enfants atteints d'une anémie sévère au Kenya, montre que certains d'entre eux peuvent supporter des hémoglobinémies très basses (jusqu'à 5 g.dL⁻¹) à condition qu'ils n'aient aucune pathologie cardio-pulmonaire associée. Cependant, cette tolérance d'une hémoglobinémie basse est très individuelle. Elle peut se décompenser très rapidement ; l'enfant peut présenter une polypnée et/ou une gêne respiratoire associée à une bradycardie, signe d'une anoxie cellulaire grave.

- *Les personnes âgées de plus de 60 ans*

Même celles qui n'ont pas de pathologie associée (en particulier pathologie cardiaque ou manifestations fonctionnelles d'insuffisance coronarienne) supportent moins bien l'anémie que l'enfant et l'adulte plus jeune [627]. Les signes cliniques peuvent être marqués par une atypie ou une symptomatologie d'emprunt (malaise, chute, confusion, etc.). Les personnes âgées adaptent difficilement leur débit cardiaque à leurs besoins métaboliques.

Par ailleurs, chez les patients âgés qui ont une courte espérance de vie, les risques à long terme de la transfusion sont à mettre en balance avec le bénéfice à court terme qu'elle peut apporter. De ce fait, il est habituel de ne pas hésiter à augmenter leur seuil transfusionnel, notamment lorsqu'existent des pathologies associées, en particulier coronarienne ou cérébrale. En fait, aucune étude n'est disponible pour essayer de définir l'attitude optimale à adopter. A la limite, la transfusion de globules rouges peut constituer un véritable test diagnostique en cas de symptômes atypiques. Elle peut s'intégrer dans le cadre de soins palliatifs.

Plus encore que chez les autres patients, il faut tenir compte, chez le sujet âgé, du risque de surcharge volémique induit par l'acte transfusionnel et de ses conséquences (œdème aigu du poumon) dans la prescription de la quantité de CGR et de la vitesse de transfusion, notamment en cas d'insuffisance cardiaque.

3.1.4.2. Grossesse

Le volume sanguin total maternel augmente de façon importante au cours de la grossesse. Cette variation résulte essentiellement de l'augmentation du volume plasmatique. En fin de grossesse, [Hb] diminue de 5 à 10%. Ce phénomène est physiologique.

L'anémie de la grossesse se pose pendant une période relativement courte de 3 à 4 mois, ce qui ne correspond pas exactement à la définition d'anémie chronique. Le risque de retentissement fœtal est à prendre en compte à partir d'une Hb inférieure à 9 g.dL⁻¹. Toute anémie nécessite systématiquement des explorations pour en préciser la cause et la traiter. Le plus souvent, il s'agit d'une carence en fer ou en folates, facilement corrigée sans avoir recours aux transfusions. Les indications transfusionnelles éventuelles au cours de la grossesse ne sont pas spécifiques de la

grossesse. Elles dépendent de la cause de l'anémie, des moyens non transfusionnels de la traiter et de sa tolérance. Il est recommandé de transfuser, si nécessaire, des culots phénotypés RH-KELL et CMV- si la mère est CMV-. Le risque d'hypervolémie transfusionnelle chez la femme enceinte est particulièrement majoré si sa situation cardiotensionnelle est problématique.

L'anémie chronique serait responsable d'accouchement prématuré. Il a été démontré expérimentalement chez la brebis qu'une diminution prolongée de 50% de l'Ht ou de l'Hb entraînait une hypotrophie fœtale [628].

L'anémie hémolytique mécanique microangiopathique de la prééclampsie est exceptionnelle. Elle est suffisamment aiguë même en post-partum pour ne pas entrer dans le cadre des anémies hémolytiques chroniques ; elle se pérennise parfois malgré l'interruption de la grossesse. La mise en évidence d'une altération érythrocytaire initiale [629-632] conduit à transfuser ces patientes plus rapidement que des patientes anémiques par hémorragie, sur la base d'une cinétique de baisse de l'hémoglobine de plus de 1g/48h associée à une haptoglobine inférieure à 0,08 g.L⁻¹ persistante au delà de 3 à 5 jours post-partum. Cette attitude paraît aider à la réversion du processus microangiopathique.

3.1.4.3. Pathologies associées

Il n'existe que de très rares études dans le domaine :

- *Cardiaque* : toute baisse de [Hb] peut engendrer ou aggraver une ischémie myocardique. La majorité des insuffisances coronariennes d'origine anémique paraissent se manifester chez des sujets atteints d'une pathologie sténosante coronarienne. Cependant, l'anémie chronique est généralement bien tolérée chez l'insuffisant cardiaque, d'autant plus que son installation est progressive.
- *Pulmonaire* : les patients ayant une hypoxémie chronique d'origine respiratoire n'ont pas fait l'objet de travaux susceptibles d'argumenter leurs besoins transfusionnels.
- *Artérielle* : la tolérance de l'anémie chronique en cas d'artérite des membres inférieurs est évaluée de manière contradictoire.
- *Rénale* : l'hypovolémie est une cause connue de majoration fonctionnelle d'une insuffisance rénale chronique, mais pas l'anémie.
- *Cérébrale* : aucun travail rigoureux n'a été mené chez les patients, en particulier âgés, ayant une affection cérébrale dégénérative ou vasculaire. On ne peut valider l'impression clinique d'amélioration des performances cognitives chez les déments lors de transfusions pour anémie chronique [633], par analogie à ce qui a été observé dans une étude [634] chez de tels malades bradycardes après amélioration du débit cardiaque grâce à la pose d'un stimulateur cardiaque.

3.2. EXAMENS BIOLOGIQUES A PRATIQUER EN CAS D'ANEMIE CHRONIQUE AVANT TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES

En dehors des examens prétransfusionnels réglementaires, les examens biologiques suivants doivent être effectués avant transfusion de globules rouges :

- La numération globulaire et réticulocytaire pour préciser la réponse médullaire à l'anémie chronique. Chez le sujet âgé, l'interprétation de [Hb] doit tenir compte de l'état d'hydratation.
- Certains examens biologiques peuvent être modifiés par l'apport de globules rouges homologues, en particulier le phénotype érythrocytaire, l'électrophorèse ou les autres tests exploratoires de l'Hb, les dosages des enzymes érythrocytaires. Le test de Coombs direct, s'il est positif, n'est pas négativé par la transfusion, mais son interprétation est rendue difficile en l'absence de test prétransfusionnel. Les dosages du fer sérique, de la saturation de la sidérophiline (du moins immédiatement après transfusion), de la ferritinémie, de l'acide folique et de la vitamine B12 ne sont pas modifiés par la transfusion dans un délai de 1 à 14 jours, du moins dans les limites de la seule étude disponible [635], au cours de laquelle deux CGR seulement étaient transfusés.

3.3. VITESSE DE CORRECTION D'UNE ANEMIE CHRONIQUE PAR TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES

Le débit de la transfusion doit être lent pendant les 15 premières minutes ($\leq 5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), puis augmenté (jusqu'à $10 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) en l'absence de signes cliniques d'intolérance. En cas de surcharge volémique, notamment en cas d'insuffisance cardiaque, la vitesse de transfusion reste lente ($\leq 5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$). La position demi-assise et l'emploi de diurétiques peuvent être indiqués [636].

La formule servant à calculer le nombre de CGR à transfuser n'est pas différente en cas d'anémie chronique et d'anémie aiguë (cf. 2.3.). Aucune formule, aucune règle publiée ne permet d'évaluer la quantité de CGR à transfuser, en cas d'indication chez une femme enceinte ou chez un patient âgé de plus de 70 ans.

La mesure de [Hb] à 24 heures permet de juger de l'efficacité immédiate de la transfusion. Le suivi de [Hb] au-delà permet de mettre en évidence une éventuelle inefficacité transfusionnelle retardée, susceptible d'être liée à une allo-immunisation anti-érythrocytaire ou à un hypersplénisme.

BIBLIOGRAPHIE

613- Bayless PA. Selected red cell disorders.
Emerg Med Clin North Am 1993 ; 11 : 481-93.

614- Elwood PC, Waters WE, Greenne WJW, Sweetnam P, Wood MM. Symptoms and circulating haemoglobin level.
J Chron Dis 1969 ; 21 : 615-28.

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.

617- Saxena S, Rabinowitz AP, Johnson C, Shulman IA. Iron-deficiency anemia: a medically treatable chronic anemia as a model for transfusion overuse.
Am J Med 1993 ; 94 : 120-4.

618- Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis.
Br Med J 1990 ; 300 : 573-8.

619- Rossi EC. Red cell transfusion therapy in chronic anemia.
Hematol Oncol Clin North Am 1994 ; 8 : 1045-253.

620- Pincus T, Olsen NJ, Russell IJ, Wolfe F, Harris ER, Schnitzer TJ, Boccagno JA, Krantz SB. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis.
Am J Med 1990 ; 89 : 161-8.

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.

622- Economopoulos T, Mellou S, Papageorgiou E, Pappa V, Kokkinou V, Stathopoulou E, Pappa M, Raptis S. Treatment of anemia in low risk myelodysplastic syndromes with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus recombinant human erythropoietin.
Leukemia 1999 ; 13 : 1009-12.

623- Remacha AF, Arrizabalaga B, Villegas A, Manteiga R, Calvo T, Julia A, Fernandez Fuertes I, Gonzalez FA, Font L, Junca J, Del Arco A, Malcorra JJ, Equiza EP, De Mendiguren BP, Romero M for the Spanish Erythropathology Group. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of myelodysplastic syndromes. Identification of a subgroup of responders.
Haematologica 1999 ; 84 : 1058-64.

624- Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, Bennett JM, Larholt K, Nelson RA, Rose EH, Dugan MH. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. GMEPO MDS Study Group.
Blood 2000 ; 95 : 1175-9.

- 625- Mantovani L, Lentini G, Hentschel B, Wickramanayake PD, Loeffler M, Diehl V, Tesch H. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin.
Br J Haematol 2000 ; 109 : 367-75.
- 626- Fischl M, Galpin JE, Levine JD, Groopman JE, Henry DH, Kennedy P, Miles S, Robbins W, Starrett B, Zalusky R *et al.* Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine.
N Engl J Med 1990 ; 322 : 1488-93.
- 627- Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery.
Crit Care Med 1993 ; 21 : 977-90.
- 628- Mostello D, Chalk C, Khoury J, Mack CE, Siddiqi TA, Clark KE. Chronic anemia in pregnant ewes: maternal and fetal effects.
Am J Physiol 1991; 261: R1075-83.
- 629- Graeff H, Von Hugo R, Schrock R. Recent aspects of hemostasis, hematology and hemorheology in preeclampsia-eclampsia.
Eur J Obstet Gynec Reprod Biol 1984 ; 17 : 91-102.
- 630- Kaibara M, Mitsuhashi Y, Watanabe T, Tamiaki F, Nishihira M, Sadatsuki M, Aisaka K. Effects of red cells on the coagulation of blood in normal and preeclamptic pregnancies.
Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 402-5.
- 631- Thorburn J, Drummond MM, Whigham KA, Lowe GDO, Forbes CD, Prentice CRM, Whitfield CR. Blood viscosity and haemostatic factors in late pregnancy, pre-eclampsia and fetal growth retardation.
Br J Obstet Gynaecol 1982 ; 89 : 117-22.
- 632- Cunningham FG, Lowe T, Guss S, Mason R. Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. Preliminary observations with scanning electron microscopy.
Am J Obstet Gynecol 1985 ; 153 : 358-63.
- 633- Saint-Jean O, Kaltenbach G, Bérigaud S, Pernal S, Bellot JC, Bouchon JP. Syndrome démentiel et pathologies intercurrentes chez les sujets âgés. Étude de 100 patients de plus de 75 ans en unité de médecine interne gériatrique.
Rev Méd Interne 1993 ; 14 : 182-8.
- 634- Koide H, Kobayashi S, Kitani M, Tsunematsu T, Nakazawa Y. Improvement of cerebral blood flow and cognitive function following pacemaker implantation in patients with bradycardia.
Gerontology 1994 ; 40 : 279-85.
- 635- Ho CH. The effects of blood transfusion on serum ferritin, folic acid, and cobalamin levels.
Transfusion 1992 ; 32 : 764-5.
- 636- Nand N, Gupta MS, Sharma M. Furosemide supplemented blood transfusion in cases of chronic severe anemia.
Jpn Heart J 1986 ; 27 : 177-82.