

ANEMIE ET THROMBOPENIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER

*Dr Michael Hummelsberger, Pr Jean-Gabriel Fuzibet, Service de Médecine Interne , Hôpital
l'Archet, CHU Nice*

1. ANEMIE

L'étiologie de l'anémie chez les patients atteints d'un cancer est souvent multifactorielle. Pour la prise en charge il est nécessaire d'en définir la cause avant de débiter un traitement spécifique. En cours de chimiothérapie (ou de radiothérapie), la cause la plus fréquente est une toxicité des traitements. L'anémie menace rarement le pronostic vital, mais elle joue un rôle important dans la qualité de vie des patients.

A) L'anémie au cours d'un cancer sans traitement anti-tumoral

Anémie microcytaire, hypochrome :

Cette anémie est liée à une carence martiale et elle représente souvent un symptôme initial qui mène au diagnostic d'un cancer. L'exemple classique est le cancer digestif avec un saignement chronique. Chez les femmes atteintes d'un cancer gynécologique, notamment de l'utérus, nous voyons souvent cette forme d'anémie. Le bilan confirme la carence martiale avec la diminution du fer sérique, la diminution de la ferritine et du coefficient de saturation. Le traitement consiste en l'apport de fer.

Anémie normocytaire, normochrome :

Cette anémie se trouve chez la plupart des patients atteints des tumeurs solides ; elle se caractérise par un fer sérique diminué avec une ferritine normale ou élevée, le dosage de l'érythropoétine montre des taux inférieurs aux valeurs normales. Les mécanismes mis en cause dans cette utilisation déficitaire du fer ne sont pas déterminés, on accuse des cytokines

comme Interleukine-1, Tumor Necrosis Factor ou Transforming Growth Factor bêta produits par la tumeur qui inhiberaient la production d'hémoglobine. L'utilisation de l'erythropoïétine recombinée serait une option thérapeutique étant donné le dosage diminué de l'erythropoïétine.

Le deuxième mécanisme responsable d'une anémie normochrome et normocytaire est l'envahissement de la moelle osseuse par des cellules tumorales. Chez les patients atteints d'hémopathies malignes nous trouvons cette forme d'anémie. Dans ces cas, l'anémie est arégénérative (réticulocytes diminués) et souvent associée à une leucopénie et à une thrombopénie avec des cellules anormales circulantes. L'anémie post-chimiothérapie a les mêmes caractéristiques. Chez les patients présentant une tumeur solide on constate rarement une anémie par envahissement de la moelle osseuse, les cancers qu'il faut rechercher dans ce cas sont, par exemple, les cancers de sein, de la prostate et les cancers bronchiques à petites cellules.

Anémie hémolytique auto immune :

Cette anémie est le plus souvent associée à une maladie lymphoproliférative comme les lymphomes de bas grade, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou la maladie de Waldenström. Chez un patient qui se présente avec une anémie hémolytique auto-immune il est donc recommandé de chercher une maladie sous-jacente avant de débiter un traitement. Ces anémies peuvent précéder les autres manifestations d'un lymphome. La LLC est l'exemple classique de l'anémie hémolytique associée à la production d'anticorps type agglutinines chaudes. Le bilan montre une anémie de tendance macrocytaire régénérative, la bilirubine non-conjugée est élevée comme les LDH, l'haptoglobine est effondrée, le test de Coombs est souvent positif. La maladie de Waldenström par contre se manifeste souvent par la présence d'auto-anticorps type agglutinines froides. Le traitement des anémies hémolytiques associées à une maladie lymphoproliférative consiste dans le traitement de la maladie sous-jacente ; souvent un traitement par corticoïdes est indiqué en première ligne par exemple dans la LLC, les anémies hémolytiques type agglutinines froides répondent mal à ce traitement.

Les tumeurs solides ne sont pas souvent associées à une anémie hémolytique. Le traitement par corticoïdes ne montre pas la même efficacité comme dans les maladies

lymphoprolifératives, un traitement spécifique de la tumeur permet souvent le contrôle de l'anémie.

Une autre forme est l'anémie hémolytique microangiopathique, le bilan biologique montre au niveau de l'hémogramme la présence de schizocytes, il s'agit d'une destruction mécanique des globules rouges au niveau endothélial par exemple dans des tumeurs hautement vascularisées.

B. Anémie au cours d'un traitement antitumoral

L'anémie post-chimiothérapie joue un rôle important dans la vie des patients, une partie de la fatigue ressentie par les patients est liée à l'anémie, le traitement de l'anémie mène à une amélioration de la qualité de vie des patients. Si il s'agit de la cause la plus fréquente d'anémie des malades sous chimiothérapie (anémie arégénérative associée à une leucopénie ou thrombopénie), il ne faut pas méconnaître les autres causes d'anémie comme une hémorragie digestive au cours d'une thrombopénie.

La transfusion

L'indication de transfusion est toujours dépendant de l'âge et de l'état du patient.

Pour les patients sans antécédent de maladie cardiovasculaire il est conseillé de transfuser des unités érythrocytaires à partir d'un taux d'hémoglobine de 7 à 8 g/dl en tenant compte de l'état clinique du patient. Les patients qui montrent des signes d'hypovolémie ou qui se présentent avec une fatigue intense sont transfusés au dessus de ce taux.

Les patients avec une cardiopathie notamment une insuffisance coronarienne sont le plus souvent transfusés pour un taux d'hémoglobine aux alentours de 10 g/dl

Avant de transfuser, il est conseillé de s'assurer de l'absence d'anticorps irréguliers ou d'une anémie hémolytique auto-immune qui pourrait déclencher des effets secondaires majeurs.

Les unités érythrocytaires sont actuellement déleucocytées afin d'éviter les risques d'une réaction du greffon contre l'hôte transfusionnelle. Pour les patients atteints d'une leucémie aiguë ou des patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse il est recommandé d'utiliser des produits sanguins phénotypés, irradiés et de préférence négatifs pour le cytomégalovirus.

Il est important d'effectuer un bilan transfusionnel incluant des sérologies VHB, VHC, VIH et le dosage des transaminases.

L'erythropoïétine

L'utilisation de l'erythropoïétine chez les patients atteints d'un cancer et sous traitement anti-tumoral était pendant longtemps sujet de débats. Après plusieurs études de phase II et III qui évaluaient surtout la qualité de vie et la réduction des besoins transfusionnels, la société américaine d'oncologie (ASCO) et la société américaine d'hématologie (ASH) ont mis au point des recommandations concernant l'utilisation de l'erythropoïétine (Journal of Clinical Oncology, 20, 19, Oct.1 2002). Ces recommandations ont été suivies par des Standards, Options et Recommandations (SOR) 2003 pour l'utilisation de l'erythropoïétine dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie de la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC, 9 mai 2003).

Il faut souligner que toutes les erythropoïétines sont de délivrance uniquement hospitalière. Le dosage de l'erythropoïétine sérique n'est pas obligatoire ni conseillé chez les patients anémiques et sous chimiothérapie.

Selon ces recommandations il est conseillé de débiter un traitement par l'erythropoïétine chez les patients sous chimiothérapie si le taux d'hémoglobine est en dessous de 10 g/dl. Pour un taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl il est possible mais pas obligatoire d'instaurer un traitement par l'erythropoïétine. Le traitement est à débiter par l'injection de 150 U/kg d'erythropoïétine (erythropoïétine alfa) trois fois par semaine en sous-cutané, une première évaluation est faite après 4 semaines de traitement, si le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté de 1 à 2 g/dl la réponse est jugée insatisfaisante et la dose est augmentée à 300 U/kg 3 fois/semaine pour une durée de 4 semaines. Si on constate de nouveau une réponse insuffisante le traitement est arrêté. Il est indispensable de vérifier et éventuellement de corriger des carences sous-jacentes, notamment en fer. Le taux cible du traitement est autour de 12 g/dl d'hémoglobine. Un schéma posologique récent (pour l'instant non agréé par l'AMM) propose une dose initiale de 40 000 UI (erythropoïétine bêta) une fois par semaine. Une nouvelle forme d'erythropoïétine a obtenu l'AMM en France, il s'agit d'une forme pégylée (Darbopoïétine) avec une injection hebdomadaire, la dose initiale recommandée est 2,25 µg/kg par semaine avec une augmentation à 5 µg/kg par semaine un cas de réponse insuffisante.

Pour les maladies hématologiques avec un fort envahissement de la moelle osseuse comme le myélome ou la leucémie lymphoïde chronique il est conseillé d'initier un traitement cytostatique avant de débiter un traitement par erythropoïétine, le traitement de la cause de l'anémie reste la référence dans toutes les circonstances. Pour les hémopathies comme le myélome multiple ou la LLC sans traitement par chimiothérapie il n'y a pas de consensus, la décision doit être prise au cas par cas.

2. THROMBOPENIE

Plusieurs mécanismes sont responsables d'une thrombopénie chez les patients atteints d'un cancer.

L'envahissement de la moelle osseuse par des cellules tumorales provoque une insuffisance hématopoïétique avec une thrombopénie de type centrale. Dans ces cas, la thrombopénie est souvent associée à une leucopénie et une anémie. La moelle osseuse montre une diminution des mégacaryocytes et la présence de cellules anormales. Ce mécanisme se voit souvent chez les patients ayant une hémopathie comme la leucémie aiguë ou le myélome multiple. Les tumeurs solides peuvent aussi être responsables d'un envahissement de la moelle osseuse, même si ce tableau se voit beaucoup plus rarement, dans ce contexte il faut citer par exemple les cancers du sein, les cancers de la prostate ou les carcinomes bronchiques à petites cellules. Les syndromes myélodysplasiques peuvent aussi être la cause d'une thrombopénie, souvent c'est la dysmégacaryocytopoïèse qui est associée à une production déficitaire des plaquettes. Le traitement des thrombopénies centrales consiste dans le traitement de la maladie sous-jacente et si nécessaire dans la transfusion plaquettaire.

En dehors des thrombopénies dites centrales on retrouve des thrombopénies de type périphérique ou des auto-anticorps provoquent une séquestration et destruction prématurée des plaquettes. Ce phénomène se voit surtout au cours de lymphomes notamment de bas grade comme la LLC ou la maladie de Waldenström. Rarement on constate une thrombopénie périphérique chez les patients ayant une tumeur solide. Les tumeurs hyper-vascularisées pouvant être associées à une thrombopénie microangiopathique, les plaquettes sont détruites à cause d'une interaction perturbée entre les plaquettes et l'endothélium.

La plupart des thrombopénies constatées chez les patients atteints d'un cancer sont liées au traitement anti-tumoral, en première ligne la chimiothérapie, mais aussi la radiothérapie peuvent causer des aplasies de la moelle osseuse. La plus grande partie des ces thrombopénies ne nécessite pas de traitement. Une transfusion plaquettaire est recommandée à partir de 10 000 plaquettes/ μ l, les patients ayant des antécédents d'hémorragie ou des signes d'hémorragie ou une septicémie en cours sont substitués plus généreusement en plaquettes, un seuil de 20000 plaquettes est conseillé. La thrombopoïétine, l'équivalent à l'érythropoïétine n'a pas pu montrer son efficacité au cours de plusieurs essais cliniques.

