

Société française de Transfusion Sanguine

Les Seuils Transfusionnels dans les syndromes myélodysplasiques

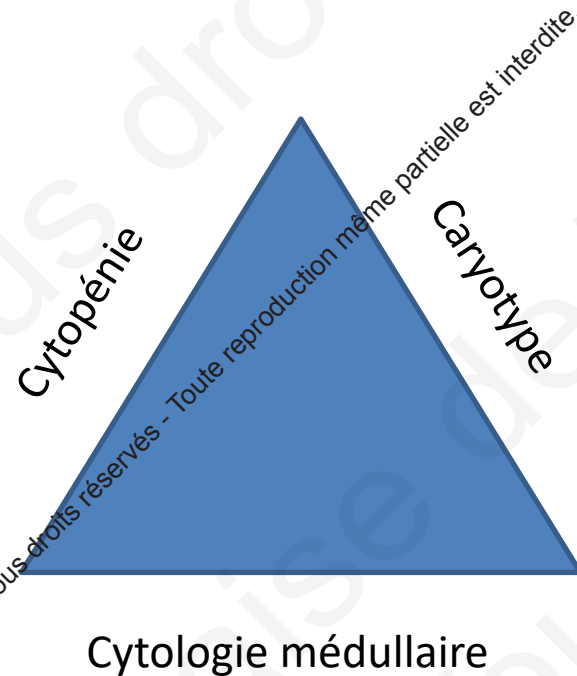
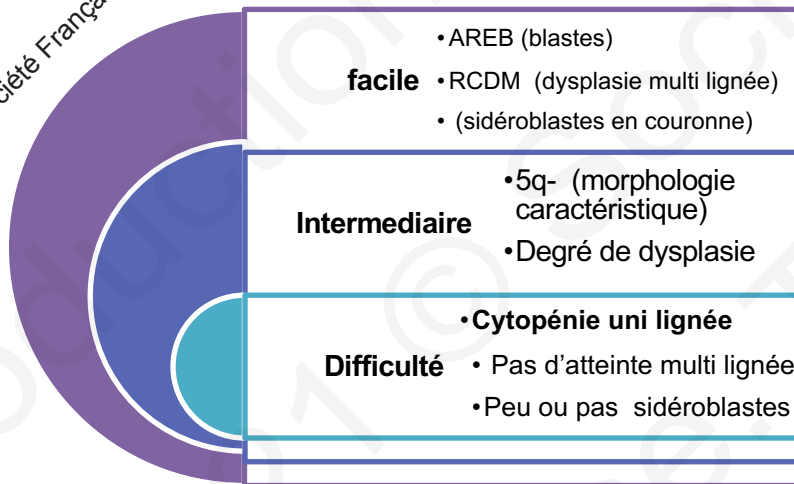
Laurent PASCAL

Jeudi 25 novembre 2021



Syndromes Myélodysplasiques: Diagnostic

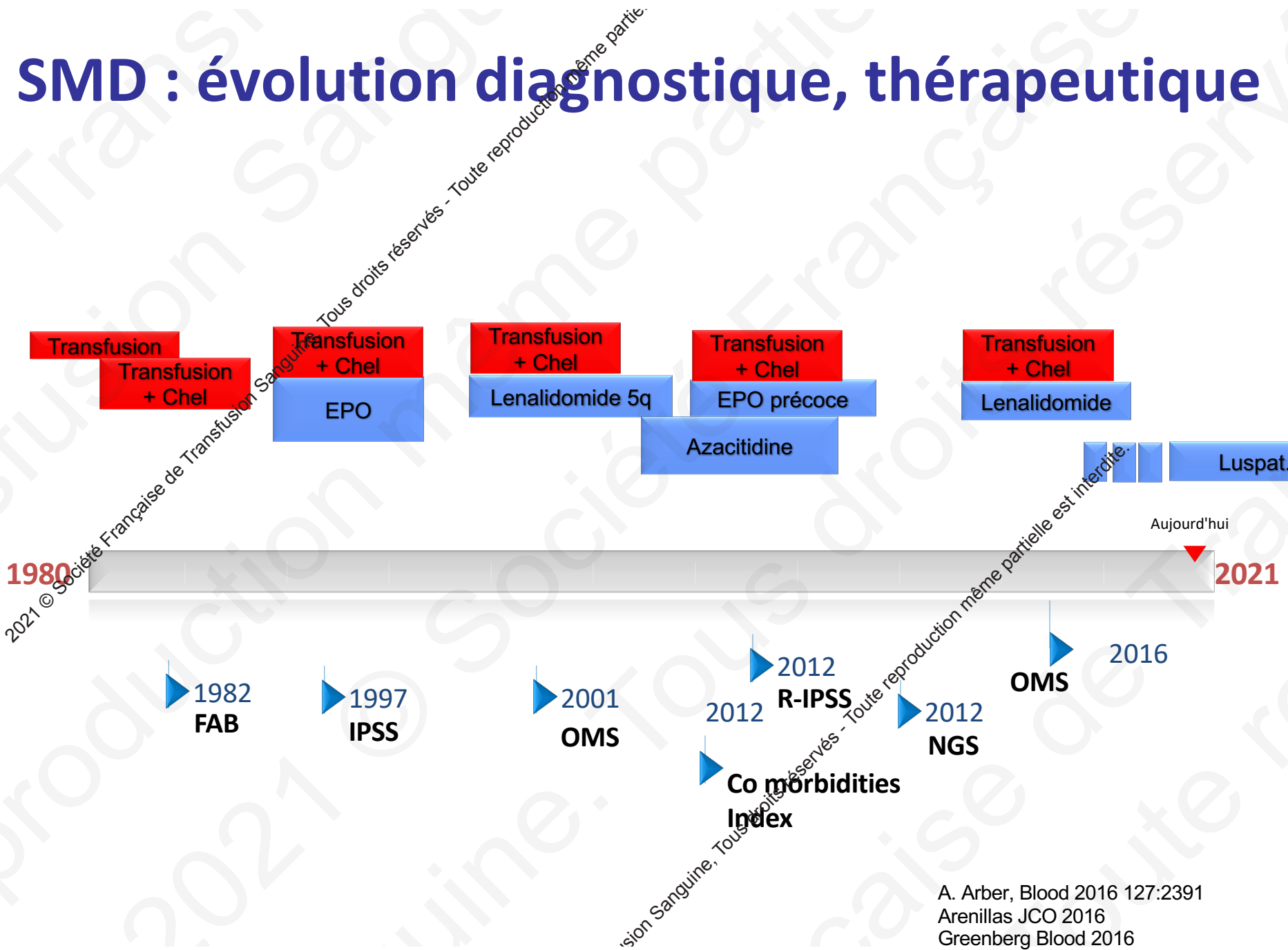
- Incidence : 1-2 cas / 100 000 habitants Prévalence : 5 cas/100 000
- Âge médian: 75
- Etiologie : 15% des cas
 - Prédilection génétique, Formes radio ou chimio-induites, environnement, pathologie auto-immune : RR ~ 1.5



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

SMD : évolution diagnostique, thérapeutique



SMD Traitement de l'anémie faible risque

- 60 % répondeurs (Epo sérique < 500 UI/L, besoins transfusionnels limités)
 - pas de sur risque de transformation leucémique
 - études rétrospectives impact + sur la survie
 - Echappement médiane de 17 à 24 mois
- Devenir ; non répondeurs ou en échec EPO la survie reste prolongée > 5 ans
 - Après EPO , 40 % TT second ligne, 60% transfusions
 - deuxième ligne: lenalidomide +-EPO 27% à 24%
 - Luspatercept bientôt disponible

Objectifs recherchés

| | Objectif de la transfusion | Outil de mesure | Résultats espérés |
|-------------------|---|---|---|
| Transfusion de CE | <ul style="list-style-type: none"> - Améliorer les symptômes aigus et chroniques de l'anémie (fatigue, dyspnée, douleurs thoraciques, palpitations, effets sur les fonctions cognitives) - Réduire au minimum les complications majeures de l'anémie (sévère) | <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine et hématoците - score de fatigue, distance de marche, force de force de préhension | <ul style="list-style-type: none"> - Contrôle des symptômes - Meilleur statut fonctionnel dans activités de la vie quotidienne - Augmentation de la capacité à participer à des activités professionnelles ou ou aux intérêts sociaux et communautaires. |
| Transfusion de CP | <ul style="list-style-type: none"> - Améliorer les symptômes de la thrombocytopénie (ecchymoses et autres saignements/hématomes cutanés et autres saignements) - Minimiser les complications majeures | <ul style="list-style-type: none"> - Numération des plaquettes - Évaluation des saignements (par exemple, outil standardisé standardisé ou auto-évaluation) | Amélioration de la qualité de vie |

Questions posées autours de la transfusion dans les SMD?

Transfusions érythrocytaires

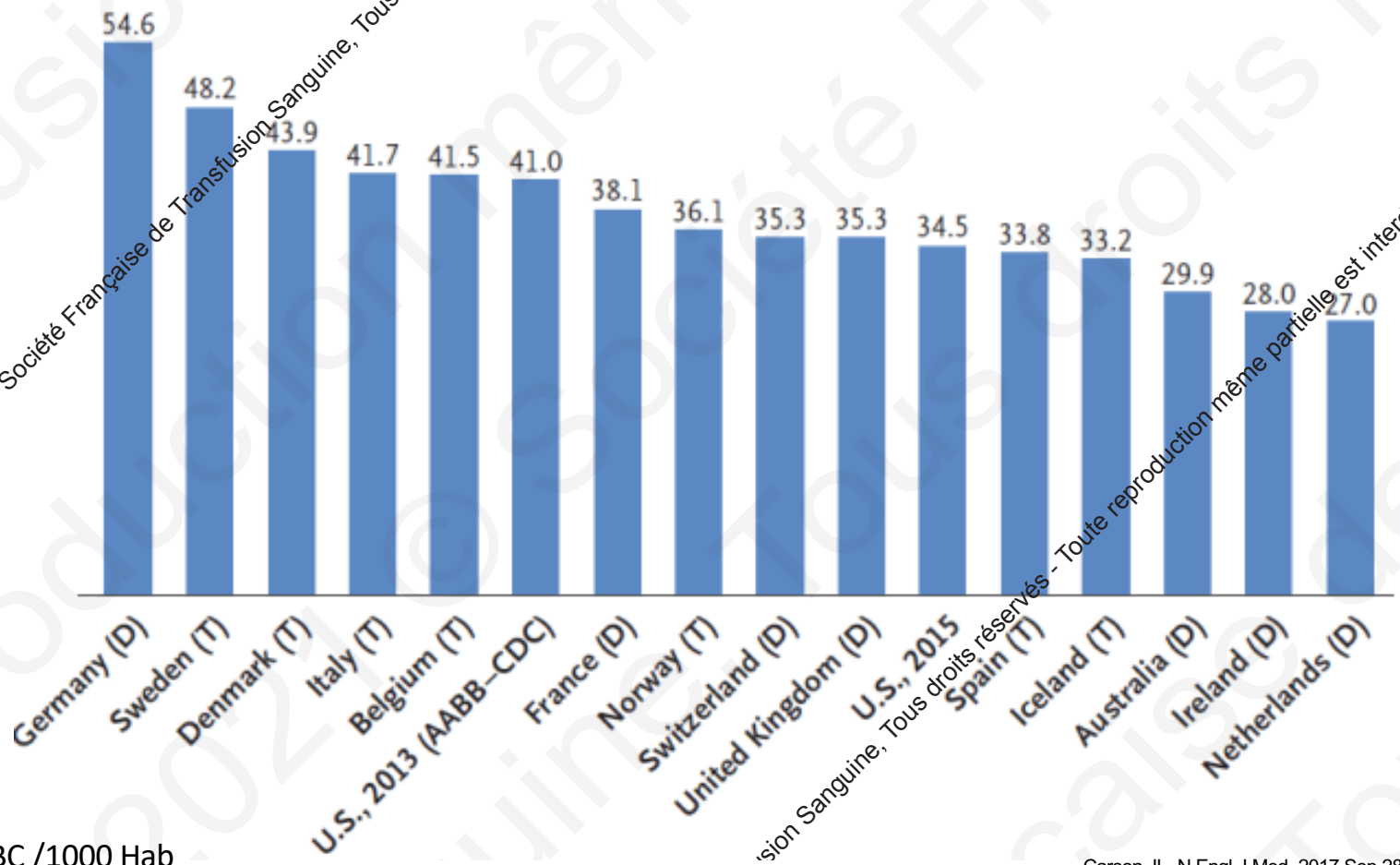
1. Dans quelle mesure l'anémie (taux d'Hb < réf. résultat de laboratoire) doit-elle être corrigée pour obtenir un bénéfice clinique ?
2. Quand faut-il transfuser des GR dans les SMD ? Quels sont les seuils et les objectifs optimaux en matière d'hémoglobine ? Sont-ils applicables à tous les patients, ou existe-t-il des ou existe-t-il des sous-groupes, qui nécessitent une attention particulière ?
3. Quel est le calendrier optimal de transfusion des GR ? Un taux d'hémoglobine plus stable est-il préférable (devons-nous chercher à éviter les pics et les creux d'hémoglobine)?

Transfusions plaquettaires

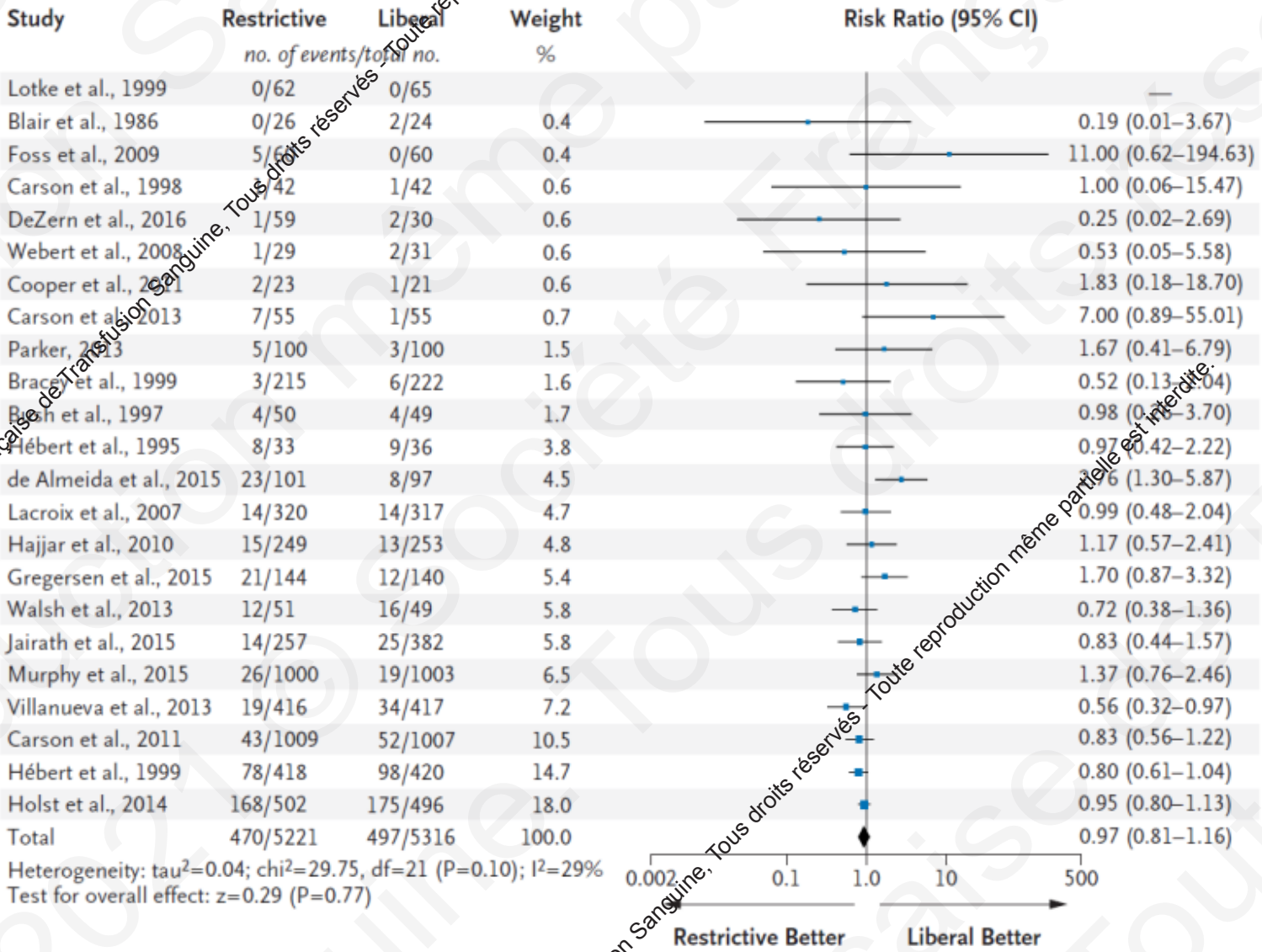
4. Dans quelle mesure la thrombopénie doit-elle être corrigée pour obtenir un bénéfice clinique ?
5. Quels devraient être les seuils et les objectifs recommandés pour la transfusion de plaquettes ? Sont-ils applicables à tous les patients, ou y a-t-il des sous-groupes nécessitant une attention particulière ?
6. Quel est le produit plaquettaire optimal pour la transfusion dans les SMD ? Comment minimiser le gaspillage de plaquettes (lié à la courte durée de conservation)
7. Quelles alternatives aux transfusions de plaquettes peuvent être utilisées pour réduire les saignements ?

Modalités transfusionnelles

- Modalités transfusionnelles peu précises, HAS (entre 8 et 10 g/dl selon les co-morbidités du patient)
- organisation des hôpitaux de jour (places disponibles, report fréquent, chimiothérapie, transfusion de plaquettes)
- différences notables selon les pays (toutes indic confondues)



Seuil transfusionnel: restrictif versus libéral hors SMD

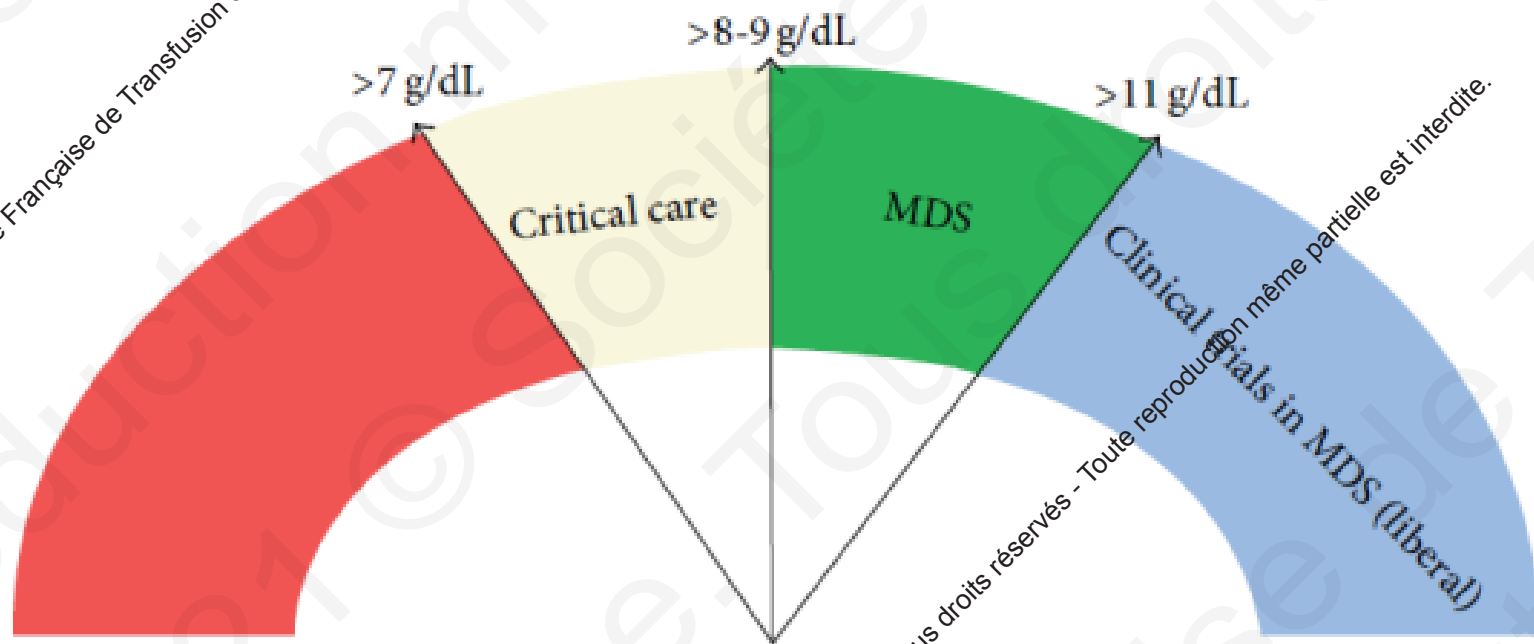


2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

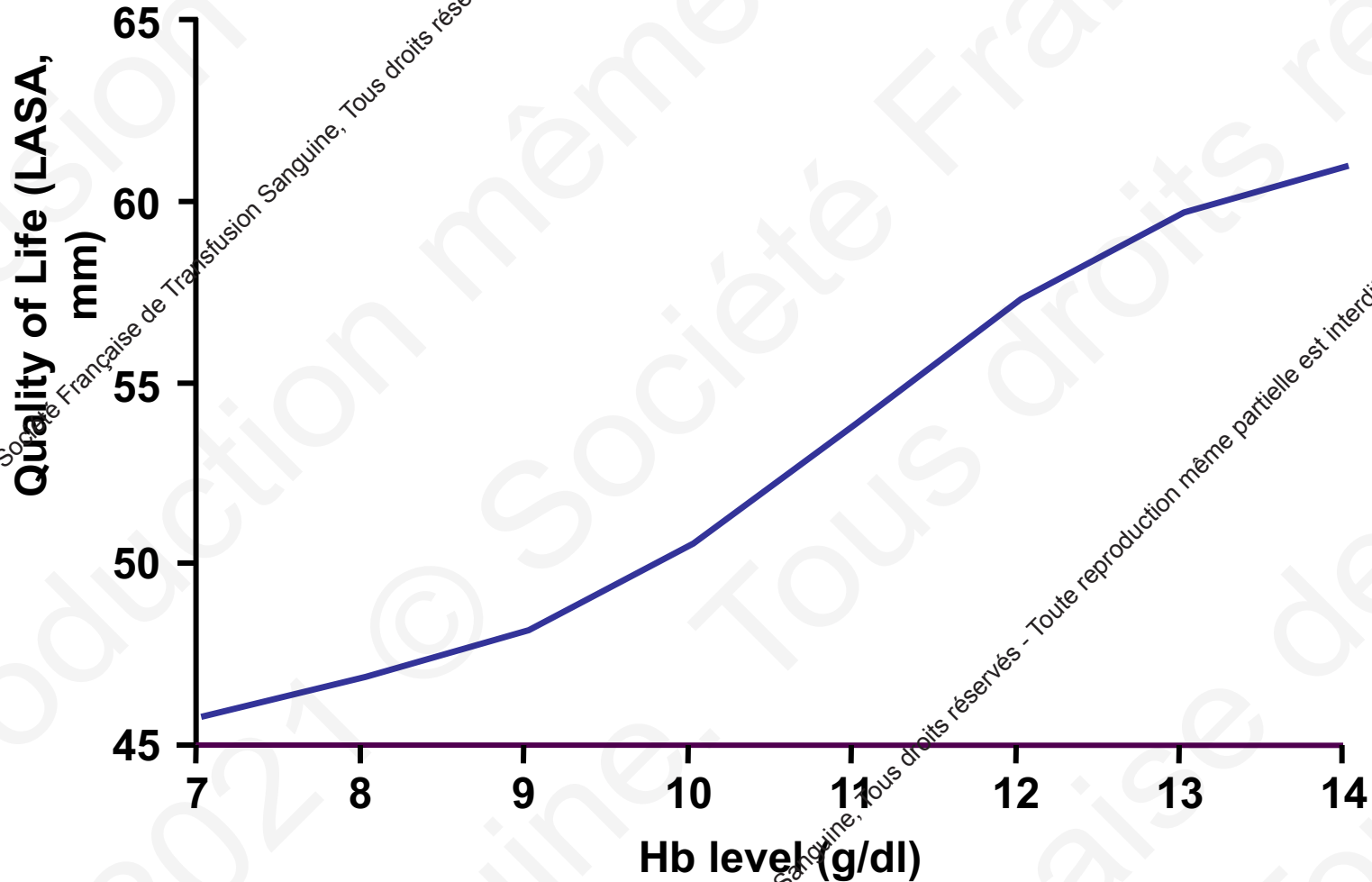
Toute reproduction même partielle est interdite.

SMD : qualité de vie et performance physique

- **Qualité de vie et anémie**
- **Expérience au cours des SMD avec les EPO**
 - **un impact positif : qualité de vie, et sur les indices de performances physiques**



Qualité de vie, taux d'hémoglobine, Cancer



LASA: Linear Analog Scale Assessment

Crawford et al. *Cancer* 2002; 95: 888–95

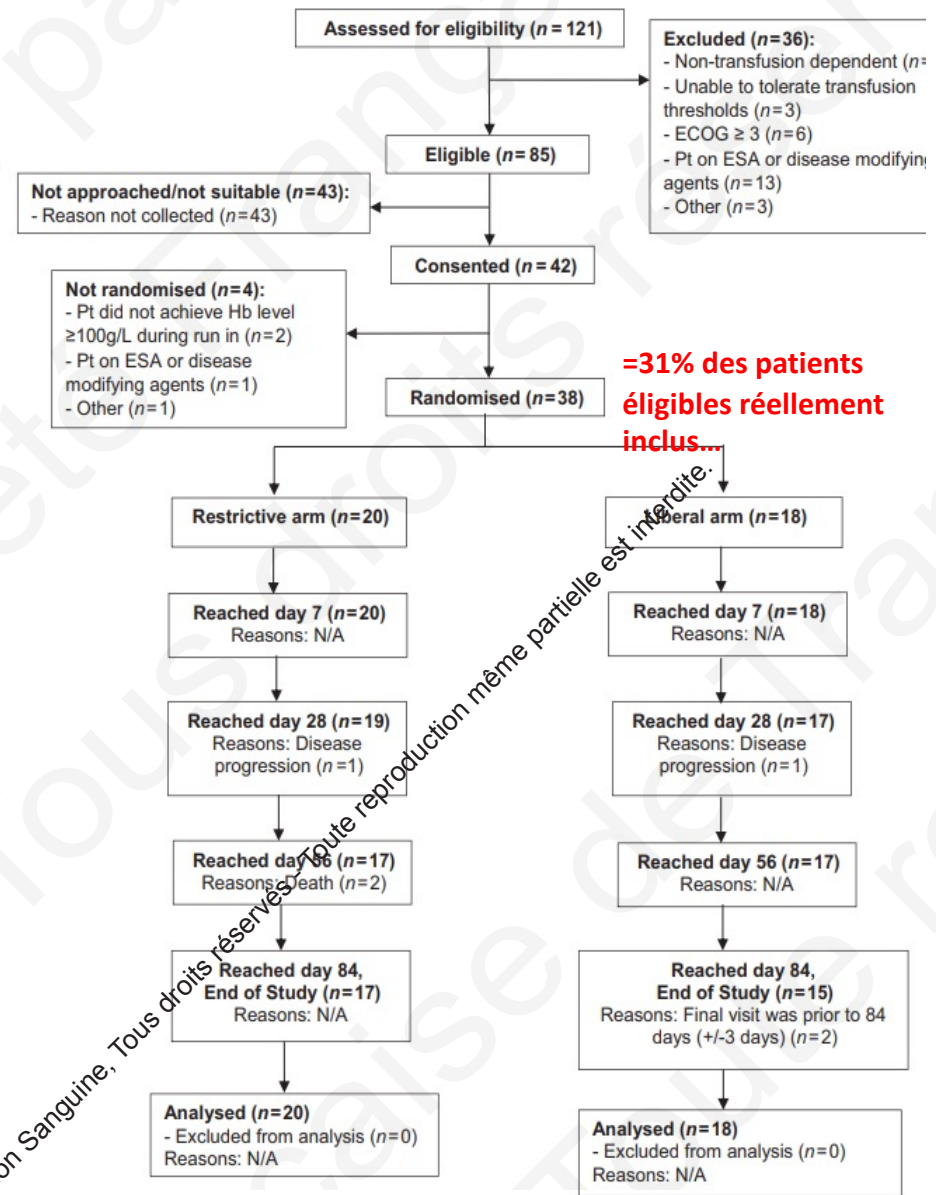
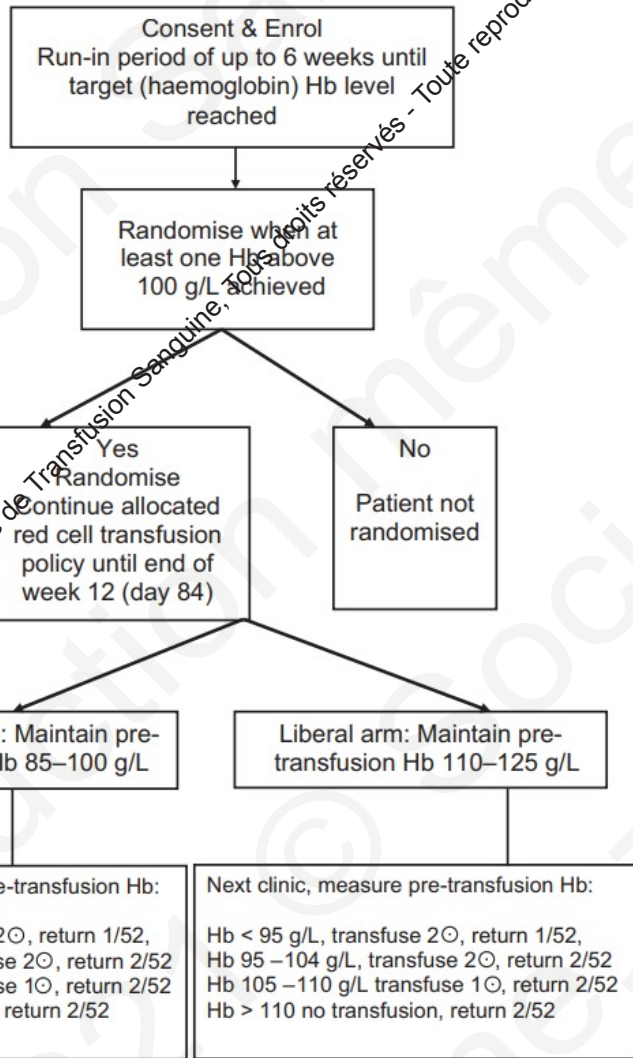
Le fardeau de la transfusion chez le patient SMD



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

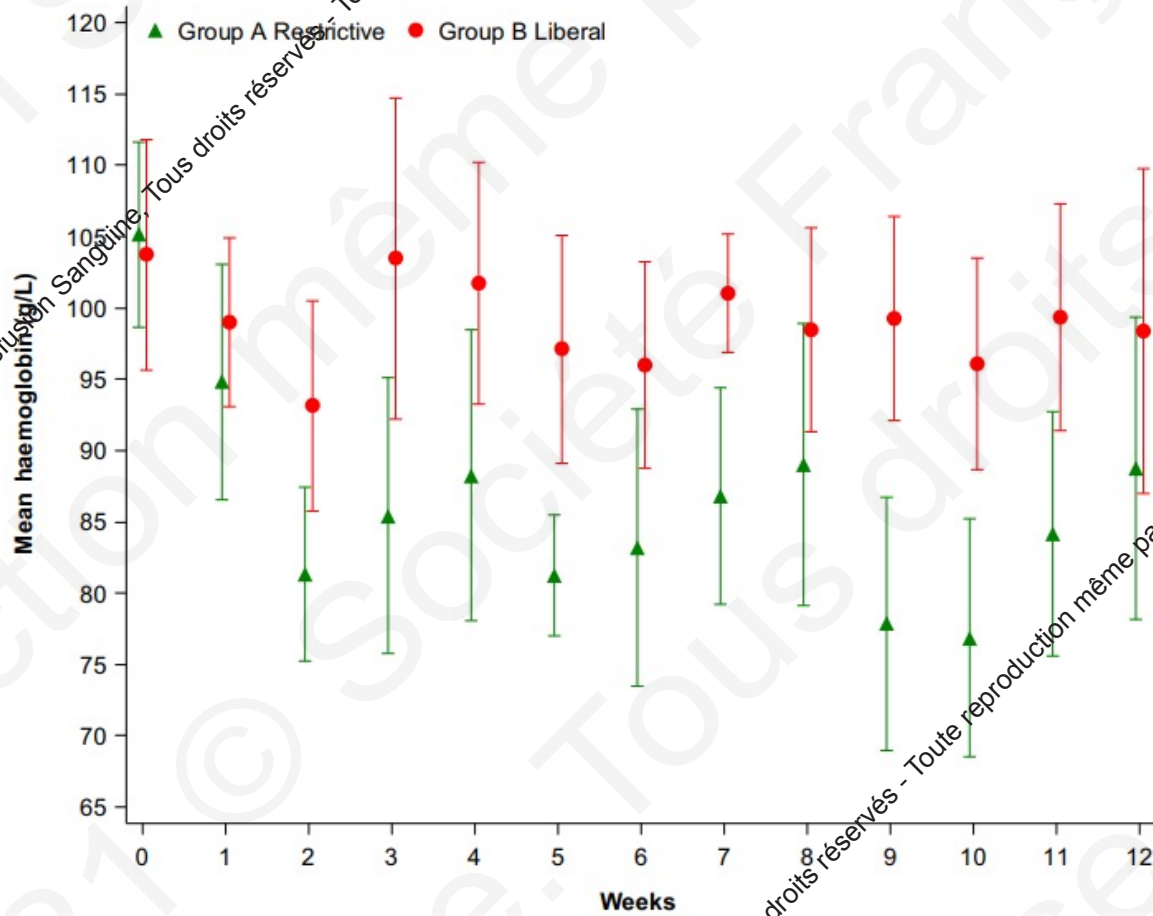
2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Reed Study



=31% des patients éligibles réellement inclus...

Reed Study: results

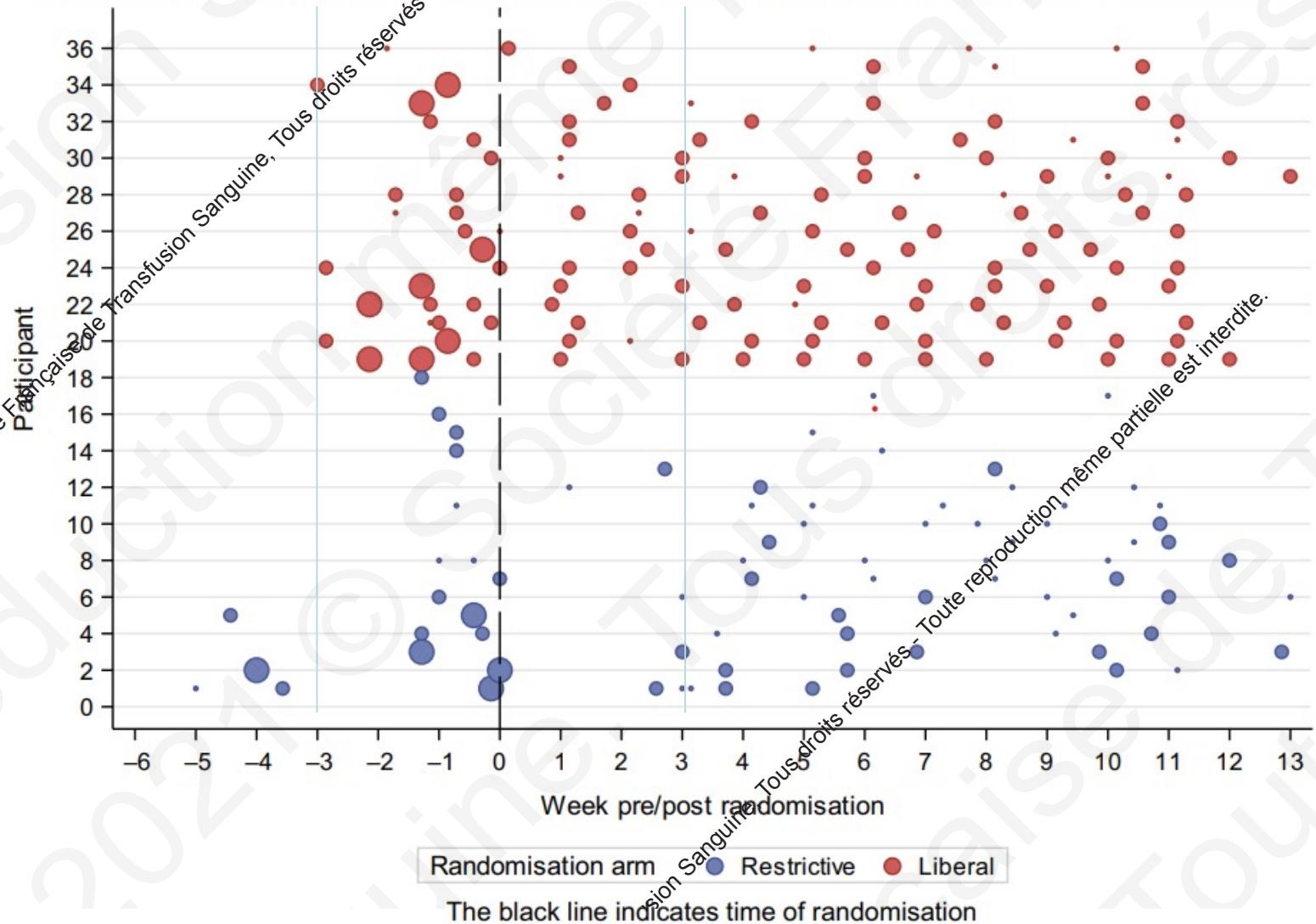


2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Reed Study: results

Bubble plot showing for each participant when RBC transfusions were received, in the 6 weeks pre-randomisation and the 12 weeks post-randomisation
The size of the bubble indicates the number of units which were transfused (smallest = 1 unit, largest = 3 units)



Reed Study: resultats

- => Petit nombre de patients recrutés sur chaque site
 - pool limité de patients dépendants de la transfusion potentiellement éligibles dans les hôpitaux,
 - défis du recrutement dans une population âgée dont certains ne souhaitent pas modifier leur programme de transfusion habituel.
 - Pour ces raisons, le recrutement a été étendu à de nouveaux sites après le début de l'essai, ce qui montre la nécessité d'une collaboration nationale et internationale pour les essais de plus grande envergure.
 - Les résultats suggèrent que les seuils d'hémoglobine plus élevés pourraient être associés à une amélioration de la qualité de vie,

Table II. Standardised area under the curve for the key Quality of Life outcomes. Data are median (interquartile range).

| | Restrictive (n = 20) | Liberal (n = 18) | Overall (n = 38) |
|--|----------------------|------------------|------------------|
| EORTC QLQ-C30: descriptive part (higher is better) | 0.76 (0.51–0.81) | 0.83 (0.69–0.86) | 0.78 (0.68–0.86) |
| EORTC QLQ-C30: physical functioning (higher is better) | 61 (50–86) | 66 (48–94) | 68 (50–86) |
| EORTC QLQ-C30: fatigue (lower is better) | 38 (33–54) | 34 (14–66) | 37 (21–63) |
| EORTC QLQ-C30: dyspnoea (lower is better) | 42 (31–64) | 25 (1–77) | 40 (12–67) |
| EORTC QLQ-C30: global health scores (higher is better) | 63 (60–75) | 70 (53–87) | 68 (56–76) |

© Société Française de Transfusion Sanguine - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Reed Study: results

- => Bras libéral: nécessité de plus de transfusion pour maintenir le taux d'hb
- ⇒ Semble remettre en question le dogme selon lequel, une fois un certain niveau d'hémoglobine atteint, les besoins en globules rouges sont globalement similaires, quelle que soit l'hémoglobine

Ces résultats sur l'utilisation des globules rouges rendent également obligatoire l'inclusion d'un volet coût-efficacité dans tout essai ultérieur

... autres études

| Etudes | Patients | Design de l'étude | Intervention | Evaluations du résultat | Commentaires |
|---------------------|--|-------------------|---|---|--|
| Bruhn et al 2020 | 204 patients > 50 ans avec un | Observationnelle | Evaluation fatigue avant et après transfusion (J3; J7 et J28) | FACIT-fatigue | Les patients les + fatigués sont les + améliorés |
| Caocci et al 2007 | 32 patients avec MDS, 20 transfusés | Observationnelle | Mesure association Hb/QoL sur 1 mois | EORTC QLQC30 Co | Faible variation de Hb associée à une meilleure QoL et moindre fatigue. |
| Chan et al 2018 | 101 patients, 40 avec hémopathies | Observationnelle | Mesure QoL avant et après transfusion (J3; J7 et J28) | FACT Anemia | Augmentation plus franche QoL chez les patients ayant un taux faible en baseline. Pas d'impact de la transfusion |
| Hsia et al al 2016 | 20 patients dont 11 SMD | Essai randomisé | RBC frais vs standard | FACT-An 3 questions sur échelles anal. | Pas de diff QoL |
| Jansen et al. 2020 | 19 patients SMD dépendant des transfusion | Essai randomisé | Liberal (<97 g/L) vs restrictive (<73 g/L) | EuroQoL5D Multidimensional Fatigue Inventory | Terminé prématurément en raison d'un recrutement trop lent. Pas de différence QoL, Car |
| Oliva et al 2005 | 39 patients SMD | Observationnelle | Etude cardiaque et Qualité de vie | QoL-E Echographie cardiaque | QoL altéré chez les patients transfusés/non transfusés; remodelage cardiaque + important |
| St Lezin et al 2019 | 221 patients avec néoplasie > 50 ans, dont 40 avec MDS | Observationnelle | Evaluation avant et 1 semaine après transfusion | FACIT-Fatigue Scale; FACIT dyspnée | |



SMD SEUIL TRANSFU 01 - Impact de 2 stratégies transfusionnelles sur la qualité de vie des patients présentant un syndrome myélodysplasique de faibles risques et multi-transfusés : Etude randomisée multicentrique comparant un régime transfusionnel libéral versus restrictif



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Transfusions et SMD de faible risque

La qualité de vie est clairement améliorée chez les patients présentant un plus haut taux d'hémoglobine que les autres

⚠ En pratique

De nombreux centres ne respectent pas les recommandations officielles plutôt vagues et larges de 80-100 g/L.

Les pratiques varient dans le temps et sont influencées par:

les paramètres d'organisation locale pour l'admission en hôpital de jour

=> lits ou fauteuils disponibles en hôpital de jour

=> reports fréquents,

=> priorité moindre pour les soins de soutien par rapport aux soins aigus :

chimiothérapie, transfusions de plaquettes, IgIV...).

Désorganisation accrue de manière significative pendant la période épidémique:

Moins de places en HDJ, éloignement physiques des patients dans les chambres

Ressource en Infirmière plus rare.

SMD SEUIL TRANSFU



Groupe
Francophone de
Myélodysplasies

Objectif principal:

Comparer l'impact d'une stratégie transfusionnelle libérale (seuil Hb >100g/L) par rapport à une stratégie restrictive (seuil Hb > 80g/L) sur la qualité de vie des patients atteints de SMD à moyen terme.

Objectifs secondaires:

- 1/ Comparer l'impact de ces deux stratégies de transfusion sur la qualité de vie à long terme
- 2/ Comparer l'impact de ces deux stratégies de transfusion sur les performances physiques
- 3/ Comparer la fréquence des complications transfusionnelles
- 4/ Comparer le rapport coût-efficacité des deux stratégies
- 5/ Comparer l'impact de ces deux stratégies de transfusion sur la survie
- 6/ Comparer l'impact de ces deux stratégies de transfusion sur les dommages au foie et au cœur
- 7/ Comparer l'impact de ces deux stratégies transfusionnelles sur le nombre d'épisodes infectieux
- 8/ Analyse médico-économique de ces deux stratégies

Population étudiée

Principaux critères d'inclusion

- SMD de faible risque ou à risque intermédiaire 1 selon l'IPSS, inférieure à 4.5 selon le R-IPSS
- ≥ 18 ans
- Rechute ou échec après un traitement à l'ASE et/ou à la lénalidomide, à l'azacitidine, à des agents expérimentaux
- Dépendant de la transfusion : en moyenne, au moins 3 épisodes de transfusion au cours des 6 derniers mois et un taux total de CG supérieur à 8 au cours des 12 derniers mois et inférieur à 40 au total
- État des performances de l'ECOG < 4
- Espérance de vie > 1 an
- Les patients désireux de participer à l'étude et qui ont signé le formulaire de consentement éclairé

Principaux critères d'exclusion

- Selon le médecin : incapacité à tolérer des seuils de transfusion de globules rouges restrictifs ou libéraux (par exemple, insuffisance cardio-respiratoire cliniquement significative)
- Les patients présentant des saignements actifs ou des signes d'hémolyse importante
- Splénomégalie > 3 cm
- Altération cognitive (incapacité à remplir les QUALMS)
- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 30 ml / min (formule MDRD)

Méthodologie

Les patients seront recrutés lors d'une consultation d'hématologie habituelle dans les centres participants.

- ⇒ Ensuite, une transfusion de globules rouges sera effectuée sur une période maximale de six semaines afin d'obtenir un taux d'Hb entre 100 et 110g/L.
- ⇒ Pour atteindre les objectifs, la qualité de vie et les performances physiques seront évaluées (V2).
- ⇒ Après la V2, la prise en charge des patients suivra les soins standard recommandés, le seuil Hb étant le seul élément fixe selon le bras d'attribution.
- ⇒ Une évaluation de la qualité de vie (QUALMS)
- ⇒ Test des performances physiques (test TUG par un évaluateur aveugle) sera effectuée lors des visites protocolaires à trois mois, puis tous les six mois pendant trois ans

Nombre de patients : 174, 87 au total dans chaque groupe

Durée de l'étude :

Durée du recrutement : 12 mois

Durée de la participation de chaque patient : 3 ans et 6 semaines

Durée totale de l'étude : 4 ans et 6 semaines

Date de mise en place: janvier 2021

Déroulement de l'étude

Questionnaire QUALMS

Copyright © 2013 Dana-Farber Cancer Institute, Inc. and CHEO Research Institute, Inc. All rights reserved.

Echelle d'évaluation de la qualité de vie dans le syndrome myélodysplasique

Les patients vivent différentes expériences au cours de leur maladie ; veuillez toutefois limiter vos réponses à ce que vous avez vécu **au cours de la semaine écoulée uniquement**. Les informations que vous fournirez resteront strictement confidentielles.

| | Au cours de la semaine écoulée, à quelle fréquence... | Jamais | Rarement | Parfois | Souvent | Tout le temps |
|----|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | ... avez-vous eu le sentiment de manquer d'informations claires concernant votre maladie ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | ... avez-vous trouvé que le soutien affectif proposé aux patients atteints de SMD était limité (en dehors de leur famille) ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 | ... avez-vous eu le sentiment d'être impuissant(e) face à votre maladie ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 | ... avez-vous eu le sentiment que l'évolution de votre maladie était imprévisible ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 | ... avez-vous eu des difficultés à expliquer le SMD à vos amis ou votre famille ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 | ... avez-vous eu des difficultés à vous concentrer ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 | ... avez-vous envisagé de modifier vos projets à long terme en raison d'inquiétudes liées à votre santé ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 | ... avez-vous été essoufflé ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 | ... avez-vous dû modifier votre agenda en raison d'un faible niveau d'énergie ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10 | ... avez-vous eu le sentiment que votre vie était organisée en fonction de vos rendez-vous médicaux ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11 | ... avez-vous éprouvé un sentiment de désespoir ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12 | ... avez-vous craint de contracter une infection ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13 | ... avez-vous eu suffisamment d'énergie pour effectuer les tâches habituelles ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14 | ... avez-vous eu peur de mourir ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15 | ... avez-vous ressenti de la colère devant le diagnostic de la maladie ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16 | ... avez-vous craint de saigner ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17 | ... avez-vous éprouvé un sentiment de gratitude à l'égard de certaines choses de la vie qu'auparavant vous considériez comme acquises ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18 | ... avez-vous eu des nausées ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19 | ... avez-vous craint que votre SMD évolue ou se transforme en leucémie ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20 | ... avez-vous pris en compte le fait que vous pourriez être épuisé(e) lorsque vous programmez vos activités ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Version 3

QUALMS (FR-fre) 13APR2016 FINAL

Veuillez continuer à la page suivante →

SMD SELON TRANSFU

Questionnaire QUALMS et test de Performance Physique : Times up and go test

Le questionnaire de qualité de vie (QUALMS) et le test de performance (Times up and go test) seront réalisés avec un évaluateur en aveugle du bras de randomisation.

Ils sont à réaliser avant la transfusion.



Schéma de l'étude

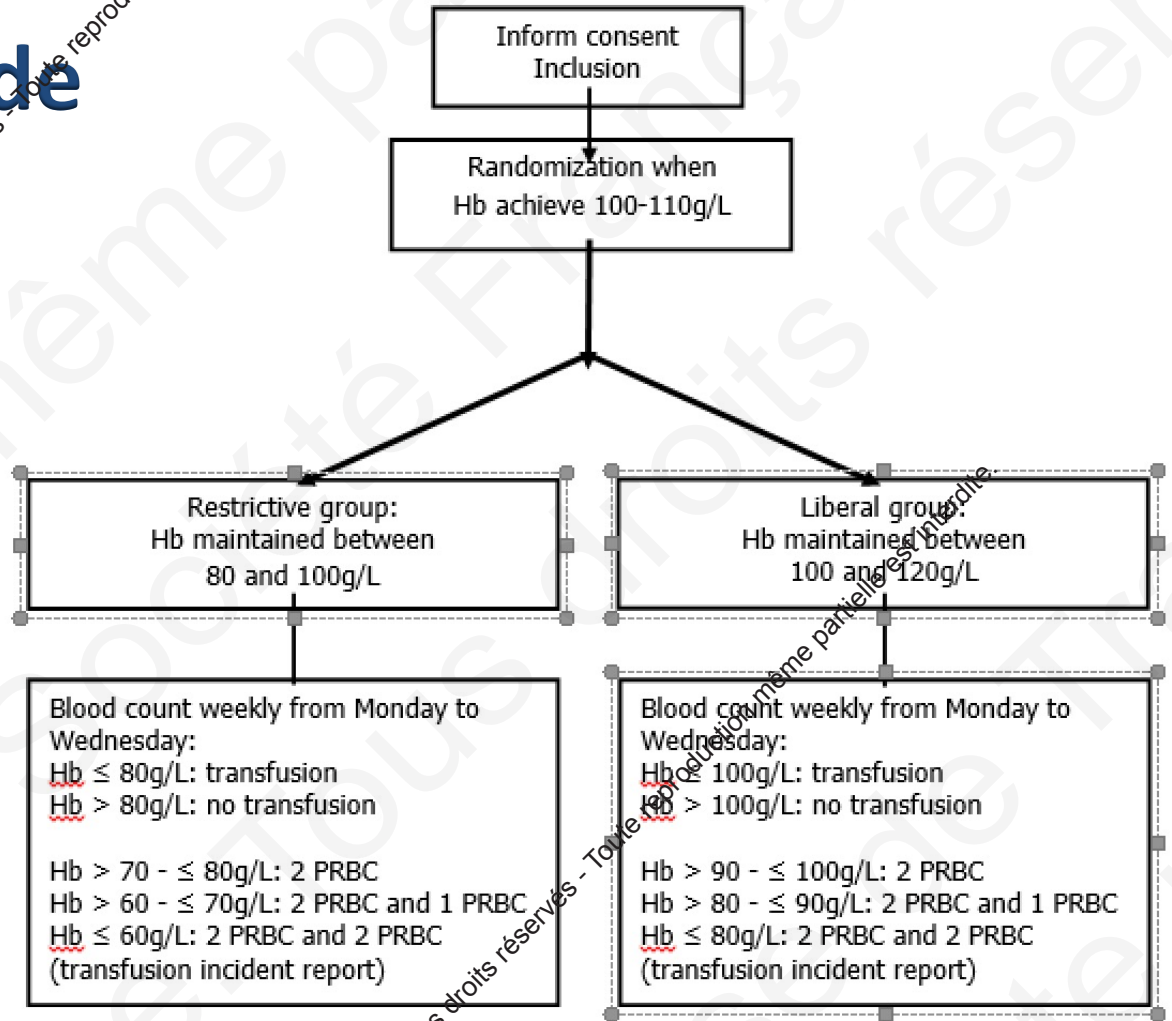
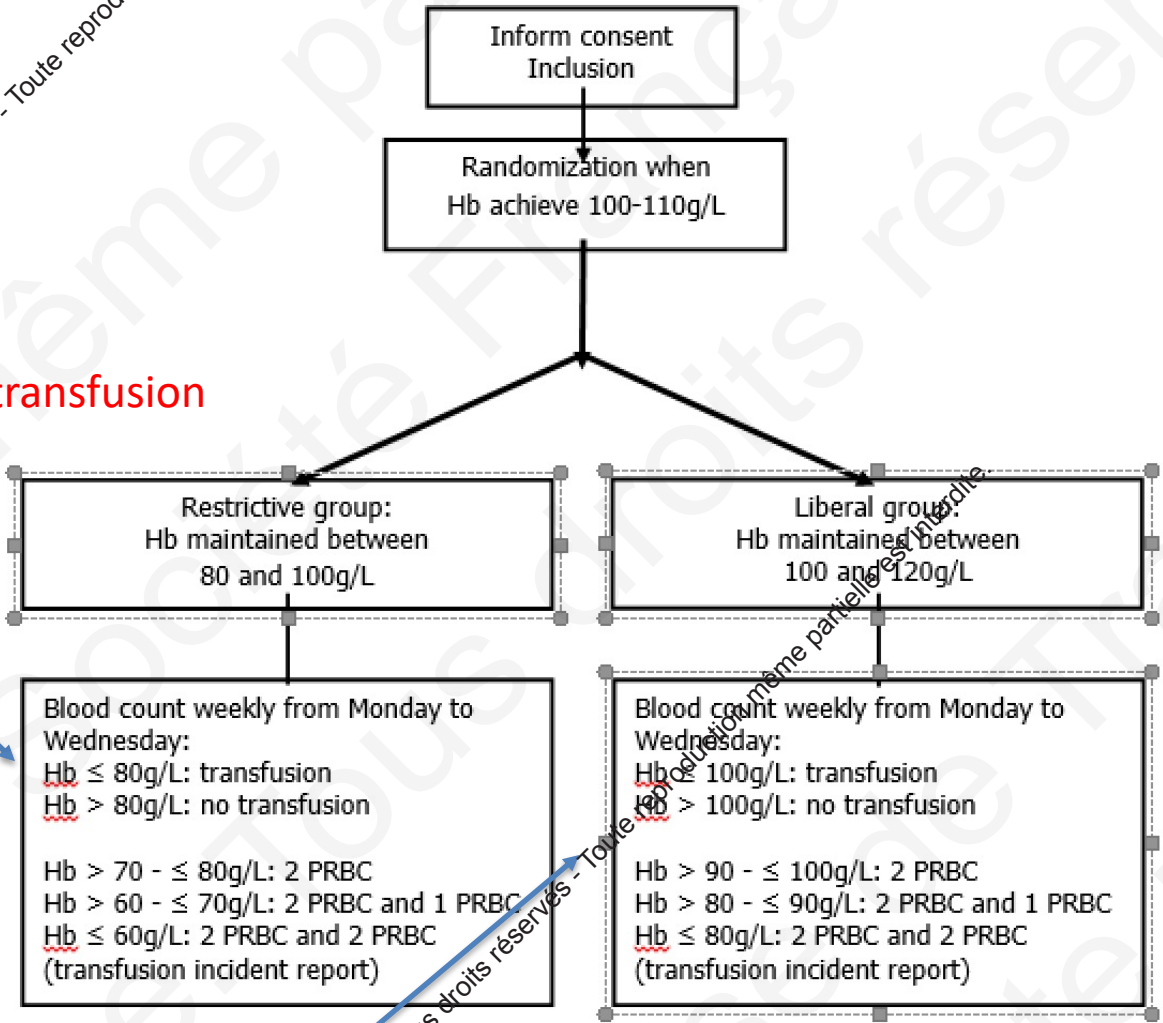


Schéma de l'étude modifié: validation CPP septembre 2021

Plage cible pour envisager une transfusion
Bras restrictif:
Hb entre 75 et 85 g/dL



Plage cible pour envisager une transfusion
Bras liberal:
Hb entre 95 et 105 g/dL

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Points sur les inclusions

- Les inclusions sont ouvertes depuis le début de l'année 2021
- 8 patients inclus et 7 randomisés
 - Très grandes difficultés de recrutements qui peuvent être expliquées par les éléments suivants:
 - Crise COVID impactant les structures et les acteurs locaux de la recherche.
 - Recrutement complexe: question de la stratégie transfusionnelle plus difficilement communicable aux patients
 - Peu/ pas d'ouverture aux changements d'habitude
 - Les seuils transfusionnels peuvent être remontés spontanément par les hématologues chez des patients très régulièrement transfusés => risque d'être inclus dans le bras restrictif et donc de voir abaisser pour le patient ce seuil prédéfini.
 - Mais amélioration nette depuis la rentrée 2021=> 2 à 3 Inclusions par mois.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

20 Centres participants

3 centres qui incluent actuellement

- Saint Vincent de Paul, Lille
- Hopital Saint Louis AP-HP
- Vandœuvre les Nancy
- Limoge
- Avignon
- Pessac/Haut-Levègue
- CH le Mans
- Meaux
- Nice

- Caen
- Rennes
- Clermont-Ferrand
- Reims
- Lens
- Besançon
- Noyon
- Amiens
- Cochin
- Et d'autres à venir



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Remerciements

- **Hôpital C Huriez**
Service maladies du sang
B Quesnel , C Berthon
Service d'Imagerie O Ernst



- **Hôpital Saint Vincent de Paul**
Service d'hématologie

- **E Bourgeois**
- **B Carpentier**
- **S Amorim**
- **B Hivert**
- **A Willaume**
- **J Herlem**



fonds de
recherche
clinique
en hématologie

- **Groupe Francophone
des Myélodysplasies**



- **EFS**
 - **E Resch**
 - **P Renom**



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle.

Transfusion Sanguine, Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

pascal.laurent@ghicl.net

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.