

Compte-rendu – Atelier de réflexion sur le poids de la transfusion sanguine

Jeudi 18 juin de 8H à 10H (visioconférence)

Participants

Associations de patients :

- Nathalie DAMIANO, Représentante de l'Association Française de Lutte contre les Thalassémies
- Jacqueline DUBOW, Vice-Présidente de Connaître et Combattre les Myélodysplasies
- Ali SATTARPOUR, Vice-Président de la Fédération nationale des associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques : FMDT SOS – Globi
- Corinne MBEBI-LIEGEOIS, Présidente de Drépavie
- Jean-Benoît BIRCK, Président de l'Association HPN France – Aplasie Médullaire

Professionnels de santé et Société savantes :

- Pr. Emmanuel GYAN, Chef du service d'hématologie et thérapie cellulaire, et d'oncologie et hématologie pédiatriques du CHU de Tours, représentant le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)
- Dr. Françoise DRISS, Hématologue à l'hôpital Bicêtre
- Pr. Olivier HERMINE, Chef du service d'hématologie, Hôpital Necker, Vice-Président du Club du Globule Rouge et du Fer
- Pr. Sophie PARK, Chef de service d'hématologie, CHU de Grenoble, représentant du Groupe Francophone des Myélodysplasies

Institutions Publiques : Pr. France PIRENNE, Directrice médicale de l'Établissement Français du Sang Ile-de-France

Celgene, une entreprise de Bristol Myers Squibb :

- Audrey SALUZZO, Senior Manager Corporate & Brand Communication, Celgene France
- Anna DUPUIS, Senior Medical Affairs Manager, Celgene France
- Grégoire JEANBLANC, Directeur associé médico-économique et études en vie réelle, Celgene France
- Laure GURTNER, Responsable des relations externes, Bristol Myers Squibb

Nextep :

- Mickaël HALIMI, Senior Manager
- Delphine LE TOHIC, Consultante confirmée
- Juliette PERIANO, Consultante

Présentation de la démarche

L'Association Française de Lutte contre les Thalassémies (AFLT), Connaître et Combattre les Myélodysplasies (CCM), SOS Globi et Celgene, une entreprise de Bristol Myers Squibb, ont souhaité réunir une pluralité d'acteurs pour échanger sur le sujet de la transfusion sanguine. L'objectif de cette réunion est de partager des analyses et d'émettre des propositions permettant d'améliorer le parcours transfusionnel. Ces propositions seront présentées, discutées et enrichies avec une plus large assemblée composée notamment d'institutionnels, lors d'un second évènement qui se déroulera à l'automne 2020.

Lors de cet atelier, les discussions ont ainsi porté sur i) les enjeux du parcours transfusionnel ; ii) l'impact de la transfusion sur la vie quotidienne des patients, et iii) le partage de propositions permettant d'améliorer le parcours transfusionnel.

Introduction

De nombreuses pathologies comme les thalassémies, la drépanocytose, les myélodysplasies ainsi que certains cancers entraînent une anémie sévère ou une incapacité des globules rouges à jouer leurs rôles de transporteur d'oxygène, essentiel pour la survie des patients. Afin de maintenir un taux d'hémoglobine (8-10 g/dL), ces patients sont pris en charge par transfusions sanguines régulières, ce qui impacte sensiblement leur qualité de vie.

1. La transfusion sanguine, un fardeau dans le quotidien des patients

Un fardeau qui peut commencer dès le plus jeune âge :

Selon les spécificités de chaque pathologie, le parcours transfusionnel peut débuter selon les pathologies dès le plus jeune âge, notamment chez certains patients atteints de bêta-thalassémie (diagnostic possible dès l'âge de 5-6 mois) ou bien, après 70 ans pour les patients atteints de myélodysplasie. Il représente pour la plupart des patients **un réel combat** pour maintenir les objectifs de taux d'hémoglobine qu'il faut mener malgré la fatigue engendrée par la maladie (protocole à 10 / patients généralement transfusés à 8 voire 6) ou bien pour remplacer au sein de l'organisme l'hémoglobine anormale chez les patients drépanocytaires.

Un fardeau psychologique

Après l'échec d'une thérapie anti-anémique médicamenteuse ou à visée curative, **l'annonce du passage à la transfusion**, faisant entrevoir des transfusions itératives, est très perturbante et difficile pour les patients. Cela s'explique en partie par l'absence de perspectives de guérison et le soulagement procuré par ces transfusions n'est malheureusement qu'éphémère. Si des progrès dans ce domaine doivent être salués, tous les professionnels de santé ne présentent pas suffisamment aux patients les enjeux de cette thérapie, dans un cadre circonscrit d'écoute et de pédagogie.

Un fardeau organisationnel

Le besoin transfusionnel régulier représente un défi organisationnel pour l'ensemble des acteurs.

En effet, certains patients sont orientés vers un parcours transfusionnel pouvant être programmé chaque mois pour répondre de façon adaptée aux besoins spécifiques de chaque patient, évalués sur les besoins des mois précédents. D'autres patients auront besoin de transfusions « conditionnelles » non programmées en cas de baisse du taux d'hémoglobine inférieure à 8 g/dL.

Pour les patients, cette prise en charge est particulièrement chronophage et nécessite parfois une hospitalisation. Elle impacte considérablement la vie scolaire et professionnelle des patients qui doivent se rendre disponibles en prenant des RTT ou congés sans solde. De plus, les patients et professionnels de santé constatent qu'il existe, entre les établissements, une grande hétérogénéité au niveau de l'organisation de ce parcours. Les transfusions peuvent engendrer une perte de temps supplémentaire lorsqu'elles sont soignées dans une structure avec une organisation moins adaptée en termes de gestion des places disponibles. Enfin, certaines transfusions sont décidées au dernier moment, notamment pour les patients drépanocytaires, ce qui engendre d'autant plus des bouleversements organisationnels pour les malades.

Un fardeau sanitaire

Le risque d'effets indésirables liés à la transfusion sont nombreux et divers. Le plus impactant reste la surcharge en fer toxique pour l'organisme qui nécessite une prise en charge par des traitements médicamenteux lourds dont l'efficacité peut rester insuffisante chez certains patients. De plus, à chaque nouvelle transfusion, il existe un risque de réaction immunologique avec la survenue d'anticorps dirigés vers les globules rouges transfusés chez les malades se faisant transfuser ponctuellement. Les **risques infectieux** sont généralement faibles. Cependant, ils ne cessent de s'accroître avec l'émergence de nouveaux virus. Il est donc essentiel de réaliser une veille sanitaire.

Enfin, il existe un **risque de surcharge volémique** chez les personnes âgées favorisant l'apparition d'œdèmes, même si celui-ci reste faible.

En résumé, le parcours transfusionnel représente un poids conséquent pour les patients, les professionnels de santé et le système de santé qui doit gérer une collecte suffisante et sécurisée, ainsi qu'un stock adapté aux besoins spécifiques des patients sur l'ensemble du territoire.

2. Le parcours transfusionnel, un parcours complexe pour les professionnels de santé, les établissements et le système de santé en général

A. Complexité pour les professionnels de santé et les établissements

- Au sein des études de médecine, très peu de temps est consacré à la médecine transfusionnelle. Les jeunes médecins sont donc peu formés à cette pratique.
- Le parcours transfusionnel **nécessite une surveillance régulière** de plusieurs paramètres biologiques réalisés en ville par une infirmière à domicile ou dans un laboratoire. Les médecins doivent également surveiller les « A-coups » du taux d'hémoglobine, la surcharge martiale post-transfusionnelle et les risques d'incidents transfusionnels.
- Les professionnels de santé sont également confrontés à des **difficultés dans la coordination de ce parcours** qui représente une tâche compliquée et chronophage à la fois pour les professionnels de santé ainsi que pour les patients qui doivent organiser leur transport du domicile jusqu'au centre régulièrement. Par ailleurs, il existe une hétérogénéité des parcours en fonction du maillage territoriale entre les centres EFS et les hôpitaux. Une meilleure articulation entre l'hôpital et les centres de l'EFS seraient profitables pour simplifier le parcours.
- **Le parcours transfusionnel constitue un enjeu organisationnel pour les établissements français du sang (EFS).** En France, bien que le système soit centralisé par les établissements français du sang, ceux-ci sont extrêmement focalisés sur les problématiques de collecte et de répartition des produits sur l'ensemble du territoire. L'EFS pourrait davantage se focaliser sur la formation des professionnels de santé à la délivrance, jugée trop minime vis-à-vis de tous ces risques transfusionnels existants.

B. Complexité pour le maintien de l'autosuffisance

- **Des difficultés sont rencontrées à la fois :**
 - **sur le plan quantitatif** : En France, environ 10 000 dons quotidiens sont nécessaires pour répondre aux besoins des patients, et ce besoin ne cesse d'augmenter (+29% des besoins en concentré de globules rouges entre 2002 et 2012)¹. L'EFS éprouve des difficultés à maintenir une collecte permanente et à faire face à des crises comme celle du Covid-19 au cours de laquelle, la collecte a été limitée pendant plusieurs mois.
 - **sur le plan qualitatif** : difficulté à obtenir une diversité suffisante en produits sanguins labiles pour garantir « le bon produit pour le bon patient ». L'indisponibilité de produits compatibles avec chaque patient engendre parfois des reports de transfusions sanguines pouvant être délétères pour ce dernier. Cette dimension est particulièrement criante pour les patients d'origine africaine ou antillaise atteints de drépanocytose qui nécessitent des produits issus de donneurs de même origine pour conserver une meilleure compatibilité entre le sang du donneur et celui du receveur et réduire ainsi les risques de réaction chez le patient.

- **Enjeux autour de la qualité des produits sanguins**
 - La qualité d'un produit permet d'espacer les délais entre chaque transfusion sanguine et améliorer la qualité de vie des patients.

C. Complexité du fait de l'impact pour le système de santé

- **Quelques chiffres généraux illustrant l'impact pour le système de santé des transfusions sanguines administrées aux patients atteints de Syndrome Myélodysplasique de bas risque (SMD BR) (étude réalisée sur les bases du PMSI) :**
 - **15 transfusions par patient par an espacées d'un délai d'environ 15 jours.**
 - **91, 2% de cette activité est réalisée dans des établissements publics.**
 - Ces transfusions représentent pour ces patients 87,6% des séjours hospitaliers.
 - **Les complications liées à la transfusion** concernent 32% des patients et 13,4% des séjours.
 - Le coût intra-hospitalier médian des transfusions par patient et par an s'élève à 19 789€. A ce montant, s'ajoute le coût médian total par patient des complications de 6 645 €.

- **Quelques chiffres généraux illustrant l'impact pour le système de santé des transfusions sanguines administrées aux patients atteints de bêta-thalassémie (BT) (étude réalisée sur les bases du PMSI) :**
 - **14 transfusions par patient par an espacées d'un délai d'environ 27 jours.**
 - **99,4% de cette activité est réalisée dans des établissements publics.**
 - Ces transfusions représentent pour ces patients 87,6% des séjours hospitaliers.
 - **Les complications liées à la transfusion** concernent 62,7% des patients et 13,7% des séjours.
 - Le coût intra-hospitalier médian des transfusions par patient et par an s'élève à 10 667€. A ce montant, s'ajoute également le coût médian total par patient des complications de 13 027 €.

¹ Rapport d'activité Hémovigilance 2014 de l'ANSM.

- **Etude d'un registre du GFM sur une centaine de patients atteints d'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (RARS)**
 - Les objectifs sont : être en mesure de décrire l'épidémiologie et les caractéristiques de ces patients, décrire le vécu de ces patients (nombre de TS, km en transport, nb d'hospitalisation qui surviennent en dehors de celles régulièrement prévues, infections/pb cardiaques/chutes), décrire l'histoire naturelle de la maladie de ces patients (avant d'arriver à cette régularité transfusionnelle, quel traitement ils ont reçu).
 - Cette étude permet de mettre en évidence i) que ces patients sont lourdement transfusés (tous les 15 jours), ii) qu'ils se déplacent parfois de très loin selon les régions, iii) mais qu'ils sont globalement bien chélatés en France. A ce stade, il reste à déterminer et approfondir les causes d'hospitalisations intercurrentes.

3. Propositions pour renforcer un parcours transfusionnel adapté aux besoins des patients et des professionnels de santé

A. Au sein de la filière sang, refonder le parcours transfusionnel sur la revalorisation de la discipline et l'amélioration de la qualité de vie du patient

- **Promouvoir la médecine transfusionnelle pour sensibiliser les jeunes médecins à s'intéresser et se former à cette discipline** : pour cela, des canaux d'accès à la profession pourraient être créés en réformant le parcours universitaire, afin de palier *in fine* la perte de compétences constatée qui permet de délivrer le « bon produit au bon patient ».
- **Créer une consultation d'Annonce à l'image de celle réalisée pour les cancers** (cf. depuis le 2^{ème} plan cancer)
- **Promouvoir l'éducation thérapeutique des patients**, en insistant sur les risques liés à la transfusion et à la post-transfusion, pour qu'ils gagnent en autonomie et deviennent pleinement acteurs de leur santé en s'impliquant dans la prise en charge de leur maladie.
- **Renforcer l'accompagnement du patient tout au long de ce parcours transfusionnel en favorisant une prise en charge globale comprenant des soins de supports et un accompagnement de l'hématologue**. A titre d'exemple, le CHU de Tours a mis en place un soutien psychologique et social en proposant notamment un support au niveau diététique, de l'hypnose, de l'art thérapie et des dispositifs d'accompagnement de groupe.

B. Optimiser le parcours transfusionnel en anticipant les besoins et en améliorant la coordination entre l'ensemble des acteurs

- **Simplifier l'organisation du parcours transfusionnel en développant une transfusion à domicile sécurisée** grâce à l'essor de la télémédecine **et proposer des créneaux horaires le samedi** afin de limiter l'impact sur la vie professionnelle/scolaire/sociale des patients. Cette mesure mettrait 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 associé, surtout lors de la récente crise sanitaire.

- **Améliorer l'articulation du parcours transfusionnel entre les établissements de l'EFS et l'hôpital** en renforçant d'une part le maillage territorial et d'autre part, en développant des partenariats permettant de compenser le manque à gagner que représentent les transfusions sanguines pour l'EFS. A titre d'exemple le CHU de Tours reverse au centre de l'EFS 80 000 € de manque à gagner lorsqu'il réalise 1 000 actes de transfusion.
- **Répondre à la problématique de stock en s'appuyant sur les associations de patients** pour inciter et sensibiliser la population au don du sang, notamment pour les publics d'origine africaine ou antillaise.

C. Poursuivre la recherche visant à réduire le besoin transfusionnel

- **Etudier la transfusion sanguine dans son ensemble**, tant sur les aspects positifs que sur les complications qu'elle génère. En effet, certains travaux ont ainsi montré qu'elle pourrait favoriser la progression de certaines maladies (ex : lymphomes), ce qui pose notamment des questions sur la qualité du sang injecté. Fort de ce constat, repousser le besoin transfusionnel semble essentiel.
- **Pour améliorer l'érythropoïèse des patients, il est important de prendre en compte la maladie et les objectifs.** En effet, il faut distinguer les patients ayant une insuffisance de production de globules rouges, de ceux qui ont une érythropoïèse inefficace. Dans un cas, il serait possible de reprogrammer les cellules pour qu'elles puissent poursuivre leur maturation et sans être supprimées au niveau de la moelle osseuse. Ces possibilités sont encore étudiées.
- **Augmenter la durée de vie des globules rouges anormaux** : des travaux sont en cours visant à augmenter la durée de vie des globules rouges afin d'obtenir une durée de vie de 1 à 3 mois au lieu d'une semaine.
- **Poursuivre la piste prometteuse de la fabrication des globules rouges**, qui est aujourd'hui possible, bien que celle-ci ne puisse encore se faire à l'échelle industrielle. A ce jour, cette solution est réservée aux patients ayant des groupes sanguins rares.
- **Favoriser la greffe de moelle osseuse** qui apparait comme une solution efficace notamment pour les patients atteints de drépanocytose.
- Réduire le besoin transfusionnel grâce à l'accélération du développement de **thérapies pharmacologiques et géniques** représentant des solutions prometteuses dans le traitement de maladies nécessitant une prise en charge par transfusion sanguine importante, et favoriser l'accès à ces thérapies innovantes. De nouveaux traitements permettant de réduire le besoin transfusionnel ont fait leur apparition récemment tels que ZYNTEGLO ou le luspatercept. La réduction du nombre de transfusion associée à ces traitements permet de réduire également l'apport en fer associé et ses conséquences. Cet effet est observé au moins au début pour les patients myélodysplasiques et au long cours pour les thalassémiques, qui pourrait engager une amélioration de la survie de ces patients.

Plan d'actions & prochaines étapes

Avant Septembre 2020 :

- Partager les résultats des études BVA, PMSI et GFM.
- Vérifier les chiffres (13%) de passage en réanimation de l'étude PMSI.

Automne 2020 : Diffusion du travail à l'automne 2020 lors d'une table ronde.