

Les complications hématologiques

Les principales

- Aplasie médullaire
- Thromboses
- Syndrome d'hyperviscosité
- Syndrome de leucostase
- Anémies hémolytiques
- Anémie microangiopathique (syndrome hémolyse-urémie)
- Coagulation intravasculaire disséminée

Syndrome d'hyperviscosité

Principales causes

- augmentation des **composants plasmatiques** du sang (myélome multiple à IgG ou à IgA, macroglobulinémie de Waldenström, cryoglobulinémie, dysfibrinogénémie)
- augmentation du nombre **d'éléments figurés** du sang (polycythémies, leucostase, thrombocythémie)
 - Syndrome de leucostase

Tableau clinique

symptômes à partir d'une viscosité sérique > 4
par rapport à l'eau :

- diathèse hémorragique
- rétinopathie avec hémorragie et oedème papillaire
- encéphalopathie : faiblesse, asthénie, céphalées, anorexie, vertiges, AIT, coma
- hypervolémie, hypertension, insuffisance cardiaque, ischémie distale

Traitement

- plasmaphéreses
- contrôle de l'affection sous-jacente

Syndrome de leucostase

Tableau clinique

détresse respiratoire : SDRA

- dyspnée, fièvre, tachypnée, infiltrats interstitiels diffus, épanchements pleuraux, hypoxémie sévère
- complications
 - hémorragie alvéolaire
 - pneumopathie de lyse (après début traitement chimiothérapie)

encéphalopathie : céphalées, confusion, bradypsychie, somnolence, troubles de la conscience

Etiologie

hyperleucocytose $> 100.000 / \text{mm}^3$

- leucémie hyperleucocytaire
- traitement par G-CSF et GM-CSF
- syndrome de l'acide rétinoïque (par traitement à l'ATRA et/ou trioxyde d'arsenic)
 - différenciation cellulaire massive sous ce traitement d'une leucémie aiguë promyélocytaire
 - responsable d'un syndrome de fuite capillaire par libération massive de cytokines
- prise d'une greffe de moelle osseuse
- syndromes paranéoplasiques

Traitement

- leukaphérèse (indication discutée): en urgence en cas d'hyperleucocytose $> 100.000/mm^3$ associée à des signes cliniques de leucostase
- oxygénothérapie, VNI, support ventilatoire
- chimiothérapie antileucémique à instaurer très rapidement avec prévention de la lyse tumorale
- en cas de syndrome de différenciation : corticothérapie

Les anémies hémolytiques

A envisager en cas de

- ictère
- anémie
- signes biologiques d'hémolyse:
 - ↑ bilirubinémie indirecte
 - ↓ haptoglobulinémie
 - ↑ LDH

le tableau clinique peut prendre un décours dramatique dans certains cas

Composantes de l'anémie du cancéreux

- l'hémolyse
- l'infiltration médullaire
- l'inflammation chronique
- l'aplasie médicamenteuse
- les hémorragies

Etiologies

Catégories	Mécanisme	Types de tumeur	facteurs favorisants	traitement de choix
1. Mécanique	anémie microangiopathique (schistocytes)	toutes	mitomycine C greffe de moelle	plasmaphérese
2. Enzymopathies	sélection clonale	syndromes myélodysplasiques LAM	-	-
3. Hémoglobinopathies	sélection clonale	syndromes myélodysplasiques syndromes myéoprolifératifs	-	-
4. Hémophagocytose (ex histiocytose maligne)	phagocytose des cellules hématologiques par des phagocytes bénins ou par les cellules tumorales (hystiocytaires ou non) □ fièvre, pancytopénie, 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, gemcitabine fludarabine, interféron AraC, 6thioguanine, VBL	plasmaphérese
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	plasmaphérese échanges plasmatiques
9. Hypersplénisme	splénomégalie par infiltration tumorale, myélopoïèse extramédullaire, myélofibrose, congestion, infection, inflammation (pancytopénie)	-	-	splénectomie (ou RTsplénique palliative)

Nouvelles immunothérapies

Khan *et al.* *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2017) 5:15
DOI 10.1186/s40425-017-0214-9

Journal for ImmunoTherapy
of Cancer

CASE REPORT

Open Access

Immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia




Uqba Khan^{1,3*} , Farman Ali¹, Muhammad Siddique Khurram¹, Awais Zaka² and Tarik Hadid³

Table 2 Reported cases of immunotherapy associated AIHA

Case Report	Type of immunotherapy used	No of prior cycles	Type of malignancy	Mediator IgG or C3	Treatment of AIHA	Immunotherapy Re-challenge	Other possible association for AIHA
Schwab KS. et al. [9]	Nivolumab	8	Metastatic SCC of skin	IgG, C3	Steroids	No	CLL
Tardy MP. et al. [10]	Nivolumab	2	Hodgkin's lymphoma	IgG	Steroids	Yes, 6 more injections. No recurrence of AIHA	None
Kong BY. et al. [11]	Initially Ipilimumab then patient was started on Nivolumab	4	Metastatic melanoma	IgG	Steroids	No	Patient had positive direct anti-globulin test before starting Nivolumab.
Palla AR. et al. [12]	Nivolumab	2	Metastatic lung cancer	C3	Steroids	No	None
Simeone E. et al. [13]	Ipilimumab	3	Metastatic melanoma	Unknown	Steroids	Unknown	None
Simeone E. et al. [13]	Ipilimumab	3	Stage III melanoma	Unknown	Steroids	Unknown	None
Simeone E. et al. [13]	Ipilimumab	4	Metastatic melanoma	Unknown	Steroids	Unknown	None

Microangiopathie thrombotique (MAT)

= MAT ou anémie micro-angiopathique

Définition

Affections caractérisées par une anémie hémolytique mécanique (**schistocytes**), une thrombopénie périphérique et des défaillances d'organes de sévérité variable

Classification et étiologie

Présence de micro-thrombi obstruant la lumière des capillaires et des artérioles de la micro-circulation

I. Troubles héréditaires

- par mutations ADAMTS13 (purpura thrombotique thrombocytopénique)
- par mutations dans la cascade du complément
- par mutations métaboliques de la protéine MMACHC (methylmalonic aciduria and homocystinuria type C)
- par mutations au niveau de la coagulation (gènes DGKE, PLG ou THBD)

II. Troubles acquis

- par déficience en ADAMTS13 : purpura thrombotique thrombocytopénique ou PTT (syndrome de Moschkowitz)
- syndrome hémolytique et urémique (SHU) typique (ou post-diarrhéique): suite à gastroentérite à colibacille O157-H7 ou à *Shigella dysenteriae* (SHiga-toxine)
- par réaction immune médicamenteuse (quinine, gemcitabine)
- par réaction toxique à un médicament (inhibiteurs VEGF)
- par atteinte du complément (via des AC)
- autres: VIH, syndrome des anti-phospholipides, HTA maligne, cancers

En oncologie

- **cancers métastatiques** (adénocarcinomes, gastriques, mammaires, pelviens, prostatiques, pancréatiques) et lymphomes
- **traitements** : mitomycine C (surtout), gemcitabine, bléomycine, cisplatine, méthyl-CCNU, araC, daunorubicine, 5FU, interféron- α , azathioprine, association bévacuzimab + sunitinib
- **allogreffe de moelle** associée à l'irradiation, à la GVHD, à une réactivation CMV, à certains médicaments (cyclosporine, tacrolimus)

Tableau 4 Caractéristiques des syndromes de microangiopathies thrombotiques associées à la mitomycine C ou à la gemcitabine (adapté de [4,17,44,45,58])

	Incidence	Caractéristiques	Survenue	Pronostic
Mitomycine C	2-15 %	MAT vasculaire : HTA ; insuffisance rénale aiguë ; hémolyse ; manifestations respiratoires	Dose cumulée > 30 mg/m ² Durée de traitement > 1 an	Mortalité : 75 %
Gemcitabine	0,25-0,4 %	MAT « intrarénale » : protéinurie, HTA, IRA	Dose cumulée > 20000- 4800 mg/m ² Durée de traitement > 5-8 mois	Mortalité : 60 % ; contrôle de l'HTA par des molécules agissant sur le système rénine angiotensine +++ ; efficacité éventuelle des EP

EP : échange plasmatique ; HTA : hypertension artérielle ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; MAT : microangiopathie thrombotique

Syndromes de microangiopathie thrombotique et oncologie

Thrombotic microangiopathy syndromes and oncology

V.X. Tadros · F. Vincent · pour le Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie (Grrr-OH)

Table 1. Published Reports of Drug-Induced TMA Associated With Cancer Drugs

Agent	Dose-Dependent Toxicity (no. of published reports)		Immune-Mediated Reactions (no. of published reports)	
	Reports With Evidence*	All Reports	Reports With Evidence*	All Reports
Bevacizumab	4	8	NA	NA
Cisplatin	0	14	NA	NA
Docetaxel	1	1	NA	NA
Everolimus	1	1	NA	NA
Gemcitabine	9	85	1	1
Imatinib	NA	NA	1	1
Interferon alfa	6	31	NA	NA
Mitomycin	6	60	NA	NA
Oxaliplatin	0	3	2	3
Pentostatin	3	4	NA	NA
Sunitinib	2	4	NA	NA
Vincristine	1	1	NA	NA

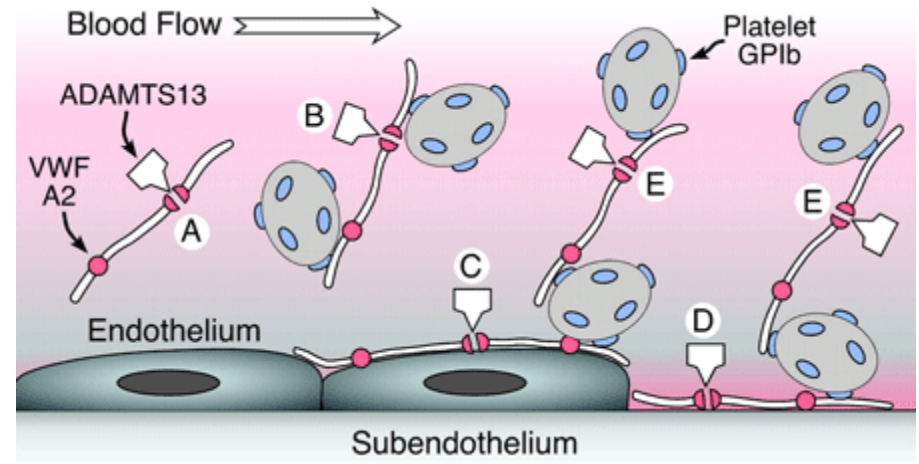
NOTE. Data are from a systematic review of all reports describing drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, or TMA.¹³ The data for all reports are accessible online.¹⁵

Physiopathologie

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.

Physiopathologie

- Déficit protéine clivage (métalloprotéase de la famille ADAMTS synthétisée par le foie) du facteur VW
- Inhibiteur protéine clivage (protéase) du facteur VW
- Cancer et greffe de moelle : activité protéase normale («PTT-like disease »)



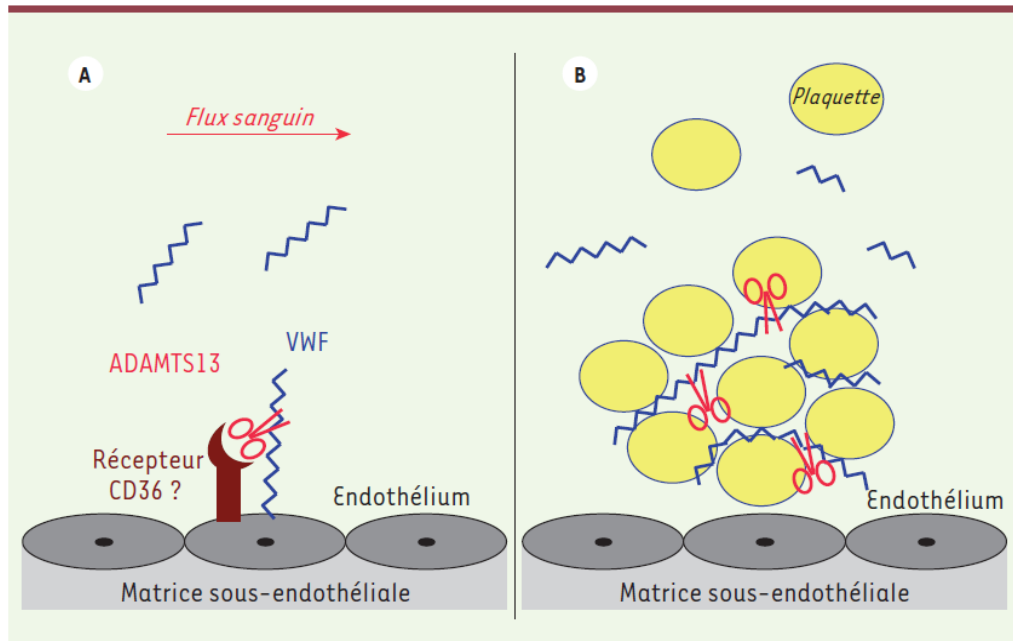


Figure 3. Clivage protéolytique du facteur Willebrand par ADAMTS13. ADAMTS13 intervient dans la régulation de la taille des multimères du facteur Willebrand (VWF) afin de limiter son pouvoir adhésif, dans deux situations distinctes. **A.** Premièrement, à la phase initiale de la sécrétion du VWF par les cellules endothéliales, ADAMTS13 clive les multimères de très haut poids moléculaire (THPM) du VWF (limitation immédiate de la taille des multimères du VWF avant sa mise en circulation dans le plasma). **B.** Deuxièmement, au sein du clou plaquettaire formé pour réparer une brèche vasculaire, ADAMTS13 clive les multimères de HPM du VWF liés aux plaquettes (résorption du clou plaquettaire une fois la brèche vasculaire réparée).

Deux entités

avec situations intermédiaires

PTT

- Adultes
- Signes neurologiques +++
- Rechutes +++

SHU

- Enfants
- Atteinte rénale +++
- Diarrhée +++

Tableau clinique

- PTT : fièvre, manifestations neurologiques, anémie hémolytique mécanique, insuffisance rénale, thrombopénie périphérique
- SHU : diarrhée, insuffisance rénale sévère (oligo-anurique), HTA, plus rarement manifestations neurologiques
- formes intermédiaires
- syndrome de défaillance multi-viscérale

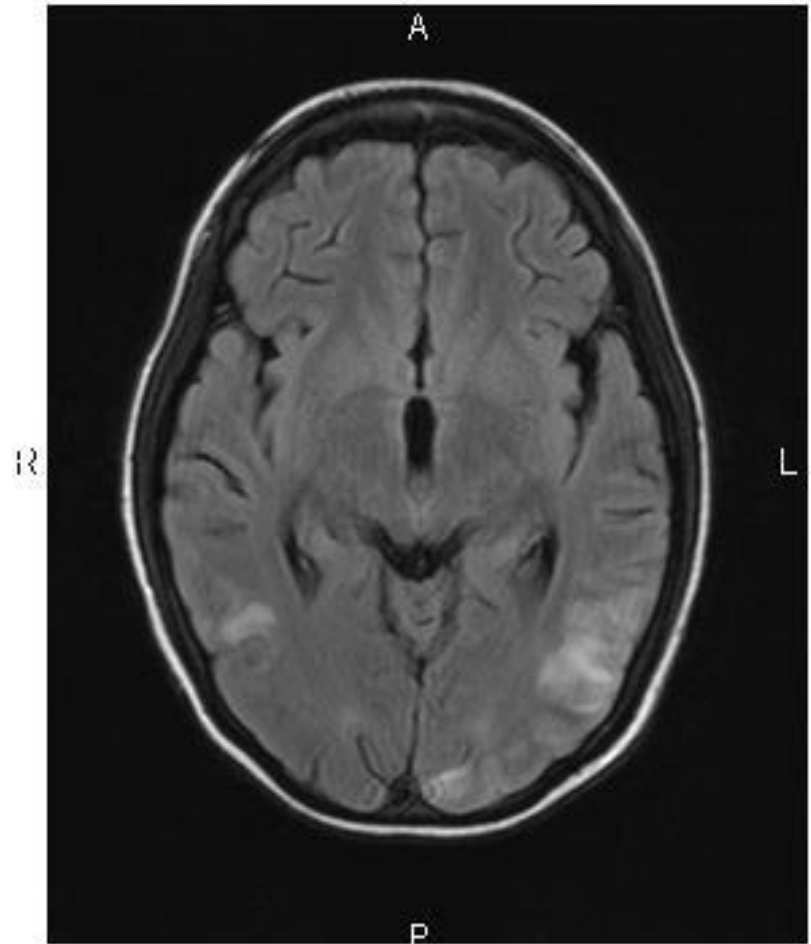


Tableau biologique

- anémie hémolytique régénérative (↑bilirubine libre, ↑LDH, ↓haptoglobine)
- schistocytes
- thrombopénie
- hémostase le plus souvent normale (D-dimères peuvent être discrètement augmentés)
- dans les situations pédiatriques : mesure de l'activité de l'ADAMTS13 (à encore évaluer chez l'adulte, semble peu utile dans les MAT "oncologiques")

Traitement

- éviter les transfusions de plaquettes
- adulte : échanges plasmatiques (à défaut : perfusion de grands volumes de plasma : 30 ml/kg/j)
- traitements associés : corticoïdes (?), aspirine (?)
- soins de soutien : transfusion de GR, folates, EER, ventilation mécanique ...
- si lié à un cancer : chimiothérapie
- arrêt de l'éventuel médicament en cause

Pronostic

Mortalité : 8 à 58% selon l'étiologie

La coagulation intravasculaire disséminée

CIVD

Syndrome de
défibrination

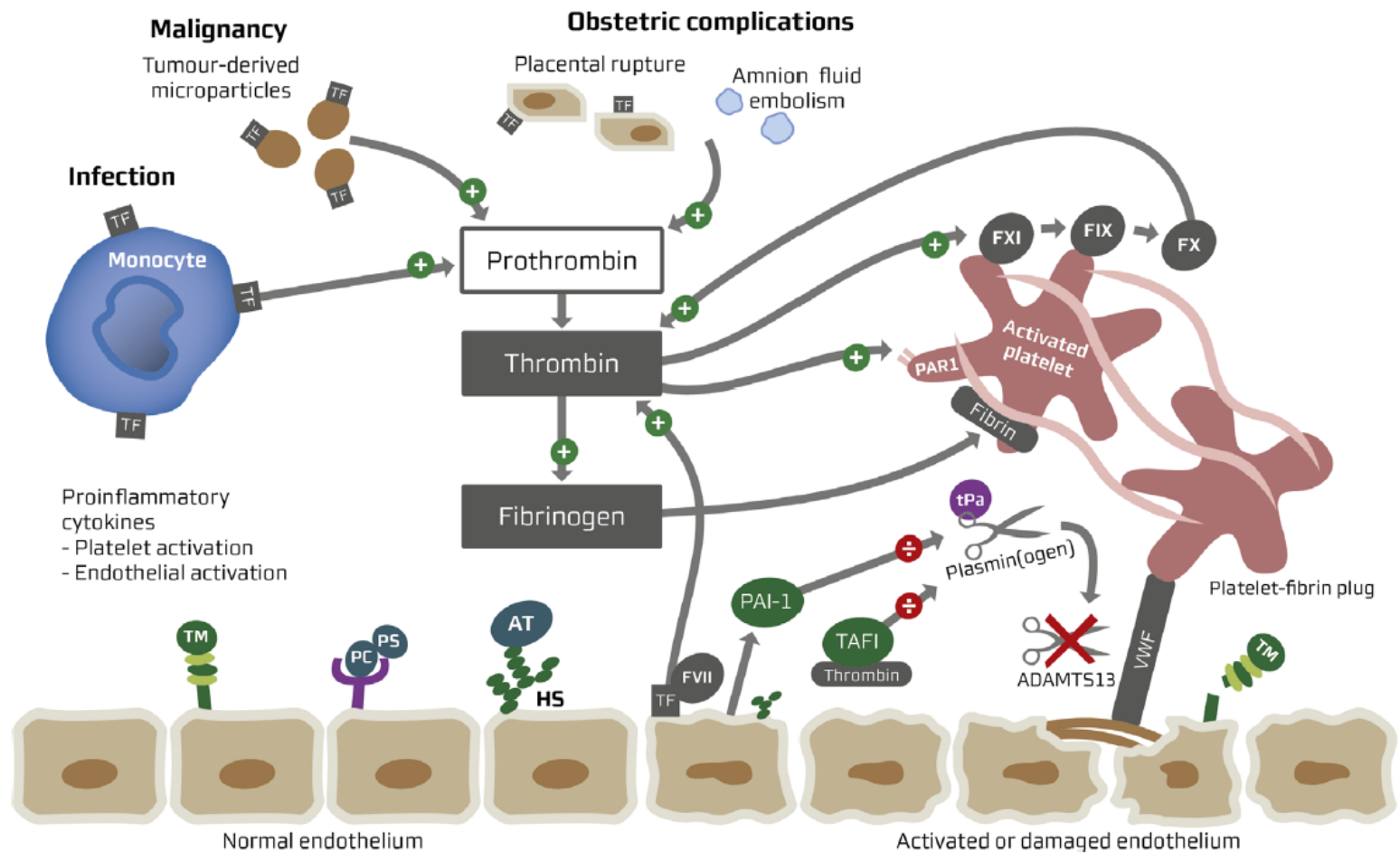


Fig 1. Pathophysiological pathways in disseminated intravascular coagulation (DIC). TF on leukocytes, tumour-derived microparticles and the vessel



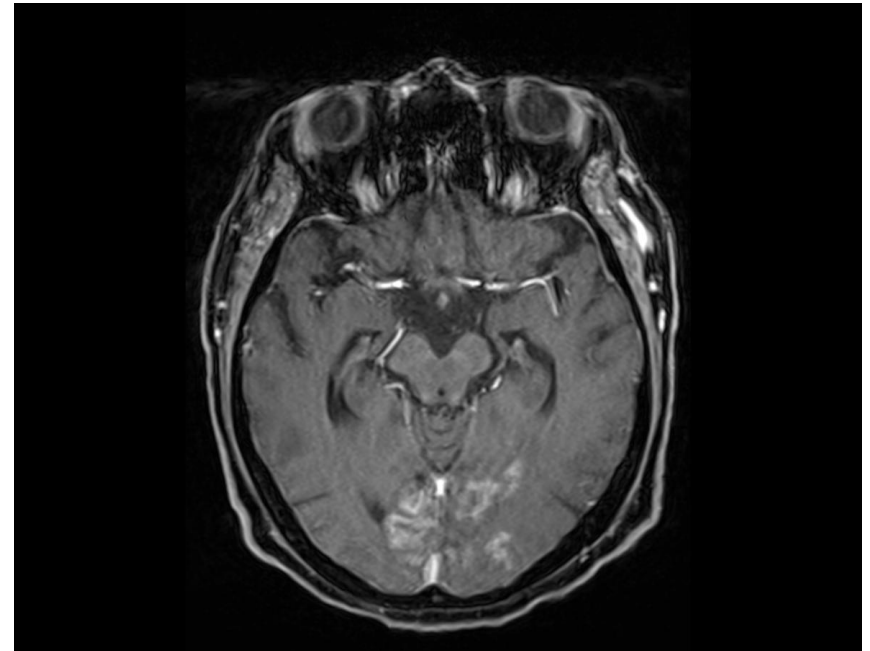






Manifestations cliniques chez le cancéreux

- formes chroniques
 - tableau muet
 - Thromboses (syndrome de Trousseau)
- formes aiguës
 - manifestations hémorragiques
 - manifestations thrombotiques

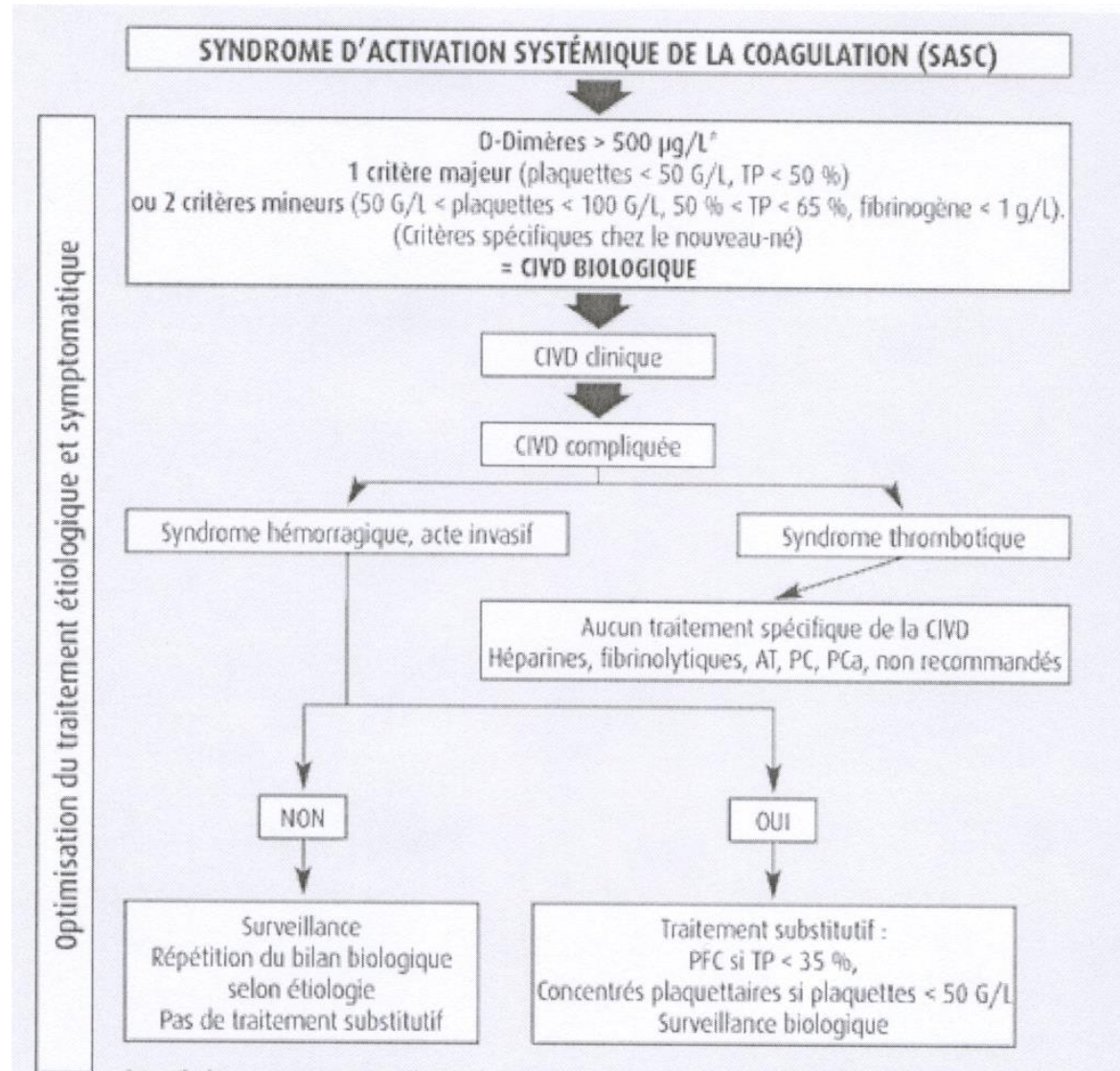


PTT 38 %; plaquettes : 51000/mm³;
fibrinogène : 553 mg/dl; DDimères :
2471 ng/ml

Complications : IDM

En cause : présentation initiale cancer
colique généralisé au niveau hépatique

Traitement



Hémophagocytose (lymphohistiocytose hémophagocytaire)

Syndrome d'activation macrophagique
(SAM)

Définition

- La lymphohistiocytose hémophagocytaire 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.

Treatment and Mortality of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review With Pooled Analysis

Cornelia Knaak, MD¹; Friederike S. Schuster¹; Peter Nyvlt¹; Claudia Spies, Prof¹; Insa Feinkohl, PhD²; Gernot Beutel, MD³; Thomas Schenk, MD⁴; Paul La Rosée⁵; Gritta Janka, Prof⁶; Frank M. Brunkhorst, Prof⁷; Didier Keh, Prof¹; Gunnar Lachmann, PD^{1,8}

Objectives: Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a cytokine release syndrome caused by uncontrolled immune activation resulting in multiple organ failure and death. In this systematic review, we aimed to analyze triggers, various treatment modalities, and mortality in critically ill adult hemophagocytic lymphohistiocytosis patients.

Data Sources: MEDLINE database (PubMed) at October 20, 2019.

Study Selection: Studies and case series of patients greater than or equal to 18 years old, of whom at least one had to be diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis and admitted to an ICU.

Data Extraction: Source data of studies and case series were summarized and analyzed on an individual basis. Multivariable logistic regression analysis was performed adjusting for age, sex, and trigger groups. Each single treatment agent was entered as a dichotomous variable to determine treatments associated with survival, regardless if given alone or in combination.

Data Synthesis: In total, 661 patients from 65 studies and case series were included. Overall mortality was 57.8%. Infections were the most frequent trigger (49.9%), followed by malignancies (28.0%), autoimmune diseases (12.1%), unknown triggers (9.4%), and drugs (0.6%). Treatment with IV immunoglobulins was associated with improved survival (odds ratio, 0.548; 95% CI, 0.337–0.891; $p = 0.015$), while treatment with cyclosporine was associated with increased risk of death (odds ratio, 7.571; 95% CI, 3.702–15.483; $p < 0.001$). Considering different trigger groups separately, same results occurred only for infection-triggered hemophagocytic lymphohistiocytosis. No information was available on disease severity and other confounding factors.

Conclusions: Mortality of hemophagocytic lymphohistiocytosis in the ICU is high. Most common triggers were infections. Results of survival analyses may be biased by treatment indication and disease severity. Future studies prospectively investigating treatment tailored to critically ill hemophagocytic lymphohistiocytosis patients are highly warranted. (*Crit Care Med* 2020; 48:e1137–e1146)

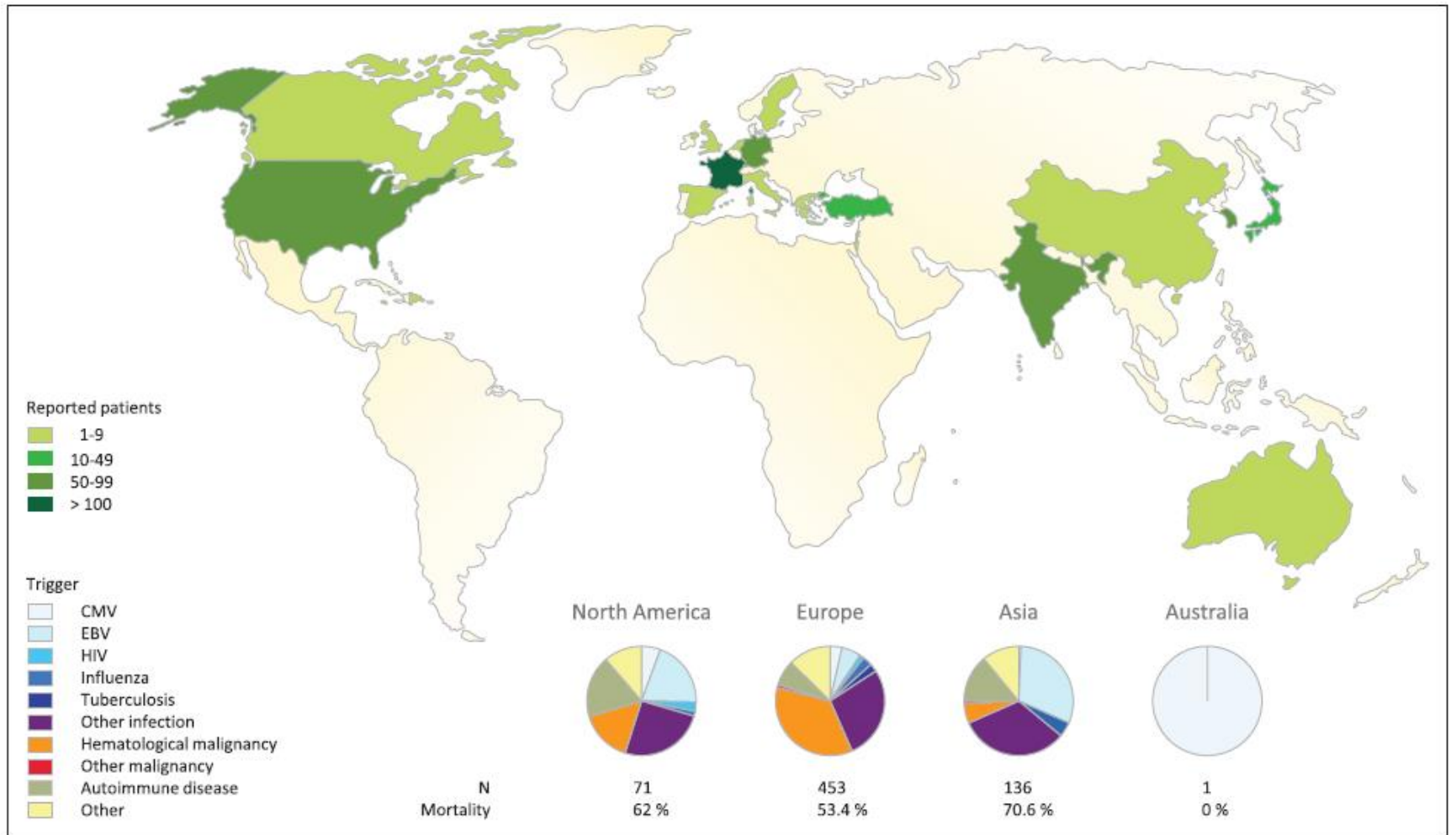


Figure 2. Map of reported numbers of patients with frequent triggers and mortality. CMV = cytomegalovirus, EBV = Epstein-Barr virus, HIV = human immunodeficiency virus.

SHORT REPORT

Open Access

Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: analysis of WHO global database of individual case safety reports




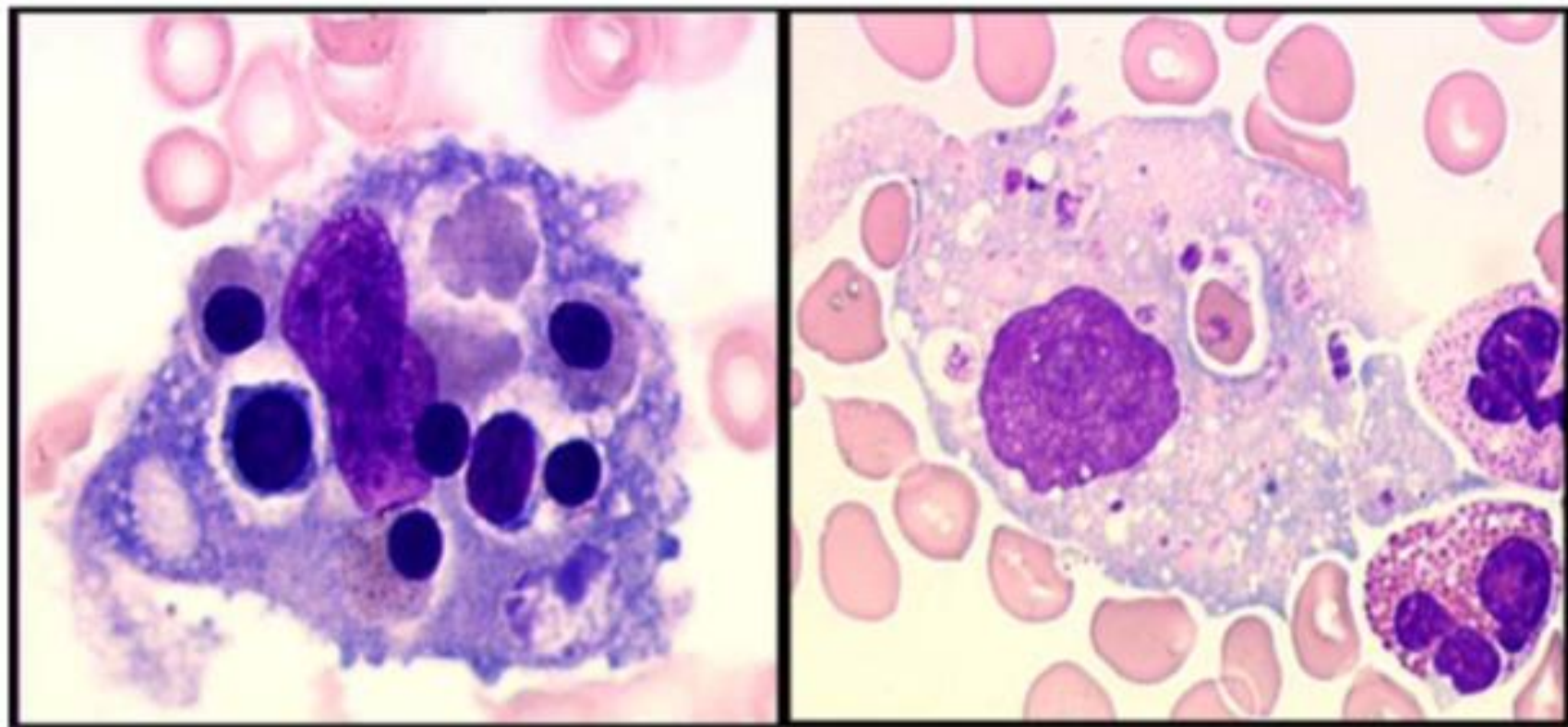
Roberta Nosedá^{1*} , Raffaella Bertoli¹, Laura Müller¹ and Alessandro Ceschi^{1,2}

Table 1 Geographical pattern of immune checkpoint inhibitor-related haemophagocytic lymphohistiocytosis reporting rate

Country of primary source	Total number of ICI-related safety reports	Number of ICI-related HLH safety reports	ICI-related HLH reporting rate (%)
France	3526	14	0.4
Japan	6421	11	0.2
Germany	1901	3	0.2
Switzerland	830	1	0.1
Canada	1279	1	0.08
US of America	24'998	8	0.03

Abbreviations: *ICI* immune checkpoint inhibitor, *HLH* haemophagocytic lymphohistiocytosis



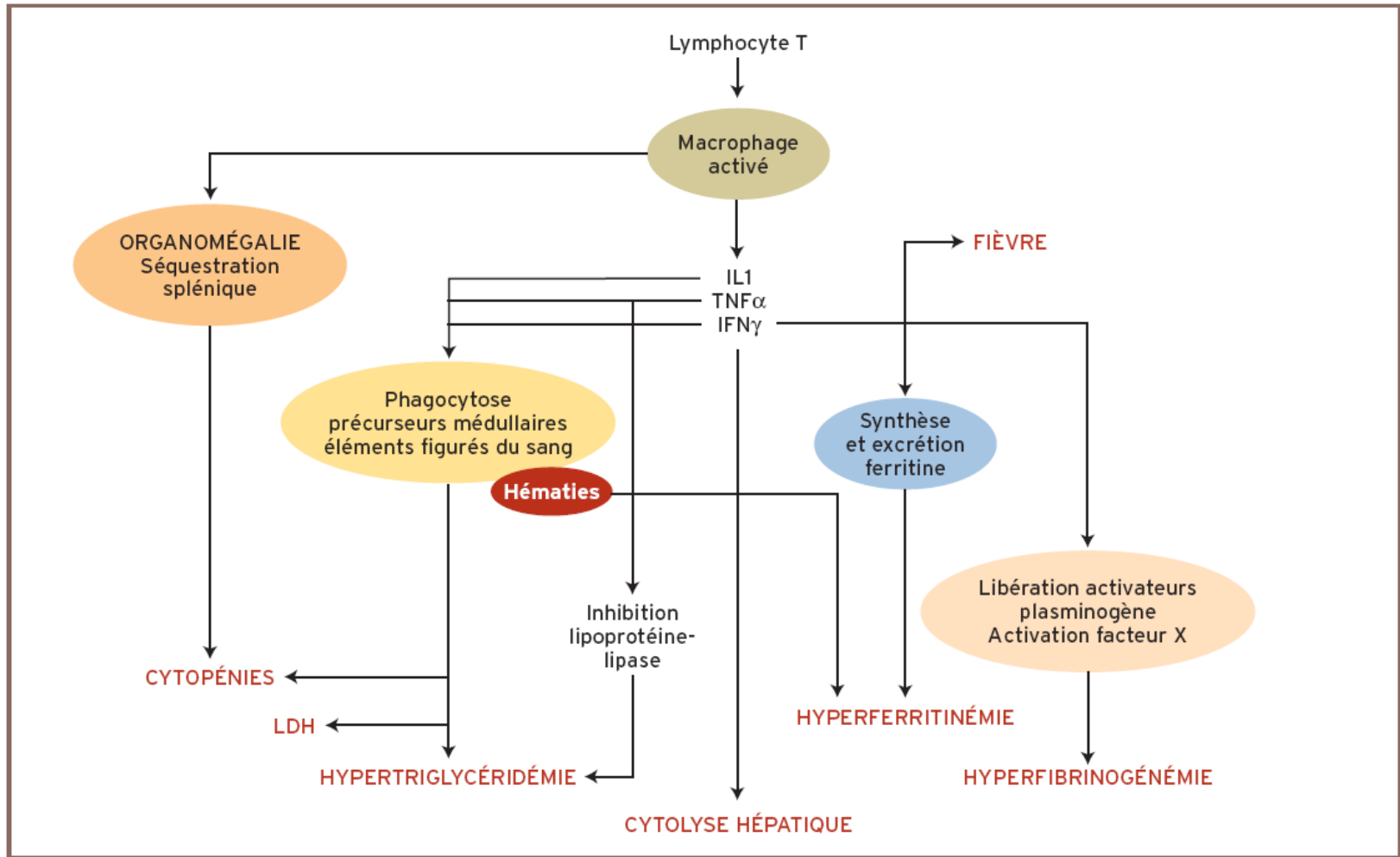


Figure 2 Syndrome d'activation macrophagique. Hypersécrétion de cytokines et manifestations cliniques et biologiques. LDH: lactico-déshydrogénase; TNF: *tumour necrosis factor*; IL: interleukine.

Tableau clinique

- Fièvre élevée d'installation rapide
- Perte de poids
- Adénopathies périphériques (35%)
- Hépatosplénomégalie (50%)
- Infiltrats pulmonaires (20-30%)
- Atteinte cardiaque
- Atteinte rénale
- Atteinte cutanée (20%) : rash, érythème, purpura
- Encéphalopathie, méningite, convulsions
- Tableau d'insuffisance multi-organique

Laboratoire

- Cytopénie (bi- ou pan)
- Élévation ferritinémie
- Hypofibrinogénémié
- CIVD
- Cytolyse ou cholestase hépatique
- Hypertriglycéridémie
- Hypoalbuminémie
- Insuffisance rénale
- Hyponatrémie (SIADH)
- **Histologie** : hémaphagocytose (moelle osseuse, ganglions, foie, rate)

Critères diagnostiques

diagnostic retenu si au moins 5 des critères suivants présents:

1. fièvre (> 7 jours)
2. splénomégalie
3. bicytopenie : Hb < 9 g/dl ; plaq $< 100.000/mm^3$; PN $< 1100/mm^3$
4. hypertriglycérédémie et/ou hypofibrinogénémié (< 150 mg/dl)
5. hémophagocytose
6. taux bas ou nul de cellules NK
7. hyperferritinémie ($> 500 \mu\text{g/l}$)
8. taux élevé de CD-25 solubles (> 2400 UI/ml)

TABLE 1. Summary of Malignancy-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Clinical Outcomes Across Different Institutions

Study	No. of Patients	Most Frequent Associated Malignancy	Six-Month Survival Rate, %	Median Survival, mo
Tamamyam 2016 ³³	35	AML/MDS (n = 13), T-cell lymphoma (n = 10), DLBCL (n = 6), HL (n = 6), CLL (n = 4), CML (n = 2), follicular lymphoma (n = 2)	30	2.0
Parikh 2014 ²³	32	T-cell lymphoma (n = 19), DLBCL (n = 6), EBV-associated PTLT (n = 3), HL (n = 1), CMML (n = 1), hemangioendothelioma (n = 1), systemic histiocytosis (n = 1)	Not reported	1.4
Otrock & Eby 2015 ³²	21	B-cell neoplasms (n = 10), T-cell neoplasms (n = 6), HL (n = 3), AML (n = 1), MDS (n = 1)	20	1.1
Lehmborg 2015 ²⁵	21	T-cell neoplasms (n = 12), B-cell neoplasms (n = 7)	67	1.2
Machaczka 2011 ¹⁰	8	HL (n = 2), MM (n = 2), 1 each of B-CLL, PTCL, AILD, WM, ATL	38	2.4
Shabbir 2011 ²⁴	6	AML (n = 2), T-cell lymphoma (n = 2), postauto-SCT for MM (n = 2)	Not reported	1.2 (Entire adult HLH cohort; n = 18)

Abbreviations: AILD, angioimmunoblastic lymphadenopathy; AML, acute myeloid leukemia; ATL, adult T-cell leukemia; B-CLL, B-cell chronic lymphocytic leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; EBV, Epstein-Barr virus; HL, Hodgkin lymphoma; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; MDS, myelodysplastic syndrome; MM, multiple myeloma; PTCL, peripheral T-cell lymphoma; PTLT, post-transplantation lymphoproliferative disorder; SCT, stem cell transplantation; WM, Waldenström macroglobulinemia.

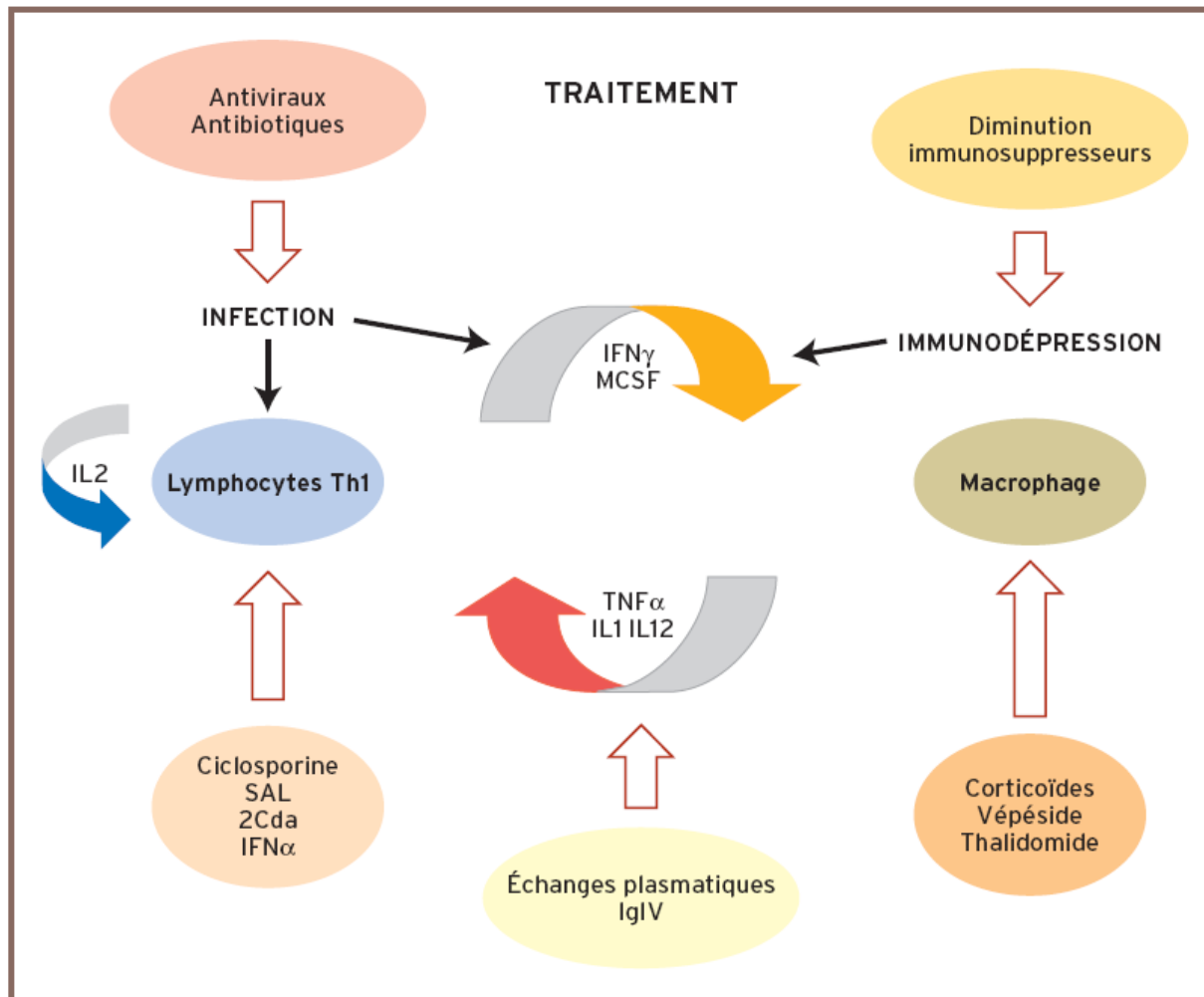


Figure 4 Mécanismes d'action des traitements dans le syndrome d'activation macrophagique.

2Cda: 2 chlorodéoxy-adénosine; SAL: sérum antilymphocytaire; IgIV: immunoglobulines intraveineuses; TNF: *tumour necrosis factor*; IL: interleukine; MCSF: *macrophage colony stimulating factor*; IFN γ : interféron γ .

TABLE 2. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Specific Treatment Strategies and Corresponding Mortality Between Trigger Groups

HLH-Specific Treatment	Total (<i>n</i> = 661)	Infectious Trigger (<i>n</i> = 330)	Malignant Trigger (<i>n</i> = 185)	Autoimmune Trigger (<i>n</i> = 80)	Unknown Trigger (<i>n</i> = 62)	Drug- Induced (<i>n</i> = 4)	<i>p</i> (Mortality)
None, <i>n</i> (mortality %)	118 (57.6)	77 (50.6)	23 (69.6)	4 (25.0)	11 (90.9)	3 (66.7)	0.046 ^a
Corticosteroids only, <i>n</i> (mortality %)	67 (56.7)	31 (48.4)	10 (90.0)	16 (43.8)	10 (70.0)	0	0.066 ^a
IV immunoglobulins only, <i>n</i> (mortality %)	33 (27.3)	21 (9.5)	5 (60.0)	3 (0)	3 (100)	1 (100)	0.001 ^a
Modified HLH-94 protocol, <i>n</i> (mortality %)	387 (62.0)	177 (66.1)	138 (60.9)	38 (36.8)	34 (73.5)	0	0.004 ^a
Anticytokines + antibodies, <i>n</i> (mortality %)	32 (40.6)	15 (53.3)	6 (33.3)	8 (12.5)	3 (66.7)	0	0.203 ^a
Extracorporeal devices, <i>n</i> (mortality %)	11 (63.6)	5 (60.0)	2 (100)	4 (50.0)	0	0	0.474 ^a
Other, <i>n</i> (mortality %)	13 (53.8)	4 (50.0)	1 (100)	7 (57.1)	1 (0)	0	0.556 ^a

HLH = hemophagocytic lymphohistiocytosis.

^a*p* values calculated for the respective mortality using the χ^2 test.

For detailed treatment regimens, see Supplemental Table 3 (Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/CCM/F757>).

The reporting of mortality rates based on treatment agents is not meant to assign prognostic value to any particular agent given the retrospective nature of the reports and the inability to control for severity of illness and other clinical features.