



HAL
open science

Les patients dépendants des transfusions érythroïdes en hématologie. Prise en charge et impact pour le patient, le professionnel de santé et le système de soins

Quentin Mannant

► To cite this version:

Quentin Mannant. Les patients dépendants des transfusions érythroïdes en hématologie. Prise en charge et impact pour le patient, le professionnel de santé et le système de soins. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04218257

HAL Id: dumas-04218257

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04218257v1>

Submitted on 26 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2023

Thèse n°133

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par MANNANT, Quentin

Né(e) le 28/02/1994 à Bordeaux

Le 7 septembre 2023

**Les patients dépendants des transfusions érythroïdes
en Hématologie.**

**Prise en charge et impact pour le patient, le
professionnel de santé et le système de soins.**

Sous la direction de :
Dr. Sophie DIMICOLI-SALAZAR

Membres du jury :

Mme. BREILH, Dominique
M. LAFARGE, Xavier
M. MAHON, François-Xavier
M. PIGNEUX, Arnaud

Présidente
Examinateur
Examinateur
Examinateur

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

A Madame le Professeur Dominique Breilh,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie également pour l'enseignement que vous m'avez dispensé au cours de ma scolarité ainsi que pour votre disponibilité et vos conseils au sujet de cette thèse. Veuillez accepter toute ma reconnaissance et mon plus grand respect.

A Madame le Docteur Sophie Dimicoli-Salazar,

Merci d'avoir dirigé cette thèse et de m'avoir accompagné tout au long de ce travail. Merci pour votre soutien sans faille, pour votre disponibilité, pour vos précieux conseils et pour votre gentillesse. Ce fût un plaisir d'écrire cette thèse sous votre direction et de traiter ce sujet à vos côtés. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Xavier Lafarge,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour votre disponibilité, pour nos discussions, pour toutes les références que vous avez pu me transmettre et merci pour votre intérêt à l'égard de ce sujet de thèse. Ce fût un plaisir d'échanger avec vous au cours de ce travail. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur François-Xavier Mahon,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour votre implication, vos conseils avisés et votre disponibilité tout au long de ce travail de thèse. Merci de me soutenir et de m'accompagner depuis de nombreuses années. Soyez assuré de toute ma gratitude et ma plus grande admiration.

A Monsieur le Professeur Arnaud Pigneux,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci de m'avoir aiguillé dans ce travail de thèse, merci pour les contacts que vous m'avez transmis, merci pour votre disponibilité et pour tous nos échanges. Merci pour vos précieux conseils qui m'ont grandement aidé ces dernières années. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et ma plus grande admiration.

A toutes les autres personnes ayant contribué à l'élaboration de cette thèse,

A Mayssam El Hallal,

Merci de m'avoir permis de trouver ce sujet de thèse. Merci pour tout ce que tu m'as apporté. Merci pour tes conseils, ton accompagnement, ton soutien, ta confiance et ta gentillesse. Travailler à tes côtés fût une expérience passionnante et enrichissante.

Au Dr. Florian Thevenot de l'EFS, au Dr. Maryse Puntous médecin responsable d'hémovigilance du CHU de Bordeaux, au Dr. Valérie Lambert-Thomas médecin de l'HAD de l'Hôpital Suburbain, à Mme. Rachel Combes Infirmière cadre au CHU de Bordeaux, à mes anciens collègues Anna, Audrey, Claire, Léa, Océane, Adrien, Ulysse, et à toutes les autres personnes avec qui j'ai pu échanger à ce sujet,

Merci pour votre disponibilité, pour nos échanges et pour toutes les informations données et qui m'ont beaucoup aidé pour écrire cette thèse.

A ma famille,

A mes parents,

Merci pour votre soutien inconditionnel, pour votre accompagnement et pour tous vos conseils tout au long de ces années. Merci pour tout ce que vous m'apportez continuellement et pour tout ce que vous m'avez transmis et que je garderai avec moi pour toujours. Merci d'être des modèles et des sources d'inspiration. Merci pour tout votre amour. Je n'aurais pu espérer de meilleurs parents.

A mes sœurs et mon frère,

Merci de me supporter depuis toutes ces années. Merci pour tous les bons moments passés à vos côtés et pour ceux qui restent à venir. Merci pour votre soutien et votre amour. Très chanceux d'avoir pareille fratrie.

A mes grands-parents,

Merci de nous avoir transmis une si belle famille unie et aimante que nous essayons de faire perdurer. Merci pour tout ce que vous m'avez donné et pour votre amour de chaque instant.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines,

Merci de former une si belle famille avec qui l'on partage tant de bonnes choses. Merci d'être si soudés, aimants et dont la présence est une chance immense.

A ma marraine,

Merci d'être à mes côtés depuis toujours, de m'accompagner comme tu le fais attentionnée, aimante et si généreuse. Quelle chance de t'avoir.

A mes ami(e)s,

A mes amis d'enfance, de Bordeaux, de Paris, de Finlande et d'ailleurs,
A mes consœurs et confrères pharmaciens,
A mes amis médecins, dentistes, kinésithérapeutes, et tous ceux rencontrés à l'Université,
A mes amis de Master,
Merci d'avoir rendu ces dernières années inoubliables.
Merci pour tous ces moments à vos côtés qui m'apportent tant de bonheur.
Merci pour votre amitié, votre fidélité, votre loyauté et votre soutien.
Merci d'être là dans les bons comme dans les mauvais moments.
Très chanceux et reconnaissant d'avoir de tels amis.

A ma grand-mère Manoune, Pharmacienne, qui me manque et à qui je dédie cette thèse.
Sachant que ce travail te tenait à cœur j'espère que tu es heureuse depuis là où tu es.

Sommaire

REMERCIEMENTS.....	2
Liste des Abréviations	6
Index des Tableaux.....	7
Index des Figures.....	8
CONTEXTE	9
INTRODUCTION.....	10
Partie I : Les Anémies en Hématologie.....	11
1) Présentation générale des différents types d'anémies	11
2) Les Syndromes Myélodysplasiques (SMD)	12
3) Les Leucémies Aigües Myéloblastiques (LAM)	21
Partie II : Prise en charge des anémies dans le contexte myéloïde malin	34
1) Traitements existants	34
a. Traitements des Syndromes Myélodysplasiques.....	35
b. Traitements des Leucémies Aigües Myéloblastiques	43
c. Traitements « symptomatiques » des cytopénies.....	49
2) Les transfusions de CGR : traitement de support et impasse thérapeutique	51
a. Transfusion de CGR : objectif thérapeutique.....	52
b. Le parcours transfusionnel.....	53
3) Le patient blood management	63
Partie III : Comment le système de santé s'organise-t-il dans cette prise en charge ?.....	64
1) Les acteurs impliqués	65
a. L'EFS	65
b. Les Établissements de Santé (ES).....	66
c. Les patients	66
2) Les points clés du parcours transfusionnel	67
a. La Recherche d'Agglutinines irrégulières (RAI)	67
b. La production de CGR.....	68
c. La livraison de CGR et identification du patient	68
d. L'acte transfusionnel.....	69
e. Les incidents transfusionnels	69
f. Sortie du patient et traçabilité	70
3) Évaluation économique de la transfusion.....	70
4) Comment améliorer cette prise en charge ?	72
DISCUSSION	76
CONCLUSION	77
Bibliographie :	79

Liste des Abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS : Agence Régionale de Santé
ASE : Agent Stimulant l'Érythroïèse
CGR : Concentrés de Globules Rouges
CH/CHU : Centre Hospitalier / Centre Hospitalier Universitaire
CNCRH : Conférence Nationale des Coordonnateurs Régionaux d'Hémovigilance et de sécurité transfusionnelle
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CSH : allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques
CULM : carte de contrôle ultime pré transfusionnel
DMU : Dispositif Médical à usage Unique
EFS : Établissement Français du Sang
EIR : Effet Indésirable Receveur
ELN : European Leukemia Net
EPO : Érythropoïétine
ES : Établissement de Santé
FDA : United States Food & Drug Administration
GFM : Groupe Francophone des Myélodysplasies
GVH/GVHD : Graft versus Host Disease ou maladie du greffon contre l'hôte
HAD : Hospitalisation A Domicile
HAS : Haute Autorité de Santé
HDJ : Hôpital de Jour
IDE : Infirmier Diplômé d'Etat
IPA : Infirmier en Pratique Avancée
IPSS : International Prognostic Scoring System
LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique
LAM : Leucémie Aigüe Myéloblastique
LMMC : Leucémie Myélomonocytaire Chronique
MCO : service de Médecine, Chirurgie, Obstétrique
MRD : Minimal Residual Disease ou Maladie Résiduelle Mesurable
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PSL : Produit Sanguin Labile
RAI : Recherche d'Agglutinine Irrégulières
RCP* : Résumé des Caractéristiques du Produit
RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SMD : Syndromes Myélodysplasique
SMP : Syndromes Myéloprolifératifs
SFTS : Société Française de Transfusion Sanguine
SFVTT : Société Française de Vigilance et de Thérapeutique Transfusionnelle
T2A : Tarification à l'Activité
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Index des Tableaux

Tableau 1 : Classification SMD OMS 2002

Tableau 2 : Classification SMD OMS 2016

Tableau 3 : Classification SMD OMS 2022

Tableau 4 : Classification pronostique IPSS / Tableau HAS

Tableau 5 : Classification pronostique IPSS révisé IPSS-R / Tableau HAS

Tableau 6 : Score global IPPS-R

Tableau 7 : Classification cytogénétique de l'IPSS-R

Tableau 8 : Classification IPSS-M (Construction d'un score de risque à partir d'une régression Multivariable de Cox ajustée pour la survie sans leucémie)

Tableau 9 : Résumé des résultats cliniques pour 2701 patients par score de risque IPSS-M

Tableau 10 : Classification FAB des LAM

Tableau 11 : LAM et néoplasmes apparentés et leucémies aiguës de lignée ambiguë

Tableau 12 : Groupes cytogénétiques et pronostic des LAM

Tableau 13 : Impact pronostic de la cytogénétique des LAM

Tableau 14 : 2022 Classification pronostique ELN 2022 en fonction de la génétique au moment du diagnostic initial

Tableau 15 : Options thérapeutiques sélectionnées pour les patients aptes à recevoir une chimiothérapie intensive

Tableau 16 : Options thérapeutiques sélectionnées pour les patients ne pouvant pas bénéficier d'une chimiothérapie intensive

Index des Figures

Figure 1 : Observation de blastes au microscope chez un patient atteint de LAM

Figure 2 : Observation de blastes dystrophiques au microscope chez un patient atteint de LAM

Figure 3 : Observation de Corps d'Auer au microscope chez un patient atteint de LAM

Figure 4 : Analyse cytologique des différents types de LAM

Figure 5 : Classification hiérarchique de la classification consensuelle internationale de la LAM

CONTEXTE

L'Hématologie est une discipline s'intéressant aux éléments figurés du sang, aux précurseurs de ces éléments du sang (origine médullaire, splénique, thymique) et à toutes les pathologies qui y sont liées.

Les hémopathies désignent une catégorie de maladies affectant les composants du sang, la production du sang ou ses mécanismes. On distingue deux types d'hémopathies :

- Les hémopathies bénignes, on y retrouvera essentiellement les anomalies des globules rouges ou hémoglobinopathies et ce type de pathologie ne sera pas développé au cours de cette thèse car l'objectif est de se placer dans un contexte d'hémopathies malignes.
- Les hémopathies malignes, autrement appelées « cancer du sang » correspondent à une anomalie au niveau de la survie, de l'expansion et de la différenciation d'une lignée sanguine.

Les Hémopathies Malignes sont classiquement réparties en deux grands groupes : Lymphoïdes et Myéloïdes et, au sein des hémopathies myéloïdes, les Syndromes Myéloprolifératifs (SMP), les Syndromes Myélodysplasiques (SMD), les syndromes mixtes SMD/SMP et les Leucémies Aiguës Myéloblastiques (LAM).

Toutes ces pathologies mènent à des prises en charge spécifiques comportant plusieurs étapes et impliquant de nombreux professionnels de santé, on appelle cela le parcours de soins. Il n'existe pas un seul parcours de soins et ils seront donc différents selon les patients et leur pathologie.

Cependant, certains axes de soins sont communs à l'ensemble d'entre elles, notamment le support transfusionnel. En effet, la grande majorité de ces patients présentent des problématiques liées à l'anémie chronique. Cette anémie est très importante à prendre en charge car elle a des conséquences significatives sur le quotidien des patients. L'anémie correspond à une diminution anormale du taux d'hémoglobine dans le sang. L'hémoglobine a pour principal rôle de transporter l'oxygène (O₂) dans le sang. Sa diminution, l'anémie, entraîne des symptômes importants (asthénie inhabituelle, pâleur, dyspnée, céphalées, palpitations, douleur thoracique...). Il est alors essentiel de corriger cette diminution du taux d'hémoglobine afin d'en atténuer la symptomatologie, ce qui permettra d'améliorer la qualité de vie des patients.

Les différents traitements spécifiques des pathologies hématologiques ont pour objectif d'améliorer les cytopénies, voire tenter de faire disparaître le clone malin et diminuer ainsi les besoins transfusionnels voire rendre le patient indépendant des transfusions. Cependant, les traitements de fond peuvent ne pas être suffisants, devenir inefficaces ou être myélotoxiques et le support transfusionnel garde alors une place essentielle et basique, que ce soit lors de la phase curative ou bien lorsque le patient est en traitement de support pendant la phase palliative.

INTRODUCTION

Au cours du parcours de soins des patients atteints de SMD ou LAM, le support transfusionnel fait partie intégrante de la prise en charge du patient, que ce soit en début de prise en charge (en attendant que l'éventuel traitement de fond permette un effet positif sur la moelle osseuse), au cours du traitement de fond (lorsqu'il existe des toxicités médicamenteuses notamment) ou lorsqu'il n'y a plus de traitement de fond efficace et que le patient est en phase palliative. La transfusion n'est pas un traitement médical anodin. Il est risqué, pouvant être psychologiquement traumatisant, notamment au début de la prise en charge, et chronophage. Le parcours transfusionnel nécessite une coordination optimale du fait de la multitude d'acteurs impliqués dans cette prise en charge. De plus, ce soin de support s'intègre dans une prise en charge globale du patient incluant son suivi par le médecin spécialiste, le traitement de fond associé et les différentes interactions qu'il aura avec l'ensemble des équipes hospitalières. Le patient doit appréhender cette nouvelle étape de sa vie de la meilleure manière possible et s'habituer à ce parcours de soins impactant son rythme de vie. Le suivi en hématologie maligne implique un lien hôpital/patient très rigoureux et lourd avec des rendez-vous hospitaliers fréquents, qu'ils soient liés au traitement de fond lorsqu'il existe, aux consultations avec le médecin spécialiste ou à la transfusion sanguine. Cette prise en charge médicale intense peut s'alourdir lorsque le patient a un recours important aux transfusions, avec, de fait, une dépendance à l'hôpital croissante, particulièrement si les traitements de fond ne sont plus efficaces et que le patient est en phase palliative. Il sera donc important de pouvoir optimiser le parcours transfusionnel afin d'en réduire la lourdeur pour les patients concernés.

Dans le travail présenté par cette thèse, les principales hémopathies malignes myéloïdes (SMD/LAM) à l'origine de ces besoins transfusionnels vont être présentées : comment est posé le diagnostic, comment sont définis les facteurs pronostiques qui aideront à proposer les traitements spécifiques les plus adaptés ayant pour objectif de diminuer ces besoins transfusionnels via l'obtention d'une rémission complète voire d'une guérison. Le parcours transfusionnel sera également décrit, de même que l'acte transfusionnel érythroïde et l'impact que ce soin de support potentiellement chronique aura sur le patient, le professionnel de santé et le système de soins dans son ensemble. Seront ensuite discutées les pistes pouvant optimiser ce parcours transfusionnel.

Partie I : Les Anémies en Hématologie

1) Présentation générale des différents types d'anémies

L'anémie est une affection au cours de laquelle le nombre d'hématies ou le taux d'hémoglobine qu'elles contiennent est inférieur à la normale. L'hémoglobine sert à transporter l'oxygène et lorsque les hématies sont présentes en trop faible quantité ou sont anormales, ou lorsqu'il n'y a pas assez d'hémoglobine, la capacité du sang à transporter l'oxygène jusqu'aux tissus de l'organisme est diminuée. Cela entraîne des symptômes tels que fatigue, faiblesse, palpitations, vertiges, essoufflement, douleurs thoraciques... symptômes qui sont majorés à l'effort. Le taux d'hémoglobine optimal pour satisfaire aux besoins physiologiques varie selon l'âge, le sexe, l'altitude du lieu de résidence, les habitudes en matière de tabagisme, certaines comorbidités, le statut vis-à-vis de la grossesse... Cependant, la quantité d'hémoglobine normale est comprise entre 13 et 18 grammes par décilitre de sang chez l'homme, 12 à 16 grammes chez la femme. Les causes les plus fréquentes d'anémie sont les carences nutritionnelles, en particulier la carence en fer mais également celles en folate, vitamine B12 et vitamine A; les hémoglobinopathies ; et les maladies infectieuses comme le paludisme, la tuberculose, l'infection à VIH et les parasitoses, mais également certains contextes inflammatoires chroniques quelle qu'en soit la cause, certains cancers qu'ils soient solides ou hématologiques.

Les anémies sont classées en fonction de critères liés à leur intensité, la teneur en fer et la destruction ou pas des globules rouges.

Les causes d'anémie sont nombreuses, mais peuvent être regroupées en trois principaux mécanismes :

- Perte de sang (saignement excessif)
- Production insuffisante de globules rouges
- Destruction excessive des globules rouges

On distingue 4 grandes classes d'anémie :

- Les anémies microcytaires hypochromes, non régénératives. Ce sont les plus fréquentes, elles sont généralement dues à un manque de fer (anémie ferriprive). C'est une pathologie très fréquente chez les femmes jeunes en période d'activité génitale (saignements importants lors des menstruations, fibrome, stérilet...). Chez les hommes, elle est d'origine digestive ;
- Les anémies normocytaires, normochromes non régénératives. Elles sont, la plupart du temps, la manifestation d'une maladie de la moelle osseuse ;
- Les anémies macrocytaires non régénératives. Elles sont dues à une carence en folates (vitamine B9) et/ou en vitamine B12 et peuvent être aussi d'origine toxique ou liées à une hémopathie myéloïde ;
- Les anémies régénératives. Elles sont causées par la destruction des globules rouges ou secondaires à un syndrome hémorragique. Il s'agit souvent des anémies hémolytiques quelle qu'en soit la cause ;

- Il est à noter que plusieurs causes d'anémies peuvent exister chez un même patient

Symptômes :

Les symptômes de l'anémie varient selon la gravité et la vitesse à laquelle elle se développe. Certains patients souffrent d'anémie peu symptomatique, notamment si cette dernière s'installe lentement. Dans ce cas, peu de symptômes sont perceptibles. D'autres ne présentent des symptômes que lors d'efforts physiques. Au contraire, une anémie plus sévère peut provoquer des symptômes même au repos. Plus l'anémie s'installe rapidement, qu'elle soit modérée ou sévère, plus les symptômes sont marqués, comme en cas d'hémorragie.

L'anémie modérée provoque souvent une asthénie, une sensation de faiblesse et une grande pâleur. Lorsque l'anémie est plus sévère, outre ces symptômes, peuvent apparaître des évanouissements, des vertiges, une augmentation de la soif, des sueurs, un pouls faible et rapide et une respiration accélérée. Une anémie sévère peut provoquer des crampes douloureuses des membres inférieurs lors des efforts, une gêne respiratoire et une douleur thoracique, surtout si la personne est déjà atteinte de troubles circulatoires au niveau des membres inférieurs ou de certains types de maladies pulmonaires ou cardiaques.

Certains symptômes peuvent être indicateurs de la cause de l'anémie. Par exemple, des selles noires goudroneuses, du sang dans les urines ou dans les selles, ou une toux sanglante peuvent indiquer que des saignements sont à l'origine de l'anémie. Des urines foncées ou un ictère (une coloration jaunâtre de la peau ou de la conjonctive oculaire) suggèrent que la destruction des globules rouges peut être la cause de l'anémie. Une sensation de brûlure ou de piqûre dans les mains ou les pieds (dysesthésies/paresthésies) est évocatrice d'une carence en vitamine B 12.

Diagnostic :

Parfois, l'anémie est détectée avant même qu'apparaissent des symptômes, lorsque des examens sanguins de routine sont pratiqués.

L'anémie est confirmée, dans un échantillon de sang, par un faible taux d'hémoglobine. D'autres tests, tels que l'examen d'un échantillon de sang au microscope et, moins souvent, l'examen d'un échantillon de moelle osseuse, permettent de déterminer la cause de l'anémie. Les causes de l'anémie chez un patient peuvent être multiples.

Dans le travail de cette thèse, nous nous attacherons aux hémopathies myéloïdes malignes de type myélodysplasie et leucémies aiguës myéloblastiques car, contrairement à de nombreuses autres maladies à l'origine d'anémies, ces deux hémopathies malignes font partie des pathologies qui sont le plus à l'origine de besoins transfusionnels itératifs qui peuvent devenir chroniques si les traitements de fond ne sont pas ou plus efficaces et dont la seule alternative thérapeutique demeure le soin de confort incluant le support transfusionnel.

2) Les Syndromes Myélodysplasiques (SMD)

Il s'agit d'un groupe hétérogène d'hémopathies malignes clonales caractérisé par l'atteinte de la cellule souche myéloïde menant à une hématopoïèse inefficace. Les précurseurs sont anormaux et avortent dans la moelle osseuse, ce qui ne permet pas une maturation optimale,

provoquant ainsi des cytopénies périphériques sanguines observées à l'hémogramme. Cette hématopoïèse anormale est donc responsable de troubles de la maturation d'une ou plusieurs lignées myéloïdes et sur le plan sanguin sont observées le plus fréquemment une anémie normocytaire ou macrocytaire arégénérative et/ou neutropénie et/ou thrombopénie.

Ces anomalies morphologiques et fonctionnelles touchant les lignées érythroïdes, granulomonocytaires et mégacaryocytaires sont variables et définissent la dysmyélopoïèses (lignées myéloïdes atteintes).

Les myélodysplasies évoluent dans des délais plus ou moins longs en leucémie aigüe myéloblastique (LAM) et sont déjà des cancers myéloïdes nécessitant un suivi régulier plus ou moins intense par un hématologue. Le type de suivi dépend des caractéristiques pronostiques du SMD, basés notamment sur des critères cytologiques (sanguins et médullaires), cytogénétiques, moléculaire et d'autres facteurs pronostiques tels que l'existence ou non de fibrose médullaire associée, les comorbidités, l'état nutritionnel ou un éventuel terrain génétique inné. Le caractère secondaire ou non peut également exercer une certaine influence.

Epidémiologie (1)

Il s'agit d'une maladie du sujet âgé (cas extrêmement rare de SMD pédiatrique) qui s'observe surtout après 60 ans avec un âge médian au diagnostic de 80 ans (79 ans chez les hommes, 81 ans chez les femmes).

En France métropolitaine, le nombre de nouveaux cas de syndromes myélodysplasiques estimé en 2018 était de 4 735 dont 2 894 cas chez l'homme et 1 841 cas chez la femme.

On note que l'incidence augmente avec l'âge :

- Avant 60 ans, incidence de 4/100 000 habitants/an
- À 70 ans, 20/100 000 habitants/an
- À 80 ans, 50/100 000 habitants/an

Etiologie (2)

Nous observons deux types de SMD :

- Primitifs (85% des cas)
- Secondaires (15% des cas) :
 - Exposition à une chimiothérapie ou une radiothérapie réalisée pour un cancer. Il existe des drogues qui favorisent l'apparition des SMD comme les agents alkylants (melphalan, cyclophosphamide, chlorambucil, busulfan) utilisés dans la maladie de Hodgkin, dans le myélome et autres affections néoplasiques (le chlorambucil est aussi utilisé dans la Leucémie Lymphoïde Chronique). D'autres substances utilisées en oncologie solide favorisent également la survenue de SMD.
 - Exposition au benzène (y compris dans un contexte de forte consommation tabagique), insecticides, pesticides, herbicides, dérivés du pétrole ou autres solvants organiques (on parle plutôt d'exposition chronique)
 - Plus rarement, présence d'une maladie génétique de type hémopathie constitutionnelle (téloméropathie, ribosomopathie, Fanconi...)

Circonstances de découvertes (2)

Les signes de l'anémie prédominent le plus souvent : asthénie, dyspnée d'effort, pâleur cutanéomuqueuse, tachycardie (possibles vertiges, céphalées).

Il existe également des risques infectieux en cas de neutropénie et des risques hémorragiques si thrombopénie. Il existe également dans 10 à 20% des cas de SMD des manifestations auto-inflammatoires/dysimmunitaires avec notamment la description de nouvelles entités telles que le VEXAS.

Diagnostic (2)

Sur le plan clinique, sont observés les symptômes liés aux cytopénies, à un éventuel syndrome tumoral (moins de 5% des cas) et ceux liés aux manifestations auto-inflammatoires (10 à 20% des cas suivant les publications et les types de SMD).

Sur le plan paraclinique, sur l'hémogramme, on peut observer :

- Une anémie dans 80% des cas, arégénérative (taux de réticulocyte < 120 G/L) souvent macrocytaire (VGM : 100-115 fL) parfois normocytaire. L'érythromyélie peut également être associée.
- Une leucopénie : neutropénie importante. Sur le frottis, les polynucléaires neutrophiles sont souvent dégranulés à noyau peu ou non segmentés (anomalie de Pelger)
- Concernant le taux de plaquettes : il peut être normal, diminué, ou parfois augmenté dans les SMD bas risque 5q- typiquement
- Concernant le frottis sanguin : on recherche l'aspect dysplasique des cellules circulantes (c'est-à-dire des anomalies morphologiques)

Cependant, c'est sur la base de l'analyse cytologique médullaire grâce à la réalisation d'un myélogramme (aspiration médullaire réalisée en sternal ou en iliaque) que le diagnostic de SMD est posé. Le plus souvent, la moelle osseuse est de richesse normale ou augmentée avec signes de dystrophies cellulaires sur à minima 10% d'au moins un des 3 lignages. L'analyse médullaire permet également l'évaluation de la blastose médullaire (cellule cancéreuse myéloïde immature) avec différents groupes (< 5%, entre 5 et 10% ou entre 10 et 19%). La recherche de sidéoblastes en couronne (érythroblastes chargés en fer), grâce à la coloration de Perls est effectuée et permet de définir certains types de SMD.

Lorsque la richesse médullaire est pauvre ou désertique à l'aspiration médullaire, la biopsie osteo-médullaire est alors requise pour permettre le diagnostic de SMD à moelle pauvre ou SMD avec fibrose et éventuellement d'aider à certains diagnostics difficiles/différentiels d'hémopathies malignes de type forme frontière syndrome myelodysplasique/syndrome myeloprolifératif (SMD/SMP) ou certaines formes frontières de syndrome myelodysplasique/aplasie médullaire (SMD/AA).

L'analyse cytogénétique médullaire est systématique pour typer le SMD. De plus, le caryotype fait partie des facteurs pronostiques. Sont retrouvées des anomalies cytogénétiques dans 50% des SMD primitifs et 90% des SMD secondaires.

La première classification des SMD a été décrite en 1982 grâce à des médecins français, américains et britanniques qui ont développé la classifications FAB permettant d'évaluer les différents groupes de SMD. (3)

Depuis, cette classification ne cesse d'évoluer grâce à une meilleure connaissance de la pathologie et d'autres classifications sont vouées à apparaître à l'avenir.

Au départ, la classification était essentiellement basée sur la morphologie des cellules, puis ces paramètres cytologiques se sont affinés, la cytogénétique a ensuite été intégrée puis des critères de biologie moléculaire ont permis d'apporter des précisions diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

Ainsi, l'OMS a notamment mis à jour plusieurs classifications diagnostiques au fil du temps et de l'évolution des connaissances sur cette pathologie.

En 2002, plusieurs catégories de SMD étaient décrites selon les cytopénies, le pourcentage de blastes circulant et le degré de dysplasie mais également un sous-type particulier basé sur un paramètre cytogénétique, le SMD bas risque avec del 5q.

Tableau 1 : Classification SMD OMS 2002 (4)

Catégorie	Sang	Moelle
RA	Anémie, absence de blastes	< 5% de blastes <15% de sidéoblastes
RARS	Anémie, absence de blastes	Dysplasie lignée érythroblastique ≥ 15% sidéoblastes et < 5% blastes
RCMD	Cytopénies (2 ou 3 lignées) Pas de blastes	≥ 10% de dysplasie <15% de sidéoblastes
RCMD-RS	Cytopénies (2 ou 3 lignées) Pas de blastes	≥ 10% de dysplasie ≥ 15% de sidéoblastes
AREB-1	Cytopénie < 5% blastes	Dysplasie uni ou multilignées 5 - 9% de blastes
AREB-2	Cytopénie 5 - 19% blastes	Dysplasie uni ou multilignées 10 - 19% de blastes
MDS-U	Cytopénies (2 ou 3 lignées) Pas de blastes	Dysplasie d'une seule lignée < 5% blastes
MDS-5q-	Anémie, < 5% de blastes	< 5% blastes, anomalies MK (hypolobulation) Anomalie 5q- isolée

En 2016, l'OMS affine les groupes de MDS que ce soit sur la base de nombre de lignages dysplasiques, le taux de sidéroblastes et également, des descriptions plus précises pour le sous-groupe MDS-U. (5)

Tableau 2 : Classification SMD OMS 2016 (5)

Name	Dysplastic lineages	Cytopenias*	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1-3	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or del(7q)
MDS with excess blasts (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	Any
MDS, unclassifiable (MDS-U)					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB = 1%,‡ no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%§	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

*Cytopenias defined as: hemoglobin, <10 g/dL; platelet count, <100 × 10⁹/L; and absolute neutrophil count, <1.8 × 10⁹/L. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be <1 × 10⁹/L

†If SF3B1 mutation is present.

‡One percent PB blasts must be recorded on at least 2 separate occasions.

§Cases with ≥15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia, and are classified as MDS-RS-SLD.

Enfin, dernièrement, grâce au développement de la biologie moléculaire et à l'intégration des mutations acquises dans la compréhension de la pathogénie des SMD, l'OMS a développé une nouvelle classification en 2022. Des paramètres histologiques sont également considérés. (6)

Sur le plan moléculaire, plusieurs sous-groupes de SMD sont identifiés. Les SMD avec inactivation bi-allélique de TP53 (MDS-biTP53) sont décrites comme un nouveau sous-type défini par la présence de mutations TP53 multiples et ce sous-type de SMD intègre cette nouvelle classifications diagnostique. La présence d'une mutation SF3B1 et d'un faible nombre de blastes est considérée comme compatible avec un diagnostic de SMD (MDS-SF3B1) et remplace l'entité antérieure de SMD avec sidéroblastes en couronnes (MDS-RS).

Sur le plan cytologique, la classification OMS 2022 conserve les seuils entre les SMD à faible taux de blastes (MDS-LB) et les SMD avec augmentation des blastes (MDS-IB). Les personnes sans augmentation des blastes sont divisées en SMD hypoplasique (MDS-h) et MDS-LB. Les personnes avec augmentation des blastes sont divisées en MDSIB1, MDS-IB2 et MDS avec fibrose (MDS-f). Le MDS-h et le MDS-f sont considérés comme des sous-types distincts, ce qui souligne l'importance d'une biopsie de moelle osseuse lorsque les aspirations médullaires font suspecter des SMD à moelle pauvre et/ou associée à la fibrose médullaire. (7)

Tableau 3 : Classification SMD OMS 2022 (6)

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

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

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

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

Pronostic (2)

L'évolution d'un SMD se fait dans au moins 30 à 40 % des cas vers une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ou, sinon, vers une aggravation des cytopénies et d'une aggravation du SMD.

Par ailleurs, l'évolution des classifications diagnostiques des SMD a eu un impact sur l'évolution des classifications pronostiques de cette pathologie.

En effet, en 1997, un score pronostique international a été mis en place appelé score IPSS (International Prognosis Scoring System) permettant d'évaluer la gravité des SMD. Celui-ci est établi en fonction des cytopénies périphériques, du taux de blastes et des anomalies cytogénétiques.

Ce score permet également une évaluation du risque d'évolution (bas, intermédiaire ou élevé) vers une leucémie aiguë ou le décès, et donne la médiane de survie.

De plus, ce score est établi en tenant compte de trois paramètres : de la blastose médullaire, de la cytogénétique, du nombre de cytopénie sanguine avec un taux d'Hémoglobine < 10 g/dL, de neutrophiles < 1,8 G/L et de plaquettes < 100 G/L.

Les SMD sont ainsi classés en fonction de leur gravité en SMD de bas risque (groupes dits de faible risque et intermédiaire 1) et SMD de haut risque (groupes dits intermédiaire 2 et de haut risque).

Tableau 4 : Classification pronostique IPSS (8) / Tableau HAS (2)

	0	0,5	1	1,5	2
Pourcentage de blastes médullaires	<5	05-10	-	11-20	21-30
Caryotype	Favorable : normal, perte isolée de l'Y, délétion 5q ou 20q isolée	Intermédiaire : autres anomalies	Défavorable : complexe (3 anomalies ou plus), anomalies du chromosome 7		
Cytopénies*	0 ou 1	2 ou 3			

*Cytopénies définies par : polynucléaires neutrophiles < 1800/mm³, plaquettes < 100 000/mm³, hémoglobine <10 g/dl.

En 2012, ce score a été révisé (score IPSS-R). Il est basé sur l'utilisation des mêmes paramètres pronostiques mais de manière affinée et permet de distinguer 5 catégories pronostiques. A noter qu'environ ¼ des patients d'IPSS faible ou intermédiaire1 deviennent, avec le score IPSS-R, de risque plus élevé.

Tableau 5 : Classification pronostique IPSS révisé IPSS-R (9) / Tableau HAS (2)

Variable pronostique	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogénétique	Très favorable		Favorable		Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Blastes médullaires	≤ 2 %		> 2 < 5 %	5-10 %	5-10%	> 10 %	
Hémoglobine (g/dL)	≥ 10		8 < 10	< 8			
Plaquettes (G/L)	≥ 100	50 < 100	< 50				
Neutrophiles (G/L)	≥ 0,8	< 0.8					

Selon le total obtenu, le patient se classe dans un des groupes décrits dans le tableau ci-dessous. A noter que le risque évolutif augmente avec le score.

Tableau 6 : Score global IPSS-R (2)

GROUPE	SCORE
Très faible	< 1,5
Faible	> 1,5 - 3
Intermédiaire	> 3 - 4,5
Elevé	> 4,5 - 6
Très élevé	> 6

Tableau 7 : Classification cytogénétique de l'IPSS-R (2)

	Proportion de patients (%)	Caryotype	Survie médiane (années)	Délai jusqu'à 25% de LAM (années)
Très favorable	4 %	-Y, del (11q)	5,4	NA
Favorable	72 %	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double avec del(5q)	4,8	9,7
Intermédiaire	13 %	Del(7q), +8, +19, i(17q), autre anomalie simple ou double	2,7	2,5
Défavorable	4 %	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double avec -7/del(7q) ; complexe avec 3 anomalies	1,5	1,7
Très défavorable	7 %	Complexe > 3 anomalies	0,7	0,7

NA : non atteint

L'analyse en biologie moléculaire est également de plus en plus utilisée car elle permet de définir certains sous-types de SMD. Elle fait partie des facteurs pronostiques et elle permet de proposer des thérapies ciblées.

Ainsi, une nouvelle classification est apparue en 2022 qui tient compte des mutations génétique retrouvées : la classification IPSS-M. (10)

Depuis plus de vingt ans, l'évaluation du risque individuel et les décisions de traitement ont été basées principalement sur l'IPSS/IPSS-R. Au cours de cette période, les effets des mutations génétiques sur le devenir des patients atteints de SMD ont été démontrés dans plusieurs études. Cependant, leurs indications pronostiques n'ont pas été intégrées dans un système pronostique complet et n'ont donc pas pu être appliqués de manière fiable et uniforme dans la pratique clinique quotidienne.

Ainsi, la classification IPSS-M a permis d'identifier plusieurs mutations concernant plusieurs familles de gènes pouvant être impliqués dans les SMD sur le plan diagnostique, pronostic et thérapeutique :

- Gènes impliqués dans la régulation « épigénétique » : TET 2, ASXL 1, IDH 1, IDH 2
- Gènes impliqués dans la production de l'ARN messager (« spliceosome ») : SF3B1, SRSF2
- Gènes suppresseurs de tumeurs : TP 53
- Gènes impliqués dans l'activité tyrosine kinase : FLT 3
- Autres : KRAS, NRAS....

Tableau 8 : Classification IPSS-M (Construction d'un score de risque à partir d'une régression multivariable de Cox ajustée pour la survie sans leucémie) (10)

Category and Variable	Adjusted Hazard Ratio (95% CI) [†]	Model Weight [‡]
Clinical		
Bone marrow blasts — %	1.07 (1.05–1.09)	0.0704
min(Platelets,250) — $\times 10^9/l$	0.998 (0.997–0.999)	–0.00222
Hemoglobin — g/dl	0.84 (0.81–0.88)	–0.171
Cytogenetic		
IPSS-R cytogenetic category [§]	1.33 (1.21–1.47)	0.287
Gene main effects (17 variables, 16 genes) [¶]		
<i>TP53</i> ^{multihit}	3.27 (2.38–4.48)	1.18
<i>MLL</i> ^{PTD}	2.22 (1.49–3.32)	0.798
<i>FLT3</i> ^{ITD+TKD}	2.22 (1.11–4.45)	0.798
<i>SF3B1</i> ^{5q}	1.66 (1.03–2.66)	0.504
<i>NPM1</i>	1.54 (0.78–3.02)	0.430
<i>RUNX1</i>	1.53 (1.23–1.89)	0.423
<i>NRAS</i>	1.52 (1.05–2.20)	0.417
<i>ETV6</i>	1.48 (0.98–2.23)	0.391
<i>IDH2</i>	1.46 (1.05–2.02)	0.379
<i>CBL</i>	1.34 (0.99–1.82)	0.295
<i>EZH2</i>	1.31 (0.98–1.75)	0.270
<i>U2AF1</i>	1.28 (1.01–1.61)	0.247
<i>SRSF2</i>	1.27 (1.03–1.56)	0.239
<i>DNMT3A</i>	1.25 (1.02–1.53)	0.221
<i>ASXL1</i>	1.24 (1.02–1.51)	0.213
<i>KRAS</i>	1.22 (0.84–1.77)	0.202
<i>SF3B1</i> ²	0.92 (0.74–1.16)	–0.0794
Gene residuals (1 variable, 15 genes; possible values of 0, 1, or 2)		
min(Nres,2)	1.26 (1.12–1.42)	0.231

* CI denotes confidence interval; IPSS-M, International Prognostic Scoring System–Molecular; IPSS-R, International Prognostic Scoring System–Revised; ITD, internal tandem duplication; min, minimum; PTD, partial tandem duplication; and TKD tyrosine kinase domain.

[†] Hazard ratio is for the risk of leukemic transformation or death, adjusted for age, sex, and secondary/therapy-related versus primary myelodysplastic syndrome. Cox regression was performed for 2428 patients with available covariables and leukemia-free survival data.

[‡] Model weights were derived from the logarithm of the raw hazard ratios up to three significant digits. The following formula applies: IPSS-M score = $1.15467 + (\sum_{\text{variables } j} w_j x_j) / \log(2)$, where w_j denotes the weight of variable j , and x_j the value of the variable j observed in a given patient.

[§] IPSS-R cytogenetic categories were as follows: 0 denotes very good, 1 good, 2 intermediate, 3 poor, and 4 very poor.

[¶] *SF3B1*^{5q} is the *SF3B1* mutation in the presence of isolated del(5q) — that is, del(5q) only or with one additional aberration excluding -7/del(7q). *SF3B1*² is the *SF3B1* mutation without comutations in *BCOR*, *BCORL1*, *RUNX1*, *NRAS*, *STAG2*, *SRSF2*, and del(5q).

^{||} Nres is defined as the number of mutated genes within the following list: *BCOR*, *BCORL1*, *CEBPA*, *ETNK1*, *GATA2*, *GNB1*, *IDH1*, *NF1*, *PHF6*, *PPM1D*, *PRPF8*, *PTPN11*, *SETBP1*, *STAG2*, and *WT1*. The variable min(Nres,2) can therefore take the value 0, 1, or 2.

Tableau 9 : Résumé des résultats cliniques pour 2701 patients par score de risque IPSS-M* (10)

Characteristic	IPSS-M Risk Category					
	Very Low	Low	Moderate Low	Moderate High	High	Very High
Patients — No. (%)	381 (14)	889 (33)	302 (11)	281 (11)	379 (14)	469 (17)
Risk score	≤-1.5	>-1.5 to -0.5	>-0.5 to 0	>0 to 0.5	>0.5 to 1.5	>1.5
Hazard ratio (95% CI)†	0.51 (0.39–0.67)	1.0 (Reference)	1.5 (1.2–1.8)	2.5 (2.1–3.1)	3.7 (3.1–4.4)	7.1 (6.0–8.3)
Median LFS (25–75% range) — yr‡	9.7 (5.0–17.4)	5.9 (2.6–12.0)	4.5 (1.6–6.9)	2.3 (0.91–4.7)	1.5 (0.80–2.8)	0.76 (0.33–1.5)
Median OS (25–75% range) — yr	10.6 (5.1–17.4)	6.0 (3.0–12.8)	4.6 (2.0–7.4)	2.8 (1.2–5.5)	1.7 (1.0–3.4)	1.0 (0.5–1.8)
AML-t — %						
By 1 yr	0.0	1.7	4.9	9.5	14.3	28.2
By 2 yr	1.2	3.4	8.8	14.0	21.2	38.6
By 4 yr	2.8	5.1	11.4	18.9	29.2	42.8
Death without AML — %						
By 1 yr	2.2	8.5	12.0	18.0	19.3	30.6
By 2 yr	7.0	16.2	19.8	31.1	39.8	45.6
By 4 yr	15.9	29.5	33.6	51.1	54.2	51.3

* Key metrics are presented across clinical end points per IPSS-M risk category. AML denotes acute myeloid leukemia; AML-t, acute myeloid leukemia transformation; CI, confidence interval; IPSS-M, International Prognostic Scoring System with Molecular; LFS, leukemia-free survival; and OS, overall survival.

† Hazard ratio is for the risk of leukemic transformation or death. Because the low category had the largest size, it was used as the reference level.

‡ The 25 to 75% range represents the central interquartile interval. For example, for a 25 to 75% OS range from A to B years, 50% of patients lived longer than A years and died before B years.

Il est possible de calculer le score IPSS-M grâce à un outil dans lien suivant : <https://mds-risk-model.com/>

Ces scores pronostiques permettent de classer les patients suivant leur pronostic et donc les décisions thérapeutiques diffèrent selon les groupes pronostiques, l'âge du patient et ses comorbidités éventuelles qui sont à prendre en compte étant donné que les SMD touchent le plus souvent des personnes âgées.

On retrouve également d'autres groupes de facteurs pronostiques comme :

- Les facteurs influençant la réponse au traitement médicamenteux, les facteurs influençant le cours post-allogreffe
- Le métabolisme du fer (bilan martial), l'inflammosome, l'immunosome, la longueur des télomères
- La fibrose, le taux de LDH, d'albumine, de Beta-2-microglobuline
- Le terrain génétique inné (existence de téloméropathie, de GATA2 constit de SAMD9 constit, de DDX41 constit...)

Les caractéristiques moléculaires sont également à définir étant donné qu'elles impactent les décisions thérapeutiques.

3) Les Leucémies Aigües Myéloblastiques (LAM)

Les Leucémies Aigües Myéloblastiques (LAM) se caractérisent par une prolifération maligne de cellules anormales, les blastes. Cette prolifération maligne peut être détectée dans le sang et la moelle osseuse (ainsi que possiblement dans d'autres organes tels que la rate, les ganglions, le foie...). Ces blastes sont des cellules sanguines immatures qui vont être

bloquées à un stade précoce de leur différenciation ou maturation. Ces cellules se bloquant à un stade précoce ne permettront pas la production de cellules sanguines matures et seront responsables de cytopénies profondes en périphérie au niveau sanguin et de manière le plus souvent brutale.

Les LAM sont un groupe hétérogène d'hémopathies malignes.

On peut avoir un blocage au niveau de la lignée granulo-monocytaire, érythroïde, mégacaryocytaire de manière précoce ou retardée. Les paramètres cytogénétiques et moléculaires permettent de redéfinir les différents types de LAM. (11)

Circonstances de découvertes

Il s'agit d'une insuffisance de l'hématopoïèse et/ou d'une prolifération tumorale maligne. Ces deux mécanismes sont souvent associés.

Il y aura alors une diminution des trois lignées hématopoïétiques normales et un envahissement blastique médullaire ne permettant pas aux cellules myéloïdes saines de se développer.

La découverte d'une LAM est rarement fortuite. Elle est le plus souvent symptomatique et brutale avec des symptômes très bruyants.

Il est également possible de la découvrir lorsqu'on surveille un syndrome myéloprolifératif ou un syndrome myélodysplasique, mais dans la majorité des cas des signes cliniques ont été également observés. (11)

Signes cliniques

- Signes d'insuffisance médullaire :
 - Syndrome anémique : pâleur cutanéomuqueuse, fatigue, vertiges, dyspnée d'effort, hypotension, tachycardie
 - Syndrome infectieux : fièvre importante, signes fonctionnels infectieux d'origine diverse (ORL, broncho-pulmonaire, urinaire, cutané...)
 - Syndrome hémorragique : purpura, épistaxis, gingivorragie. Pour certaines LAM notamment la LAM de type 3, il existe un risque accru de coagulation intravasculaire disséminée

Le syndrome anémique va être diagnostiqué par la baisse du taux d'hémoglobine.

Le risque infectieux est lié notamment à la neutropénie, parfois neutrophile non fonctionnel surtout si présence de contexte préalable de SMD.

Les signes hémorragiques sont liés à la thrombopénie (taux de plaquettes significativement bas), parfois thrombopathie associée surtout si un contexte préalable de SMD. (12)

- Syndrome tumoral :

Ce syndrome tumoral va être beaucoup plus bruyant chez l'enfant que chez l'adulte. On peut retrouver des douleurs osseuses réveillées par la pression des os plats (sternum, côtes) mais également une splénomégalie, une hépatomégalie. Des adénopathies sont plus rarement observées dans les LAM indifférenciées. Il est possible de retrouver des syndromes tumoraux à localisation neuro-méningé (présence de blastes dans le liquide céphalo rachidien), notamment dans les LAM de type LAM4/LAM5 selon les anciennes classifications.

Ont également été observées des localisations amygdaliennes, gingivales ou gonadiques. L'atteinte testiculaire concerne surtout les enfants atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), elle est plus rare chez l'homme adulte.

Il peut s'y associer un cortège auto-inflammatoire, et au niveau cutané, un syndrome de Sweet ou des leucémides. Il peut y avoir également l'existence de sarcome granulocytaire/chlorome pouvant toucher n'importe quel organe.

Enfin la prolifération blastique peut être à l'origine de leucostase pulmonaire notamment dans le contexte des LAM4 ou LAM5 selon l'ancienne classification cytologique et en cas d'hyperleucocytose majeure.

Epidémiologie (13)

L'incidence des LAM augmente avec l'âge car elles sont surtout présentes chez l'adulte (forte présence après 40 ans).

On a répertorié environ 2 500 nouveaux cas par an de LAM contre 1 000 pour les LAL.

Il y a environ 3 cas sur 100 000 habitants en France alors qu'en Europe il y a entre 5 à 8 cas pour 100 000 habitants par an.

En France métropolitaine, le nombre de nouveaux cas de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) estimé en 2018 était de 3 428 ce qui correspond à un taux d'incidence standardisé sur la population mondiale de 3,1 pour 100 000 personne-année chez l'homme et de 2,3 chez la femme.

L'âge médian de survenue est de 71 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme.

Elle représente 1% de tous les cancers et 80% des leucémies aiguës de l'adulte.

Diagnostic

Les circonstances diagnostiques sont liées aux symptômes des cytopénies (comme décrits dans la partie SMD).

A l'hémogramme, on observe :

- Anémie normochrome normocytaire arégénérative

- Thrombopénie < 50 000 mm³ (dans 90% des cas) avec des risques hémorragiques importants et fréquents, il faut d'ailleurs se méfier de la coagulation intravasculaire disséminée, notamment de la leucémie aiguë promyélocytaire.
- Neutropénie profonde < 500/mm³
- Hyperleucocytose > 50 x10⁹/L avec une blastose circulante qui caractérise cette LAM ou il existe également des formes pancytopéniques de LAM avec une blastose périphérique sanguine faible ou inexistante
- Certaines leucémies peuvent se présenter également sous forme de pancytopénie sans blastose circulante

Ces anomalies cytologiques sanguines suspectes doivent conduire à la réalisation d'un myélogramme qui permettra de poser le diagnostic.

A noter que dans le cas d'une prolifération blastique sanguine importante avec présence d'une blastose périphérique de plus de 20%, le diagnostic de LAM peut être posé sans réaliser l'aspiration médullaire et, la réalisation de l'immunophénotypage, du caryotype et de la biologie moléculaire peuvent se faire ainsi sur sang périphérique, ce qui peut être relevant pour les personnes très âgées pour lesquelles peu d'alternatives thérapeutiques sont envisageables et pour lesquelles les gestes invasifs tels que les myélogrammes seront de fait évités.

Cependant, le myélogramme reste l'examen qui permet le diagnostic et met en évidence une moelle osseuse hypercellulaire du fait de la blastose médullaire. Les autres lignées hématopoïétiques résiduelles dites normales avec parfois dysplasie des précurseurs s'il s'agit de LAM secondaire aux SMD notamment. On ne retrouve pas cette dysplasie dans les LAL. L'infiltration blastique est supérieure à 20%

D'un point de vue cytologique, on retrouvera une grande variabilité de blastes ainsi que des corps d'Auer et parfois des corps d'Auer en fagot caractéristiques des LAM3.

Malgré les progrès des connaissances physiopathologiques et en particulier la caractérisation moléculaire, la base du diagnostic demeure l'analyse humaine au microscope.

Figure 1 : Observation de blastes au microscope chez un patient atteint de LAM (14)

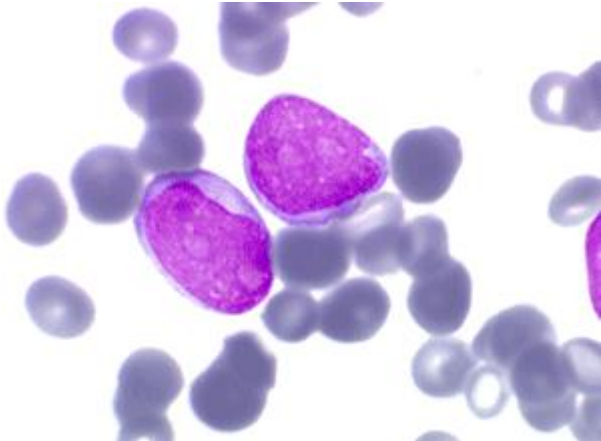


Figure 2 : Observation de blastes dystrophiques au microscope chez un patient atteint de LAM (14)

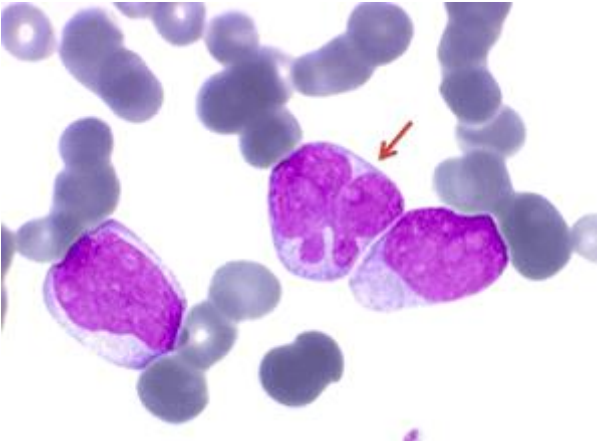
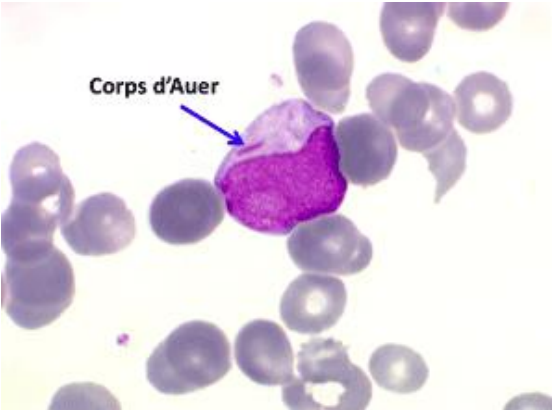


Figure 3 : Observation de Corps d'Auer au microscope chez un patient atteint de LAM (14)



- Etude cytochimique

Pour compléter le diagnostic, une étude cytochimique est réalisée avec des myéloperoxydases et des estérases (retrouvées dans les monocytes). La cytochimie se fait sur une lame que l'on observe au microscope optique.

Dans le cas d'une LAM, lorsque l'on observe une image de cytochimie avec myéloperoxydases positives, on peut voir des blastes avec des grains marrons ce qui montre que la coloration a détecté des myéloperoxydases dans les granulations des blastes.

Ils sont positifs, il s'agit donc des myéloblastes.

On peut aussi réaliser la recherche des estérases qui sont plutôt caractéristique des monocytes. On met alors en évidence un blocage au niveau de la lignée monocyttaire et on observe dans les blastes une coloration bleue. Il s'agit donc des myéloblastes et on se situe dans la lignée monocyttaire.

Il existe une classification cytologique de type FAB avec 8 variétés de LAM, classées de M0 à M7 en fonction du blocage lors de la différenciation : (15)

- M0 : LAM de type indifférenciée. Blocage très précoce. Lorsque l'on fait le test des myéloperoxydases de ces LAM il est négatif car il n'y a aucune granulation dans les blastes car on est très tôt dans la différenciation. C'est l'immunophénotypage qui permet de trancher.
- M1 : LAM de type myéloblastique peu différenciée.
- M2 : LAM de type myéloblastique avec différenciation granuleuse.
- M3 : LAM de type promyélocytaire.
- M4 : LAM de type myélo-monocytaire.
- M5 : LAM de type monoblastique.
- M6 : LAM de type érythroblastique.
- M7 : LAM de type mégacaryoblastique.

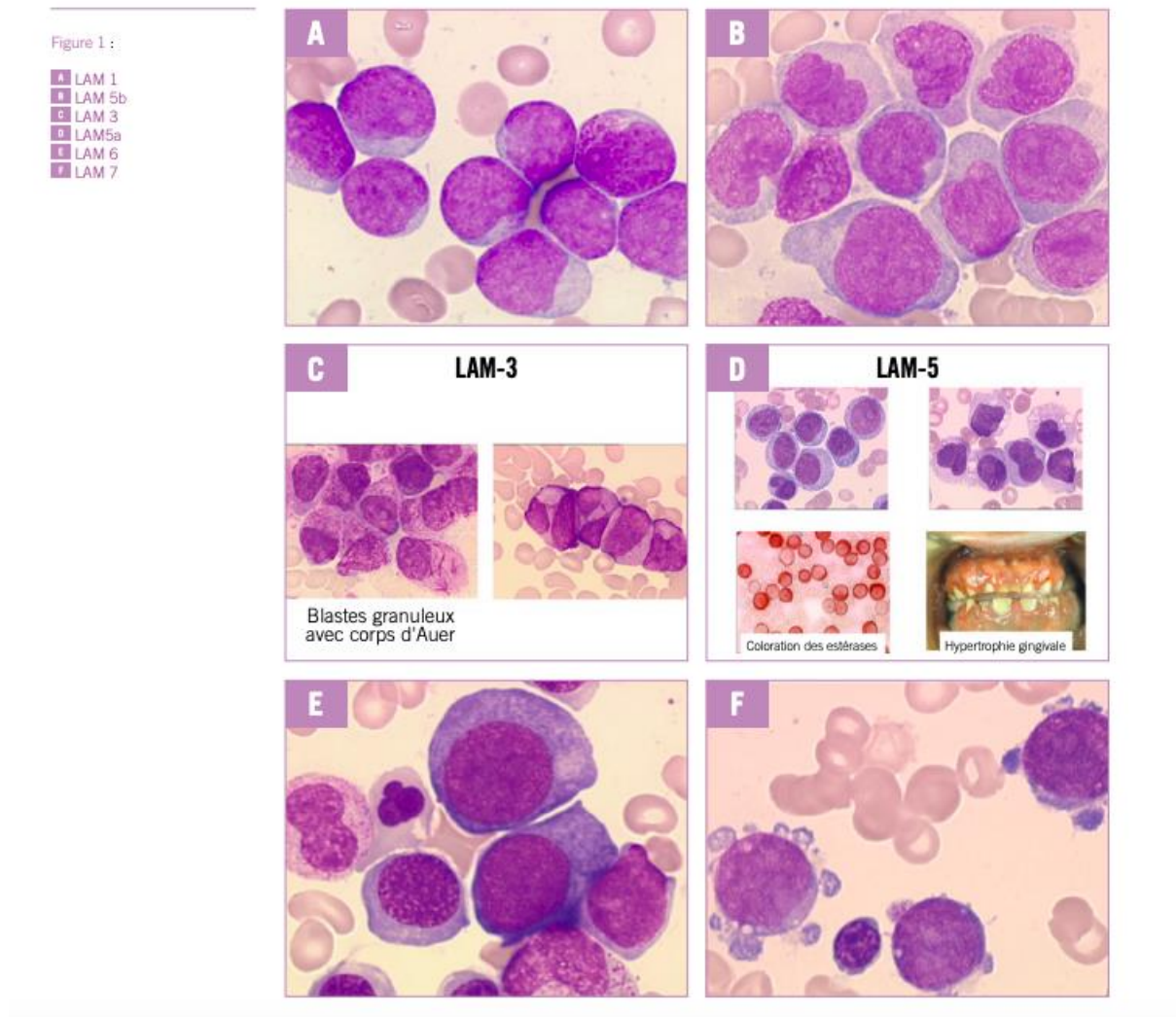
Il y a des morphologies pour les blastes qui vont être caractérisés en fonction du stade de blocage de différenciation. Chez les LAM très indifférenciées de type M0 à M1, le blocage se fait à un stade très précoce de l'hématopoïèse avant le stade des progéniteurs.

Pour certaines LAM, notamment la LAM7, la présentation peut être plutôt une myélofibrose aiguë et la biopsie osteo-médullaire est alors nécessaire pour poser le diagnostic.

Tableau 10 : Classification FAB des LAM (16)

	Nom	Aspect cytologique
LAM 0	Indifférenciée	Blastes indifférenciés, MPO < 3 %, pas de maturation granuleuse, phénotype myéloïde
LAM 1	Myéloblastique sans différenciation	Blastes d'aspect variable avec ou sans corps d'Auer, maturation granuleuse < 10 %
LAM 2	Myéloblastique avec différenciation	Blastes granuleux et/ou avec corps d'Auer, maturation granuleuse > 10 %
LAM 3	Promyélocytaire	Promyélocytes, corps d'Auer en fagots
LAM 4	Myélo-monocytaire	Blastes > 20 %, maturation granuleuse > 20 %, lignée monocytaire > 20 % ou monocytose sanguine > 5 G/L
LAM 4 Eo	Myélo-monocytaire avec éosinophiles anormaux	Blastes > 20 %, maturation granuleuse > 20 %, lignée monocytaire > 20 % + éosinophiles anormaux
LAM 5a	Monocytaires sans différenciation	Blastes monocytaires > 80 %
LAM 5b	Monocytaires avec différenciation	Blastes monocytaires > 80 % incluant maturation monocytaire > 20 %
LAM 6	Érythroblastique	Blastes myéloïdes > 20 % et lignée érythroblastique > 50 %
LAM 7	Mégacaryocytaire	Blastes mégacaryocytaires > 20 %

Figure 4 : Analyse cytologique des différents types de LAM (16)



Depuis la classification FAB, de nombreuses autres classifications aidant au diagnostic des LAM sont publiées à l'image des classifications OMS 2001, 2008, ELN (European LeukemiaNet) 2010, 2017 qui ont récemment été utilisées. Comme pour les SMD, ces classifications ont vocation à être révisées parallèlement à l'évolution des connaissances.

Depuis la dernière classification de l'ELN en 2017 (17), les connaissances sur la LAM ont considérablement progressé. Les avancées récentes influencent de manière significative la pratique clinique comme indiqué dans les nouvelles recommandations de l'ELN publiées en 2022 (18). Ces progrès comprennent la compréhension de la valeur clinique des anomalies génomiques pour le diagnostic de la LAM, l'importance de la prédisposition héréditaire à la LAM, les avancées technologiques dans l'évaluation quantitative de la maladie résiduelle mesurable (MRD) et leur utilité dans l'évaluation de la réponse thérapeutique et du risque de la maladie, le développement de nouvelles molécules et les progrès réalisés dans le domaine de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques qui ont donné lieu à de nouvelles

classifications de la maladie, à de nouvelles méthodes de diagnostic et de pronostic et à de nouvelles pratiques cliniques.

La classification internationale de la LAM, mise à jour par rapport à la quatrième édition de la classification de l'OMS, a introduit des changements dans les seuils blastiques et de nouvelles entités génétiques pour définir la LAM, élargissant encore le spectre de la classification identifiée par les profils cytogénétiques et mutationnels (tableau 11). En raison de leur impact prépondérant sur le phénotype et l'issue de la maladie sur le phénotype, les aberrations génétiques sont capitales dans la classification de la LAM, avec des caractéristiques prédisposantes supplémentaires (liées à la thérapie, SMD ou SMD/néoplasme myéloprolifératif (NMP), prédisposition germinale) ajoutées en tant que qualificatifs du diagnostic primaire (voir figure 5). (18)

Tableau 11 : LAM et néoplasmes apparentés et leucémies aiguës de lignée ambiguë (18)

AML and related neoplasms	
<p>AML with recurrent genetic abnormalities (requiring ≥10% blasts in BM or PB)*</p> <ul style="list-style-type: none"> • APL with t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA† • AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 • AML with inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 • AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A‡ • AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 • AML with inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)§ • AML with other rare recurring translocations • AML with mutated NPM1 • AML with in-frame bZIP mutated CEBPA¶ • AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1* 	<p>Myeloid sarcoma</p> <p>Acute leukemia of ambiguous lineage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute undifferentiated leukemia • MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 • MPAL with t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged • MPAL, B/myeloid, not otherwise specified • MPAL, T/myeloid, not otherwise specified
<p>Categories designated AML (if ≥20% blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB)</p> <ul style="list-style-type: none"> • AML with mutated TP53# • AML with myelodysplasia-related gene mutations Defined by mutations in ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2 • AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities** • AML not otherwise specified 	<p>Myeloid proliferations related to Down syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome • Myeloid leukemia associated with Down syndrome <p>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</p>
<p>Diagnostic qualifiers††</p> <p>Therapy-related‡‡</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior chemotherapy, radiotherapy, immune interventions <p>Progressed from MDS</p> <ul style="list-style-type: none"> • MDS should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis <p>Progressed from MDS/MPN (specify type)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MDS/MPN should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis <p>Germline predisposition (specify type)</p>	

Classification adopted from reference 2. BM, bone marrow; MPAL, mixed phenotype acute leukemia.

*Bone marrow or peripheral blood blast count of ≥ 10% required, except for AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 which requires bone marrow or peripheral blood blast count of ≥ 20% due to its overlap with progression of chronic myeloid leukemia, BCR::ABL1-positive.

†Other recurring translocations involving RARA should be reported accordingly: eg, APL with t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA; APL with t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA; APL with t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA; APL with cryptic inv(17) or del(17)(q21.2;q21.2)/STAT5B::RARA; STAT3::RARA; other genes rarely rearranged with RARA: TBL1XR1 (3q26.3); FIP1L1 (4q12); BCOR (Xp11.4).

‡Other recurring translocations involving KMT2A should be reported accordingly: eg, AML with t(4;11)(q21.3;q23.3)/AFF1::KMT2A; AML with t(6;11)(q27;q23.3)/AFDN::KMT2A; AML with t(10;11)(p12.3;q23.3)/MLLT10::KMT2A; AML with t(10;11)(q21.3;q23.3)/TET1::KMT2A; AML with t(11;19)(q23.3;p13.1)/KMT2A::ELL; AML with t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A::MLLT1.

§Other recurring translocations involving MECOM should be reported accordingly: eg, AML with t(2;3)(p11~23;q26.2)/MECOM::?; AML with t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC, MECOM; AML with t(3;12)(q26.2;p13.2)/ETV6::MECOM; AML with t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1.

||Other rare recurring translocations: AML with t(1;3)(p36.3;q21.3)/PRDM16::RPN1; AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15::MRTFA; AML with t(3;5)(q25.3;q35.1)/NPM1::MLF1; AML with t(5;11)(q35.2;p15.4)/NUP98::NSD1; AML with t(7;12)(q36.3;p13.2)/ETV6::MNX1; AML with t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP; AML with t(10;11)(p12.3;q14.2)/PICALM::MLLT10; AML with t(11;12)(p15.4;p13.3)/NUP98::KMD5A; AML with NUP98 and other partners; AML with t(16;21)(p11.2;q22.2)/FUS::ERG; AML with t(16;21)(q24.3;q22.1)/RUNX1::CBFA2T3; AML with inv(16)(p13.3;q24.3)/CBFA2T3::GLIS2.

¶AML with in-frame mutation in the bZIP domain of the CEBPA gene, either monoallelic or biallelic.

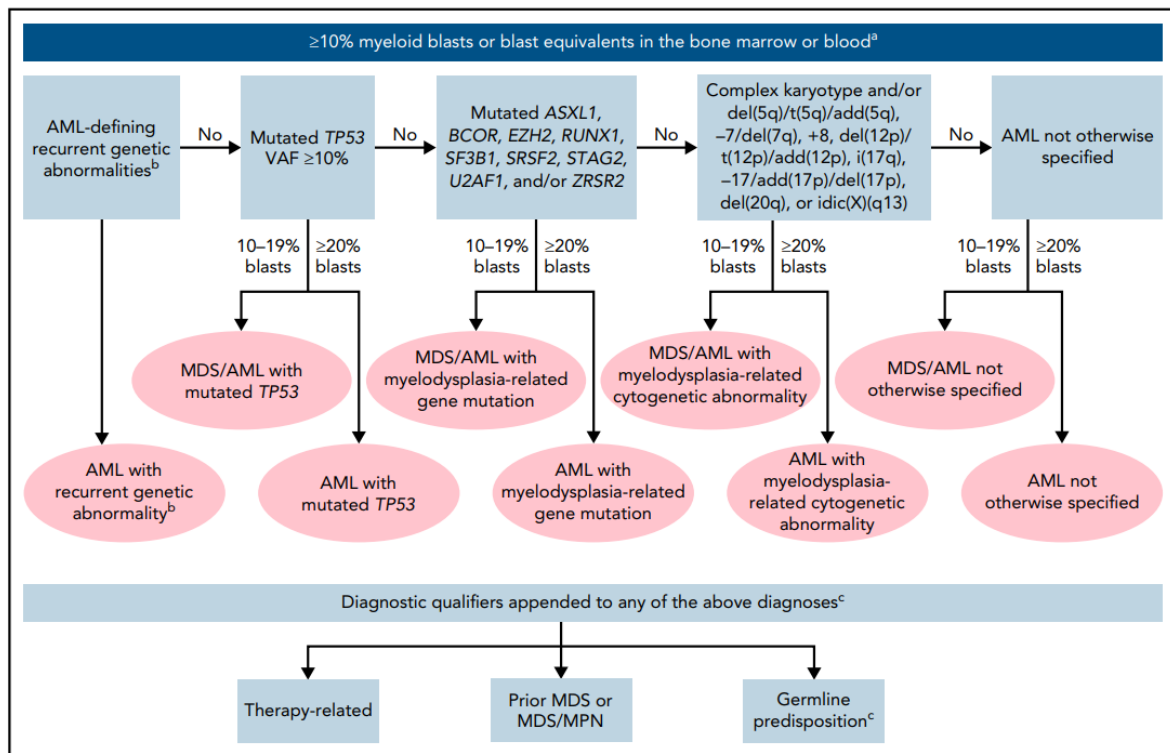
#The presence of a pathogenic somatic TP53 mutation (at a variant allele fraction of at least 10%, with or without loss of the wild-type TP53 allele) defines the entity AML with mutated TP53.

**Cytogenetic abnormalities sufficient for the diagnosis of AML with MDS-related cytogenetic abnormalities and the absence of other AML-defining disease categories. Complex karyotype: ≥3 unrelated chromosome abnormalities in the absence of other class-defining recurring genetic abnormalities; excludes hyperdiploid karyotypes with three or more trisomies (or polysomies) without structural abnormalities. Unbalanced clonal abnormalities: del(5q)/t(5q)/add(5q); -7/del(7q); +8; del(12p)/t(12p)/add(12p); i(17q), -17/add(17p) or del(17p); del(20q); and/or idic(X)(q13).

††Examples: AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormality, therapy-related; AML with myelodysplasia-related gene mutation, prior myelodysplastic syndrome; AML with myelodysplasia-related gene mutation, germline RUNX1 mutation.

‡‡Prior therapy for nonmyeloid neoplasms.

Figure 5 : Classification hiérarchique de la classification consensuelle internationale de la LAM (18)



- Modifications des seuils blastiques définissant la LAM (18)

Toutes les anomalies génétiques récurrentes qui définissent des sous-types spécifiques de LAM, à l'exception de la LAM avec t(9;22), (q34.1;q11.2)/BCR::ABL, sont désormais considérées comme permettant d'établir un diagnostic de LAM s'il y a 10 % de blastes dans la moelle osseuse ou dans le sang.

Le comportement clinique des néoplasmes myéloïdes avec ces réarrangements reflète l'anomalie génétique spécifique, même dans les cas où les blastes sont de l'ordre de 20 %. Ce seuil de 10 % de blastes s'aligne sur les anomalies définissant précédemment la LAM, telles que PML : RARA, CBFβ::MYH11 et RUNX1::RUNX1T1.

Pour éviter un chevauchement potentiel avec la leucémie myéloïde chronique en phase accélérée, la LAM avec BCR::ABL1 nécessite encore 20 % de blastes.

Bien que tous les autres sous-types de LAM requièrent 20 % de blastes pour être diagnostiqués, une nouvelle catégorie de SMD/LAM a été introduite en association avec des anomalies génomiques définies pour inclure les cas avec 10 à 19 % de blastes dans la moelle osseuse ou dans le sang afin de reconnaître le fait que ces cas se situent à la frontière entre la LAM et les SMD en termes de biologie et de pronostic.

Les patients diagnostiqués avec un SMD/LAM devraient être éligibles pour des essais cliniques et des approches thérapeutiques portant sur le SMD ou la LAM.

- Immunophénotypage (18)

Il est également nécessaire de réaliser un immunophénotypage par cytométrie en flux afin de diagnostiquer avec précision la LAM en identifiant les marqueurs de surface cellulaire et les marqueurs intracellulaires. En raison de l'hétérogénéité de la LAM, aucun marqueur n'est exprimé dans tous les cas. Il est également important d'identifier les immunophénotypes associés à la leucémie pour suivi ultérieur de la MRD.

- Cytogénétique (18)

L'analyse cytogénétique conventionnelle est obligatoire dans l'évaluation de la LAM. En cas d'échec de la cytogénétique conventionnelle, l'hybridation in situ par fluorescence est une alternative pour détecter des anomalies spécifiques comme RUNX1::RUNX1T1, CBFβ::MYH11, KMT2A (MLL) et MECOM (EVI1), ou des anomalies chromosomiques liées à la myélodysplasie, par exemple la perte du matériel chromosomique 5q, 7q ou 17p (Voir tableau 11).

Les tests génétiques moléculaires devraient permettre de dépister toutes les anomalies génétiques qui définissent les catégories de maladies et de risques ou qui sont nécessaires pour des modalités de thérapies ciblées.

Ces tests peuvent être réalisés à l'aide de panels de gènes disponibles dans le commerce ou de plates-formes testant simultanément les mutations et les réarrangements. En cas de suspicion de LAM avec prédisposition germinale, il convient d'utiliser un panel de gènes spécifique comprenant les allèles prédisposants connus. Il convient toutefois d'être prudent dans l'interprétation des données issues des panels basés sur les tumeurs, car les tissus hématopoïétiques subissent une réversion somatique qui conduit fréquemment à des résultats faussement négatifs, et les tests basés sur les panels ne sont souvent pas en mesure de détecter les variants du nombre de copies germinales, qui sont des allèles de prédisposition relativement courants. Pour les patients avec mutation NPM1 et de facteur de liaison au noyau (CBF-AML) il est recommandé de procéder à une évaluation moléculaire de base par réaction en chaîne de la polymérase quantitative (qPCR) ou par PCR numérique en gouttelettes (dPCR) afin de faciliter le suivi de la MRD après le traitement.

Pronostic

L'évolution des classifications diagnostiques entraîne également de nouvelles classifications pronostiques. Donc, comme pour les autres hémopathies, ces classifications ont vocation à évoluer au fil des nouvelles connaissances à venir.

Précédemment, la cytogénétique nous permettait d'identifier deux groupes d'anomalies génétiques qui orientaient ensuite le pronostic :

- Anomalies qualitatives :
 - Translocation t(8;21) : caractéristique de la LAM2
 - Translocation t(15;17) : caractéristique de la LAM3
 - L'inversion du chromosome 16 (inv16) dans la LAM4 éosinophile

- Translocation t (9;22) qui va être caractéristique d'une LMC en phase terminale, on a une transformation en LAM de mauvais pronostic
- o Anomalies quantitatives :
 - Trisomie 8 dans 25% des cas
 - Trisomie 4
 - Monosomie du chromosome 5 ou du 7 de mauvais pronostic. LAM secondaire.
 - Les maladies qui mettent en jeu les chromosomes 11q23 et 3

Grâce à cette cytogénétique, trois groupes cytogénétiques pronostiques ont alors pu être identifiés :

Tableau 12 : Groupes cytogénétiques et pronostic

Cytogénétique favorable bon pronostic	Cytogénétique intermédiaire	Cytogénétique défavorable
t(8;21) Inv16 t(15;17)	Caryotype normal (pas forcément de bon pronostic) +8 (trisomie 8) +6 (trisomie 6) -Y (monosomie du chromosome Y)	Monosomies : -5 et -7 11q23 Anomalie du chromosome 20 et 21 Inv3 t(9;22) Caryotypes complexes (plus de 3 anomalies)

Tableau 13 : Impact pronostic de la cytogénétique

Type	Rémission complète	Survie à 5 ans	Allogreffe ?
Pronostic favorable très	> 90%	Proche de 90%	Non
Pronostic favorable	> 90%	60% avec nombreuses rechutes	Non
Pronostic intermédiaire ou caryotype normal	80%	40% avec grand nombre de rechutes	Oui mais on tient compte de la biologie moléculaire
Pronostic défavorable	70%	25%	Oui car seule façon de sauver ces patients
Pronostic défavorable très	50%	5%	Oui pour essayer de sauver certains de ces patients

Aujourd'hui, selon les recommandations de l'ELN 2022, on distingue également trois différents groupes de risques mais ils ont été quelque peu modifiés selon les mutations génétiques détectées : favorables, intermédiaires et défavorables.

Tableau 14 : 2022 Classification pronostic ELN 2022 en fonction de la génétique au moment du diagnostic initial* (18)

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶ Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged# t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,** monosomal karyotype†† Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡ Mutated TP53^³

*Frequencies, response rates and outcome measures should be reported by risk category, and, if sufficient numbers are available, by specific genetic lesions indicated.

†Mainly based on results observed in intensively treated patients. Initial risk assignment may change during the treatment course based on the results from analyses of measurable residual disease.

‡Concurrent KIT and/or FLT3 gene mutation does not alter risk categorization.

§AML with NPM1 mutation and adverse-risk cytogenetic abnormalities are categorized as adverse-risk.

||Only in-frame mutations affecting the basic leucine zipper (bZIP) region of CEBPA, irrespective whether they occur as monoallelic or biallelic mutations, have been associated with favorable outcome.

¶The presence of t(9;11)(p21.3;q23.3) takes precedence over rare, concurrent adverse-risk gene mutations.

#Excluding KMT2A partial tandem duplication (PTD).

**Complex karyotype: ≥ 3 unrelated chromosome abnormalities in the absence of other class-defining recurring genetic abnormalities; excludes hyperdiploid karyotypes with three or more trisomies (or polysomies) without structural abnormalities.

††Monosomal karyotype: presence of two or more distinct monosomies (excluding loss of X or Y), or one single autosomal monosomy in combination with at least one structural chromosome abnormality (excluding core-binding factor AML).

‡‡For the time being, these markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favorable-risk AML subtypes.

^³TP53 mutation at a variant allele fraction of at least 10%, irrespective of the TP53 allelic status (mono- or biallelic mutation); TP53 mutations are significantly associated with AML with complex and monosomal karyotype.

On note également d'autres facteurs de mauvais pronostics :

- Âge : chez les nouveaux nés ou les sujets âgés de plus de 60 ans
- Formes secondaires de LAM, par acutisation de LMC ou secondaire à un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie
- Formes tumorales et hyperleucocytaires
- Anomalie du caryotype : monosomie du chromosome 5 et 7, les caryotypes complexes et les anomalies 3q
- Absence de rémission complète après une première cure de chimiothérapie (traitement d'induction)
- La mutation du FLT3-ITD : le FLT3 est un récepteur tyrosine-kinase que l'on retrouve à l'état normal sur les cellules souches hématopoïétiques

4) Pathogénie de l'anémie dans les hémopathies myéloïdes centrales

Dans le cas des SMD et des LAM, l'anémie est due à une érythropoïèse insuffisante conséquence de ces hémopathies et également liée à l'envahissement blastique et l'éventuel contexte inflammatoire associé.

Il s'agit pour ces deux pathologies d'une insuffisance médullaire mais dont les mécanismes sont différents.

Dans les cas des SMD il s'agit d'une insuffisance dite qualitative prédominante c'est à dire qu'il y a une érythropoïèse mais que celle-ci est inefficace car qualitativement anormale, mais ce défaut est déjà lié à un contexte néoplasique. Il peut y avoir également un problème quantitatif étant donné qu'une prolifération blastique peut déjà être observé au stade SMD.

Alors que dans les cas des LAM, il s'agit d'une insuffisance quantitative prédominante et on observe un envahissement par les cellules tumorales qui ont remplacé l'érythropoïèse. Il peut y avoir également des défauts qualitatifs notamment lorsque la LAM est secondaire à un SMD.

Partie II : Prise en charge des anémies dans le contexte myéloïde malin

1) Traitements existants

L'innovation et la recherche & développement de l'industrie pharmaceutique, en collaboration avec les experts permet le développement de nouvelles molécules.

Ces molécules sont testées dans le cadre d'essais cliniques menés de manière internationale grâce à un travail synergique des centres experts et de l'industrie pharmaceutique.

Dans un premier temps, il faut s'assurer que ces traitements n'ont pas d'effet secondaire important et qu'ils ont une efficacité réelle. Si c'est le cas, il est alors possible pour les médecins de proposer à leurs patients de bénéficier de nouvelles thérapies dans le cadre d'un essai clinique, très strictement régi par la loi (loi Huriet), dans lequel le patient doit donner un

accord écrit de participation. Néanmoins, le patient peut retirer son accord à tout moment s'il le souhaite.

Ainsi, selon les hémopathies, les médecins possèdent alors plusieurs options thérapeutiques à proposer à leurs patients entre les traitements existants et les innovations disponibles. Il s'en suit ainsi une discussion entre professionnels de santé, généralement dans le cadre de Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP**) ainsi qu'avec le patient et sa famille afin de choisir la meilleure option thérapeutique.

a. Traitements des Syndromes Myélodysplasiques

Le traitement d'un Syndrome Myélodysplasique tient compte du score pronostic (IPSS, IPSSR et IPSSM).

De plus, les objectifs du traitement varient en fonction de l'âge du patient, de ses éventuelles comorbidités et de ses souhaits :

- Chez les jeunes patients, l'objectif sera d'obtenir une guérison avec la réalisation d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques qui est le seul traitement potentiellement curatif pour les patients souffrant de SMD à ce jour et qui est proposé lorsque le patient présente une SMD de haut risque.
- Chez les patients non éligibles à une greffe de moelle osseuse on aura d'autres objectifs :
 - Ralentir la progression de la maladie en leucémie aiguë et améliorer la survie des patients
 - Atténuer le plus longtemps possible les conséquences des cytopénies sur la vie personnelle, sociale et professionnelle du patient et de son entourage
 - Limiter au maximum les effets indésirables du traitement, surtout s'il s'agit de SMD de bas risque
 - Améliorer la qualité de vie

Le traitement des SMD repose sur le score pronostic de chaque patient, déterminé en fonction des scores IPSS, IPSSR et IPSSM. Il en découle deux grands groupes de patients : les patients avec SMD de haut risque d'évolution vers une LAM et les patients avec SMD de bas risque d'évolution vers une LAM. Les comorbidités et les souhaits du patient interviennent également dans le choix de la prise en charge thérapeutique. Certaines mutations acquises telles que les mutations IDH1, IDH2, FLT3 et RARA peuvent avoir un impact significatif sur le traitement en donnant accès à des thérapies ciblées dans le cadre d'essai clinique ou non.

Traitement des SMD de faible risque (19)

Dans ce cas, le risque d'évolution en LAM est plus faible. Le traitement vise essentiellement à corriger les cytopénies et principalement l'anémie.

L'abstention thérapeutique est recommandée lorsque les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques.

Lorsque l'anémie est symptomatique, on utilise alors des médicaments ayant pour but de prévenir les transfusions de globules rouges et de tenter de maintenir un taux d'hémoglobine

(HB) > 10-11 g/dL, par rapport à un traitement transfusionnel simple, où par définition le taux d'hémoglobine est en dessous de 10 g/dL ce qui est, en général, associé à une symptomatologie clinique typique de l'anémie (fatigue, pâleur cutanéomuqueuse etc).

Pour traiter l'anémie par les médicaments, plusieurs lignes de traitements sont disponibles. En première ligne, il s'agit des agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE), comportant l'érythropoïétine (EPO, avec comme principaux noms de spécialité : Eprex®, Neorecormon®, Binocrit®, Retacrit®) et des dérivés de l'EPO (essentiellement la Darbépoïétine ou Aranesp®). Toutefois, les transfusions de globules rouges restent souvent nécessaires à un moment ou un autre de l'évolution.

- Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) :

L'EPO, produite naturellement par les reins, aide au développement des globules rouges ("Facteur de croissance" des globules rouges). Son but est de prévenir l'anémie pour éviter les transfusions sanguines. Dans les SMD de faible risque un traitement par EPO ou par une autre ASE (Eprex®, Neorecormon®, Binocrit®, Retacrit®) permet de corriger l'anémie dans 50 à 60 % des cas environ, en association ou non au G-CSF (qui est un autre facteur de croissance, voir plus bas) chez les patients ayant moins de 9 ou 10 g/dL et une mauvaise tolérance clinique de cette anémie, même sans transfusions. L'association au G-CSF est devenue maintenant anecdotique depuis l'utilisation des fortes doses d'EPO. L'EPO, lorsqu'elle est efficace, permet d'améliorer la qualité de vie et les capacités fonctionnelles (marche, exercice physique...). Le traitement par EPO ou darbépoïétine (+/- G-CSF) n'est généralement efficace que si le taux sanguin d'EPO de base n'est pas trop élevé (en pratique, moins de 500 u/l.). Cependant, même si ce taux peut être élevé, on tentera les agents stimulants de l'érythropoïèse étant donné le peu d'alternative thérapeutique. La réponse au traitement est observée dans les trois mois. En cas d'inefficacité, une fois ce délai passé, le traitement doit être arrêté. Lorsque les patients répondent, l'efficacité des ASE est cependant limitée dans le temps (durée médiane de réponse de 17 mois), dû au développement de mécanismes de résistance. (20)

- Les traitements de seconde ligne :

Comme on a pu le voir, l'efficacité des ASE est limitée dans le temps et la réponse des patients à ces médicaments dure environ 20 à 24 mois. (21) Puis, lorsque ces médicaments ne sont plus efficaces, les médecins ont alors la possibilité d'utiliser plusieurs traitements de seconde ligne.

- Le lénalidomide (Revlimid®) Il est utilisé en cas d'anémie dépendante des transfusions chez les patients porteurs d'un SMD avec délétion du bras long du chromosome 5 (del5q isolée) et un score IPSS de faible risque ou de risque intermédiaire 1. Il s'agit d'un médicament utilisé par voie orale, efficace pour traiter ce type d'anémie. Il est utilisé dans cette forme après échec des ASE ou si la probabilité de réponse aux ASE est faible.

Le lénalidomide entraîne des cytopénies type neutropénie, thrombopénie, principalement pendant les premières semaines de traitement. C'est pour cette raison que ce traitement doit être instauré et suivi par un spécialiste, avec une surveillance de l'hémogramme qui doit être réalisé en amont du traitement. Cet hémogramme doit être réalisé une fois par semaine

pendant les 8 premières semaines de traitement par le lénalidomide, puis une fois par mois pour surveiller l'apparition de cytopénies. En effet, le principal effet secondaire du lénalidomide est de faire diminuer pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement, les leucocytes et les plaquettes, ce qui implique cette surveillance médicale étroite, souvent couplée à l'administration transitoire de G-CSF pour corriger la baisse des globules blancs. Le Leniladomide peut également être discuté pour les patients sélectionnés ayant un SMD bas risque non 5q- EPO en rechute ou réfractaire avec des réponses encourageantes (protocole GFM LEN EPO) (22).

- La thalidomide peut également être un traitement proposé à faible dose (50 à 200 mg/jour) pour les patients ayant une anémie (taux d'Hémoglobine < 10 g/dL), un taux d'EPO supérieur à 500 U/l ou si les patients présentent une résistance aux EPO recombinantes, avec une blastose médullaire < 5%. Il s'agit là d'une utilisation hors AMM et qui doit être validée en RCP**.

- Chez les patients âgés de moins de 60-65 ans ayant une anémie résistante à l'EPO et présentant au moins une autre cytopénie (essentiellement chez les patients HLA DR15) on peut discuter l'utilisation de sérum antilymphocytaire mais il s'agit d'une thérapeutique lourde avec effets secondaires non négligeables notamment au niveau infectieux et ne peut être utilisé que chez des patients en bon état général et très sélectionnés. De plus, cette thérapeutique nécessite une hospitalisation en secteur conventionnel qui peut être prolongée. Il s'agit de plus d'une utilisation hors AMM. Elle n'est proposée que de manière très exceptionnelle.

- Les agents hypométhylants, en particulier l'azacitidine, qui sont indiqués pour le traitement des SMD de haut risque peuvent aussi être utiles dans l'anémie des SMD de risque faible ne répondant pas aux ASE et sont actuellement à l'étude dans cette situation mais même s'ils sont utilisés aux États-Unis et dans certains pays nordiques, les résultats d'essais cliniques notamment du GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies) ne sont pas en faveur de leur utilisation dans ce contexte.

- Le traitement immunosuppresseur : dans certains SMD, relativement rares, le patient semble avoir une réponse immunitaire anormale contre ses propres cellules sanguines, que le traitement immunosuppresseur a pour but de corriger. Il associe en général du sérum anti lymphocytaire et de la ciclosporine. Cependant, cette thérapeutique est en pratique peu proposée étant donné le risque toxique et l'âge du patient SMD qui présente souvent des comorbidités empêchant des traitements lourds.

- Le Luspatercept (Reblozyl®) est un agent de maturation érythroïde. Il s'agit plus précisément d'une protéine de fusion recombinante qui se lie à des ligands endogènes spécifiques (GDF-11, activine B) de la superfamille du facteur de croissance transformant- β (TGF- β). La liaison inhibe la voie de signalisation des Smad2/3 (anormalement élevé dans les maladies à érythropoïèse inefficace comme les SMD et dans la moelle osseuse des patients atteints de SMD) et entraîne une maturation érythroïde par différenciation des précurseurs érythroïdes de stade avancé (normoblastes) dans la moelle osseuse. Reblozyl® (luspatercept) s'administre en injection sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines.

Le Reblozyl® (luspatercept) a obtenu l'AMM dans l'indication concernée le 25 juin 2020 et mise sur le marché en France depuis fin juillet 2022.

L'essai d'enregistrement ayant permis l'obtention de l'AMM est l'essai MEDALIST (23) dans lequel le luspatercept a permis de réduire la sévérité de l'anémie chez des patients atteints de syndromes myélodysplasiques à faible risque avec sidéroblastes en couronnes, qui avaient reçu des transfusions régulières de globules rouges et qui étaient réfractaires/ou en rechute après exposition aux agents stimulant l'érythropoïèse ou qui avaient interrompu ces agents en raison d'un événement indésirable. En effet, sur les 229 patients recrutés, 153 ont été assignés au hasard à recevoir du luspatercept et 76 à recevoir un placebo ; les caractéristiques de base des patients étaient équilibrées. L'indépendance transfusionnelle pendant 8 semaines ou plus a été observée chez 38 % des patients du groupe luspatercept, contre 13 % des patients du groupe placebo ($P < 0,001$). Un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe luspatercept que dans le groupe placebo a atteint le critère d'évaluation secondaire clé (28 % contre 8 % pour les semaines 1 à 24, et 33 % contre 12 % pour les semaines 1 à 48 ; $P < 0,001$ pour les deux comparaisons). Les effets indésirables les plus fréquents associés au luspatercept (tous grades confondus) étaient la fatigue, la diarrhée, l'asthénie, les nausées et les vertiges. L'incidence des effets indésirables a diminué avec le temps.

L'indication AMM est : « Reblozyl® est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles ».

Dans le périmètre du remboursement (sans délétion 5q après échec ou en cas d'inéligibilité à l'EPO) au regard : - de la démonstration de l'efficacité de Reblozyl® (luspatercept) par rapport au placebo sur le critère d'indépendance transfusionnelle à court terme à 24 semaines et à 48 semaines (avec un faible effectif restant de patients dans le groupe placebo ($n=12$) pour cette dernière analyse), chez des patients en échec à l'EPO, avec une anémie dépendante de la transfusion et sans délétion 5q, - de la comparaison réalisée versus placebo dans un contexte où la grande majorité des patients inclus ($n=218/229$; 95 %) avaient précédemment reçu des agents stimulants l'érythropoïèse parmi lesquels la quasi-totalité ($n= 213/218$; 98 %) étaient réfractaires, ce qui est donc acceptable, - de la non-inclusion des patients présentant un SMD associé à une délétion chromosomique 5q au cours de cette même étude, Reblozyl® (luspatercept) est un traitement de deuxième intention après échec de la thérapie à base d'érythropoïétine ou en cas d'inéligibilité à celle-ci, chez les patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q.

Il est rappelé, conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP*), que les administrations de Reblozyl® (luspatercept) par injections sous-cutanées toutes les trois semaines s'effectuent par un professionnel de santé. Le volume maximal recommandé de médicament par site d'injection est de 1,2 ml avec une nécessité de répartition de ce volume sur plusieurs sites d'injection en cas de volume supérieur à 1,2 ml. (24)

- Essais cliniques récemment publiés et essais cliniques en cours :
 - On retrouve également le luspatercept dans un essai en première ligne (Commands)(25). Il s'agit d'une étude de phase 3 sur l'efficacité et la sécurité du luspatercept par rapport à l'époétine alfa pour le traitement de l'anémie due à un SMD à risque très faible, faible ou intermédiaire selon l'IPSS-R chez des patients n'ayant jamais reçu d'agent stimulant l'érythropoïèse et nécessitant des transfusions de globules rouges. Lors de l'ASCO 2023, les résultats intermédiaires ont pu être présentés : 147 patients évaluable ont reçu Reblozyl® et 154 patients évaluable ont reçu de l'époétine alfa, avec des durées médianes de traitement de 41,6 et 27 semaines, respectivement. Les résultats ont montré que 58,5% (n=86) des patients recevant Reblozyl® contre 31,2% (n=48) des patients recevant l'époétine alfa ont atteint le critère d'évaluation principal, à savoir une indépendance transfusionnelle d'au moins 12 semaines avec une augmentation moyenne concomitante de l'hémoglobine d'au moins 1,5 g/dl au cours des 24 premières semaines ($p < 0,0001$). Une augmentation de l'H-E d'au moins 8 semaines a été obtenue pour 74,1% (n=109) des patients traités par Reblozyl® contre 51,3% (n=79) des patients traités par époétine alfa ($p < 0,0001$). Les patients traités par Reblozyl® ont obtenu des réponses plus durables que ceux traités par l'époétine alfa. Les patients traités par Reblozyl® ont obtenu des réponses plus durables que ceux traités par l'époétine alfa, avec une durée médiane de réponse de RBC-TI = 12 semaines (de la semaine 1 à la fin du traitement) de 126,6 vs. 77 semaines. Au cours des 24 premières semaines de traitement, 47,6 % (n=70) des patients sous Reblozyl® ont obtenu une indépendance transfusionnelle d'au moins 24 semaines, contre 29,2 % (n=45) des patients sous époétine alfa. 29,2% (n=45) des patients sous époétine alfa ($P=0,0006$). Le bénéfice de Reblozyl® a également été observé dans des sous-groupes cliniquement pertinents, et les résultats ont montré un profil de sécurité cohérent et aucun nouveau signal de sécurité. Ainsi, ces excellents résultats peuvent amener à modifier les recommandations actuelles et ainsi utiliser le Reblozyl® en première ligne de traitement pour les patients atteints de SMD faible risque. (26) Il est à noter que cet essai a fait l'objet d'une récente publication dans le Lancet.

D'autres axes thérapeutiques sont en cours d'étude ou d'essais tels que :

- Azacitidine oral
- Roxadustat (HIF modulateurs)
- Imetelstat (inhibiteurs des télomérasés)
- Thérapies ciblant les mutations particulières telles que IDH1 et IDH2 dans le cadre des essais cliniques GFM
- Luspatercept pour les MDS bas risque « tout venant » non 5 q- dans le cadre de l'essai clinique GFM COMBOLA
- Protocole KER (« cousin du luspatercept »)
- Protocole utilisant Onureg®
- Protocole ciblant SF3B1

Traitement des SMD de haut risque (19)

Chez ces patients, le risque principal est celui d'évolution à court terme vers la LAM. On propose alors des traitements visant à prévenir/ralentir cette évolution. L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques sera proposés aux patients « jeunes » sans grandes comorbidités et ayant un donneur ; une phase thérapeutique préalable de réduction blastique est souvent réalisée en utilisant de la chimiothérapie de type LAM (classique 3+7 ou Vyxeos) ou en utilisant les agents déméthylants de type azacytidine associée ou non au vénétoclax. En revanche, pour les sujets n'allant pas à l'allogreffe, les essais cliniques seront proposés ou bien les agents hypométhylants.

- Les agents hypométhylants :

Il existe deux agents déméthylants : la décitabine et l'azacytidine (essentiellement). En France, l'agent utilisé et disponible est l'azacitidine, qui est devenu le traitement de référence pour la plupart des patients non éligibles à une allogreffe grâce à une augmentation significative de la survie. (27)

Les agents hypométhylants agissent en partie comme une chimiothérapie et en partie en permettant à nouveau le fonctionnement normal de certains gènes des cellules myélodysplasiques (gènes dont l'inactivation par « méthylation » joue un rôle dans la progression de la maladie). Les principaux agents hypométhylants utilisés sont l'Azacitidine (Vidaza®) et la Décitabine (Dacogen®) mais seul Vidaza® a une autorisation de mise sur le marché ou AMM en Europe dans les SMD. Le Vidaza® s'utilise généralement par voie sous cutanée (plus rarement intraveineuse) pendant 7 jours/mois, en hospitalisation de jour et/ou à domicile. Des adaptations de ce schéma sont cependant possibles, selon l'âge et l'état de santé du patient. Comme les chimiothérapies (mais à un moindre degré) les agents hypométhylants entraînent initialement une diminution des leucocytes, des plaquettes et des globules rouges, leur plein effet ne se faisant généralement sentir qu'après 3 à 6 mois de traitement. Pendant cette phase, des transfusions de globules rouges et de plaquettes sont souvent nécessaires de même que, en cas de fièvre, l'administration d'antibiotiques à domicile ou à l'hôpital. Compte-tenu de leurs bons résultats et leur moindre toxicité, ils ont supplanté en grande partie la chimiothérapie surtout que les patients atteints de SMD non éligibles à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, sont souvent fragiles avec des comorbidités. On effectue généralement 6 cures de Vidaza® avant d'évaluer la réponse. En cas de réponse qui comporte réponse complète/réponse partielle ou maladie stable, (60% des cas environ), ce traitement est maintenu jusqu'à progression ou intolérance et bien sûr en fonction du souhait du patient également. Le traitement par Vidaza® peut être suivi dans certains cas d'une allogreffe chez les patients éligibles à cette thérapie cellulaire. (28)

- L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

Il s'agit du seul traitement potentiellement curatif, à ce jour, pour un syndrome myélodysplasique. En général, l'allogreffe de CSH est réservée aux patients atteints de SMD de haut-risque et est discutée selon l'âge du patient et l'existence, ou non, d'un donneur compatible et le souhait du patient.

La greffe est le seul traitement qui puisse guérir les patients en apportant des cellules souches hématopoïétiques saines du donneur et également en provoquant l'élimination des cellules myélodysplasiques grâce à la réponse immunitaire des cellules du donneur contre les cellules myélodysplasiques du receveur. Cependant, il s'agit d'une thérapeutique lourde, qui peut entraîner des complications, parfois graves, notamment chez les sujets plus âgés. Habituellement, l'allogreffe est réservée aux patients de moins de 70 ans, de ce fait peu de patients sont éligibles à l'allogreffe de CSH car il s'agit d'une maladie du sujet âgé avec un âge moyen au diagnostic des patients atteints de SMD est de 70 ans. Ainsi, beaucoup de patients ne sont pas candidats à cette thérapie au vu de leurs âge et comorbidités potentielles. Les candidats à l'allogreffe doivent avoir un donneur compatible dans le système HLA. Le système HLA, qui est différent des groupes sanguins, est déterminé par une analyse de sang. Les donneurs compatibles peuvent être des membres de la famille (principalement les frères et sœurs, mais également les enfants ou les parents) ou des volontaires inscrits sur les fichiers de donneurs. Le choix du donneur est fait par les équipes de greffe en concertation avec les hématologues en tenant compte des caractéristiques de la maladie et du patient. Depuis peu, des greffes de cellules souches hématopoïétiques sont réalisées avec succès avec des donneurs seulement à moitié HLA identiques au patient, généralement un des enfants du patient. On parle de greffes « haplo identiques », et elles peuvent dans certaines conditions être envisagées lorsqu'il n'y a pas de donneur HLA identique familial ou non apparenté. D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser la greffe lorsque le taux de blastes est bas, ce qui nécessite souvent la réalisation d'un traitement préalable (chimiothérapie ou hypométhylant associé ou non au vénétoclax). Même chez les patients plus jeunes, la greffe de cellules souches hématopoïétiques est une procédure à risque qui peut comporter des complications graves : réaction du greffon contre l'hôte (appelée GVH ou GVHD, qui est l'abréviation du terme anglais Graft versus Host Disease), avec atteinte digestive, hépatiques, cutanées parfois pulmonaire, muqueuse et atteintes d'autres organes plus rarement. Il peut également y avoir des complications toxiques et infectieuses et les patients ont des thérapeutiques multiples systématiques incluant des immunosuppresseurs et prophylaxies anti-infectieuses pendant plusieurs mois. Cette greffe implique une hospitalisation en chambre stérile prolongée de 1 à 3 mois initialement puis un suivi au moins hebdomadaire dans les 6 premiers mois avec des risques d'hospitalisation à tout moment dans la première année qui suit la greffe, soulignant la lourdeur de ce type de prise en charge. Cependant, la moitié environ des patients peuvent être définitivement guéris par ce traitement. La greffe est le plus souvent proposée aux patients éligibles et présentant un SMD de haut risque. Elle est généralement différée jusqu'à évolution éventuelle de la maladie dans les formes les moins agressives (passage au score intermédiaire 2 ou élevé de l'IPSS). Elle peut être précédée par une chimiothérapie ou l'utilisation d'agents hypométhylants dans certains cas pour réduire la blastose médullaire et optimiser l'efficacité de cette allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

- La chimiothérapie :

Elle est actuellement nettement moins utilisée au profit des agents hypométhylants. En général, elle est administrée par voie veineuse. La production de leucocytes, hématies et plaquettes continue à être défectueuse pendant un certain temps : c'est un effet secondaire temporaire de la chimiothérapie, car elle impacte les cellules à renouvellement rapide qu'elles soient malignes ou saines. Pendant cette phase pancytopénique qui dure 4 à 6 semaines

environ, le patient doit généralement rester à l'hôpital en chambre stérile, et il bénéficiera d'un support transfusionnel érythroïde et plaquettaire le temps que le composant blastique soit éliminé et le temps que les cellules matures saines émergent dans le sang périphérique, si le traitement est bien sûr efficace. D'autre part, le patient recevra plusieurs traitements anti-infectieux (anti bactériens/antibiotiques mais aussi antifongiques parfois), le temps que les leucocytes matures performants soient disponibles. Les autres cellules saines à renouvellement rapide sensibles à la chimiothérapie classique sont les phanères et les cellules des muqueuses ce qui peut entraîner alopecie transitoire, inflammation transitoire des muqueuses (mucite, gastrite, colite). Actuellement, la chimiothérapie est souvent effectuée en phase de bridge to transplant c'est-à-dire pour amener le patient à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec le moins de blaste possible, car cela améliore l'évolution post transplantation.

- Nouvelles pistes de traitement / Essais cliniques en cours (29)
 - Thérapies ciblées :
 - Inhibiteurs *IDH1/2* (ivosidenib, enasidenib, FT-2102)
 - first-in-class mutant *p53* reactivator APR-246 (eprenetapopt)
 - Splicing modulator H3B-8800
 - Inhibiteurs *FLT3* (e.g., gilteritinib)
 - Inhibiteurs à petites molécules:
 - Pevonedistat
 - Venetoclax (VEN)
 - Immunothérapies :
 - anti-PD-1/PD-L1 anticorps
 - anti-CTLA4
 - anti-TIM-3
 - anti-CD47 anticorps
 - Chimiothérapies/Agents épigénétiques :
 - CPX-351
 - Nouveau HMA (ASTX727, CC-486, guadecitabine)
 - Inhibiteur *HDAC*
 - Combinaison orale de decitabine et cedazuridine (C-DEC, cytidine deaminase inhibitor) (30)

Il est à noter qu'en dehors des essais basés sur les anti-IDH1, anti-IDH2, anti-FLT3, bon nombre d'entre eux ont des résultats décevants et nous sommes en attente des résultats de certaines combinaisons notamment celle associant azacitidine et venetoclax qui semble prometteuse. Cependant, les thérapies ciblant IDH1 et IDH2 semblent donner des résultats encourageants dans les essais IDEAL (31) et IDIOME (32) réalisés par le GFM.

b. Traitements des Leucémies Aigües Myéloblastiques

L'objectif du traitement est le contrôle et, dans la mesure du possible, l'éradication de la maladie. L'idéal est de parvenir à ce résultat en induisant une réponse complète (RC), correspondant à absence de blastes circulants (PN>1.109 /l, plaquettes>100.109 /l) et à la disparition d'un éventuel syndrome tumoral, avec la thérapie initiale, suivie d'une thérapie de consolidation et/ou d'entretien pour approfondir la rémission et maximiser la durée de la réponse. La RC doit être confirmée par un frottis médullaire riche, comportant moins de 5% de cellules blastiques et ne montrant pas de corps d'Auer. Les résultats des analyses génétiques et moléculaires doivent être disponibles le plus rapidement possible, de préférence dans les 3 à 5 jours, afin d'identifier les cibles pouvant faire l'objet d'une action thérapeutique et également de choisir le protocole chimiothérapeutique le plus adapté.

En cas d'hyperleucocytose, une cytoréduction immédiate est conseillée. Si un patient ne peut tolérer une option de traitement intensive ou non intensive, le but du traitement est d'optimiser la qualité de vie et de réduire l'incidence des complications liées à la cytopénie par des transfusions et d'autres mesures de soins de support ainsi que par l'implication précoce des services de soins palliatifs, le cas échéant.

La survie des patients atteints de LAM liée à un traitement antérieur reste globalement faible, ce qui est principalement dû à la fréquence élevée des caractéristiques (cyto)génétiques et moléculaires défavorables, mais aussi aux séquelles du traitement antérieur et parfois à la persistance de la maladie primaire.

En général, les patients doivent être pris en charge selon les mêmes principes thérapeutiques généraux, selon qu'ils sont éligibles/aptes à une thérapie intensive ou non intensive et à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le malade doit toujours être précisément informé des avantages et inconvénients des options thérapeutiques, dont les essais cliniques. (18)

- **Traitement des patients éligibles/aptes à une chimiothérapie intensive (18)**

Thérapie d'induction

Les anthracyclines et la cytarabine restent les traitements de base de la chimiothérapie intensive. D'autres options sont la fludarabine, la cytarabine, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et l'idarubicine (FLAG-IDA), ainsi que les régimes de cytarabine à base de mitoxantrone. L'incorporation de l'inhibiteur de tyrosine kinase midostaurine dans le traitement de première intention des patients atteints de LAM mutée FLT3 est devenue de pratique courante. La midostaurine a amélioré la SG à 4 ans de 7,1 %, passant de 44,3 à 51,4 %, lorsqu'elle est utilisée en complément du traitement d'induction par la daunorubicine et la cytarabine et du traitement de consolidation par la cytarabine à forte dose chez des patients âgés de 18 à 59 ans. Bien que le traitement de l'étude comprît un traitement d'entretien en monothérapie pendant 12 cycles mensuels, la pertinence de l'ajout d'un traitement d'entretien reste incertaine. Dans une étude prospective non randomisée, la midostaurine a également montré un effet bénéfique chez les patients âgés de 70 ans ou moins par rapport à un groupe témoin historique.

De nouveaux inhibiteurs de FLT3, potentiellement plus puissants, sont en cours d'évaluation en tant qu'alternatives thérapeutiques à la midostaurine. Un essai de phase 3 contrôlé par placebo a recruté 539 patients pour recevoir soit le quizartinib, soit le placebo, en association avec une chimiothérapie intensive d'induction et de consolidation, suivie d'un traitement

d'entretien par quizartinib en monothérapie pendant 36 cycles au maximum, chez des patients âgés de 18 à 75 ans atteints de LAM positive pour le FLT3-ITD. L'entretien post-greffe était autorisé. Bien que les résultats évalués par les pairs ne soient pas encore disponibles, un résumé préliminaire a fait état d'une prolongation de la durée de vie du quizartinib par rapport au placebo. Les neutropénies de grade 3 liées au traitement étaient plus fréquentes dans le groupe quizartinib ; les décès précoces (à 30 jours) étaient respectivement de 5,7 % et 3,1 % dans le groupe quizartinib par rapport au groupe placebo. Cependant, le quizartinib n'est pour le moment pas disponible hors essais en France.

Il existe aussi le gemtuzumab-ozogamicine (GO) qui est un anticorps humanisé anti-CD33 IgG4 chimiquement lié à une ogive cytotoxique à base de calichéamicine. Après une première approbation par la FDA (U.S. Food & Drug Administration) suivie d'une rétractation sur la base d'un bénéfice clinique discutable, une étude randomisée ultérieure a démontré un avantage en termes de survie sans événements chez les patients âgés de 50 à 70 ans atteints de LAM de novo, avec un bénéfice limité aux maladies à risque cytogénétique favorable ou intermédiaire. Bien que 4 autres études randomisées ouvertes n'aient pas réussi à démontrer une amélioration de la survie grâce à l'ajout du gemtuzumab-ozogamicine (GO) en première ligne dans la LAM, une méta-analyse des 5 études a indiqué un bénéfice, en particulier chez les patients atteints de CBF-AML114.

Le GO à la dose de 3 mg/m² (plafonné à 5 mg) aux jours 1, 4 et 7 de l'induction et au jour 1 de la consolidation a été approuvé pour les patients atteints de LAM positive à l'antigène CD33 et non traitée précédemment, en association avec la daunorubicine et la cytarabine, mais une seule dose de GO administrée le jour 1 de l'induction peut également être efficace.

Enfin, dernièrement on étudie le CPX-351 qui est une formulation liposomale à double médicament qui encapsule la cytarabine et la daunorubicine. Dans une étude ouverte de phase 3 randomisée menée chez des patients âgés de 60 à 75 ans ayant reçu un diagnostic récent et présentant des sous-types de la maladie, notamment une LAM liée à la thérapie, des antécédents de SMD ou de LMCM, ou une LAM de novo avec des anomalies cytogénétiques liées à la myélodysplasie, le CPX-351 a amélioré le taux de réponse clinique et la survie globale par rapport à l'induction par la cytarabine/daunorubicine, suivie d'une consolidation.

Traitement de consolidation

Après l'obtention de la RC, les patients bénéficient d'un traitement de consolidation, idéalement avec des schémas comprenant de la cytarabine à dose au moins intermédiaire. L'administration consécutive aux jours 1 à 3, plutôt qu'un jour sur deux (jours 1, 3 et 5), peut accélérer la récupération de la numération sanguine.

La cytarabine à forte dose (3000 mg/m²) est encore utilisée dans certains centres pour certaines indications particulières.

En plus des facteurs de risque de base, l'évaluation de la MRD en cas de RC est recommandée pour les patients ne présentant pas de risque en première rémission afin de décider au mieux du traitement de consolidation. Pour les patients dont le risque de rechute est estimé à plus de 35 % à 40 %, la consolidation par allogreffe demeure l'option privilégiée après la rémission. Il s'agit notamment des patients présentant une LAM à risque défavorable ou une maladie à risque non défavorable avec persistance de la MRD. La greffe autologue, ou autogreffe, n'est utilisée que dans le domaine des LAL, et peut constituer une autre option après la rémission pour les patients présentant une maladie à risque favorable ou intermédiaire avec une réponse MRD adéquate ou pour lesquels une allogreffe n'est pas possible. Dans le

sous-groupe de patients recevant une induction avec un inhibiteur de FLT3, GO ou CPX-351, ces agents peuvent être incorporés dans la consolidation.

Traitement de maintenance

Il n'existe pas de consensus sur la définition du "traitement de maintenance" (ou traitement d'entretien). Dans la plupart des essais antérieurs, le traitement de maintenance a été administré pendant une période définie aux patients qui ont obtenu une rémission après une chimiothérapie intensive.

La FDA définit le traitement d'entretien de la LAM comme un traitement prolongé mais limité dans le temps, généralement moins toxique, administré après l'obtention d'une RC dans le but de réduire le risque de rechute. Ainsi, un essai conçu pour démontrer l'efficacité d'un traitement d'entretien devrait inclure un traitement d'induction et de consolidation spécifique suivi d'une randomisation pour une durée de traitement prédéfinie.

L'objectif principal du traitement de maintenance est d'administrer une thérapie peu toxique capable de réduire le risque de rechute leucémique. Dans une étude randomisée chez des patients âgés nouvellement diagnostiqués en première rémission après 2 cycles d'induction intensive, le traitement d'entretien à l'azacitidine, administré par voie sous-cutanée jusqu'à 12 cycles, a amélioré la survie sans maladie par rapport à l'absence de traitement d'entretien. Une version orale de l'azacitidine, le CC-486 (Onureg®), administrée pendant 14 jours par cycles de 28 jours en traitement continu après la rémission, s'est avérée par la suite, dans un essai randomisé contrôlé par placebo, efficace pour réduire le risque de rechute et d'améliorer la SG médiane (de 14,8 à 24,7 mois) chez les patients atteints de cancer du sein. Onureg® a prolongé la durée de vie des patients de 55 ans et plus qui n'étaient pas considérés comme des candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, la conception de l'essai comporte des limites qui empêchent de généraliser les données.

Néanmoins, Onureg® est désormais autorisé dans le traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas recevoir) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

Tableau 15 : Options thérapeutiques sélectionnées pour les patients aptes à recevoir une chimiothérapie intensive (18)

Fit for intensive chemotherapy	Induction	Consolidation*	Maintenance
AML with <i>FLT3</i> mutation	Daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-3; or idarubicin 12 mg/m ² IV d1-3; and cytarabine 100-200 mg/m ² /d CIV d1-7; plus midostaurin 50 mg q12h PO d8-21 Re-induction: either 2nd cycle "7 + 3" or regimen containing higher dose of cytarabine, each plus midostaurin, preferable the latter in patients with no response to 1st cycle	3-4 cycles of IDAC 1000-1500 mg/m ² IV (500-1000 mg/m ² if ≥60 y old) over 3h q12h d1-3; plus midostaurin 50 mg q12h PO d8-21 (in all cycles)†	Midostaurin 50 mg q12h PO d1-28, q4 wk, over 12 cycles‡
Non- <i>FLT3</i> mutant§	Daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-3, idarubicin 12 mg/m ² IV d1-3, or mitoxantrone 12 mg/m ² IV d1-3; and cytarabine 100-200 mg/m ² /d CIV d1-7 Re-induction: either 2nd cycle "7 + 3" or regimen containing higher dose of cytarabine, preferable the latter in patients with no response	3-4 cycles of IDAC 1000-1500 mg/m ² IV (500-1000 mg/m ² if ≥60 y old) over 3h q12h d1-3	Oral azacitidine 300 mg PO daily d1-14, q4 wk, until disease progression
Other options 			
Gemtuzumab ozogamicin (GO) for CD33-positive AML, favorable (or intermediate) cytogenetic risk	Daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-3 and cytarabine 100-200 mg/m ² /d CIV d1-7; plus GO 3 mg/m ² (maximum dose 5 mg) IV, d1, 4, 7. GO is also widely administered on day 1 of induction only. Re-induction (if not in CR/CRh/CRi) may be with daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-2 and cytarabine 1000 mg/m ² IV (500-1000 mg/m ² if ≥60 y old) over 3h q12h d1-3 without GO	2-4 cycles of IDAC 1000-1500 mg/m ² IV (500-1000 mg/m ² if ≥60 y old) over 3h q12h d1-3. GO 3 mg/m ² may be added on d1 (in up to 2 cycles). Consider omitting GO if allogeneic HCT is planned to reduce the risk of veno-occlusive disease.	
CPX-351 for AML with myelodysplasia-related changes or therapy-related AML¶	CPX-351 100 U/m ² (daunorubicin 44 mg/cytarabine 100 mg) IV d1, 3, 5 Re-induction (if not in CR/CRh/CRi): CPX-351 100 U/m ² IV d1, 3 only	1-2 cycles of CPX-351 65 U/m ² (daunorubicin 29 mg/cytarabine 65 mg) IV d1, 3	

Common salvage regimens in patients not responding to initial induction or with relapsed disease who are candidates for intensive therapy	
Gilteritinib (AML with <i>FLT3</i> mutation)	Gilteritinib 120 mg PO QD d1-28, q4 wk, until disease progression
Intermediate-dose cytarabine# (with or without anthracycline)	Cytarabine 1000-1500 mg/m ² IV over 3h q12h d1-3 (500-1000 mg/m ² in patients ≥ 60y); with or without daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-3; idarubicin 8-10 mg/m ² IV d3-5; or mitoxantrone 8-10 mg/m ² IV d1-3
FLAG-IDA**	Fludarabine 30 mg/m ² IV d2-6; cytarabine 1500-2000 mg/m ² IV over 3h, starting 4h after fludarabine infusion, d2-6; idarubicin 10 mg/m ² IV d2-4; G-CSF 5 µg/kg SC d1-5; additional G-CSF may be administered starting 7 d after end of chemotherapy until WBC count > 0.5 × 10 ⁹ /L Consider dose reduction in patients ≥60 y: fludarabine 20 mg/m ² ; cytarabine 500-1000 mg/m ² ; idarubicin 8 mg/m ²
MEC	Mitoxantrone 8 mg/m ² IV d1-5; etoposide 100 mg/m ² IV d1-5; cytarabine 1000 mg/m ² IV d1-5
CLAG-M	Cladribine 5 mg/m ² IV d1-5; cytarabine 2000 mg/m ² IV d1-5 (starting 2h after cladribine infusion); mitoxantrone 10 mg/m ² IV d1-3; G-CSF 300 µg SC d0-5
Allogeneic HCT	Consider transplantation for patients with primary refractory disease, for patients in second CR (or CRh, CRi) or with major cytoreduction but still active disease following salvage therapy. Consider second transplantation under certain conditions. Perform early HLA typing.
Salvage options if not a candidate for intensive chemotherapy	
Gilteritinib (AML with <i>FLT3</i> mutation)††	120 mg PO QD d1-28, q4 wk, until disease progression
Ivosidenib (AML with <i>IDH1</i> mutation)‡‡	500 mg PO QD d1-28, q4 wk, until disease progression
Enasidenib (AML with <i>IDH2</i> mutation)§§	100 mg PO QD d1-28, q4 wk, until disease progression

‡IV, continuous IV; IDAC; intermediate-dose cytarabine; PO, per os; QD, once daily; SC, subcutaneously.

*Results from assessment of MRD should be taken into account for selecting the appropriate consolidation therapy.

†In the trial that led to the regulatory approval of midostaurin for FLT3-mutated AML, consolidation cycles included high-dose cytarabine at 3000 mg/m², whereas intermediate dose levels of cytarabine (1000-1500 mg/m²) are nowadays more commonly applied in AML therapeutics.

‡The value of maintenance treatment with midostaurin remains uncertain.

§Alternative active frontline induction regimens that are sometimes used include FLAG-IDA (defined below under common salvage regimens).

||Data regarding the role of oral azacitidine maintenance therapy in younger patients (< 55 y) or patients with core-binding factor AML are lacking; in addition, data are lacking for oral azacitidine after GO-based or CPX-351 induction/consolidation therapy.

¶Data in younger adult patients (< 60 y) and for AML post myeloproliferative neoplasm are lacking. No benefit compared with "7 + 3" induction was shown in patients with antecedent MDS with prior hypomethylating agent exposure.

#Regimens containing higher doses of cytarabine are generally considered as the best option for patients not responding to a first cycle of "7 + 3." Single-agent IDAC should not be used in patients relapsing within 6 mo following consolidation with higher doses of cytarabine.

**Idarubicin may be replaced by mitoxantrone 10 mg/m² IV d2-4 (FLAG-MITO); or by amsacrine 100 mg/m² IV d2-4 (FLAG-AMSA).

††Gilteritinib as a salvage option has only been validated in a randomized trial after prior intensive chemotherapy.

‡‡Based on single-arm data.

*Although enasidenib did not show improved overall survival in a randomized study in comparison with conventional therapy in late-stage IDH2-mutant AML, clinically useful single-agent anti-leukemic activity has been demonstrated.

• Traitement des patients non éligibles/aptes à une chimiothérapie intensive (18)

Il n'existe pas de critères généralement acceptés ou validés pour considérer qu'un patient n'est pas éligible à une chimiothérapie intensive. Dans le contexte des essais cliniques, des critères ont été utilisés pour considérer qu'un patient n'est pas éligible pour une chimiothérapie intensive (par exemple, tels que définis dans le tableau 16) et peuvent également servir de guide dans la pratique courante.

Tableau 16 : Options thérapeutiques sélectionnées pour les patients ne pouvant pas bénéficier d'une chimiothérapie intensive* (18)

Regimen	Recommended dosing
Azacitidine or decitabine + venetoclax†,‡	Azacitidine 75 mg/m ² SC/IV d1-7 (alternatively d1-5 + d8-9) or decitabine 20 mg/m ² IV d1-5; venetoclax dose ramp up: 100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg PO QD d3-28 <ul style="list-style-type: none"> • Adjust venetoclax dose if concurrent strong CYP3A4 inhibitors: 10 mg on d1, 20 mg on d2, 50 mg on d3, 100 mg (or less‡) PO QD from d4 • For venetoclax dose modifications and management of myelosuppression see Table 12
Low-dose cytarabine + venetoclax†,‡	Cytarabine 20 mg/m ² SC daily, d1-10; venetoclax dose ramp up: 100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg d3, 600 mg d4-28 PO <ul style="list-style-type: none"> • Adjust venetoclax dose if concurrent strong CYP3A4 inhibitors: 10 mg d1, 20 mg d2, 50 mg d3, 100 mg (or less‡) PO QD d4-28 • For venetoclax dose modifications and management of myelosuppression see Table 12
Azacitidine + ivosidenib (AML with IDH1 mutation)	Azacitidine 75 mg/m ² SC/IV d1-7 (alternatively d1-5 + d8-9); ivosidenib 500 mg PO QD d1-28; both q4 wk, until progression
Ivosidenib (AML with IDH1 mutation)	For very frail patients, ivosidenib 500 mg PO QD d1-28 as monotherapy, until progression may be considered
Best supportive care	Including hydroxyurea; for patients who cannot tolerate any anti-leukemic therapy, or who do not wish any therapy

*For instance, criteria that have been used in clinical trials to select patients not suitable for intensive chemotherapy have been as follows: (1) age ≥75 y (however, this cannot be an absolute criterion; for instance, patients with more favorable disease and without relevant comorbidities may derive benefit from intensive chemotherapy) or (2) ECOG performance status > 2 and/or age-related comorbidities, such as severe cardiac disorder (eg, congestive heart failure requiring treatment, ejection fraction ≤ 50%, or chronic stable angina), severe pulmonary disorder (eg, DLCO ≤ 65% or FEV1 ≤ 65%), creatinine clearance < 45 mL/min, hepatic disorder with total bilirubin > 1.5 times the upper limit of normal, or any other comorbidity that the physician assesses to be incompatible with intensive chemotherapy.

†To reduce the risk of tumor lysis syndrome, the prophylactic use of uric acid lowering drugs, close electrolyte monitoring and cytoreduction of the WBC to < 25 x 10⁹/L or even lower, for patients with high bone marrow blast burden, elevated LDH is recommended.

‡In the VIALE-A and VIALE-C trials, an adjusted venetoclax dose of 50 mg was used in the presence of a strong CYP3A4 inhibitor. This venetoclax dose is supported by a pharmacokinetic study examining venetoclax in the presence of posaconazole.²⁰⁷

Des progrès considérables ont été réalisés dans la prise en charge des patients considérés comme inaptes à la chimiothérapie intensive.

Par rapport à l'azacitidine seule, l'ajout de l'inhibiteur de BCL2 venetoclax a amélioré la réponse clinique (CR/CRI, 66,4 % vs 28,3 %) et la survie globale médiane (14,7 % vs 28,3 %),

établissant ainsi une nouvelle norme de soins pour les patients plus âgés ou inaptes atteints de LAM.

Bien qu'elles n'aient pas été évaluées dans le cadre d'essais cliniques randomisés, les études de phase 1b/2 suggèrent que les résultats cliniques de la décitabine associée au vénétoclax sont similaires à ceux de l'azacitidine associée au vénétoclax.

Pour les patients qui échouent à un traitement de première ligne à base de vénétoclax, le pronostic semble très mauvais.

Pour les patients nouvellement diagnostiqués avec une mutation IDH1, les résultats d'une étude randomisée indiquent que l'ivosidenib (inhibiteur de l'IDH1), associé à l'azacitidine améliore la survie sans événements (hazard ratio, 0,33 ; 95% CI, 0,16-0,69), la réponse clinique (CR/CRh, 52,8 vs 17,6 %) et la SG médiane (24,0 vs 7,9 mois) par rapport à l'azacitidine plus placebo.

Pour identifier les patients pouvant bénéficier de l'ivosidenib au moment du diagnostic initial, il est recommandé de procéder à un dépistage rapide de la mutation IDH1 chez les patients âgés atteints de LAM.

Les patients atteints de LAM mutée IDH1/2 qui sont considérés comme trop fragiles pour tolérer un traitement à base d'agent hypométhylant peuvent se voir proposer des soins de support ou une monothérapie avec des inhibiteurs ciblés de l'IDH1/IDH2. Pour les patients porteurs de la mutation IDH2 il existe un traitement Idhifa® (Enasidenib) mais il n'est pas disponible en Europe.

Chez les patients recevant une thérapie combinée à base d'agent hypométhylant (avec vénétoclax, ivosidenib, autres agents expérimentaux), la réponse doit être évaluée en fin de premier cycle (à J21 en général) en raison des taux élevés de réponses précoces observés avec les associations d'agent hypométhylant et de la nécessité de retarder ou de modifier le dosage en cas de cytopénies persistantes dans une moelle sans leucémie.

Une deuxième évaluation est généralement réalisée après 3 cycles puis répétée tous les 3 cycles pour les patients en rémission ou à la discrétion du médecin en dehors d'un essai clinique.

En l'absence d'intolérance au traitement, les approches thérapeutiques non intensives sont généralement poursuivies jusqu'à la progression de la maladie, mais pour l'instant, il n'y a pas de données soutenant l'avantage d'une approche à durée indéterminée par rapport à un traitement limité dans le temps.

- **Traitement des patients réfractaires ou en rechute (18)**

Lors de la progression clinique, il est important de souligner le potentiel d'évolution clonale et d'émergence de mutations non détectées au moment du diagnostic. Actuellement, il s'agit notamment de l'émergence de mutations IDH1/IDH2/FLT3-ITD. Par conséquent, il est important de procéder à une réévaluation moléculaire lors de la rechute afin d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'options de recours via des thérapies ciblées. Dans l'intérêt des progrès thérapeutiques, il est recommandé de faire participer ces patients à des essais cliniques chaque fois que cela est possible. Les patients qui n'obtiennent pas de rémission après 2 cycles d'induction (dont au moins 1 cycle de cytarabine à dose intermédiaire) sont définis comme des patients réfractaires. Il est peu probable que les patients bénéficient de cycles supplémentaires de chimiothérapie conventionnelle doivent être orientés vers une allogreffe ou une inclusion dans des essais cliniques.

- **L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (18)**

La LAM est l'indication la plus fréquente de l'allogreffe. Les progrès permettant l'utilisation de donneurs non apparentés partiellement compatibles, de sang de cordon et de membres de la famille haplo-identiques signifient qu'un donneur allogénique peut être trouvé pour la plupart des patients qui en ont besoin. Les régimes de conditionnement non myéloablatif et d'intensité réduite (RIC) rendent possible l'allogreffe chez les patients jusqu'à l'âge de 70- 75 ans dans les centres expérimentés. Grâce à des méthodes nouvellement approuvées de prévention et de traitement des infections et de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), les résultats après la greffe continuent de s'améliorer. La greffe est ainsi de mieux en mieux utilisée et conserve un rôle central dans la prise en charge de la LAM chez l'adulte. La récurrence de la maladie reste la principale cause d'échec du traitement. Les raisons du non recours à la greffe comprennent des facteurs biologiques, le choix personnel et celui du médecin, ainsi que le manque d'accès. La décision de procéder à une allogreffe pendant la première rémission dépend du rapport bénéfice-risque. Ce rapport est basé sur les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de la maladie au diagnostic et au moment de la réponse au traitement initial, ainsi que sur les facteurs liés au patient, au donneur et à la greffe. L'allogreffe doit être envisagée lorsque la probabilité de rechute sans cette greffe est estimée entre 35 % et 40 %.

Malheureusement, certains patients rechutent post-greffe. Parmi ceux-là, 90% des patients rechutent dans les 2 ans suivant la greffe. Le pronostic des patients présentant une rechute morphologique dans les 12 premiers mois est très mauvais, bien qu'une réduction rapide de l'immunosuppression ou une perfusion de lymphocytes de donneurs puisse rattraper une partie des patients en rechute. Pour les patients qui rechutent après une allogreffe pour une LAM mutée FLT3, le giltertinib est l'option thérapeutique privilégiée en cas de clone mutant FLT3 émergent. Dans l'étude pivot, le giltertinib a amélioré la survie des patients présentant des rechutes précoces et s'est avéré au moins équivalent à la chimiothérapie intensive dans les rechutes par rapport à la chimiothérapie intensive dans les rechutes survenant au-delà de 6 mois.

L'azacitidine, avec ou sans perfusion de lymphocytes de donneurs et les traitements de rattrapage à base de vénétoclax peuvent produire des rémissions chez une petite proportion de patients avec une toxicité moindre que la chimiothérapie intensive. Ceux qui obtiennent une deuxième réponse complète peuvent parfois encore être guéris soit par une perfusion de lymphocytes de donneurs, soit par une seconde allogreffe.

c. Traitements « symptomatiques » des cytopénies

Il s'agit essentiellement des transfusions de globules rouges ou plaquettes, et du traitement antibiotique des infections liées à la neutropénie. Il peut être le seul traitement administré, ou être associé à un traitement spécifique. Pour les patients ayant un rythme transfusionnel érythroïde important, la chélation martiale est proposée pour limiter la surcharge en fer. Cette prise en charge concerne essentiellement les patients atteints de SMD de bas risque. Les facteurs de croissance (autre que les agents stimulants de l'érythropoïèse) ont quant à eux des indications bien particulières et sont utilisées avec parcimonie.

- **Traitement symptomatique de l'anémie et traitement par chélateurs du fer (28)**

Les transfusions sont essentielles pour les sujets âgés chez lesquels la tolérance de l'anémie est mauvaise. Elles sont indiquées généralement lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 ou 9 g/dL et on transfuse généralement deux unités par jour, (parfois 2 jours de suite). Ces transfusions sont répétées chaque fois que le taux d'hémoglobine descend en dessous de 8 ou 9 g/dL. Les globules rouges apportent du fer qui se dépose à terme au niveau hépatique, au niveau cardiaque et parfois même au niveau thyroïdien et au niveau des nerfs périphériques. Il s'agit de l'hémochromatose secondaire post-transfusionnelle et il est recommandé de suivre la ferritinémie des patients régulièrement transfusés de manière mensuelle afin d'anticiper l'indication de chélation de fer lorsque la ferritinémie est entre 1000 et 2000 ng/ml. La surcharge martiale au niveau organique cardiaque/hépatique est également précisée grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le traitement chélateur est indiqué pour les patients polytransfusés érythroïdes ayant un relativement bon pronostic, c'est-à-dire pour les patients atteints de SMD de bas risque, ou bien pour les patients qui pourront bénéficier d'un traitement actif en pré-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Pour les patients non greffés, le traitement sera poursuivi tant que la surcharge en fer persiste, sauf si le pronostic devient défavorable ou qu'une toxicité survenait.

Plusieurs chélateurs de fer existent. Parmi eux, le deferasirox (Exjade®) et la deferiprone (Ferriprox®) ont l'avantage de se prendre par voie orale. La deferoxamine (desféral®) est quant à elle administrée soit par injection sous-cutanée grâce à une pompe que le patient garde pendant environ huit heures la nuit, un ou plusieurs jours par semaine, soit par injection sous cutanée directe.

L'efficacité du traitement est réalisée en dosant dans le sang la ferritinémie et les IRMs cardiaque/hépatique sont parfois également effectuées.

Pour certains chélateurs du fer, notamment le deferasirox, il est impératif de faire une évaluation ORL, ophtalmologique et rénale au préalable pour vérifier la faisabilité de cette thérapeutique qui si elle est ensuite autorisée, nécessitera un suivi au moins semestriel systématique au niveau ORL et Ophtalmologique et au moins mensuel sur le plan rénal. En effet ce chélateur du fer a pu être responsable de toxicité auditive (chute de l'acuité auditive), visuelle (chute de l'acuité visuelle et cataracte), et rénale (vérifier également la protéinurie). Certains effets secondaires peuvent nécessiter l'arrêt de cette chélation du fer.

Chez les candidats à l'allogreffe, une surcharge en fer même modérée (dès que la ferritinémie dépasse 1000 ng/ml) semble associée à une toxicité nettement plus importante de la greffe, justifiant le début rapide d'un traitement chélateur du fer en période pré-allogreffe notamment.

- **Traitement symptomatique de la neutropénie (28)**

La neutropénie, fréquente dans les SMD, accroît le risque d'infection (surtout si les neutrophiles sont inférieurs à 500/mm³) et la gravité de ces infections. Chez les patients neutropéniques, toute infection doit être dépistée et traitée en urgence. Il est même possible de proposer parfois des préventions anti-infectieuses si le patient présente des infections à répétition.

L'utilisation des facteurs de croissance pour les leucocytes (G-CSF : Neupogen® ou Granocyte®) n'est réalisée que dans un contexte d'infection grave « pour passer un cap » et après avoir vérifié qu'il n'y ait pas d'accélération du SMD voire d'une acutisation en LAM.

En revanche, pour les patients atteints de LAM en rémission complète et qui présentent des neutropénies toxiques au cours des traitements de consolidation ou de maintenance, le G-CSF peut être proposé. Bien sûr, si sa durée d'administration est anormalement prolongée, il faudra s'assurer qu'il n'y ait pas une rechute de l'hémopathie maligne.

- **Traitement symptomatique de la thrombopénie (28)**

Les transfusions de plaquettes sont nécessaires lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 10 ou 20 000 par mm³ (si le patient n'a pas de traitement anticoagulant) et/ou que surviennent des saignements significatifs notamment au niveau muqueux. Les patients peuvent développer des anticorps anti-plaquettes si les transfusions sont fréquentes. Ainsi, il est important de pouvoir proposer un traitement de fond lorsque cela est possible pour améliorer le taux de plaquettes et diminuer la fréquence transfusionnelle plaquettaire. Il est ainsi parfois possible d'utiliser deux agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (romiplostim et eltrombopag) pour les patients atteints de SMD de bas risque avec moins de 5% de blastes médullaires et avec cytogénétique médullaire favorable (ne pas proposer si existence notamment d'anomalie du 7) après validation en RCP**. (33)

Du fait de cette fréquente allo-immunisation post transfusionnelle, les patients en phase palliative seront quant à eux transfusés surtout s'il existe des signes de gravité hémorragiques.

- **Traitement pour lutter contre l'augmentation (maligne) des leucocytes**

Cette augmentation (hyperleucocytose blastique/myélémique et/ou monocyttaire) se voit dans les formes proliférantes de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Un traitement par hydroxyurée (Hydréa®) est souvent mis en œuvre dans ces formes. Pour les LMMC avec excès de blastes >10%, un traitement par agents déméthylants associés ou non à l'Hydréa® pendant les premières phases, ou bien associés ou non au vénétoclax sont discutés. Bien sûr, si des essais cliniques sont disponibles, ils seront également proposés. L'Hydréa® est également proposé dans les LAM hyperleucocytaires notamment en phase palliative ou bien, pendant quelques jours, en préparation au traitement de fond à base de chimiothérapie, ou de l'association azacitidine/venetoclax, ou en vue d'une thérapie ciblée ou en pré-essai clinique.

2) Les transfusions de CGR : traitement de support et impasse thérapeutique

Comme évoqué précédemment, dans le cas d'hémopathies malignes telles que les SMD ou les LAM, les transfusions de concentrés de globules rouges (CGR) restent un traitement essentiel qu'elles soient administrées de manière transitoire, ou plus prolongée en cas d'échec thérapeutique. On parle ainsi de traitement de support pour les patients chez qui les transfusions sont utilisées en relai de traitements efficaces ou pour des situations d'urgences ou bien en phase palliative. De plus, on parle d'impasse thérapeutique pour les patients ne répondant plus à aucun traitement et pour qui les transfusions restent la seule alternative thérapeutique pour leur permettre de corriger (partiellement) leur anémie. La décision de

transfuser des globules rouges doit se baser sur des seuils de concentration d'hémoglobine adaptés à la situation clinique considérée. Ce seuil peut varier entre 6 et 10 g/dL selon les situations cliniques. Une attention particulière doit être accordée à l'impact de la transfusion sur la qualité de vie des patients transfusés de manière itérative. (34)

Les patients en dépendance transfusionnelle auront ainsi recours aux transfusions de CGR toutes les semaines (pour les plus gravement touchés) à tous les trois mois. Selon les hématologues, la fréquence transfusionnelle dépend de son efficacité, c'est-à-dire, l'impact de la transfusion de CGR sur le taux d'Hémoglobine et la tolérance clinique de l'anémie.

Néanmoins, la fréquence des séances de transfusion peut évoluer au cours de la prise en charge du patient. La transfusion de CGR n'est pas sans risque et la dépendance transfusionnelle est associée à une mortalité accrue, du fait notamment d'une hémopathie maligne progressive sans ressource thérapeutique imposant ce recours transfusionnel ultime. (35)

a. Transfusion de CGR : objectif thérapeutique

La transfusion de globules rouges est destinée, avant tout, à corriger les effets cliniques d'une anémie. Ses résultats s'apprécient donc principalement sur le retentissement clinique et dépend également de l'effet initial recherché. En effet, l'objectif va être de soulager le patient des signes d'intolérance à l'anémie comme une dyspnée, des signes cardiovasculaires ou neurologiques. De plus, on distingue les personnes âgées, pour lesquels l'anémie peut également se traduire par une perte d'autonomie qu'il convient de corriger, et les personnes plus jeunes, pour lesquelles on cherche à maintenir l'activité professionnelle.

Le taux d'hémoglobine est ainsi un indicateur de l'efficacité transfusionnelle mais d'autres paramètres doivent être pris en compte, notamment la tolérance clinique. On admet que la transfusion d'un CGR (contenant 50 g d'hémoglobine) permet d'augmenter le taux d'hémoglobine d'environ 1 g/dL. Cependant, cette augmentation est soumise à de fortes variations et dépend de plusieurs facteurs comme le contenu en hémoglobine du CGR et du malade, notamment du sexe auquel il appartient et de son poids. (34)

• L'exemple des patients atteints de SMD (34)

L'anémie est la manifestation la plus fréquente dans les SMD et atteint 80% des patients. De plus, au diagnostic, 80% des patients présentent un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL. L'anémie chronique compromet rarement le pronostic vital mais induit une comorbidité et compromet la qualité de vie. Comparé aux patients du même âge, les patients atteints de SMD ont une forte altération de la qualité de vie. Le traitement de l'anémie par les transfusions permet ainsi d'améliorer nettement la qualité de vie des patients, qui est bien corrélée au taux d'hémoglobine. Les SMD sont la première indication de transfusion de CGR au sein des pathologies hématologiques dans une étude effectuée en 2009 en Angleterre (36). En France, un tiers des hospitalisations des SMD le sont pour transfusions érythrocytaires. Un seuil de 8 g/dL est recommandé chez le patient atteint de leucémie aiguë ou traité par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que pour les patients atteints de myélodysplasies. Ce seuil peut être augmenté, en cas de pathologie cardio-vasculaire associée ou de mauvaise tolérance clinique, sans dépasser 10 g/dl. Il est recommandé d'utiliser des CGR phénotypés RH-KEL1 chez le patient atteint de leucémie aiguë ou traité par greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'irradiation n'est indiquée qu'en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de traitements induisant une immunodépression profonde. (37) Le

nombre de CGR à transfuser doit être évalué selon deux paramètres : le poids du patient (volume sanguin total) et de l'objectif à atteindre en post transfusion au niveau de la concentration d'hémoglobine selon le taux d'hémoglobine initial. En général, chez l'adulte, un épisode transfusionnel comporte 2 CGR, renouvelés dans certains cas le lendemain afin d'atteindre le seuil cible. En cas de risque de surcharge volémique difficile à contrôler ou chez le patient âgé, il peut être décidé de réaliser une transfusion par jour pendant 2 à 3 jours. Chez des patients atteints de SMD de faible risque transfusés à de multiples reprises, un excès de décès cardiaque notamment chez les hommes ayant un chiffre d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL et les femmes inférieure à 9 g/dL a été rapporté.(38)

b. Le parcours transfusionnel

Les patients ayant besoin de recevoir une transfusion vont passer par un parcours de soins, incluant l'acte transfusionnel, impliquant de nombreux professionnels de santé et pouvant s'étaler sur plusieurs jours. Ce parcours transfusionnel se décompose en plusieurs temps dont des étapes en amont et en aval de l'acte transfusionnel. La transfusion des produits sanguins labiles (PSL) est un acte médical réglementé par la décision du 10 mars 2020 définissant les bonnes pratiques prévues à l'article L.1222-12 du code de la santé publique. (39)

Au cours des étapes pré-transfusionnelles (1 à 3 jours avant la transfusion), avant toute prescription d'un PSL, la loi du 4 mars 2002, impose, sauf cas d'urgence, de recueillir le consentement éclairé du futur receveur, quel que soit l'acte transfusionnel réalisé. Ce consentement, doit être mentionné dans le dossier transfusionnel et recueilli par un médecin.

• **La prescription**

Pour toute prescription de PSL, il convient de se munir du dossier transfusionnel qui doit être disponible facilement, pour faciliter l'organisation, tout en garantissant sa confidentialité. Ce dossier transfusionnel fait partie intégrante du dossier médical et doit contenir toutes les informations nécessaires :

- Carte de groupe sanguin, avec les deux déterminations ABO Rh D (RH1)
- Notion d'une transfusion antérieure
- Résultats de la première RAI puis des RAI positives en ne gardant que la dernière
- Délai de validité réglementaire des RAI de 3 jours maximum ou bien 21 jours si la dernière RAI est négative et si pas d'antécédent transfusionnel, de grossesse ou de greffe dans les 6 mois précédents, auquel cas, il faut le mentionner sur la prescription de validité car il s'agit d'une obligation réglementaire
- Résultats des sérologies virales initiales (VIH, VHB et VHC)
- Protocole transfusionnel nécessaire pour ce qui est de la qualification des PSL
- Doubles des commandes et des bordereaux de délivrance émis par le centre de transfusion
- Déclarations de tous les événements indésirables receveurs (EIR)

Le dossier transfusionnel doit être ouvert dès le diagnostic d'une hémopathie. En effet, l'arrivée en urgence d'un patient n'ayant pas de dossier transfusionnel préétabli induit un retard dans la transfusion.

La prescription d'un PSL est une ordonnance réalisée par l'hématologue ou le médecin référent et comprend obligatoirement :

- L'identité complète du receveur nom, nom de naissance, prénom, date de naissance, sexe
- La date et l'heure de la prescription
- L'identité et la signature du médecin prescripteur
- Les coordonnées du service destinataire des PSL
- Les renseignements cliniques indispensables (pathologies, allergies connues etc)
- La nature et la quantité du ou des PSL désirés
- Les qualifications requises (ex : CGR phénotypé)
- La date et le résultat de la dernière RAI (devant dater de moins de 72 heures)
- La date et l'heure prévues pour la transfusion, en rappelant que le délai de péremption des CGR est de 6 heures après leur sortie de l'EFS

La prescription de CGR est basée sur le taux d'hémoglobine du patient et la quantité de CGR à transfuser doit tenir compte de son âge et de son état cardiaque.

Une fois la prescription faite, la transfusion pourra alors être programmée et la commande de PSL effectuée. Ces étapes sont réalisées par l'IDE responsable de la transfusion.

- **La recherche d'agglutinine irrégulières (RAI)**

Puis, il sera nécessaire de réaliser une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) chez le patient s'apprêtant à recevoir la transfusion afin de garantir sa sécurité et éviter la survenue d'accident transfusionnel. Cette étape devra se dérouler idéalement la veille de la transfusion pour que l'EFS, en cas de RAI positive, puisse avoir le temps de compatibiliser les poches de sang. Cette RAI pourra être effectuée dans un laboratoire de biologie médicale de ville, à l'hôpital ou encore à l'EFS. Cependant, cette RAI ayant une durée de validité limitée, devra être effectuée dans les 72h avant la transfusion. (39)

- **La préparation**

Une fois la commande de PSL envoyée, l'EFS le plus proche aura la charge de préparer les CGR selon les caractéristiques du patient, d'où l'importance d'effectuer la RAI en amont.

Les activités de préparation regroupent le processus de « préparation primaire » (étape obligatoire), ainsi que les différentes transformations (étapes facultatives ou constituantes de PSL à usage spécifique réalisées à la demande extemporanément selon les besoins spécifiques des malades), également appelée « préparation secondaire ». Dans ces étapes, certaines opérations sont devenues obligatoires pour des raisons de sécurité notamment la déleucocytation systématique pour tous les PSL depuis 1998.

On distingue deux grandes modalités de prélèvements : le prélèvement de sang total et le prélèvement par aphérèse. Ces techniques déterminent à la fois le type de matière première qui sera traitée lors de la préparation, ainsi que les catégories de PSL qui résulteront de cette étape.

Le sang total peut être prélevé sur différents dispositifs de poches (ayant le statut de dispositif médical à usage unique ou DMU), reliées entre elles par des tubulures, dont certaines sont munies de filtres permettant, au cours du processus, d'obtenir deux ou trois produits :

- Sur dispositif à filtre pour sang total : CGR et plasma
- Sur dispositif permettant de recueillir une couche leucoplaquettaire : CGR, plasma et couche leucoplaquettaire (pour préparation de mélanges de concentrés de plaquettes)

Dans le premier cas, la déleucocytation par filtration précède la centrifugation qui sépare les globules rouges du plasma, dans le second cas c'est l'inverse, les produits sont filtrés après séparation.

L'aphérèse permet, selon le séparateur, le programme et le kit utilisé, d'obtenir un ou deux produits :

- Aphérèse simple : en général plasma, mais il est également possible de prélever des globules rouges (équivalent de deux unités en un prélèvement ; réservé aux donateurs pouvant supporter cette diminution du taux d'hémoglobine)
- Aphérèse combinée ou dite mixte : le plus fréquemment plaquettes et plasma ce qui permet d'obtenir des concentrés plaquettaires monodonneurs. Il est également possible de prélever : globules rouges et plasma ou globules rouges et plaquettes (34)

Après déleucocytation et centrifugation les globules rouges sont séparés sur une presse pour éliminer la plus grande partie possible de plasma. Cette séparation est suivie de l'addition d'une solution supplémentaire de conservation. En France, cette solution est composée de chlorure de sodium, d'adénine, de glucose et de mannitol : solution SAG-Mannitol (SAG-M). La préparation des CGR est réalisée à partir du sang total dans un délai après le prélèvement le plus souvent compris entre 2 heures et 24 heures, le sang total étant maintenu avant séparation à une température comprise entre 18 °C et 24 °C. Plus rarement, les CGR peuvent être préparés au-delà de 24 heures et au plus tard 72 heures après le prélèvement, la conservation du sang total devant alors se situer entre 2 °C et 10 °C.

Ces différentes méthodes de production sont appelées des « filières » de production.

Les caractéristiques communes à tous les CGR à destination des adultes sont :

- Taux d'hémolyse dans le produit mesuré à la fin de la durée de conservation inférieur à 0,8 % de la quantité d'hémoglobine totale
- Température du produit maintenue entre + 2 °C et + 6 °C pendant la durée de conservation

La durée de conservation maximale avant délivrance est de 42 jours à compter de la fin du prélèvement dans le cas de l'utilisation de la solution SAG - mannitol.

Données succinctes des contrôles qualité réalisés sur les CGR :

- Hématocrite
Il est réglementairement compris entre 50 % et 70 %. Il est généralement (moyenne ± écart-type) de $59,2 \pm 3,1$ % dans les données actuelles de contrôle de qualité de l'EFS.
- Contenu en hémoglobine
Il est réglementairement au minimum de 40 g. Il est (moyenne ± écart-type) de $55,1 \pm 7,4$ g dans les données actuelles de contrôle de qualité de l'EFS.

- Volume
Il n'y a pas de limite inférieure fixée réglementairement. Le volume est mentionné sur l'étiquette du CGR. Il est (moyenne \pm écart-type) de 284 ± 28 ml dans les données actuelles de contrôle de qualité de l'EFS.
- Contenu en leucocytes
Il est réglementairement inférieur à un million de leucocytes par CGR dans au moins 97 % de la production avec un degré de confiance de 95 %. Le contenu médian est de $0,05 \times 10^6$ leucocytes par CGR, et les contrôles réalisés permettent d'assurer avec un degré de confiance de 95 % que plus de 99 % de la production contient effectivement moins d'un million de leucocytes résiduels.(37)

Une fois la préparation des PSL/CGR effectuée, selon les caractéristiques demandées, s'en suivra l'étape de distribution et délivrance.

- **Délivrance et Distribution**

Délivrance : mise à disposition de PSL sur prescription médicale en vue de leur administration à un patient déterminé.

Distribution :

-Fourniture de produits sanguins labiles par un établissement de transfusion sanguine d'une région donnée à d'autres établissements de transfusion sanguine extra régionaux, aux établissements de santé et aux groupements de coopération sanitaire autorisés à gérer un dépôt de sang et aux fabricants de médicaments dérivés du sang humain ou de ses composants.

-Fourniture de produits sanguins labiles entre les différents sites d'un même établissement de transfusion sanguine.

L'activité de délivrance s'applique à l'EFS et aux établissements de santé autorisés à conserver et délivrer des PSL. La délivrance peut donc être assurée par un service de l'EFS ou par un dépôt de sang intégré à l'établissement de santé. Elle est placée sous l'autorité d'un docteur en médecine au sens de l'article L. 4111-1 du code de la santé publique ou d'un pharmacien au sens de l'article L. 4221-1 du code de la santé publique. Le personnel possède l'une des qualifications prévues à l'article R. 1222-23 du code de la santé publique.

La zone de délivrance est organisée de manière à assurer :

- L'accueil pour les personnes étrangères au service
- La réception des prescriptions de PSL
- La préparation des commandes de PSL
- Les opérations de préparation le cas échéant
- La vérification ultime entre les poches choisies, la prescription et le bon de délivrance
- Le colisage des PSL
- La réception des PSL qui entrent en stock ou font l'objet de rappel ou de retour

Les durées et conditions de conservation des PSL sont conformes aux caractéristiques des PSL. L'aspect du produit et l'intégrité du contenant et de l'étiquetage sont contrôlés lors de la délivrance.

À l'EFS, l'activité de délivrance des PSL est assistée d'un système informatisé permettant de gérer :

- La traçabilité
- Les stocks de PSL
- Les données statistiques de délivrance

Le type et les identifiants des produits sélectionnés sont systématiquement enregistrés avec l'identité et l'identifiant, le cas échéant, du patient destinataire. Une fiche de délivrance (FD) accompagne chaque délivrance de PSL. Elle comporte l'association systématique de l'identification des produits délivrés et de l'identité du patient avec l'identifiant, ainsi que les caractéristiques immuno-hématologiques du patient et des PSL délivrés, le cas échéant. Elle rappelle le caractère obligatoire :

- Du contrôle de concordance des documents et des PSL à réception dans le service de soins
- Des deux temps du contrôle ultime pré-transfusionnel en présence du malade :
 - Le contrôle ultime de concordance des documents
 - Le contrôle ultime de la compatibilité ABO en présence du patient pour les CGR

La date et l'heure de la délivrance sont clairement notifiées au service de soins.

Avant la fermeture du colis, l'aspect du produit, la vérification de la cohérence entre la prescription, la fiche de délivrance, les résultats immuno-hématologiques et les produits délivrés sont vérifiés.

La remise des PSL à la personne qui en assure le transport est réalisée sur la base de tout support permettant l'identification du receveur (document de retrait, étiquette, ordonnance, message électronique...) mentionnant les trois données suivantes de son identité : nom de naissance (nom de jeune fille pour les femmes mariées), prénom et date de naissance ainsi que l'identification de l'établissement de santé destinataire, et le cas échéant, l'identification du service prescripteur.

Ces données sont confrontées avec celles figurant sur le colis. En urgence vitale et urgence vitale immédiate, il peut être dérogé à cette exigence.

Si un réseau de transport automatisé relie le site de délivrance ou le dépôt au service transfuseur, ce dispositif fait l'objet d'une qualification. Le responsable de la délivrance autorise son utilisation sur la base du document de qualification, des procédures d'utilisation et de l'existence d'une procédure en mode dégradé. Ces modalités permettent de garantir notamment que le bon PSL parvient au bon service de soins pour le bon patient au bon moment pour la transfusion. Le document décrivant l'architecture du système doit être tenu à jour.

L'activité de distribution ne s'applique qu'à l'EFS, seuls établissements pouvant distribuer conformément à la réglementation en vigueur (article R. 1221-17 du code de la santé publique).

Les zones de distribution et de conservation sont clairement identifiées et réservées à ces activités et, le cas échéant, aux activités de préparation secondaire ou de délivrance. La zone de distribution est située à proximité des lieux de conservation des PSL et est organisée de manière à assurer :

- La réception des commandes de distribution
- La préparation des commandes de PSL
- Le colisage des PSL
- L'opération finale de distribution
- Un bon de livraison (BL) accompagne les produits. Il mentionne :

- L'identification du site transfusionnel
- L'identification du demandeur et du site destinataire si celui-ci est différent du site du demandeur
- La date de la commande ou un planning de quantités préétabli
- La date et l'heure de la distribution
- L'identification, le type et la quantité de PSL et les qualifications si nécessaire

Les données relatives aux produits sont obligatoirement transmises par voie électronique sécurisée et selon les normes en vigueur vers l'établissement destinataire, qui devra les incorporer à son système d'information sans saisie manuelle, après vérification électronique de la cohérence entre ces données et les PSL effectivement reçus, sauf si la réglementation l'en dispense expressément. (39)

- **Le transport**

Les conditions de conservation et de transport des PSL sont adaptées à leurs opérations de distribution et de délivrance.

Les PSL doivent être transportés dans des conditions permettant :

- D'assurer leur bonne conservation
- Un acheminement dans un délai défini
- De respecter les règles d'hygiène et de sécurité vis-à-vis des personnes et de l'environnement

Le transport recouvre les opérations suivantes : le conditionnement, l'acheminement et la réception des produits.

Tout d'abord, le conditionnement, il s'agit des opérations devant être effectuées pour confectionner le colis ainsi que les conditions dans lesquelles elles doivent être effectuées : l'emballage, la mise en place des produits et du matériel nécessaire pour maintenir la température adéquate, la mise en place des dispositifs de mesure de température, l'étiquetage, les instructions à donner et les documents à remettre aux personnes chargées du transport. L'établissement expéditeur est responsable de l'emballage des produits qui doivent être emballés dans ses locaux et par son personnel. Lorsque l'établissement destinataire achemine ou fait acheminer les produits par un prestataire de services, l'établissement expéditeur vérifie la conformité des emballages y compris lorsque l'emballage secondaire appartient à l'établissement destinataire ou à son prestataire de services.

Puis, l'acheminement des PSL, qui correspond à l'enlèvement des produits, au trajet du véhicule les transportant à leur livraison. S'il existe une phase d'entreposage intermédiaire des produits au cours de l'acheminement, le respect des conditions réglementaires de stockage doit être démontré pour garantir la conformité de l'acheminement. L'acheminement s'achève par la remise du produit au destinataire. En matière d'acheminement, ces bonnes pratiques traitent donc des consignes applicables :

- Aux véhicules de transport (équipements spécifiques, entretien, hygiène)
- Aux circuits et aux durées d'acheminement
- A l'enregistrement des données de température

Les CGR sont conservés durant leur transport dans un conteneur (+2°C à +10°C). Un traceur spécifique enregistre les températures durant le transport. La fermeture du conteneur est sécurisée par la pose de 2 scellées.

Les opérations d'acheminement peuvent être soit de la responsabilité de l'établissement expéditeur, soit de la responsabilité de l'établissement destinataire.

Et enfin, la réception des PSL où le destinataire vérifie l'état du ou des PSL. À l'issue de cette vérification, soit il accepte le produit avec ou sans réserve, soit il le refuse. Lorsque l'établissement expéditeur réalise l'acheminement, y compris par l'intermédiaire d'un prestataire, sa responsabilité court jusqu'à la réception du produit par le destinataire. Lorsque les opérations d'acheminement sont réalisées par l'établissement destinataire ou son prestataire de services, cet établissement ou ce prestataire est responsable, jusqu'à réception des produits des détériorations subies par lesdits produits du fait d'un acheminement non conforme aux règles édictées par ces bonnes pratiques. Dans ce cas, la responsabilité de l'établissement expéditeur ne porte que sur la conformité des produits à la commande de l'établissement destinataire. Cette conformité concerne la nature des produits, leur quantité ainsi que leurs conditions d'emballage. Elle est constatée, à l'issue de l'acheminement, au moment de la réception des produits par l'établissement destinataire.

Pour des raisons pratiques, les établissements de santé peuvent assurer ou faire assurer par une entreprise prestataire une ou plusieurs des opérations de transport. Dans ces cas-là, la responsabilité de cette opération incombe alors auxdites entreprises dans le cadre des contrats qu'elles ont passés avec les établissements donneurs d'ordre ou des instructions qu'elles ont reçues de leur part.

Chaque partie impliquée dans le transport conserve tout document permettant d'assurer le suivi des opérations de transport des produits. (39)

- **Réception des PSL**

Les produits doivent être déballés dans les locaux et par le personnel de l'établissement destinataire. Le destinataire, via l'IDE, vérifie à réception la conformité des conditions de transport, et notamment :

- L'intégrité et le nombre des colis
- Le respect des conditions d'hygiène des colis
- Le respect des conditions de température de transport
- Le respect de la durée de transport

Tout refus de réception de la part du destinataire doit être motivé et notifié au responsable de l'établissement expéditeur et au responsable de l'entreprise prestataire de transport. La transfusion de tout PSL débute au plus tard dans les six heures qui suivent l'heure de sa réception dans le service de soins, dans les limites de sa péremption.

L'IDE informe alors le service de la réception et de la disponibilité des PSL demandés. Les PSL sont livrés munis d'un collier rouge scellant l'ensemble de la commande nominative et d'un collier blanc unitaire. Un traceur est joint au collier rouge pour les CGR. L'IDE coupe le collier blanc, puis contrôle la concordance du produit avec les données immunologiques du patient, ainsi que la fiche de distribution nominative. L'IDE joint ensuite une carte de CULM (date de péremption vérifiée), et signe le registre de réception en notant l'heure de transfert. Les PSL ainsi que les documents accompagnants sont placés dans un conteneur réservé au transport vers le service. La fiche de transfert est complétée au lit du patient par l'IDE et cette fiche sera retournée à l'IDE. Lors du dernier transfert de CGR au service transfuseur, le collier rouge est coupé et le traceur lu par l'IDE.

L'heure de réception des PSL au service de soins ainsi que celle de la transfusion sont enregistrées (notées) sur le document de retour de traçabilité.(39)

- **L'acte transfusionnel (le jour de la transfusion, 1 à 2 jours)**

Pour rappel, la transfusion est un acte thérapeutique délégué sous la responsabilité médicale comme précisé article R-4311-9 du code de la santé publique (CSP) :

« L'infirmier est habilité à accomplir sur prescription médicale écrite, qualitative et quantitative, datée et signée, les actes et soins suivants, à condition qu'un médecin puisse intervenir à tout moment : injections et perfusions de produits sanguins d'origine humaine nécessitant, préalablement à leur réalisation, lorsque le produit l'exige, un contrôle d'identité et de compatibilité obligatoire effectué par l'infirmier. »

Le jour de la transfusion commence par, l'accueil du patient suivi de la procédure transfusionnelle avec vérification des documents, de la prescription, de la commande, du transport, de la réception, de la vérification de la concordance, puis l'initiation de la transfusion peut commencer avec une surveillance adéquate.

Une fois le patient installé et prêt à recevoir la transfusion, l'IDE réalise plusieurs opérations de « vérifications ultime au lit du patient ». Toutes ces étapes doivent être réalisées par la même personne :

- Demander au patient (s'il est conscient) de rappeler son identité sous la forme d'une question ouverte. S'il est inconscient, vérifier le bracelet d'identification
- Vérifier la concordance entre l'identité du receveur et celle portée sur : la prescription médicale de PSL, la fiche de délivrance nominative (FDN), le document de groupage, le résultat de la RAI, l'étiquette complémentaire de compatibilité du PSL (si besoin)
- Vérifier la concordance entre le groupe sanguin et la fiche de délivrance (FD) et l'étiquette du PSL
- Vérifier la concordance des données d'identification du PSL : étiquette du PSL et FDN, PSL reçu et PSL prescrit, date de péremption
- Contrôle des paramètres cliniques : pouls, pression artérielle, température, fréquence respiratoire, la saturation en oxygène (les noter sur le dossier de soins)
- Réalisation du contrôle pré transfusionnel ultime biologique pour les CGR qui permet de sécuriser l'acte transfusionnel par la vérification ultime des concordances et de la compatibilité ABO entre le receveur et le ou les CGR à transfuser : vérifier la date de péremption du dispositif de CULM, suivre la fiche technique en fonction du dispositif utilisé pour la transfusion
- Assurer la surveillance du patient et la traçabilité :
 - Contrôler les paramètres cliniques : pouls, pression artérielle, température, fréquence respiratoire, la saturation en oxygène
 - Pose de la transfusion et réglage du débit selon la prescription médicale
 - Rester auprès du patient les 10 à 15 premières minutes
 - Contrôler les paramètres cliniques et la tolérance toutes les 5 minutes les 15 premières minutes de la transfusion puis régulièrement (toutes les 20 minutes environs) tout le temps de la durée de la transfusion
 - Adapter le débit selon la tolérance et sur prescription médicale
 - Compléter la FDN
 - Transcription sur le dossier de soins : paramètres cliniques de départ, heure de début de la transfusion, le type de PSL et son numéro

- Surveiller les signes de réactions anormales à la transfusion, en cas de problème, arrêter la transfusion, maintenir la voie veineuse, alerter le médecin, suivre la conduite à tenir en cas d'effet indésirable (procédure de l'établissement de soins)
- Contrôler les paramètres cliniques avant de sortir de la chambre du patient
- Adapter le débit de transfusion aux prescriptions médicales

Puis en fin de transfusion, l'IDE devra reprendre les constantes du patient pour s'assurer que tout aille bien dans les deux heures suivant la transfusion (préconisation d'une surveillance de 2h après la transfusion, surtout lors d'une première transfusion, possibilité de réduire ce temps de surveillance à 1h) puis faire en sorte de conserver PSL et le CULM pendant deux heures à température ambiante, vérifier la constitution du dossier transfusionnel, et compléter la FDN qui sera retournée au service assurant la sécurité transfusionnelle et hémovigilance de l'établissement de soins afin de l'envoyer à l'EFS pour traçabilité. L'IDE informe le patient du risque de survenue d'évènement indésirable plus tardif et lui communique la procédure d'alerte si apparition de fièvre, frissons, douleur abdominale, troubles de type allergie, dyspnée.

L'IDE occupe ainsi une place capitale dans la sécurité transfusionnelle. Il doit ainsi pouvoir repérer les erreurs survenues en amont des vérifications pré-transfusionnelles et prévenir les effets indésirables (grâce au respect des procédures et au suivi rigoureux du patient transfusé). La maîtrise du processus repose sur l'actualisation régulière des connaissances (évolution des procédures, du matériel) qui doit permettre à chaque patient de bénéficier d'une transfusion en toute sécurité

En pratique, pour effectuer la transfusion, plusieurs voies veineuses peuvent être utilisées :

- Voie veineuse périphérique réservée à cet effet
- Ou chambre implantable, ou autre type de voie veineuse centrale
- Un transfuseur par poche (tubulure munie d'un filtre 200 µm)

En revanche, il faudra veiller à ne rien injecter dans la poche et à ce qu'aucun autre produit ne soit perfusé sur la même ligne.

Pour ce qui est de la durée de transfusion d'un CGR, celle-ci dépendra du contexte clinique du patient. En général, le débit de transfusion d'un CGR est de 20 à 40 gouttes par minute à adapter selon la fonction cardiaque du patient. A noter que le débit peut être accéléré après 10 à 30 minutes en l'absence d'effet indésirable. Le débit de la transfusion doit être prescrit par le médecin.

Comme évoqué précédemment, en cas d'évènement indésirable receveur au cours de la transfusion, voici la conduite à tenir pour l'IDE :

- Arrêt de la transfusion
- Maintien de la voie dans un premier temps
- Alerter le médecin de garde
- Conservation des PSL
- Signalement par l'IDE au médecin responsable d'hémovigilance qui transmet à la distribution de l'EFS
- Fiche d'alerte de l'évènement indésirable
- Prélèvements pour bilan selon la procédure d'Hémovigilance de l'ES

L'effet indésirable receveur (EIR) correspond à une réaction nocive chez les receveurs liée ou susceptible d'être liée à l'administration d'un PSL.

Il existe des EIR immédiats immunologiques (ex : hémolyse due à une incompatibilité ABO, réactions allergiques) ou non immunologiques (ex : surcharge volémique, contamination bactérienne transmise par transfusion). Il existe également des EIR retardés immunologiques (ex : allo immunisation anti HLA, hémolyses retardées, GVH post transfusionnelles), infectieux (ex : transmission de virus) ou de surcharge (ex : hémosidérose). (40) (41)

- **Le suivi post transfusion**

Il s'agit de la dernière étape, entre les sessions de transfusion de CGR, pour effectuer le suivi avec l'hématologue référent.

Pour cela, le patient devra effectuer des bilans sanguins toutes les 1 à 3 semaines. Ces bilans seront analysés par l'IDE et l'hématologue référent afin de déclencher la prochaine transfusion selon le taux d'hémoglobine du patient et son état clinique si le médecin juge la transfusion de CGR nécessaire.

De plus, l'hématologue référent effectuera des consultations au rythme adéquat pour suivre l'hémopathie du patient à l'origine de l'anémie et adapter ou changer les traitements si la situation clinique le permet.

Les transfusions de CGR entraînant une surcharge ferrique, la thérapie par chélateur du fer est, en général, proposée aux patients âgés de moins de 80 ans ayant reçu ou devant recevoir plus de 20 CGR ou ayant un taux de ferritine de 1000 ng/ml, dans le contexte de SMD de bas risque ou pour les patients avec SMD dans la phase pré-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Cependant, certains hématologues prescrivent des chélateurs du fer pour des patients ayant des taux de ferritine plus proches de 800 ng/ml. Le traitement par chélateur du fer est essentiel pour les patients de moins de 70 ans sans comorbidités et qui sont éligibles pour une greffe, car la surcharge en fer est associée à une augmentation de la mortalité post greffe. (42)

En outre, chez les patients atteints de SMD à faible risque, un taux élevé de ferritine sérique a été associé à un risque accru d'évolution leucémique, indépendamment d'autres facteurs pronostiques, possiblement en partie lié à l'accumulation de radicaux libres du fer. (43)

En 2019, 30% des patients transfusés dans le cadre d'un SMD de bas risque recevaient une thérapie par chélateur du fer. (44)

Cependant, les chélateurs du fer à formulation de prise orale, ne sont pas dépourvus d'effets indésirables et auront un impact sur la qualité de vie des patients. Les chélateurs du fer sont pris une fois par jour par voie orale ou, en cas d'insuffisance rénale ou d'effets secondaires gastro-intestinaux graves, un chélateur du fer différent cinq jours par semaine pendant 3 semaines sur 4, par pompe sous-cutanée ou par diffuseur à domicile.

Par ailleurs, l'utilisation de chélateur du fer implique des consultations de suivi supplémentaires une fois par an avec des ophtalmologues, des médecins ORL et des cardiologues, afin de vérifier les effets indésirables, ainsi qu'une éventuelle IRM annuelle du foie et du cœur pour les patients ayant reçu plus de 50 CGR pour vérifier la charge martiale organique.

Comme décrit précédemment, la transfusion représente un acte thérapeutique particulier, répondant aux règles générales de la prescription médicale et de l'exécution de tout traitement. Le caractère très réglementé, la multitude d'étapes et la transversalité des professionnels de santé et des établissements impliqués rendent cet acte très particulier.

De plus, la nature du produit administré lui confère également un aspect spécial. En effet, le sang est un produit précieux et l'EFS, en charge de la collecte des dons de sang à travers tout l'hexagone, fait régulièrement face à des pénuries. (45) Dans cette optique, on voit apparaître la notion de « patient blood management », recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (46), et même plus récemment par la Commission Européenne (47), qui est une démarche proactive d'amélioration de la qualité et de la pertinence des soins dont l'objectif est de maintenir des concentrations acceptables d'hémoglobine, d'optimiser la tolérance à l'anémie et de minimiser les pertes sanguines. (48)

3) Le patient blood management

Les transfusions chroniques de CGR sont fréquentes chez les patients anémiques atteints de SMD bas risque, en particulier après l'échec du traitement par ASE.

De plus, comme vu précédemment, la transfusion de CGR est associée à une diminution de la survie globale et à une augmentation de la mortalité. Les principales causes de morbidité et de mortalité liées à la transfusion, indépendamment de l'âge, sont les infections et les événements cardiaques.

Désormais, la stratégie transfusionnelle doit être centrée sur le patient et s'intégrer dans une stratégie de sélection de la combinaison optimale de thérapies. C'est particulièrement vrai pour les patients atteints de SMD, chez qui les transfusions de CGR ne peuvent plus être considérées comme un simple soin de support, mais comme un traitement qui peut potentiellement avoir un impact sur les résultats à long terme. Bien que la transfusion de CGR soit une thérapie ancienne qui permet de sauver des vies, les dix dernières années ont vu le développement du concept de « patient blood management ». Ce concept est né des patients issus de chirurgie et de ses trois piliers : optimiser l'érythropoïèse, minimiser les pertes de sang et les hémorragies et optimiser la tolérance à l'anémie. Ce concept s'est étendu aux disciplines médicales nécessitant des transfusions.(49)

Par ailleurs, il existe d'autres moteurs à la mise en place d'un patient blood management efficace. En effet, l'impact de l'accroissement de la demande de soins sur la demande de sang et sur la des disponibilités des PSL en est un capital. Les systèmes de santé nationaux des pays développés vont devoir relever le défi d'un vieillissement massif de la population. Par exemple, en France métropolitaine en 2050, un habitant sur trois serait âgé de plus 60 ans ou plus, contre un sur cinq en 2005. (50). De plus, les structures de soins vont devoir gérer la complexité croissante de prises en charge consommatrices de PSL, chez des patients aux multiples comorbidités chronicisées. Ainsi, en Australie, la menace d'un déséquilibre entre le nombre de dons de sang et le volume de la demande de produit a été un puissant moteur du développement du programme du patient blood management. (51)

Un autre moteur est l'accroissement économique du coût de la transfusion, dont nous reparlerons dans la troisième partie de cette thèse, notamment en raison des mesures prises pour améliorer sa sécurité.

Dans le cadre de la gestion du sang du patient, le clinicien a la responsabilité d'envisager des alternatives transfusionnelles dès le début du suivi du patient atteint de SMD. Plusieurs études rétrospectives sont en faveur d'une mise en œuvre précoce des ASE chez les patients atteints de SMD, sans attendre la dépendance transfusionnelle. (52)

Une fois la meilleure stratégie thérapeutique choisie, l'objectif principal du patient blood management, ou gestion du sang du patient et pour le patient, est de fournir à chaque patient un produit sanguin approprié au bon moment en équilibrant le risque représenté par la transfusion de CGR et le bénéfice pour minimiser l'impact de l'anémie.

Différents facteurs doivent être pris en compte, comme l'environnement et les préférences du patient, mais aussi les comorbidités.

Le cas des patients gériatriques dépendants des transfusions met en évidence la nécessité de mieux intégrer les seuils de transfusion dans des plans de traitement plus larges des patients, qui devraient inclure les soins hospitaliers et les soins après la sortie de l'hôpital. (49)

Par exemple, les expériences de mise en œuvre des programmes de patient blood management ont montré que leur déploiement est tout à fait possible et efficace tout en étant associé à tout ou partie des effets positifs suivants :

- Diminution des seuils transfusionnels, du taux de transfusions massives, ou de la proportion de patients transfusés, du nombre de CGR ou d'unités de PSL transfusés par patient, de la proportion de patients sortant de l'hôpital avec une anémie sévère
- Diminution des durées moyennes de séjour et des coûts d'hospitalisation

Cependant, la France accuse un retard manifeste dans ce domaine, comme en témoigne la stagnation des taux standardisés de transfusion à l'échelle nationale. (48)

Ainsi, la mise en place de programme de patient blood management s'impose inévitablement aux établissements hospitaliers français et cela permettrait que le patient, les soignants et le système de santé en ressortent tous gagnant.

Certains établissements et services de médecines (non chirurgie) ont entrepris cette démarche, à l'image du CHU de Bordeaux. En effet, le service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire du CHU de Bordeaux a mis en place un programme d'épargne sanguine avec ce même objectif : transfuser le patient au plus juste et limiter les pertes sanguines évitables. Dans cette démarche, il a donc été décidé d'abaisser le seuil transfusionnel, passant de 8 g/dL à 7 g/dL. Excepté chez les patients de l'hôpital de jour et les patients sortants du service afin d'éviter un retour précipité pour une nouvelle transfusion. Une première évaluation du nombre de CGR transfusés a été faite après 6 mois pour apprécier l'impact de cette modification de pratiques. Au cours de cette période, une diminution de 24,6% de la consommation de CGR a été constaté. Une évaluation supplémentaire est prévue pour avoir plus de recul. (53)

Cependant, ce nouveau seuil transfusionnel est difficilement envisageable pour les patients de l'hôpital de jour. En effet, il est admis que pour conserver un certain niveau de qualité de vie il convient de maintenir un taux d'hémoglobine aux alentours de 10 g/dL. Abaisser le seuil transfusionnel à 7 g/dL n'est donc pas facilement envisageable pour les patients de l'hôpital de jour qui pourraient voir leur taux d'hémoglobine chuter de manière trop importante le temps d'organiser et d'avoir recours à une transfusion de CGR.

Le concept de patient blood management est essentiellement basé sur des fondements économiques et de disponibilité de produits sanguins et moins sur la qualité de vie du patient. De plus, ce concept a été développé dans un contexte de chirurgie, contexte aigu rapidement résolutif sans moelle osseuse pathologique, alors que le contexte hématologique myéloïde malin chronique est très différent. Même si certaines initiatives démontrent des résultats intéressants, le patient blood management n'est probablement pas applicable aussi aisément dans les services de médecines, et notamment au milieu de l'hématologie maligne où il concerne essentiellement les patients hospitalisés.

Partie III : Comment le système de santé s'organise-t-il dans cette prise en charge ?

Comme décrit précédemment, l'acte transfusionnel n'est pas une thérapie anodine et les patients recevant une transfusion peuvent connaître un parcours transfusionnel long, ce qui peut devenir un fardeau pour ceux dont la transfusion se chronicise, mais il est clair que même s'il s'agit d'un fardeau, lorsqu'il s'agit de la seule alternative thérapeutique, le patient surmonte bien souvent cette problématique.

De plus, de par la multitude d'acteurs impliqués, la complexité et le coût important, la transfusion est également un acte lourd pour les professionnels de santé et le système de soins.

Cependant, celui-ci doit s'organiser en conséquence afin d'optimiser cette prise en charge et limiter, tant que possible, la lourdeur de la prise en charge générée pour toutes les parties prenantes.

1) Les acteurs impliqués

a. L'EFS

Créé le 1er janvier 2000 par la loi du 1^{er} juillet 1998, l'Établissement français du sang (EFS) est le service public du sang en France. L'EFS est l'opérateur civil unique de la transfusion sanguine en France. L'EFS est placé sous la tutelle du ministère de la Santé et de la Prévention, c'est un acteur à la fois unique et essentiel du système de santé français, avec un domaine entier de la santé publique qui lui est confié. En France, les PSL proviennent exclusivement de donneurs de sang bénévoles. Ils respectent des règles strictes de sélection des donneurs, de transport, d'analyse et de conservation, afin de garantir la sécurité de la chaîne transfusionnelle. L'EFS a le monopole du prélèvement, de la préparation, de la qualification biologique et de la distribution aux établissements de santé des PSL. Sa mission principale est d'approvisionner la France en produits sanguins, avec l'aide des donneurs, des associations de donneurs de sang et de beaucoup d'autres partenaires. Grâce à toutes ces personnes, l'EFS contribue à soigner chaque année plus d'un million de patients atteints de maladies chroniques, victimes d'accidents graves ou nécessitant une prise en charge régulière. L'EFS, présidé par François Toujas, est composé d'un siège national et de 13 établissements régionaux couvrant l'ensemble du territoire (France Métropolitaine et départements d'outre-mer), disposent de plus de 100 maisons du don et organise plus de 25 000 collectes mobiles chaque année. L'EFS fournit à plus de 1 500 établissements de santé publics et privés, hôpitaux et cliniques, les produits sanguins, cellules et tissus dont ils ont besoin pour soigner les patients, partout en France, et assure également l'approvisionnement en plasma du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB), pour permettre la fabrication de médicaments dérivés du sang. En dehors de ses activités monopolistiques, l'EFS assure également des activités de biologie médicale, de centre de santé et d'ingénierie tissulaire et cellulaire, voire de production de médicaments de thérapie innovante. L'EFS emploie près de 10 000 professionnels, médecins, infirmiers, biologistes, techniciens de laboratoire, pharmaciens, équipes de collecte, chercheurs, personnels administratifs...

La mission de l'EFS s'articule autour de 4 grandes familles d'activité :

- Diagnostiquer
- Collecter et Soigner
- Innover
- Former et Coopérer

Cette mission vitale permet à l'EFS de développer une expertise du sang qui en fait un acteur majeur du paysage médical français. (54)

La rapport d'activité de l'EFS 2021 nous permet de citer quelques chiffres : (55) (56)

- 1 512 221 donneurs
- 2 760 409 dons (dont 87% de dons de sang total, 3% de dons de plaquettes et environ 10% de dons de plasma)
- 17 000 dons de sang n'ont pas passé l'étape de la qualification biologique
- 143 sites de l'EFS assurent la délivrance des PSL sur le territoire métropolitain
- 2 302 457 cessions de CGR

Ainsi, l'EFS occupe une place capitale dans le parcours transfusionnel dû aux nombreuses activités à sa tâche : entretien pré don, prélèvement, préparation, qualification, délivrance et distribution des PSL mais aussi le conseil transfusionnel pouvant être assuré, si besoin, par les médecins ou pharmaciens biologistes de l'EFS conformément à la réglementation.

b. Les Établissements de Santé (ES)

Qu'ils soient publics, privés, universitaires, de multiples établissements de santé sont impliqués dans le parcours transfusionnel de nombreux patients. Au sein de ces établissements, différents professionnels de santé (IDE, hématologues, médecins responsables d'hémovigilance, biologistes, pharmaciens) sont sollicités pour assurer une prise en charge optimale des patients recevant une transfusion en garantissant le bon déroulé de l'acte transfusionnel et assurer un suivi proche de chaque patient. De plus, les laboratoires de biologie médicale sont également sollicités dans le parcours transfusionnel qu'il s'agisse des bilans sanguins de suivi (pouvant déclencher la prochaine transfusion de CGR) ou de la réalisation des RAI en amont de la transfusion. Chacune de ces structures possèdent une organisation propre pouvant faciliter ou non ce parcours transfusionnel. Par exemple, le transport des PSL sera facilité lorsque les établissements de santé se situant à proximité d'un EFS ou possédant une antenne EFS directement sur leur site. Cela permettra de faire des économies de temps et d'argent mais cette organisation n'est pas duplicable partout sur le territoire.

c. Les patients

Afin de répondre aux besoins transfusionnels des patients, environ 10 000 dons sont nécessaires chaque jour. (57)

En France, chaque année, environ 500 000 patients sont transfusés. (58)

Grâce à une étude menée par la Société française de transfusion sanguine (SFTS), trois grands domaines pathologiques nécessitent le recours à la transfusion : (59)

- L'onco-hématologie 52,70% dont 892 hémopathies malignes 21,21% des PSL
- La chirurgie 23,99%
- La médecine-réanimation hors onco-hématologie 21,92%

Parmi les hémopathies malignes, les deux principales indications sont les leucémies aiguës (31,46%) et les myélodysplasies (25,28%).

De plus, l'étude montre que plus de 50% des patients transfusés sont âgés de plus de 70 ans, avec un pic identifié entre 70 et 79 ans. (59)

L'ensemble de ces patients vont ainsi connaître ce parcours transfusionnel. Parmi ces patients, certains d'entre eux le connaîtront même jusqu'à une fois par semaine. En effet, la transfusion n'est pas une thérapie anodine, c'est un acte pouvant être traumatisant, comportant certains risques, chronophage et dont le suivi prend également beaucoup de temps. A ce suivi peut également s'ajouter la prise de traitement supplémentaire comme les chélateurs du fer qui ne sont pas toujours bien tolérés ainsi que des traitements de fonds bien plus lourds que la transfusion tels que la chimiothérapie, les essais cliniques avec l'utilisation de nouvelles molécules, les greffes de CSH. De plus, les patients en dépendance transfusionnelle auront une mobilité réduite et une diminution de leurs activités habituelles. (60) A cela s'ajoute également l'impact sur l'entourage des patients qui peuvent être sollicités pour amener les patients sur le lieu de transfusion, sur celui des consultations de suivi et sur celui où sont réalisés les bilans sanguins réguliers (encore que ces derniers peuvent être réalisés à domicile par une IDE qui apporte ensuite les prélèvements au laboratoire, évitant ainsi au patient d'aller au laboratoire). Étant donné l'existence de toutes ces caractéristiques

impactant la qualité de vie des patients, il est donc important de pouvoir optimiser ce parcours transfusionnel afin d'en diminuer la pénibilité même si de nombreuses étapes restent incompressibles.

2) Les points clés du parcours transfusionnel

Comme décrit précédemment, le parcours transfusionnel nécessite une coordination optimale entre tous les professionnels de santé impliqués pour garantir la sécurité du patient et le bon déroulé de l'acte transfusionnel. Cependant, la multitude d'étapes et leur séquençage peuvent aboutir à accroître la longueur de ce parcours pourtant déjà chronophage.

Ainsi, il existe plusieurs points clés au cours du parcours transfusionnel qu'il sera important de bien négocier pour éviter toute lourdeur supplémentaire.

a. La Recherche d'Agglutinines irrégulières (RAI)

La RAI consiste à évaluer les anticorps non ABO présents à la surface des érythrocytes pour éviter la survenue d'un accident au cours de l'acte transfusionnel ou d'un accident hémolytique retardé.

Pour cela, la réglementation exige que la RAI faite en amont d'une transfusion date de moins de 72 heures. De plus, il arrive que l'EFS invalide, pour des raisons de sécurité, des RAI faites dans des laboratoires de biologie médicale de ville, ce qui entraîne la réalisation d'une nouvelle RAI sur place le jour même pouvant retarder de 2 à 3 heures l'initiation de la session de transfusion.

En général, la réalisation de la RAI est faite la veille de la transfusion ou le jour même :

- Réalisation de la RAI la veille de la transfusion :
 - RAI extérieure acceptée par l'EFS → dans ces cas-là les RAI sont généralement effectués au sein d'un laboratoire de biologie médicale de ville lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur au seuil transfusionnel
 - RAI extérieure non acceptée par l'EFS → s'applique à tous les patients si l'EFS n'est pas en mesure de valider la véracité des résultats obtenus dans le laboratoire de biologie médicale de ville ou pour les patients ayant des antécédents de RAI positive. Les patients viennent alors en hôpital de jour (HDJ) en soins externes pour effectuer leur RAI la veille de la transfusion. Par ailleurs, certains laboratoires peuvent envoyer à l'EFS les échantillons de RAI positives pour effectuer l'identification de l'anticorps détecté
- Réalisation de la RAI le jour de la transfusion sur le même lieu :
 - RAI extérieure acceptée par l'EFS → la livraison lente des résultats par certains laboratoires (moins de 72 heures) peut conduire à renouveler la réalisation de la RAI le jour de la transfusion

- RAI extérieure non acceptée par l'EFS → s'applique à tous les patients si l'EFS n'est pas en mesure de valider la véracité des résultats obtenus dans le laboratoire de biologie médicale de ville ou pour les patients ayant des antécédents de RAI positive. Certains EFS préparent à l'avance les CGR pour les patients ayant eu des RAI positives et transfusés régulièrement afin de permettre une transfusion efficace le jour même.

Ainsi, si la RAI est faite le jour même, le temps d'obtenir les résultats, l'initiation de la transfusion sera retardée de 2 à 3 heures, temps pendant lequel le patient doit patienter en salle d'attente. Il est donc recommandé d'effectuer cette RAI la veille de la transfusion dans un laboratoire de biologie médicale de ville qui permettra à l'EFS de valider ces résultats.

b. La production de CGR

Chaque étape du parcours transfusionnel peut impacter les suivantes en cas d'événements imprévus. Par exemple, si la RAI est effectuée le jour de la transfusion, cela engendrera un temps supplémentaire pour l'obtention des CGR alors que les commandes sont idéalement passées la veille de la transfusion. La délivrance des CGR est effectuée par l'EFS à partir des informations figurant sur la prescription ainsi que les informations issues du dossier transfusionnel du patient. En moyenne, et en l'absence d'imprévu, la livraison de CGR peut être effectuée dans les 2 à 3 heures suivant la commande.

Quand la RAI a été retrouvée au moins une fois positive, une étape supplémentaire de compatibilisation des CGR pré sélectionnés est effectuée par l'EFS afin d'éviter la survenue d'une hémolyse post transfusionnelle. Cette étape est assez longue, pouvant durer 4 à 5 heures, retardant ainsi l'initiation de la transfusion. Selon l'heure de la journée, les patients peuvent alors être hospitalisés ou renvoyés chez eux s'il n'est pas possible de recevoir la transfusion le jour même. La réalisation des RAI et du test de compatibilisation par les laboratoires d'immunohématologie de l'EFS, dont l'organisation (personnel, informatique...) est commune avec le service de délivrance, améliore grandement le délai et la sécurité d'exécution de ce test.

c. La livraison de CGR et identification du patient

Le processus de livraison des CGR nécessite de multiples contrôles et prend en moyenne 20 à 40 minutes. Par ailleurs, en cas d'identité non concordante et en l'absence de carte de groupe sanguin cela peut impliquer un temps supplémentaire pouvant aller jusqu'à deux heures pour être sûr qu'il s'agisse du bon patient.

En effet, il est possible de ne pas avoir une concordance d'identité lorsque le nom figurant sur la carte d'identité n'est pas le même que le nom figurant sur le bilan sanguin (ex : divorces, pluralité de noms ou prénoms) lorsque le patient effectue sa première séance de transfusion. Dans ce cas, l'IDE doit rassembler tous les documents nécessaires pour connecter le patient au dossier de transfusion avant de l'envoyer à l'EFS. Cette étape pouvant durer 10 minutes si tout va bien peut alors durer 2 heures en cas de problème.

De plus, si les patients n'apportent pas leur carte de groupe sanguin, celle-ci devra être refaite et dans ces cas-là, deux échantillons de sang sont envoyés au laboratoire d'immunohématologie pour analyse et confirmation du groupe sanguin.

Comme de nombreuses autres étapes du parcours transfusionnel, le processus de livraison et de contrôle des CGR est très réglementé.

Tout d'abord, le personnel hospitalier présent dans la zone de livraison va vérifier que l'identité du patient correspond au dossier transfusionnel et à la demande correspondante en CGR. Puis, il contacte l'IDE de l'HDJ pour lui prévenir que le CGR est disponible. L'IDE effectue alors un contrôle supplémentaire à la réception des CGR puis, lors de l'installation du patient, l'IDE vérifie une dernière fois la concordance entre l'identité du patient et le nom figurant sur le CGR. Selon la typologie d'établissements, ces différentes étapes peuvent durer de 20 à 40 minutes.

d. L'acte transfusionnel

L'acte transfusionnel ou séance de transfusion est un processus qui dure de 3 à 5 heures, selon l'état du patient et le nombre de CGR transfusés. Tout au long de cet acte, l'IDE est continuellement impliquée dans la surveillance des patients transfusés.

En effet, tout d'abord, l'IDE va réaliser le contrôle ultime pré-transfusionnel, comme vu précédemment, puis l'IDE doit en principe rester auprès du patient pendant les 15 premières minutes pour prendre ses constantes et s'assurer de son état clinique.

De plus, un contrôle supplémentaire doit être fait toutes les 30 minutes tout au long de la transfusion.

Le débit de transfusion des patients recevant un CGR est indiqué par le médecin et peut varier selon la clinique du patient et ses comorbidités, notamment lorsqu'il s'agit d'un patient avec antécédent cardio-respiratoire.

On distingue donc deux catégories de patients :

- Patient stable et âgé de moins de 80 ans :
 - Transfusion d'un CGR correspondant à une durée comprise entre 45 minutes et 1 heure trente.
 - Transfusion de deux CGR correspondant à une durée de plus de 3 heures.

- Patients âgés de plus de 80 ans avec des comorbidités cardiaques :
 - Pour la transfusion d'un CGR il faudra compter environ deux heures et plus du double pour deux CGR.
 - Cependant pour les patients les plus fragiles, il sera privilégié d'administrer un CGR par jour sur deux jours consécutifs pouvant entraîner une hospitalisation d'une nuit pour éviter de nombreux transports.

e. Les incidents transfusionnels

Même s'ils sont rares, les incidents transfusionnels entraînent des tâches supplémentaires pour les professionnels de santé impliqués dans le parcours transfusionnel.

En effet, la transfusion peut provoquer certaines réactions chez les patients comme l'augmentation de la température, allo-immunisation, réaction allergiques, suspicion de contamination bactérienne au cours de la transfusion ou encore la surcharge pulmonaire. Ces

réactions ne sont pas fréquentes et on estime que ces réactions surviennent dans environ 5% des sessions transfusionnelles. (61)

La survenue de ces réactions entraîne la réalisation de tâches supplémentaires pour l'IDE :

- Arrêt de la transfusion
- Maintien de la voie dans un premier temps
- Alerter le médecin de garde
- Conservation des PSL
- Signalement par l'IDE au médecin responsable d'hémovigilance et de l'EFS
- Fiche d'alerte de l'événement indésirable
- Prélèvements pour bilan selon la procédure d'Hémovigilance de l'ES
- Traitement de l'EIR selon la prescription médicale, qui peut parfois nécessiter une hospitalisation en urgence

f. Sortie du patient et traçabilité

Pour chaque patient recevant une transfusion de CGR au sein du site de transfusion, l'IDE a la charge de :

- Assurer la sortie administrative du patient et éventuellement programmer la prochaine transfusion
- Conserver les poches de contrôle ultime au lit du malade ainsi que les sacs de déchets biologiques pendant 2 heures
- Reporter le compte-rendu de la transfusion dans le dossier du patient
- Réaliser la traçabilité des CGR transfusés et le communiquer à l'EFS
- Nettoyer le lit du patient où a été effectuée la transfusion

Le parcours transfusionnel, à travers ces différents points clés, met en évidence de multiples tâches à réaliser avant, pendant et après l'acte transfusionnel par de nombreux professionnels de santé différents mais dont l'IDE est clé.

Ce parcours nécessite une coordination et une communication bien précise sans quoi il peut encore davantage s'alourdir impactant toutes les parties prenantes.

De plus, le parcours transfusionnel a un coût associé important allant au-delà des produits sanguins et autres médicaments prescrits et lié aux différentes ressources de santé mobilisées.

3) Évaluation économique de la transfusion

La multitude d'étapes, de professionnels de santé impliqués et des autres traitements pouvant être administrés en plus du coût des CGR font de la transfusion et de sa récurrence un acte coûteux.

L'EFS n'a pas vocation à faire du profit. Néanmoins, il ne perçoit pas de financement public, et le modèle économique qui a été choisi par le législateur lors de sa création est l'autofinancement, notamment via la facturation, essentiellement aux ES et au LFB, des produits cédés (PSL ou autres) et des prestations effectuées (par exemple actes de biologie médicale, saignées thérapeutiques, etc.), selon des tarifs fixés par l'Etat ou par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM). Par exemple, le prix de cession d'un CGR en France est de 214,11 euros (unité adulte, unité enfant et unité pédiatrique). Ce forfait inclut tous les coûts, depuis la promotion du don de sang, le prélèvement, la qualification biologique du don

(immunohématologie du donneur, recherche des infections transmissibles par le sang en sérologie et en biologie moléculaire), la préparation, la délivrance, ainsi que le coût des PSL périmés qui n'ont pas pu être cédés. De plus, il faut également compter les coûts « classiques » de structure (bâtiments, services administratifs supports, etc.).

A ce forfait peut s'ajouter différentes majorations en fonction des qualifications ou des transformations : (62)

- Majoration pour transformation " cryoconservé " : 137,75 euros
- Majoration pour transformation " irradié " : 16,91 euros
- Majoration pour qualification " phénotype étendu " : 17,48 euros
- Majoration pour qualification " CMV négatif " : 12,36 euros

Il est important de noter que l'acheminement interrégional entre deux établissements de santé d'un PSL très spécifique par exemple du fait des problématiques de compatibilité érythrocytaire complexes propres à un patient donné, ne fait l'objet d'aucune facturation supplémentaire, y compris pour les patients des DOM-TOM. Il en est de même quand des tests biologiques supplémentaires sont nécessaires pour assurer la sécurité microbiologique lors d'évènements évoquant la possibilité de transmission de pathogènes émergents (par exemple : Usutu virus en Gironde en septembre 2022).

L'EFS facture ainsi les ES pour chaque produit sanguin délivré, comme s'il s'agissait d'un médicament.

Les CGR sont ensuite remboursés aux ES dans le cadre des mécanismes de financement des soins par la Sécurité Sociale.

A cela s'ajoute les coûts de transport. Tout d'abord des CGR, si l'EFS ne se trouve pas directement sur le site du centre hospitalier, ce coût étant à la charge de l'ES qui effectue la commande. De plus, le transport du patient, s'il n'a pas la possibilité qu'un membre de son entourage puisse le faire, sera réalisé par une ambulance ou un taxi/VSL représentant un coût supplémentaire.

L'acte infirmier est également à prendre en compte. Le temps infirmier dédié à l'acte transfusionnel est d'environ une heure. L'estimation du coût hospitalier moyen pour l'administration d'un CGR est de 86,70 euros. Selon le déroulement de la transfusion, le médecin référent et/ou de garde et le médecin responsable d'hémovigilance sont également présents pour intervenir.

A titre d'exemple, d'après une étude réalisée sur les bases du PMSI (63), l'estimation du coût médian des transfusions par patient atteint de SMD bas risque est 19 789 euros par an. A ce montant, s'ajoute le coût médian total par patient dû aux complications de 6 645 euros. Il s'agit ici des coûts intra-hospitaliers.

A tout cela, s'ajoutent également les bilans sanguins réguliers, les consultations de suivi, les traitements de fond éventuels et les autres traitements symptomatiques pouvant être associés tels que les chélateurs du fer faisant du parcours transfusionnel un acte très coûteux pour le système de santé français.

Actuellement, tout le financement des dépenses de santé en France est régi par la T2A, ou tarification à l'activité. Il s'agit d'un cadre unique de facturation et de paiement des activités hospitalières des établissements de santé, qu'ils soient publics ou privés, quels que soient leur statut et leur spécialité, dans lequel l'allocation des ressources est fondée à la fois sur la nature

et le volume de leurs activités. Cependant, avec l'importance prise par le parcours de soins afin d'assurer une prise en charge globale des patients, il convient de tester de nouveaux modes de financement. Ainsi, la loi de financement de la sécurité sociale de 2018 a introduit un nouveau dispositif, l'article 51, ayant pour objectif de promouvoir des organisations innovantes contribuant à améliorer le parcours des patients, l'efficacité du système de santé, l'accès aux soins ou encore la pertinence de la prescription des produits de santé. (64)

4) Comment améliorer cette prise en charge ?

Comme nous avons pu le voir, le parcours transfusionnel est complexe, chronophage et implique une multitude de professionnels de santé. L'importance de la coordination est prépondérante pour éviter toute lourdeur supplémentaire même si la durée de certaines étapes reste incompressible. Cependant, il existe plusieurs pistes d'améliorations laissant penser qu'il est possible d'optimiser ce parcours afin de le rendre plus fluide et moins chronophage. En voici quelques exemples :

- Promouvoir la médecine transfusionnelle

En effet, tout au long du cursus des études de santé, le parcours et l'acte transfusionnel ne sont que très peu abordés, entraînant un manque de connaissance autour de cette prise en charge de la part de professionnels de santé. Ainsi, la promotion de la médecine transfusionnelle permettrait de sensibiliser les jeunes médecins et pharmaciens à s'intéresser et se former sur cette discipline. Pour cela, des canaux d'accès à la profession pourraient être créés en réformant la formation initiale et continue avec davantage de temps consacré à cette discipline.

- Créer une consultation d'annonce

L'annonce d'une prise en charge par la transfusion sanguine réalisée par l'hématologue est un moment clé pour les patients qui doivent comprendre les implications et risques associés à cette prise en charge particulière. Les hématologues pourraient également se faire aider des infirmiers en pratique avancée (IPA) pour la réalisation de cette consultation d'annonce.

Une communication plus importante auprès du patient pourrait permettre une meilleure compréhension et connaissance du parcours transfusionnel et ainsi prévenir la survenue de certaines problématiques au cours de ce parcours.

- Renforcer l'accompagnement du patient

Une prise en charge plus globale de chaque patient, comprenant notamment les soins de support, pourrait permettre d'améliorer et de renforcer l'accompagnement du patient tout au long du parcours transfusionnel. De plus, il pourrait être utile de promouvoir l'éducation thérapeutique des patients, en insistant sur les risques liés à la transfusion et à la post transfusion, pour augmenter leur expertise et leur capacité à s'engager dans la gestion des risques transfusionnels aux côtés des médecins. Ainsi, le patient pourrait devenir un véritable partenaire de la sécurité du parcours transfusionnel.

- Simplifier et améliorer l'organisation du parcours transfusionnel

Le développement de la transfusion via l'hospitalisation à domicile (HAD) et la possibilité de proposer des créneaux horaires le samedi permettrait de limiter l'impact sur la vie professionnelle et sociale des patients. Cette mesure permettrait également de réduire la fatigue engendrée par les temps de transport et limiter la durée voire éviter les nuits passées à l'hôpital. Par ailleurs, cette limitation de la durée passée au sein des établissements hospitaliers réduit également le potentiel risque infectieux qui pourrait survenir au cours de ce séjour, surtout en période de crise sanitaire. De plus, la création d'équipes mobiles ou de postes avancés de transfusion dans les hôpitaux de jour à forte activité transfusionnelle pourrait également être déployée.

- Favoriser l'accès aux thérapies innovantes

En effet, le développement de nouvelles thérapies permettant aux patients de réduire leur besoin transfusionnel pour ceux atteints de maladies nécessitant une prise en charge par transfusions sanguines itératives, constitue une piste d'amélioration très importante. Cependant, il paraît essentiel que les patients puissent avoir un accès rapide et dans de bonnes conditions à ces nouvelles thérapies. De plus, la réduction du nombre de transfusions associées à ces traitements permettrait de réduire la surcharge ferrique, ce qui pourrait engager une amélioration de la survie de ces patients.

- Poursuivre la recherche

Tout d'abord, par le développement de programmes sur la transfusion sanguine afin de limiter le besoin transfusionnel des patients et de proposer le bon produit pour le bon patient. Puis, dans différents programmes de recherche notamment sur la production de globules rouges à partir de cellules souches qui pourrait être est réservée aux patients ayant des groupes sanguins rares ou pour les patients tellement immunisés qu'il est trop difficile de trouver du sang compatible. Ou encore, la mise en place d'autres travaux de recherche permettant d'obtenir une meilleure qualité de la conservation et de circulation des globules rouges. Par exemple, la production de globules rouges ex vivo est technologiquement possible à partir de cellules souches hématopoïétiques ou de cellules souches pluripotentes induites. Cette modalité ouvre la possibilité théorique d'obtenir des globules rouges n'exprimant pas les antigènes les plus immunogènes, et donc de diminuer la probabilité d'immunisation des patients. Néanmoins, le passage à l'échelle industrielle permettant de produire de nombreux CGR de grade clinique n'a pas été atteint. Vraisemblablement les premiers CGR produits ex vivo viseront à transfuser des patients en situation d'impasse transfusionnelle et ne sont pas prêts d'impacter la pratique en oncohématologie.

L'exemple de la transfusion en HAD à l'Hôpital Suburbain du Bouscat :

Les établissements d'hospitalisation à domicile (HAD) ont le même statut juridique que les hôpitaux ou autres établissements de santé et répondent, à ce titre, aux mêmes exigences de qualité et de sécurité des soins (continuité des soins, certification HAS...). L'activité transfusionnelle ne peut se réaliser à domicile que dans le cadre sécuritaire d'un établissement

d'HAD. L'HAD prend ainsi en charge des patients qui nécessitent des transfusions programmées et itératives, leur évitant de nombreuses heures de transport et améliorant ainsi leur qualité de vie. Malgré une pertinence avérée dans le parcours de soins et une demande forte de la population, la transfusion représentait en 2017 moins de 0,1 % de l'activité d'HAD, soit environ 1500 patients. Sur les 291 établissements d'HAD, seuls 21 proposaient la transfusion et 5 établissements (tous publics, rattachés à un hôpital) concentraient près de 55 % de l'activité nationale. (65) Deux principaux freins ont été identifiés : une activité largement sous-financée et l'absence de recommandations professionnelles. Financée à l'activité (T2A), une journée d'HAD coûtait en moyenne 198 € à l'Assurance maladie et le coût d'un concentré de globules rouges était à l'époque de 193,19 € HT. Ce rationnel médico-économique n'incitait guère au développement de cette activité, sans compter les autres dépenses pour payer tous les professionnels de santé impliqués (IDE, médecins coordonnateurs...). Ainsi, en mars 2018, les pouvoirs publics ont décidé de revaloriser les tarifs transfusionnels afin d'encourager cette pratique. De plus, les sociétés savantes de la transfusion et de la thérapeutique transfusionnelle (SFTS et SFVTT), en lien avec les correspondants régionaux d'hémovigilance (CNCRH) ont publié des recommandations professionnelles en mai 2018 visant à définir les bonnes pratiques et accompagner les professionnels de l'HAD dans le développement de cette activité. (66) Ces mesures prises pour pallier les freins au développement de la transfusion à domicile font l'objet de réévaluation et la dernière version date d'octobre 2021.

Ainsi, malgré la complexité de sa mise en place, l'HAD de l'Hôpital Suburbain du Bouscat a souhaité développer l'activité de transfusion sanguine et après avoir fait valider ses protocoles par l'EFS et l'ARS, l'HAD de l'Hôpital Suburbain a pu commencer cette activité en mai 2023.

La zone d'intervention de l'HAD de l'Hôpital Suburbain au Bouscat s'étend du Nord-Ouest de Bordeaux Métropole jusqu'au Nord-Médoc en passant par le Sud-Médoc. Cette zone est limitée car le rayon d'accès doit être de 20 à 30 minutes maximum pour que les médecins de l'HAD puissent intervenir dans les deux heures en cas de problèmes pendant la transfusion.

Cependant, tous les patients de cette zone ne peuvent pas forcément bénéficier de la transfusion en HAD.

En effet, voici les patients pouvant bénéficier de cette alternative :

- Les patients avec des capacités cognitives permettant un consentement éclairé et une verbalisation de leurs symptômes, consentement de leur entourage, de leur médecin traitant et ayant une prescription médicale de prise en charge en HAD.
- Les patients ayant déjà été transfusés en MCO (service de Médecine, Chirurgie et Obstétrique) et n'ayant pas présenté d'EIR de grade supérieur ou égal à 2.
- Les patients présentant un abord veineux de qualité permettant la transfusion de PSL et d'une thérapie injectable en cas de d'EIR.
- Les patients ayant un proche aidant présent à son domicile pendant la transfusion et dans les deux heures qui suivent obligatoirement.

Par ailleurs, il existe également des critères d'exclusion :

- Saignement actif
- Urgence vitale
- Refus du patient
- Absence de moyens fonctionnels de communication

Dans ce cas-là, toute la logistique de l'acte transfusionnel est gérée par l'HAD (matériel médical, commande de CGR etc.). Cependant, lors de la transfusion en HAD, un seul CGR sera administré par jour uniquement pour des raisons de sécurité.

Les soins réalisés permettent d'assurer au patient une prise en charge conforme aux bonnes pratiques transfusionnelles en HAD à savoir :

- La présence de l'IDE tout au long de l'acte transfusionnel puis un appel téléphonique ou un passage au domicile dans les deux heures qui suivent la fin de l'acte transfusionnel.
- L'engagement du médecin praticien d'HAD à être joignable à tout moment pendant la réalisation de l'acte transfusionnel et dans les deux heures qui suivent la réalisation de la transfusion.

Cette prise en charge nécessite un important travail de coordination et d'anticipation. Il faut également une bonne interaction entre l'équipe médicale du centre hospitalier et celle de l'HAD afin que l'équipe d'HAD puisse au mieux connaître le patient à transfuser.

Il faut ainsi, au moment de la commande de CGR disposer des informations suivantes :

- Indication de la transfusion
- Historique de la maladie
- Carte de groupe sanguin
- Antécédents de RAI
- Résultats de la RAI (à effectuer la veille par un IDE qui viendra prélever le patient à domicile avant d'envoyer les échantillons au laboratoire de l'hôpital pour permettre ensuite la commande de CGR en conformité avec mes résultats de la RAI)

De plus, l'IDE se rend au domicile du patient munie d'une mallette lui permettant de gérer les éventuels EIR qui pourraient survenir lors de la transfusion. Cette mallette contient notamment une bouteille d'oxygène, divers médicaments à administrer en cas d'allergie, de bactériémie, ou de surcharge. En cas d'EIR, l'IDE appelle le médecin d'HAD qui déclenche alors la prescription permettant à l'IDE l'administration du médicament correspondant.

A l'issue de la session de transfusion, le médecin traitant et/ou le médecin hospitalier reçoivent un compte-rendu de l'hospitalisation en HAD pour transfusion.

Depuis que l'Hôpital Suburbain du Bouscat a mis en place cette prise en charge, 8 patients ont pu en bénéficier à date (juillet 2023), avec des résultats très positifs, les patients appréciant

particulièrement cette alternative, nettement moins lourde qu'une transfusion classique au sein d'un ES. (67)

En France, cette prise en charge n'est pas encore très répandue malgré un besoin important mais il existe d'autres endroits où la transfusion en HAD est pratiquée comme à Marseille, Limoges ou encore Toulouse et en Gironde trois autres établissements disposant de l'autorisation HAD pourraient suivre l'exemple de l'Hôpital Suburbain du Bouscat : la Maison de Santé Protestante de Bordeaux Bagatelle, l'HAD des Vignes et des Rivières à Libourne et le Centre Hospitalier Sud-Gironde de Langon.

Les autorités encourageant désormais cette pratique. Il est donc très probable que de plus en plus de centres français puissent à l'avenir proposer la transfusion sanguine via l'HAD.

DISCUSSION

Le contexte d'hémopathies malignes tels que les Syndromes Myélodysplasiques et les Leucémies Aigües Myéloblastiques génère chez les patients qui en sont atteints, une anémie pouvant se chroniciser, notamment lorsque les différents traitements de fond ne sont plus efficaces. Comme les autres cytopénies provoquées par ces hémopathies, l'hématologue tentera de corriger l'anémie au cours du traitement. Des traitements efficaces, anciens et plus récents, existent pour lutter contre l'anémie mais le recours aux transfusions de CGR reste essentiel. En effet, la transfusion de CGR peut intervenir en situation d'urgence dans les phases aigües de la maladie ou alors comme traitement de support. Cependant, pour les patients ne répondant plus aux traitements disponibles la transfusion de CGR devient alors la seule alternative thérapeutique permettant de corriger l'anémie. On parle alors d'impasse thérapeutique. La transfusion de CGR est donc essentielle mais ce n'est pas une thérapie anodine. Le patient devra alors s'engager dans un parcours transfusionnel impliquant une multitude de professionnels de santé et nécessitant une coordination optimale. Chaque étape influençant l'étape suivante, la survenue d'imprévus ou de problématiques pouvant ainsi allonger d'autant plus ce parcours de soins pourtant déjà très long.

De plus, l'acte transfusionnel peut être traumatisant, à risque, chronophage et sa récurrence peut accentuer sa lourdeur pour les patients dans cette situation. On parle alors de dépendance transfusionnelle et ce ne sera pas sans conséquences pour les patients.

Par ailleurs, la transfusion de CGR est réalisée grâce à un produit précieux : le sang. Celui-ci, depuis le don jusqu'à la délivrance pour un patient donné, va passer par de nombreuses étapes de préparation, qualification et contrôles réalisées par l'EFS, garantissant ainsi la délivrance d'un produit en concordance avec la prescription pour un patient précis. Ce travail long et réglementé, et également rendu plus difficile par les nombreuses pénuries en matière de sang à laquelle l'EFS doit faire face.

C'est dans cette optique qu'un courant appelé « patient blood management » est apparu récemment, ayant pour objectif de rationaliser au mieux l'utilisation de sang et le recours aux transfusions de CGR. Cependant, ce courant vient du domaine de la chirurgie, concernant ainsi des patients ayant la plupart du temps une moelle osseuse saine et auront par conséquent une récupération rapide et quasi systématique de leur (s) cytopénie(s). Ce n'est

pas le cas pour les patients souffrant d'hémopathies malignes ayant par définition une moelle osseuse pathologique, qui, si elle n'est pas soignée correctement, sera déficiente et donc constamment responsable de cytopénies qu'il faudra systématiquement substituer. La transfusion reste donc essentielle pour ces patients. En revanche, l'abaissement du seuil transfusionnel pour les patients hospitalisés dans des services d'hématologie est une piste permettant de diminuer le nombre de CGR transfusés. Cependant, ce n'est pas facilement applicable pour les patients de l'hôpital de jour, chez qui, il est essentiel de maintenir un taux d'hémoglobine plus important afin qu'ils puissent conserver un certain niveau de qualité de vie.

Il existe, en revanche, des pistes d'améliorations pour optimiser le parcours transfusionnel et réduire sa lourdeur, même si de nombreuses étapes restent incompressibles.

Le développement de la médecine transfusionnelle pourrait être à l'origine de l'émergence de nouvelles voies de discussion pour mieux impliquer et accompagner le patient dans son parcours transfusionnel. De plus, cela pourrait être source de nouvelles idées pour optimiser l'organisation de ce parcours transfusionnel afin de l'alléger sans remettre en cause la sécurité pour le patient. Une autre piste est celle de l'aide de l'HAD dans le parcours transfusionnel : d'une part, les patients se sentiront améliorés voire soulagés sur le plan de leur ressenti et de leur confort et ce, dans un cadre sécuritaire, et d'autre part, la structure conventionnelle hospitalière pourrait ainsi proposer d'autres soins (thérapies, essais cliniques) uniquement réalisables dans un service d'hématologie à d'autres patients. Enfin, il est indispensable d'avoir accès à de nouvelles thérapeutiques de fond traitant l'hémopathie maligne afin d'améliorer la situation médullaire osseuse permettant de diminuer les cytopénies et par conséquent les besoins transfusionnels.

La recherche reste ainsi une voie essentielle dans l'objectif de faire émerger des thérapeutiques innovantes alternatives et supplémentaires aux traitements déjà existants. Il se peut également qu'il y ait des moyens d'améliorer le produit sanguin en lui-même pour le rendre plus durablement efficace.

CONCLUSION

Dans le contexte hématologique myéloïde malin, le parcours transfusionnel reste un sujet fondamental pour le patient, le professionnel de santé et le système de soins dans son ensemble. Le patient aura à apprendre, tolérer et inclure cette prise en charge dans sa vie quotidienne et cela peut devenir difficile, en particulier pour les patients en phase palliative. L'hématologue aura toujours pour objectif d'améliorer la situation hématologique du patient en tentant de proposer des traitements de fond afin d'avoir, pour au moins un temps, une période d'allègement sur le plan transfusionnel voire obtenir une indépendance transfusionnelle à court, moyen ou long terme si une guérison est obtenue. L'EFS devra assurer l'approvisionnement en produits sanguins, ce qui peut être un problème en période de pénurie. Ce parcours transfusionnel est, par ailleurs, complexe car il fait intervenir de nombreux corps de métiers et de nombreuses structures de soins et chaque étape de ce parcours doit être parfaitement sécurisée et coordonnée, rendant l'acte transfusionnel lourd mais ce dernier reste essentiel. Toute cette procédure a un impact financier qu'on ne peut négliger même si le produit sanguin vient de donateurs bénévoles. En effet, toute la préparation du produit sanguin,

sa conservation, son transport jusqu'au patient, son administration par le personnel soignant et la surveillance qui en découle sont autant d'étapes qui ont un coût. De plus, Il est important de trouver des axes de réflexion et d'amélioration pour optimiser ou alléger le parcours transfusionnel du patient. D'un point de vue purement pratique d'amélioration de la qualité de vie du patient, la transfusion à domicile grâce à l'HAD est une piste intéressante. L'autre axe capital est celui de la recherche, ayant vocation à trouver de nouveaux traitements de fond, grâce à l'émergence de molécules innovantes qui permettraient de diminuer le besoin transfusionnel et donc d'alléger les charges humaines et financières liées au parcours transfusionnel dans son ensemble en traitant l'hémopathie elle-même grâce à de nouvelles thérapeutiques efficaces.

Bibliographie :

1. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Syndrome myélodysplasique [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-syndrome-myelodysplasique>
2. guidem_syndrome_myelo_version_web_2008_05_20__8_32_46_696.pdf [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guidem_syndrome_myelo_version_web_2008_05_20__8_32_46_696.pdf
3. Mallo M, del Rey M, Ibáñez M, Calasanz MJ, Arenillas L, Larráyo MJ, et al. Response to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. *Br J Haematol*. 2013;162(1):74-86.
4. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 1 oct 2002;100(7):2292-302.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2391-405.
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1720-48.
7. Zhang Y, Wu J, Qin T, Xu Z, Qu S, Pan L, et al. Comparison of the revised 4th (2016) and 5th (2022) editions of the World Health Organization classification of myelodysplastic neoplasms. *Leukemia*. déc 2022;36(12):2875-82.
8. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 15 mars 1997;89(6):2079-88.
9. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 20 sept 2012;120(12):2454-65.
10. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid*. 28 juin 2022;1(7):EVIDoa2200008.
11. Marchetti D. LA LEUCEMIE AIGUE MYELOBLASTIQUE.
12. FR-LAM-Guide-pour-les-Patients.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/6584/114895/1/FR-LAM-Guide-pour-les-Patients.pdf>
13. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Leucémies aigües myeloïdes [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-leucemies-aigües-myeloides>

14. Lignée granuleuse : leucémies aiguës myéloïdes - partie 1 [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <http://www.cytologie-sanguine.com/html/granuleuse4.php>
15. Walter RB, Othus M, Burnett AK, Löwenberg B, Kantarjian HM, Ossenkoppele GJ, et al. Significance of FAB subclassification of « acute myeloid leukemia, NOS » in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood*. 28 mars 2013;121(13):2424-31.
16. Naoe T, Kiyoi H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int J Hematol*. févr 2013;97(2):165-74.
17. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 26 janv 2017;129(4):424-47.
18. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 22 sept 2022;140(12):1345-77.
19. Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood*. 7 mars 2019;133(10):1096-107.
20. Park S, Hamel JF, Toma A, Kelaidi C, Thépot S, Campelo MD, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2017;35(14):1591-7.
21. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018;32(12):2648-58.
22. Protocole_20100813131702.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: http://www.gfmgroup.org/fichiers/protocoles/Protocole_20100813131702.pdf
23. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes | NEJM [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1908892>
24. CT-19063_REBLOZYL_SMD_PIC_INS_AvisDef_CT19063.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19063_REBLOZYL_SMD_PIC_INS_AvisDef_CT19063.pdf
25. Platzbecker U, Porta MGD, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 29 juill 2023;402(10399):373-85.
26. ASCO: Luspatercept enables majority of patients with MDS to end reliance on blood transfusions | MD Anderson Cancer Center [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.mdanderson.org/newsroom/ASCO-Luspatercept-MDS-patients-end-blood-transfusions.h00-159618645.html>
27. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment

- of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* mars 2009;10(3):223-32.
28. BrochureGFM-2017.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <http://www.gfmgroup.org/fichiers/BrochureGFM-2017.pdf>
 29. Mohty R, Al Hamed R, Bazarbachi A, Brissot E, Nagler A, Zeidan A, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes in the era of precision medicine and immunomodulatory drugs: a focus on higher-risk disease. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 31 août 2022;15(1):124.
 30. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study | *Blood* | American Society of Hematology [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/136/6/674/454379/Oral-cedazuridine-decitabine-for-MDS-and-CMML-a>
 31. GFMIDEALStudy.pdf [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <http://www.gfmgroup.org/fichiers/protocoles/GFMIDEALStudy.pdf>
 32. GFMIDIOMESTudy.pdf [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <http://www.gfmgroup.org/fichiers/protocoles/GFMIDIOMESTudy.pdf>
 33. Guillet S, Crickx E, Azzaoui I, Chappert P, Boutin E, Viallard JF, et al. Prolonged response after TPO-RA discontinuation in primary ITP: results of a prospective multicenter study. *Blood.* 8 juin 2023;141(23):2867-77.
 34. Jean-Jacques Lefrère, Jean-François Schved. *Transfusions en hématologie.* 2010.
 35. Harnan S, Ren S, Gomersall T, Everson-Hock ES, Sutton A, Dhanasiri S, et al. Association between Transfusion Status and Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Acta Haematol.* 2016;136(1):23-42.
 36. Tinegate H, Chattree S, Iqbal A, Plews D, Whitehead J, Wallis JP, et al. Ten-year pattern of red blood cell use in the North of England. *Transfusion (Paris).* mars 2013;53(3):483-9.
 37. transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf
 38. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtamp K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica.* oct 2011;96(10):1433-40.
 39. ANSM [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Bonnes pratiques transfusionnelles. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-transfusionnelles>
 40. Dr SAPEY, Mme BLIN. Les bonnes pratiques transfusionnelles [Internet]. ARS Centre Val de Loire; Disponible sur: <https://hemovigilance-cncrh.fr/wp18/wp-docs/Centre%20Val%20de%20Loire/bonnespratiquestransfu.pdf?refCNCRH=684>

41. bonnespratiquestransfu.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://hemovigilance-cncrh.fr/wp18/wp-docs/Centre%20Val%20de%20Loire/bonnespratiquestransfu.pdf?refCNCRH=684>
42. Comont T, Delavigne K, Cougoul P, Bertoli S, Delabesse E, Fenaux P, et al. [Management of myelodysplastic syndromes in 2019: An update]. *Rev Med Interne*. sept 2019;40(9):581-9.
43. Fenaux P, Rose C. Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*. déc 2009;23 Suppl 1:S15-19.
44. Hoeks M, Yu G, Langemeijer S, Crouch S, de Swart L, Fenaux P, et al. Impact of treatment with iron chelation therapy in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes participating in the European MDS registry. *Haematologica*. mars 2020;105(3):640-51.
45. Les Echos [Internet]. 2023 [cité 31 juill 2023]. Pénurie de sang : le ministre de la Santé François Braun lance un appel aux dons. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/politique-societe/societe/penurie-de-sang-le-ministre-de-la-sante-francois-braun-lance-un-appel-aux-dons-1894404>
46. Availability, safety and quality of blood products (WHA63.12) [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHA63.12>
47. ies_en_0.pdf [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-03/ies_en_0.pdf
48. Livre_Blanc_PBM.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: https://www.sfvtt.org/wp-content/uploads/2022/06/Livre_Blanc_PBM.pdf
49. Kaphan E, Laurin D, Lafeuillade B, Drillat P, Park S. Impact of transfusion on survival in patients with myelodysplastic syndromes: Current knowledge, new insights and transfusion clinical practice. *Blood Rev*. mai 2020;41:100649.
50. Les projections de population et de ménages | Insee [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/2546485>
51. Farmer SL, Towler SC, Leahy MF, Hofmann A. Drivers for change: Western Australia Patient Blood Management Program (WA PBMP), World Health Assembly (WHA) and Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. mars 2013;27(1):43-58.
52. Park S, Kelaidi C, Sapena R, Vassilieff D, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: A retrospective analysis on 112 patients. *Leuk Res*. 1 nov 2010;34(11):1430-6.
53. M. Puntous, C. Botella, PY Dumas, E. Forcade, J. Galtier, FX Gros, T. Leguay, C. Mediavilla, N. Mottal, A. Pigneux. MISE EN PLACE D'UN PROGRAMME D'EPARGNE SANGUINE EN HEMATOLOGIE : IMPACT DE LA DIMINUTION DU SEUIL TRANSFUSIONNEL. 2023.
54. admin. Etablissement francais du sang. 2021 [cité 2 août 2023]. Qui sommes nous ? Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/qui-sommes-nous>

55. Rapport d'activité 2021 : DONNONS AU SANG LE POUVOIR DE SOIGNER [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <http://www.efs.sante.fr/rapport-dactivite-2021-donnons-au-sang-le-pouvoir-de-soigner>
56. Toujas F. FORMONS UNE CHAÎNE DE VALEUR UNIQUE AU SERVICE DE LA MÉDECINE DE DEMAIN. 2021;
57. admin. Etablissement français du sang. 2021 [cité 2 août 2023]. Répondre aux urgences et soigner les malades quotidiennement. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/articles/repondre-aux-urgences-et-soigner-les-malades-quotidiennement>
58. Transfusion sanguine : des enjeux de santé publique méconnus - Pour le Don d'Organes et de Tissus Humains [Internet]. France Adot. 2014 [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://www.france-adot.org/informations-scientifiques/transfusion-sanguine-des-enjeux-de-sante-publique-meconnus/>
59. Quaranta JF, Berthier F, Courbil R, Courtois F, Chenais F, Waller C, et al. Qui sont les receveurs de produits sanguins labiles (PSL) ? Une étude nationale multicentrique – un jour donné. Établissement de transfusion sanguine (ETS) – établissements de santé (ES). *Transfus Clin Biol.* 1 mars 2009;16(1):21-9.
60. Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, et al. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia.* juin 2018;32(6):1380-92.
61. Moncharmont P, Quittançon E, Barday G, Benamara A, les Correspondants d'Hémovigilance et de sécurité transfusionnelle Auvergne Rhône Alpes. Adverse transfusion reactions in patients with aplastic anaemia or myelodysplastic syndromes. *Vox Sang.* mai 2019;114(4):349-54.
62. Arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles.
63. Celgene-BMS. Etude médico-économique interne réalisée sur les bases du PMSI. 2020.
64. Article 51 : innovation organisationnelle | Agence régionale de santé Ile-de-France [Internet]. [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/article-51-innovation-organisationnelle>
65. Benzaqui M. La transfusion sanguine à domicile en France : état des lieux et perspectives. *Transfus Clin Biol.* 1 nov 2018;25(4):297.
66. document_had_transfusion_version_octobre_2021.pdf [Internet]. [cité 4 août 2023]. Disponible sur: https://www.sfts.asso.fr/Media/association/document_had_transfusion_version_octobre_2021.pdf
67. Menicot L. L'Hôpital Suburbain se lance dans la transfusion sanguine à domicile [Internet]. Hôpital Suburbain du Bouscat. 2023 [cité 4 août 2023]. Disponible sur: <https://hopitaldubouscat.com/lhopital-suburbain-se-lance-dans-la-transfusion-sanguine-a-domicile/>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Titre : Les patients dépendant des transfusions érythroïdes en Hématologie. Prise en charge et impact pour le patient, le professionnel de santé et le système de soins.

Résumé : Ce travail de thèse a pour objectif de décrire le patient anémique dans le contexte myéloïde malin (SMD/LAM) ayant recours aux transfusions érythroïdes. Ces deux pathologies myéloïdes malignes, la pathogénie de l'anémie dans chacun des deux contextes et les différents traitements existants seront décrits. Le parcours de soins lié à la transfusion érythroïde sera ensuite détaillé et quelques axes d'amélioration seront proposés et discutés.

Mots clés : Transfusion sanguine, Hémopathies Myéloïdes Malignes, Anémie, Parcours de soins, Coordination

Title : Patients requiring blood transfusions in hematology. Management and impact on the patient, the healthcare professional and the healthcare system.

Abstract : This thesis describes anemic patient in the malignant myeloid context (MDS/AML) requiring blood transfusions. These two malignant myeloid diseases, the pathogenesis of anemia in each of these two hemopathies and the existing treatments will be described. The patient pathway associated with erythroid transfusion will then be detailed and several areas for improvement will be proposed and discussed.

Keywords : Blood transfusion, Malignant myeloid hemopathies, Anemia, Patient pathway, Coordination

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE : Laboratoire de droit et économies pharmaceutiques, Université de bordeaux, Inserm 1219, 33076 Bordeaux