



Article scientifique

Article

2018

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Anemie hemolytique dans le contexte de cancer

Anastasiou, Maria; Chalandon, Yves; Anchisi, Sandro

How to cite

ANASTASIOU, Maria, CHALANDON, Yves, ANCHISI, Sandro. Anemie hemolytique dans le contexte de cancer. In: Revue médicale suisse, 2018, vol. 14, n° 607, p. 1021–1027.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:115346>

Anémie hémolytique dans le contexte de cancer

Dr MARIA ANASTASIOU^a, Pr YVES CHALANDON^a et Dr SANDRO ANCHISI^b

Rev Med Suisse 2018; 14: 1021-7

Une hémolyse (du mot grec: hémolysis: héma = sang + lysis = libération) est un terme médical qui décrit la destruction des globules rouges par des mécanismes de lyse de leur membrane. Une anémie hémolytique survient quand la destruction excessive des globules rouges dépasse la capacité régénérative de la moelle osseuse. Pourtant, alors qu'une anémie non hémolytique est fréquemment associée à une maladie oncologique, une anémie hémolytique est rarement diagnostiquée parmi les patients oncologiques. Cependant, une hémolyse massive peut être rapidement délétère et souvent mortelle. Son diagnostic précoce améliore la survie et peut être posé avec des examens peu coûteux. Dans cet article, nous présentons les différents types d'anémie hémolytique associée à des maladies oncologiques, leur mécanisme ainsi que les traitements proposés en fonction de l'étiologie.

Hemolytic anemia in cancer

Hemolysis (from the Greek word: hemolysis: hema = blood + lysis = liberation) is a medical term that describes red blood cell's destruction by mechanisms of lysis of the membrane. An hemolytic anemia occurs when excessive destruction of red blood cells overwhelms bone marrow's capacity of regeneration. Although anemia is frequently associated with an oncologic disease, hemolytic anemia is rarely diagnosed in oncologic patients. Consequently, a massive hemolysis can be quickly deleterious and often fatal. An early diagnosis can improve survival and can be made with inexpensive tests. In this article, we present the different types of hemolytic anemia associated with oncologic diseases, their mechanism and the treatment propositions depending on the etiology.

INTRODUCTION

Une anémie hémolytique (AH) peut être classifiée en anémie héréditaire ou acquise, intra ou extravasculaire, aiguë ou chronique, en fonction des éléments caractéristiques retrouvés dans l'anamnèse, la présentation clinique et les analyses de laboratoire. Les AH héréditaires sont principalement liées à un déficit intrinsèque des globules rouges (défaut de la membrane, du métabolisme ou de la synthèse d'hémoglobine), celles acquises surviennent lorsqu'un facteur externe induit la destruction prématurée des globules rouges (**tableau 1**). Nous allons essentiellement discuter des AH acquises survenant dans le contexte d'un cancer (**tableau 2**).

^aService d'hématologie, HUG, 1211 Genève 14, ^bService d'oncologie, Centre Hospitalier du Valais Romand, Site de Sion, avenue du Grand-Champsec 80, 1950 Sion
maria.anastasiou@hcuge.ch | yves.chalandon@hcuge.ch
sandro.anchisi@hopitalvs.ch

TABLEAU 1		Classification des anémies hémolytiques
*Syndrome de fragmentation des cellules: valves mécaniques, microangiopathie thrombotique (MAT), coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), syndrome HELLIP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelet count). PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.		
Anémies hémolytiques héréditaires	Anémies hémolytiques acquises	
Défaut membranaire Sphérocytose héréditaire Elliptocytose	Immune Autoimmune Anticorps chauds Maladie aux agglutinines froides	
Anomalie du métabolisme Déficit G6PD, déficit pyruvate kinase	Alloimmunisation Réaction aux transfusions Maladie hémolytique du nouveau-né Allogreffes	
Hémoglobinoopathies Drépanocytose, thalassémies	Médiée par des médicaments	
	Syndromes de fragmentation des cellules*	
	Carence martiale	
	Infectieuse Malaria, babésiose	
	Toxique Médicaments, venins de serpents, plomb	
	Secondaire Maladie rénale, hépatique	
	PNH	

(Adapté de réf.¹).

Vignette clinique 1

Patiente de 35 ans traitée par chimiothérapie (oxaliplatine et 5-fluorouracile selon le schéma FOLFOX) pour un adénocarcinome gastrique à cellules isolées, HER2 négatif, sans instabilité des microsatellites, multimétastatique au niveau ganglionnaire et osseux, diagnostiquée huit mois auparavant.

Elle présente en moins de 48 heures une augmentation importante de sa dyspnée et de l'asthénie avec un index performance à 4, n'arrive plus à sortir du lit, alors qu'elle planifiait des vacances à l'étranger en famille six jours plus tôt. Le laboratoire montre une anémie à 48 g/l (67 g/l, 6 jours avant) associée à une thrombopénie nouvelle à 28 G/l (précédemment 100 G/L) sans neu-

tropénie. Le test de Coombs direct est négatif. Les LDH (lactates déshydrogénases) sont à 1182 U/l (précédemment 478 U/l), la bilirubine à 50,6 µmol/l (précédemment 24,2 µmol/l). L'haptoglobine est < 0,10 g/l (précédemment < 0,10 g/l), la ferritine élevée à 6440 µg/l. La vitamine B12 et l'acide folique n'ont pas été dosés, car la patiente est substituée. Le frottis sanguin montre une aniso-poikilocytose et des schizocytes à 27% (précédemment 12%). Le tableau est celui d'une exacerbation aiguë d'une anémie microangiopathique compensée jusqu'alors (taux de réticulocytes à 78% il y a 6 jours) avec des valeurs stables d'hémoglobine durant les mois précédents entre 75 et 65 g/l. Les paramètres de coagulation TP et PTT sont normaux, les D-dimères élevés à 13118 µg/l évoquent une possible composante de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) compensée. Le dosage de l'activité ADAMTS13 montre un taux normal à 76% (N > 51%). On conclut donc à une microangiopathie thrombotique (MAT) d'origine tumorale. La patiente décède en moins de 36 heures malgré les soins prodigués.

TABLEAU 2

Types d'anémie hémolytique dans un contexte oncologique

CIVD: coagulation intravasculaire disséminée; LLA: leucémie lymphoblastique aiguë; LMA: leucémie myéloïde aiguë; NSCLC: non small cells lung cancer.

Anémies hémolytiques autoimmunes

- Anémie hémolytique autoimmune à anticorps chauds:
 - Néoplasmes lymphoprolifératifs
 - Tumeurs solides bénignes: kyste dermoïde ovarien, tératome
 - Sarcome de Kaposi
 - Tumeurs solides malignes: rénales, colorectales, NSCLC
- Maladie à agglutinines froides
 - Néoplasmes lymphoprolifératifs
- Allo-immunisation
 - Après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques
 - Après transfusion

Anémie hémolytique associée aux médicaments

- Anticorps médicament-dépendants
 - Oxaliplatine, carboplatine, cisplatine, imatinib, méthotrexate, pémétréxed
- Autoanticorps (non dépendants de la présence de médicaments)
 - Fludarabine, cladribine, alemtuzumab, bendamustine, interféron

Anémie hémolytique microangiopathique

- Obstruction microvasculaire par les cellules tumorales
 - Adénocarcinomes
- Nécrose de la moelle osseuse
 - LLA, cancers hématologiques
 - Cancer de la prostate
- MAT induite par médicaments
 - Toxicité dose-dépendante: inhibiteurs de calcineurine, taxanes, gemcitabine, mitomycine
 - Autoanticorps médicament-dépendants: oxaliplatine, imatinib

CIVD

- LMA promyélocytaire
- Tumeurs solides
 - Pulmonaire, sein, côlon
- Mucineux: pancréas, gastrique, ovarien
- Médicaments qui détruisent l'endothélium
 - Antiangiogéniques

(Adapté de réf.2,3).

Vignette clinique 2

Patient de 71 ans, connu pour un adénocarcinome du sigmoïde, sans mutarion k-RAS, métastatique au niveau hépatique et ganglionnaire, initialement traité par hémicolectomie gauche et chimiothérapie de type FOL-FOX-Avastin associant oxaliplatine IV, 5-fluorouracile et bévacizumab IV à J1. Au vu d'une réponse radiologique complète, il bénéficie d'une lobectomie hépatique gauche, avec chimiothérapie complémentaire de type XELOX associant oxaliplatine IV à J1 et capécitabine per os de J1 à J14. Lors du 5^e cycle, le patient présente une réaction d'hypersensibilité aiguë de grade II à la perfusion d'Eloxatine avec fièvre à plus 39°C, frissons transitoires survenant en fin de perfusion, sans autres symptômes d'accompagnement. Durant la perfusion d'oxaliplatine du 6^e cycle, le patient présente des douleurs lombaires, un état fébrile à 38°C et une hématurie. Au laboratoire, on note une leucocytose à 27,4 G/l, une anémie nouvelle à 116 g/l avec 68% de réticulocytes, une thrombopénie à 75 G/l. Le TP spontané est à 38%, le PTT à 49 sec, le fibrinogène est diminué à 0,6 g/l. La créatinine est en augmentation à 129 µmol/l, la bilirubine totale à 102 µmol/l. Les tests hépatiques sont perturbés avec élévation des ASAT à 185 U/l et des LDH à 1195 U/l. L'haptoglobine est à < 0,10 g/l. Le test de Coombs est positif pour IgG C3d, taux 1:64, avec présence d'auto-anticorps chauds.

Au spot urinaire, on note une protéinurie avec érythrocyturie. En raison du développement d'une oligoanurie (créatinine à 802 µmol/l) nécessitant une hémodialyse transitoire, une ponction-biopsie rénale est effectuée, qui ne montre pas de signe de microangiopathie thrombotique mais une nécrose tubulaire aiguë. On conclut à une anémie hémolytique médicamenteuse avec un nadir à 67 g/l, associée à une thrombopénie mixte auto-immune et sur CIVD avec un nadir à 18 G/l. L'évolution est lentement favorable sous échanges plasmatiques et corticothérapie.

MARQUEURS D'HÉMOLYSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI

Face à une anémie d'apparition nouvelle chez un patient oncologique, une fois qu'une hémorragie est écartée, une hémolyse doit être évoquée. L'anamnèse nous orientera vers une hémolyse aiguë, caractérisée par l'apparition brutale d'une dyspnée, de douleurs lombaires ou d'urines foncées, ou vers une hémolyse chronique, associée à une fatigue chronique ou à un ictère progressif.

L'examen clinique peut révéler un souffle cardiaque lié à l'anémie, une hépatosplénomégalie, suggérant une maladie lymphoproliférative, ou des pétéchies lors d'une thrombopénie, évoquant une microangiopathie.

Au laboratoire, différents marqueurs nous aideront à poser le diagnostic d'une anémie hémolytique, à différencier le type d'hémolyse et à monitorer la réponse au traitement (tableau 3).

TABLEAU 3

Marqueurs d'hémolyse

AHAI: anémie hémolytique autoimmune; Hb: hémoglobine; LDH: lactates déshydrogénases.

Marqueur	Diagnostic	Suivi et réponse au traitement
Hémoglobine	<ul style="list-style-type: none"> Rapidement diminuée dans l'hémolyse intravasculaire et les formes d'hémolyse autoimmune médiées par l'activation du complément 	<ul style="list-style-type: none"> Prédicteur de l'évolution clinique Taux d'Hb à monitorer afin d'évaluer la réponse au traitement
Réticulocytes	<ul style="list-style-type: none"> Légèrement augmentés dans une situation chronique ou en présence d'une carence vitaminique ou d'une infiltration médullaire concomitante Augmentation importante dans une hémolyse aiguë 	<ul style="list-style-type: none"> Marqueur important pour le suivi de la réponse. Dans les cas d'AHAI, le taux de réticulocytes peut rester élevé plusieurs jours après la correction d'Hb
Test de Coombs	<ul style="list-style-type: none"> Pierre angulaire d'une hémolyse immune 	<ul style="list-style-type: none"> Un test de Coombs qui reste positif ne signifie pas une non-réponse au traitement
LDH	<ul style="list-style-type: none"> Élévation plus marquée dans l'hémolyse intravasculaire (4-5 fois la valeur normale) 	<ul style="list-style-type: none"> Utile pour le suivi, mais peu spécifique, peut augmenter dans plusieurs situations (nécrose tissulaire, érythropoïèse inefficace liée à une carence vitaminique) Reflète aussi l'activité d'un cancer (marqueur tumoral)
Bilirubine indirecte	<ul style="list-style-type: none"> Bon marqueur d'une hémolyse extravasculaire Peut être élevée dans une hémolyse intravasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> Marqueur précoce de la réponse au traitement d'hémolyse (se corrige rapidement, environ 4 heures après la fin d'hémolyse)
Haptoglobine	<ul style="list-style-type: none"> Diminution importante dans les deux formes d'hémolyse (intra et extravasculaire) 	<ul style="list-style-type: none"> Très utile pour le suivi, notamment dans le contexte d'AHAI, marqueur très sensible, le dernier qui se normalise après correction de l'anémie
Schizocytes	<ul style="list-style-type: none"> Leur présence au niveau du frottis sanguin périphérique est associée à une microangiopathie. Elle reflète un obstacle mécanique vasculaire, tel que des cellules tumorales, des caillots de fibrine ou une valve mécanique Absents dans les autres formes d'hémolyse 	-
Microsphérocytes	<ul style="list-style-type: none"> La destruction partielle des érythrocytes couverts par des anticorps IgG, par les macrophages de la rate, induit la formation de microsphérocytes C'est un élément typique d'une AHAI 	-
Hémosidurinie	<ul style="list-style-type: none"> En présence de fer, les urines deviennent brun foncé L'hémosidurinie caractérise une hémolyse intravasculaire importante, elle survient habituellement en 3-4 heures après le début de l'hémolyse 	<ul style="list-style-type: none"> Résolution en plusieurs semaines après la correction de l'anémie

(Adapté de réf.⁴).

Le diagnostic d'hémolyse se pose lors de la présence concomitante d'une anémie normochrome, normocytaire, ou parfois macrocytaire, d'une réticulocytose, d'une augmentation des LDH, d'une haptoglobine effondrée et d'une bilirubine non conjuguée élevée. La pierre angulaire des formes auto-immunes est un test direct à la recherche d'antiglobuline (test de Coombs direct) positif.

Le taux d'hémoglobine reflète la sévérité de l'hémolyse et doit être suivi avec le taux de réticulocytes, afin de monitorer la réponse à un traitement spécifique.⁴ Notons qu'en présence d'un déficit vitaminique ou d'une infiltration de la moelle osseuse, la production de réticulocytes peut être perturbée. L'index de production des réticulocytes (IPR) est utilisé afin d'évaluer la réponse compensatrice de la moelle osseuse (www.mdcalc.com/absolute-reticulocyte-count-reticulocyte-index).

La présence d'une thrombopénie doit suggérer une microangiopathie. Enfin, une hémolyse secondaire infectieuse, telle qu'une réactivation du cytomégalovirus (CMV) ou une infection à parvovirus B19, doit être exclue, en particulier chez les patients hémato-oncologiques. Une biopsie ostéomédullaire peut être utile dans les cas douteux.

Finalement, une infection associée à un déficit immunitaire combiné, lié à la maladie oncologique et à son traitement peut déclencher un syndrome d'activation des macrophages, caractérisé par une activité excessive du système immunitaire. Une anémie nouvelle, associée à une hyperferritinémie et une hypertriglycéridémie ou des troubles de la crase, sont évocateurs.

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AUTOIMMUNE (AHAI)

L'AHAI résulte de la production d'anticorps contre les globules rouges du patient, induisant une hémolyse excessive non compensée. Ces anticorps sont habituellement des immunoglobulines de type G (IgG) capables de fixer le complément, parfois de type M (IgM), plus rarement de type A (IgA). La température à laquelle les anticorps fixent les érythrocytes, subdivise les AHAI en formes chaudes (le plus souvent à IgG), froides ou mixtes.

Une AHAI est idiopathique dans environ 50% des cas. Les maladies lymphoprolifératives à cellules B matures, les maladies autoimmunes et les médicaments sont les causes les plus

fréquentes d'une AHAI secondaire.⁵ Les maladies oncologiques associées sont rapportées dans le **tableau 2**.

Une AHAI peut apparaître avant, pendant ou après la prise en charge de la maladie oncologique, y compris durant une rémission complète; elle peut aussi être un signe de récurrence.

Le diagnostic d'AHAI est posé après exclusion d'une cause alternative d'hémolyse (réaction transfusionnelle, réaction médicamenteuse, allo-immunisation après transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques).

Au vu de l'association fréquente des AHAI à des maladies oncologiques, il est raisonnable d'effectuer un bilan à la recherche d'une maladie lymphoproliférative avec CT-scan thoraco-abdomino-pelvien et/ou biopsie de moelle osseuse chez des patients avec AHAI d'apparition nouvelle.

Lors d'une AHAI, des mesures générales doivent être appliquées, telles que l'administration d'acide folique, une thromboprophylaxie en fonction du risque individuel du patient, et la prévention de l'ostéoporose cortico-induite et du saignement gastro-intestinal chez les patients traités par corticostéroïdes. Une transfusion érythrocytaire peut être nécessaire en présence d'une anémie sévère menaçant la vie.

Le traitement efficace de la pathologie sous-jacente permet souvent de corriger l'hémolyse. L'administration empirique de corticostéroïdes reste le traitement de première ligne. La dose habituelle est de 1-1,5 mg/kg par jour pendant deux semaines et jusqu'à un taux d'hémoglobine > 120 g/l. Cette dose sera diminuée de 20 mg par semaine jusqu'à une dose de 20 mg/jour, suivie d'une diminution progressive plus lente sur 4 à 8 semaines.⁵

Pour les cas réfractaires, la splénectomie paraît moins efficace chez les patients avec une maladie sous-jacente, un traitement alternatif par rituximab pourrait être bénéfique. Notons que l'utilisation du rituximab en monothérapie est le traitement de première ligne pour l'hémolyse à agglutinines froides associée à une néoplasie lymphoïde.

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE INDUITE PAR MÉCANISME IMMUN ASSOCIÉ AUX MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

Dix pour cent des AHAI sont associés à une origine médicamenteuse, dont 11% à des médicaments antinéoplasiques⁶ (**tableau 4**).

Le tableau clinique dépendra du degré et de la rapidité d'installation d'hémolyse, avec une présentation qui peut ressembler à une hémolyse transfusionnelle, avec fièvre et des frissons solennels (vignette 1). Notons que les médicaments, qui produisent des anticorps activant le complément, provoquent une hémolyse intravasculaire sévère avec insuffisance rénale aiguë associée.

Au laboratoire, on retrouve les éléments d'une hémolyse immune avec un test de Coombs positif pour le C3d, moins souvent pour les IgG et plus rarement pour les IgA. Une forte suspicion clinique avec test de Coombs négatif justifiera la

TABLEAU 4		Médicaments antinéoplasiques associés à une anémie hémolytique immune
Principe actif		Catégorie
Fludarabine Cladribine		Analogues des purines
Cisplatine Carboplatine Oxaliplatine		Platines
Imatinib Erlotinib		Inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI)
Méthotrexate Mercaptopurine 5-fluorouracile (5-FU) Capécitabine Pémétréxed		Antimétabolites
Bendamustine Melphalan		Agents alkylants
Lénalidomide		Immunomodulateurs
Rituximab Alemtuzumab		Anticorps monoclonaux

(Adapté de réf.³).

recherche du médicament suspect ou de ses métabolites dans le sérum du patient, afin de confirmer le diagnostic.

Il existe deux types d'anticorps associés aux médicaments, les anticorps médicament-dépendants, qui réagissent in vitro uniquement en présence du médicament responsable, et les anticorps médicament-indépendants ou autoanticorps, détectés in vitro, en l'absence du médicament. Ces derniers sont sérologiquement identiques aux autoanticorps antiérythrocytaires retrouvés dans une AHAI. Le diagnostic d'anémie hémolytique médicamenteuse ne peut être posé que si les paramètres d'hémolyse se corrigent à l'interruption du traitement suspect.

L'hémolyse induite par des *anticorps médicament-dépendants* est extravasculaire, médiée par des anticorps de type G (IgG) qui détectent des érythrocytes «couverts» par le médicament. Le complexe anticorps-médicament-érythrocyte est éliminé par les macrophages qui se trouvent principalement dans la rate et le foie, ce qui peut générer une hépatosplénomégalie.

Un exemple typique d'hémolyse médiée par des *anticorps indépendants* du médicament est celui de la fludarabine qui est un analogue des purines. Ce mécanisme est décrit dans des cas d'hémolyse associée à l'oxaliplatine, avec démonstration des anticorps antiérythrocytaires dépendant de l'oxaliplatine, dans le sérum des patients.⁷

La prise en charge d'une anémie hémolytique médicamenteuse consiste en l'arrêt du médicament responsable. Des corticoïdes sont administrés dans la grande majorité des cas, néanmoins il est difficile de démontrer le bénéfice de cette corticothérapie étant donné l'amélioration des paramètres d'hémolyse suite à l'arrêt du médicament responsable. Pour les cas d'hémolyse sévère, des mesures générales doivent être envisagées, avec parfois la nécessité d'un transfert vers une unité de soins intensifs ou de dialyse en présence d'une insuffisance rénale sévère.

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE MICROANGIOPATHIQUE

L'anémie hémolytique microangiopathique associée au cancer est un syndrome paranéoplasique, caractérisée par une anémie hémolytique avec présence de schizocytes, une thrombocytopenie et un test de Coombs négatif. Elle peut être provoquée par différents mécanismes.

L'obstruction microvasculaire par des cellules tumorales peut provoquer une fragmentation des globules rouges avec une consommation plaquettaire. Une microangiopathie thrombotique (MAT) tumorale pulmonaire est un phénomène histopathologique, caractérisé par une prolifération fibrocellulaire de l'intima des petites artères et artérioles pulmonaires qui conduit à une microangiopathie pulmonaire, avec un tableau d'insuffisance respiratoire et un cœur pulmonaire aigu ou subaigu. Cette entité est décrite notamment lors d'adénocarcinomes.⁹ Son diagnostic, difficile, est néanmoins impératif, la mortalité restant très haute sans traitement.

Une MAT peut être également induite par des médicaments antinéoplasiques, soit par une réaction immunologique avec formation d'anticorps médicament-dépendants, soit par une toxicité médicamenteuse, dose dépendante (**tableau 5**).

On note également que dans la plupart des cas de MAT associées au cancer, une infiltration de la moelle osseuse avec nécrose médullaire est retrouvée,¹⁰ particulièrement lors de cancers métastatiques de la prostate.

TABLEAU 5	Médicaments antinéoplasiques associés à une microangiopathie thrombotique
------------------	--

Anti-VEGF: anti-vascular endothelium growing factor.

Médicament	Mécanisme
Gemcitabine	Toxicité dose dépendante/mécanisme immun
Inhibiteurs de calcineurine (tacrolimus, ciclosporine, évérolimus, sirolimus)	Toxicité dose dépendante
Platines (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine)	Toxicité dose dépendante/mécanisme immun pour l'oxaliplatine
Taxanes (docétaxel)	Toxicité dose dépendante
Vincristine	Toxicité dose dépendante
Mitomycine	Mécanisme immun
Imatinib	Mécanisme immun
Sunitinib	Toxicité dose dépendante
Anticorps monoclonaux (alemtuzumab, adalimumab)	Toxicité dose dépendante/mécanisme immun pour adalimumab
Anti-VEGF (bévacuzumab)	Toxicité dose dépendante
Bléomycine	Toxicité dose dépendante
Bortézomib	Toxicité dose dépendante

(Adapté de réf.⁸).

La présentation clinique et biologique d'une MAT paranéoplasique peut être différenciée du tableau d'un purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) (**tableau 6**).

La mortalité des patients avec une MAT paranéoplasique est très élevée.^{12,13} Une prise en charge par chimiothérapie ou par des mesures de soins palliatifs doit être décidée rapidement. L'initiation d'une chimiothérapie appropriée peut amener à la résolution de la MAT mais le bénéfice en termes de survie globale est incertain. Une MAT d'origine médicamenteuse doit être considérée, avec l'arrêt de tout médicament suspect, le cas échéant.

Il est important de différencier une MAT paranéoplasique des autres types de microangiopathie afin d'éviter une plasmaphérese non nécessaire et pouvant être associée à des complications importantes. Cette option peut être discutée en cas d'insuffisance rénale sévère (décrite suite à l'administration de gemcitabine), mais sans impact démontré sur la survie globale. La différenciation entre une MAT paranéoplasique et une autre origine nous aidera à éviter l'administration de médicaments très coûteux comme l'écuzumab (utilisé dans le contexte de MAT médiée par le complément). Finalement, chez un patient avec une MAT nouvellement diagnostiquée d'origine peu claire, des investigations appropriées doivent être lancées afin de ne pas retarder le diagnostic d'un cancer occulte.

COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSÉMINÉE

Une maladie oncologique peut être compliquée par une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (**tableau 7**). Elle se caractérise par l'activation intravasculaire massive de la

TABLEAU 6	Différentes manifestations cliniques et biologiques entre une MAT paranéoplasique et un PTT
------------------	--

ADAMTS 13 (*a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats*) est la métalloprotéase spécifique du facteur von Willenbrand; LDH: lactates déshydrogénases; MAT: microangiopathie thrombotique; PTT: Purpura thrombotique thrombocytopenique.

MAT paranéoplasique

- Patients plus âgés
- Apparition progressive d'une dyspnée à l'effort, avec des douleurs dorsolombaires
- Réaction leuco-érythroblastique et schizocytes au frottis sanguin, moelle osseuse infiltrée, parfois avec nécrose
- LDH très élevés
- Perturbation des tests hépatiques, crase et fonction rénale altérées
- L'activité ADAMTS 13 peut être modérément diminuée (activité à 20%)

PTT

- Patients plus jeunes, femmes > hommes
- Apparition aiguë de diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, confusion, symptômes focaux transitoires. Diathèse hémorragique avec pétéchies et hématurie
- Anémie et thrombopénie sévères, leucocytose
- Schizocytes au frottis sanguin. Moelle osseuse normale. LDH légèrement augmentés
- Pas de perturbation des tests hépatiques, de la fonction rénale ou de la crase
- L'activité ADAMTS 13 est sévèrement diminuée (< 10% ou indétectable)

(Adapté de réf.¹¹).

TABLEAU 7

Types de cancer associées à une CIVD

CIVD: coagulation intravasculaire disséminée.

- Leucémie myéloïde aiguë promyélocytaire (LMA M3 classification FAB) jusqu'à 90%
- Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) jusqu'à 15-20%
- Adénocarcinomes, notamment tumeurs gastrointestinales
- Cancer du pancréas
- Cancers pulmonaires
- Cancer mammaire
- Cancer de la prostate
- Autres tumeurs: glioblastome, tumeurs cérébrales

(Adapté de réf.¹⁴⁻¹⁶).

coagulation avec la consommation concomitante des facteurs de coagulation et des plaquettes. Le tableau clinique lors de cancer est souvent moins dramatique que dans le contexte d'une CIVD liée au traumatisme ou à un sepsis. Des événements thromboemboliques, artériels ou veineux, des saignements excessifs ou une endocardite non infectieuse, font partie des manifestations d'une CIVD paranéoplasique. Néanmoins, les patients oncologiques ne présentent souvent que des anomalies du laboratoire qui suggèrent ce diagnostic.

Les mécanismes sont différents en fonction du type de tumeur. De manière générale, un état hypofibrinolytique contribue aux manifestations cliniques d'une CIVD pour la plupart des tumeurs solides. Les cellules tumorales expriment, à leur surface, différentes molécules procoagulantes, dont le facteur tissulaire (FT) et le procoagulant du cancer (PC), une protéase capable d'activer le facteur X. Ces molécules, en association à une surexpression du PAI-1 (plasminogène activator inhibitor-1) inhibant la fibrinolyse, contribuent à l'apparition d'une CIVD.

La leucémie myéloïde aiguë promyélocytaire, ainsi que certaines tumeurs solides, notamment le cancer prostatique, font exception. On constate alors un état hyperfibrinolytique, avec consommation massive du fibrinogène, du plasminogène et de l'a-2 antiplasmine, qui se manifeste par des saignements.

Différentes cytokines proinflammatoires sont synthétisées par les cellules tumorales et participent de manière physiologique à la cascade de la coagulation (IL-6, anti TNF- α).

Le rôle de l'endothélium vasculaire est primordial pour la pathogenèse d'une CIVD. L'altération de la réactivité de l'endothélium à l'agrégation plaquettaire, la dérégulation du facteur tissulaire et de la thrombomoduline qui facilite la génération de la thrombine, la diminution de formation de protéine C, un anticoagulant naturel, et finalement le déséquilibre de régulateurs de la fibrinolyse, contribuent à l'augmentation des événements thromboemboliques.

Différents types de chimiothérapie, notamment les inhibiteurs de l'angiogenèse ainsi que les immunosuppresseurs de type inhibiteurs de calcineurine, qui aboutissent à la destruction de l'endothélium, augmentent le risque thromboembolique.

Au laboratoire, il n'y a pas de test qui permette d'exclure une CIVD, néanmoins, un taux de D-dimères normal a une très haute valeur prédictive négative. Le score d'ISTH (International

Society on Thrombosis and Haemostasis) est souvent utilisé afin d'estimer la probabilité clinique d'une CIVD, ce test n'a pas été étudié lors d'origine paranéoplasique.¹⁷

Le traitement de la CIVD paranéoplasique est causal, et nécessite le contrôle de la maladie oncologique. Une prophylaxie thromboembolique par héparine de bas poids moléculaire, des transfusions plaquettaires et plasmatiques en cas de saignement actif doivent être considérées. Un traitement antifibrinolytique n'est généralement pas indiqué hormis lors d'une LMA (leucémie myéloïde aiguë) promyélocytaire et d'un cancer prostatique associés à un état hyperfibrinolytique.

Concernant les nouveaux traitements (antithrombine III, protéine C activée), les données des différentes études en cours restent controversées, démontrant la nécessité d'études prospectives chez les patients avec une CIVD d'origine paranéoplasique.

CONCLUSION

Une anémie hémolytique est rare parmi les patients oncologiques, mais son évolution peut être rapidement sévère. Son diagnostic précoce améliore la survie et peut être posé grâce à des examens très peu coûteux.

Souvent, la distinction entre une AHAI et une anémie hémolytique médicamenteuse est impossible. Le diagnostic de cette dernière ne sera posé que si les paramètres d'hémolyse se corrigent à l'interruption du traitement suspect.

La mortalité des patients avec une MAT paranéoplasique reste très élevée. L'initiation d'une chimiothérapie appropriée peut amener à la résolution de la MAT paranéoplasique.

Une CIVD paranéoplasique peut se manifester seulement avec des anomalies de laboratoire. Son traitement est causal avec initiation d'une chimiothérapie appropriée.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'apparition d'une anémie hémolytique (AH) nouvelle, dans un contexte oncologique, doit faire évoquer le diagnostic d'une AH autoimmune (AHAI) paranéoplasique ou d'une hémolyse médicamenteuse, et en présence de thrombopénie concomitante, celui d'une microangiopathie thrombotique (MAT) tumorale
- Face à une AHAI nouvellement diagnostiquée en l'absence d'une étiologie évidente, un bilan à la recherche d'une maladie lymphoproliférative, par CT-scan thoraco-abdomen-pelvien et biopsie de moelle osseuse, est indiqué
- La présence d'éléments cliniques atypiques lors d'un purpura thrombocytopénique thrombotique ou l'absence de réponse aux échanges plasmatiques lors d'une MAT doivent faire évoquer une maladie oncologique sous-jacente

- 1 Dhaliwal G, Cornett P, Lawrence M, et al. Hemolytic Anemia. *Aafp.org*. 2018. Disponible sur: www.aafp.org/afp/2004/0601/p2599.html
- 2 *Puthenparambil J, Lechner K, Kornek G. Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: a critical analysis of 52 cases reported in the literature. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:229-36.
- 3 Garratty G, Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. *Immunohematol* 2014;30:66-79.
- 4 **Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Dis Markers* 2015;2015:1-7.
- 5 *Go R, Winters J, Kay N. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2017;129:2971-9.
- 6 *Garratty G, Arndt PA. An update on drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematol* 2007;23:105-19.
- 7 Cobo F, De Celis G, Pereira A et al. Oxaliplatin-induced immune hemolytic anemia: a case report and review of the literature. *Anticancer Drugs* 2007;18:973-6.
- 8 Al-Nouri Z, Reese J, Terrell D, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 2014;125:616-8.
- 9 Miyano S, Izumi S, Takeda Y, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J Clin Oncol* 2007;25:597-9.
- 10 *Lechner K, Obermeier H. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia. *Medicine* 2012;91:195-205.
- 11 **Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 2016;140:S66-S70.
- 12 Francis K, Kalyanam N, Terrell D, et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist* 2007;12:11-9.
- 13 *Morton J, George J. Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2016;12:523-30.
- 14 Avvisati G, ten Cate JW, Sturk A, et al. Acquired alpha-2-antiplasmin deficiency in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1988;70:43-8.
- 15 Disseminated Intravascular Coagulation in Patients With Solid Tumors | Cancer Network. [Cancernetwork.com](http://cancernetwork.com). 2018. Disponible sur: www.cancernetwork.com/oncology-journal/disseminated-intravascular-coagulation-patients-solid-tumors
- 16 Barbui T, Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:593-604.
- 17 *Toh C, Alhamdi Y. Current consideration and management of disseminated intravascular coagulation. *Hematol* 2013;2013:286-291.

* à lire

** à lire absolument