

Les complications hématologiques

Si les principales complications hématologiques relèvent en oncologie de l'**aplasie médullaire** (cf. chapitre 4) et des **thromboses** (cf. chapitre 8), il existe cependant d'autres problèmes liés aux éléments circulants ou à des anomalies de la coagulation.

1. Syndrome d'hyperviscosité

Il peut être dû à une augmentation du nombre d'éléments figurés (polycythémies, leucostase, thrombocythémie) ou des composants plasmatiques (myélome multiple à IgG ou à IgA, macroglobulinémie de Waldenström, cryoglobulinémie, dysfibrinogénémie) du sang (1). Pour les syndromes d'hyperviscosité plasmatique, les symptômes apparaîtront à partir d'une viscosité sérique > 4 par rapport à l'eau. Les symptômes sont les suivants : diathèse hémorragique, rétinopathie avec hémorragie et œdème papillaire, encéphalopathie, hypervolémie, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, ischémie distale. Le traitement reposera sur les **plasmaphèreses** (hyperviscosité plasmatique) ou aphèreses cellulaires comme la saignée (hyperviscosité par excès d'éléments figurés) et le contrôle de l'affection sous-jacente.

2. Syndrome de leucostase

Il se rencontre **en cas de forte hyperleucocytose** ($> 100.000/mm^3$), le plus souvent dans le contexte d'une leucémie hyperleucocytaire mais parfois lors de certains traitements (administrations de facteurs de croissance, syndrome de l'acide rétinoïque (ATRA), prise d'une greffe de moelle osseuse) ou de syndromes paranéoplasiques. Le tableau clinique (2,3) associera **détresse respiratoire** (évoluant vers le SDRA) et **encéphalopathie** (céphalées, confusion, bradypsychie, somnolence, troubles de la conscience). Le traitement (4) sera basé d'une part sur des leukaphèreses à réaliser en urgence et d'autre part sur une chimiothérapie antileucémique à instaurer très rapidement avec prévention de la lyse tumorale ou une corticothérapie selon l'étiologie.

Dans le cas du **syndrome de l'acide rétinoïque ou syndrome de différenciation cellulaire** (le médicament – ATRA et/ou trioxyde d'arsenic (ATO) – débloque la différenciation cellulaire, permettant aux leucocytes malins immatures de proliférer en formes matures bien différenciées engorgeant les poumons) (5), les symptômes peuvent comprendre une fièvre inexpliquée, une dyspnée, une détresse respiratoire aiguë, des infiltrats pulmonaires interstitiels, des épanchements pleuraux ou péricardiques, une prise de poids ou un œdème périphérique, une hypotension et un dysfonctionnement rénal, hépatique ou multi-organiques. L'hyperleucocytose accompagne fréquemment mais pas toujours le syndrome de différenciation et précède souvent ses manifestations cliniques. En cas de suspicion du syndrome, 10 mg de dexaméthasone deux fois par jour par voie intraveineuse et une surveillance hémodynamique doivent être immédiatement lancées jusqu'à disparition des signes et des symptômes. Un arrêt temporaire de l'ATRA et / ou de l'ATO peut être nécessaire en cas de syndrome sévère.

3. Les anémies hémolytiques

Chez le cancéreux, il faudra envisager une anémie hémolytique (6) en cas d'ictère, d'anémie, de signes biologiques d'hémolyse (\uparrow bilirubinémie indirecte, \downarrow haptoglobulinémie, \uparrow LDH). Les principales causes sont décrites dans le tableau ci-dessous. Il faut savoir que le tableau clinique peut prendre un décours dramatique dans certains cas et que chez le cancéreux, l'hémolyse peut être une des composantes de l'anémie dont l'infiltration médullaire, l'inflammation chronique, l'aplasie thérapeutique et les hémorragies, ce qui peut ne pas donner un tableau typique. La cause

la plus fréquente est l'anémie microangiopathique (MAT) qui peut donner un syndrome hémolyse-urémie (cf chapitre 10) et dont on obtient le diagnostic par la recherche de schistocytes.

Tableau : les types d'anémie hémolytique chez le cancéreux

Catégories	Mécanisme	Types de tumeur	facteurs favorisants	traitement de choix
1. Mécanique	anémie microangiopathique (schistocytes)	toutes	mitomycine C greffe de moelle	plasmaphérèse
2. Enzymopathies	sélection clonale	syndromes myélodysplasiques LAM	-	-
3. Hémoglobinopathies	sélection clonale	syndromes myélodysplasiques syndromes myéloprolifératifs	-	-
4. Hémophagocytose (ex histiocytose maligne)	phagocytose des cellules hématologiques par des phagocytes bénins ou par les cellules tumorales (hystiocytaires ou non) <input type="checkbox"/> fièvre, pancytopenie, hépatosplénomégalie, adénopathies	toutes	-	celui du cancer
5. Immune	par auto AC (Coombs direct et indirect) a) agglutinines chaudes b) agglutinines froides	LLC, lymphomes, leucémies, carcinomes lymphomes, carcinomes, Waldenström	- froid (extrémités)	stéroïdes éviter exposition au froid
6. Chimiothérapie	1. anémie microangiopathique 2. adsorption de complexes immuns 3. dysrégulation immunitaire 4. atteinte membrane GR (stomatocytose)	- - - -	MMC, CDDP, VBL, BLM, melphalan, chlorambucil, gencitabine fludarabine, interféron AraC, 6thioguanine, VBL	plasmaphérèse
7. Immunothérapie par inhibiteur des points de contrôle immunitaire	par auto-AC (7)	toutes	Nivolumab, ipilimumab	stéroïdes
8. greffe de moelle	1. anémie microangiopathique 2. incompatibilité ABO	- -	GVH, CspA, RT rénale, chimio intensive, cancer donneur incompatible	plasmaphérèse échanges plasmatiques
9. Hypersplénisme	splénomégalie par infiltration tumorale, myélopoïèse extramédullaire, myélofibrose, congestion, infection, inflammation (pancytopenie)	-	-	splénectomie (ou RTsplénique palliative)

4. La microangiopathie thrombotique (MAT)

Une microangiopathie peut entraîner chez le cancéreux un syndrome hémolyse-urémie, aussi appelée purpura thrombotique thrombocytopénique ou anémie hémolytique microangiopathique (8–10). Elles sont souvent dues à un déficit sévère de la métallo-protéase spécifique du clivage du facteur de Von Willebrand (ADAMTS 13) soit par manque de synthèse (enfants le plus souvent), soit par l'effet d'auto-anticorps (adulte). Il en résulte la formation de multimères hyperadhésifs de facteurs Von Willebrand consommant les plaquettes et formant les microthrombi.

Le **tableau clinique est fort variable** : hypertension artérielle, ictère hémolytique, CIVD, insuffisance rénale, tableau neurologique d'AIT à répétition, insuffisance respiratoire par embolies pulmonaires ou œdème lésionnel ou endocardite marastique avec embols systémiques (11). Le diagnostic se posera par les tests biologiques : signes d'hémolyse (notamment haptoglobulinémie basse), signes de CIVD, présence de **schistocytes**, insuffisance rénale.

Chez le patient cancéreux, les causes peuvent être l'affection néoplasique elle-même (12) ou le traitement. Certains agents cytotoxiques sont associés à ce syndrome, principalement la mitomycine (13,14), le cisplatine (15), le carboplatine et la gemcitabine (16,17). Dans les nouveaux médicaments, des cas ont été décrits avec le bévacizumab, l'évérolimus, le sunitinib (18). Il s'agit également d'une complication fréquente des greffes de moelles osseuses, notamment allogéniques (19,20). Les facteurs prédisposants sont l'intensité de la chimiothérapie, l'association cyclosporine - méthylprednisolone, l'irradiation des reins.

Les possibilités thérapeutiques – majeures en hématologie générale (21) - restent assez limitées pour les MAT dans un contexte oncologique (22). A part l'arrêt de l'éventuel médicament en cause, la chimiothérapie en cas de MAT sur cancer métastatique et le traitement de soutien (transfusions, épuration extrarénale...), on a proposé avec peu d'efficacité la plasmaphérèse avec remplacement plasmatique, les corticoïdes, l'immunoabsorption sur protéine A staphylococcique (23), la transfusion de plasma frais congelé.

5. La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Appelée aussi syndrome de défibrination, la CIVD (24) est un **syndrome biologique** caractérisé par la présence d'une thrombopénie, d'une chute du taux de fibrinogène et des facteurs II, VII, V et X, d'une altération des tests globaux de la coagulation (TTP, PTT, TT), de D-dimères et de schistocytes (anémie hémolytique). Dans les formes chroniques, propres au cancer, le tableau biologique sera beaucoup plus discret avec hyperfibrinogénémie et hyperplaquettose. Cliniquement, le patient sera asymptomatique ou présentera des thromboses, donnant dans certains cas, un syndrome de Trousseau. Dans les formes aiguës, que l'on peut voir dans certains cancers mais également lors de complications comme une infection, en état de choc ou une hémolyse intravasculaire, le tableau clinique associera **manifestations hémorragiques et manifestations thrombotiques** (25–28). On distingue la CIVD biologique (asymptomatique), la CIVD clinique (thromboses et/ou hémorragies) et la CIVD compliquée (avec menace vitale). Pratiquement, il conviendra d'une part d'identifier et traiter l'affection de base et d'autre part de corriger les anomalies hémostatiques soit par traitement substitutif (plaquettes, plasma frais congelé) en cas de syndrome hémorragique, soit par traitement anticoagulant (héparine) en cas de thrombose.

6. **Hémophagocytose** (lymphohistiocytose hémophagocytaire ou syndrome d'activation macrophagique)

La lymphohistiocytose hémophagocytaire ou syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un syndrome de libération de cytokines causé par une activation immunitaire incontrôlée entraînant une défaillance de plusieurs organes et la mort. En Europe, il survient souvent dans le contexte d'une affection néoplasique, principalement hématologique (29). D'autres causes sont les infections et les maladies auto-immunes principalement. Ce peut être une complication des traitements par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (30,31). Le SAM est une cause classique de syndrome inflammatoire.

Il se caractérise par la présence d'hémophagocytose (hématies phagocytées par les macrophages) à l'examen histologique de biopsies (moelle osseuse, ganglions, foie, rate). Le tableau clinique associe fièvre élevée d'installation rapide, perte de poids, adénopathies périphériques (35%), hépatosplénomégalie (50%), infiltrats pulmonaires (20-30%), atteinte cardiaque, atteinte rénale, atteinte cutanée (20%) avec rash, érythème, purpura, encéphalopathie, méningite, convulsions, et tableau d'insuffisance multi-organique. A la biologie, on note cytopénie (bi- ou pan), élévation de la ferritinémie, hypofibrinogénémie, CIVD, cytolysse ou cholestase hépatique, hypertriglycéridémie, hypoalbuminémie, insuffisance rénale et hyponatrémie (SIADH).

Le pronostic est réservé avec une mortalité de 30 à 60 % selon les auteurs (32). Pour limiter la prolifération et l'activation macrophagique, l'hypercytokinémie et l'activation des lymphocytes, le traitement repose sur les immunosuppresseurs (corticoïdes, immunoglobulines iv, rituximab ...) et les agents cytotoxiques (étoposide).

Références

1. Kwaan HC, Bongu A. The hyperviscosity syndromes. *SeminThrombHemost.* 1999;25(0094–6176):199–208.
2. Rowe JM, Lichtman MA. Hyperleukocytosis and leukostasis: common features of childhood chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 1984 May;63(0006–4971):1230–4.
3. van Buchem MA, te VJ, Willemze R, Spaander PJ. Leucostasis, an underestimated cause of death in leukaemia. *Blut.* 1988 Jan;56(0006–5242):39–44.
4. Ablin AR. Supportive care for children with cancer. Guidelines of the Childrens Cancer Study Group. Managing the problem of hyperleukocytosis in acute leukemia. *AmJPediatrHematolOncol.* 1984;6(0192–8562):287–90.
5. Kayser S, Schlenk RF, Platzbecker U. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia.* 2018 Jun;32(6):1277–94.
6. Diehl LF, Bolan CD, Weiss RB. Hemolytic anemia and cancer. *Cancer TreatRev.* 1996 Jan;22(0305–7372):33–73.
7. Khan U, Ali F, Khurram MS, Zaka A, Hadid T. Immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Apr 3];5(1). Available from: <http://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-017-0214-9>
8. Gordon LI, Kwaan HC. Cancer- and drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *SeminHematol.* 1997 Apr;34(0037–1963):140–7.
9. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *NEnglJ Med.* 2014 Aug 14;371(1533-4406 (Electronic)):654–66.

10. pour le Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie (Grrr-OH), Tadros VX, Vincent F. Syndromes de microangiopathie thrombotique et oncologie. *Réanimation*. 2013 Sep;22(5):510–20.
11. Patchell RA, White CL III, Clark AW, Beschorner WE, Santos GW. Nonbacterial thrombotic endocarditis in bone marrow transplant patients. *Cancer*. 1985 Feb 1;55(0008-543X):631–5.
12. Hugli A, Beris P. Eleven cases of neoplastic microangiopathy. *NouvRevFrHematol*. 1989;31(3):223–30.
13. Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, Korec S, Sisk R, Keller J, et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol*. 1989 Jun;7(0732-183X):781–9.
14. Cantrell JE, Phillips TM, Schein PS. Carcinoma-associated hemolytic-uremic syndrome: a complication of mitomycin C chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1985 May;3(5):723–34.
15. Watson PR, Guthrie TH Jr, Caruana RJ. Cisplatin-associated hemolytic-uremic syndrome. Successful treatment with a staphylococcal protein A column. *Cancer*. 1989 Oct 1;64(0008-543X):1400–3.
16. Serke S, Riess H, Oettle H, Huhn D. Elevated reticulocyte count--a clue to the diagnosis of haemolytic-uraemic syndrome (HUS) associated with gemcitabine therapy for metastatic duodenal papillary carcinoma: a case report. *Br J Cancer*. 1999 Mar;79(0007–0920):1519–21.
17. Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, Clark JW, Marks PW, Rennke HG, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer*. 2004 Jun 15;100(0008-543X):2664–70.
18. Morton JM, George JN. Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2016 Jun;12(6):523–30.
19. Kalhs P, Brugger S, Schwarzingler I, Greinix HT, Keil F, Kyrle PA, et al. Microangiopathy following allogeneic marrow transplantation. Association with cyclosporine and methylprednisolone for graft-versus-host disease prophylaxis. *Transplantation*. 1995 Nov 15;60(0041–1337):949–57.
20. Rabinowe SN, Soiffer RJ, Tarbell NJ, Neuberger D, Freedman AS, Seifter J, et al. Hemolytic-uremic syndrome following bone marrow transplantation in adults for hematologic malignancies. *Blood*. 1991 Apr 15;77(0006–4971):1837–44.
21. On behalf of the Nine-i Investigators, Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, Russell L, Knoebl P, et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med*. 2019 Nov;45(11):1518–39.
22. Gasparovic V, Radonic R, Mejc S, Pisl Z, Radman I. Possibilities and limits of treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med*. 2000 Nov;26(0342–4642):1690–3.
23. Snyder HW Jr, Mittelman A, Oral A, Messerschmidt GL, Henry DH, Korec S, et al. Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic

- purpura/hemolytic uremic syndrome by protein A immunoabsorption of plasma. *Cancer*. 1993 Mar 1;71(0008-543X):1882–92.
24. Adelborg K, Larsen JB, Hvas A. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol*. 2021 Mar;192(5):803–18.
 25. Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *SeminThrombHemost*. 1992;18(0094–6176):353–72.
 26. Goad KE, Gralnick HR. Coagulation disorders in cancer. *HematolOncolClinNorth Am*. 1996 Apr;10(0889–8588):457–84.
 27. Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *HematolOncolClin North Am*. 1996 Apr;10(0889–8588):499–530.
 28. Colman RW, Rubin RN. Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. *SeminOncol*. 1990 Apr;17(0093–7754):172–86.
 29. Knaak C, Schuster FS, Nyvlt P, Spies C, Feinkohl I, Beutel G, et al. Treatment and Mortality of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review With Pooled Analysis. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):e1137–46.
 30. Nosedà R, Bertoli R, Müller L, Ceschi A. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: analysis of WHO global database of individual case safety reports. *J Immunother Cancer*. 2019 Dec;7(1):117.
 31. Özdemir BC, Latifyan S, Perreau M, Fenwick C, Alberio L, Waeber G, et al. Cytokine-directed therapy with tocilizumab for immune checkpoint inhibitor-related hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1775–8.
 32. Daver N, McClain K, Allen CE, Parikh SA, Otrrock Z, Rojas-Hernandez C, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Malignancy-Associated HLH in Adults. *Cancer*. 2017 Sep 1;123(17):3229–40.