

Journée SSMG

par le Dr Par le Dr Thierry Van der Schueren • Médecin généraliste • 5640 Mettet

Hématologie pour le praticien

Gembloux, 19 janvier 2008

Hématologie de la personne âgée : particularités

Lors de la découverte d'une maladie hématologique néoplasique chez une personne âgée, la décision thérapeutique doit respecter une triple évaluation. Premièrement : où en est le patient ? Deuxièmement, quel est le type de tumeur dont souffre la personne ? Troisièmement, quel est l'objectif de la thérapie ? Après ce triple questionnement, le choix de la prise en charge pourra être correctement effectué.

Où en est le patient ? Ce n'est plus l'âge chronologique qui détermine la prise en charge parce qu'à 80 ans, l'espérance de vie est encore de 8 ans ! Les facteurs déterminants sont l'état général, la fonction rénale (qui souffre en cas de chimiothérapie), la fonction hépatique, l'absorption intestinale, les fonctions neurologiques (les médicaments hématologiques sont neurotoxiques) et enfin les réserves médullaires (réduites avec l'âge et qui souffrent beaucoup en cas de chimiothérapie).

Quel type de tumeur ? Les lymphomes non hodgkiniens touchent dans 50 % des cas des patients âgés de plus de 65 ans. Toutefois, la survie de ces derniers est meilleure que celle des patients de moins de 65 ans. Pour ce type de tumeur, l'attitude sera donc en général plus agressive que pour les leucémies aiguës ou les lymphomes hodgkiniens de mauvais pronostic dès 60 ans.

Quel est l'objectif ? En effet, la prise en charge vise-t-elle la survie et la rémission, l'amélioration de la qualité de vie restante ou simplement à pallier les symptômes ? Dans tous les cas, le nombre de décisions palliatives augmente proportionnellement avec l'âge des patients. L'âge critique à partir duquel les complications deviennent majeures en cas de choix curatif semble être 85 ans.

D'après l'exposé du Pr Dominique BRON, Institut Bordet ULB.

Recommandations pour la prise en charge de la TVP

En pratique ambulatoire, toute suspicion clinique de thrombose veineuse profonde doit impliquer la mise en route immédiate d'un traitement par HBPM à doses curatives. Ensuite, il est indispensable de chercher à confirmer cette suspicion clinique. Pour cela, **l'écho-doppler veineux est l'examen de choix**. En cas d'embolie pulmonaire, le scanner spiralé ou la scintigraphie complèteront la mise au point. Il est utile de savoir que le dosage des D-dimères est un test très sensible. Un résultat négatif permet donc d'exclure une thrombose veineuse profonde (TVP). Par contre, un résultat positif ne permet de tirer aucune conclusion.

La **durée du traitement** par HBPM doit rester la plus courte possible en raison du prix des molécules. Le relais par AVK sera réalisé aussitôt que possible (le soir même ou dans les 4 jours max) mais jamais seul ou avant l'HBPM ! En effet, l'HBPM stabilise rapidement le thrombus et permet la mobilisation du patient. Quand l'INR souhaité est obtenu, l'HBPM peut être arrêtée. L'immobilisation du patient n'est plus recommandée, mais le port de bas de compression de grade 2 est conseillé. Ils permettent de réduire le nombre et l'importance des syndromes post-thrombotiques, chroniques et douloureux. Les AVK sont efficaces, peu coûteux mais doivent être régulièrement contrôlés et stoppés avant tout acte invasif. Avant l'arrêt d'un traitement par AVK, il est utile de contrôler la normalisation des flux veineux par un nouvel examen doppler.

D'après l'exposé du Dr Valérie MATHIEUX, hématologue Clinique Sainte-Elisabeth, Namur.

Contre-indications aux AVK

Les principales contre-indications à l'usage des AVK sont utiles à rappeler car rarement toutes connues. Il s'agit d'une chirurgie majeure datant de moins de 6 semaines, un antécédent récent d'ulcère gastrique ou duodénal, un antécédent récent d'AVC, l'âge supérieur à 80 ans, les patients présentant des chutes fréquentes et surtout la présence d'une pathologie cancéreuse. En effet, en cas de cancer, les complications hémorragiques des AVK sont trop nombreuses et les récidives de TVP sont plus fréquentes lorsqu'elles sont traitées par AVK plutôt que par HBPM.

D'après l'exposé du Dr Valérie MATHIEUX, hématologue Clinique Sainte-Elisabeth, Namur.

Thrombopénies induites par les héparines

Les héparines peuvent provoquer une baisse des plaquettes sanguines. On distingue 2 types de thrombopénies induites avec des conséquences très différentes. Le type 1 est la forme la plus fréquente et correspond à une baisse, quasi normale, de 10 % du taux de plaquettes sanguines. Le type 2, moins fréquent, correspond à une chute $\geq 30\%$ du taux initial de plaquettes. Cette chute survient au cours des 3 premières semaines de traitement par HBPM. Au cours de cette réaction, il y a formation de complexes immuns qui activent les plaquettes et favorisent la formation de thrombi. Trois patients sur 1000 feront ainsi soit une aggravation de leur thrombose initiale soit une nouvelle thrombose isolée. Par contre, un patient sur 1000 à 10000 fera une réaction grave et diffuse sous la forme d'une CIVD !

Il est donc conseillé de doser les plaquettes avant la première injection d'HBPM et une seconde fois après une dizaine de jours de traitement. Si le taux de plaquettes dimi-

nue de plus de 30%, ou si une nouvelle thrombose survient, il faut demander en urgence le dosage des Ac anti-PF4 héparine sur le sang d'un tube sec. Cette analyse permet de confirmer une thrombopénie induite de type 2 et d'orienter rapidement le patient vers l'hôpital.

D'après l'exposé du Dr Valérie MATHIEUX, hématologue Clinique Sainte-Elisabeth, Namur.

Thrombophilies héréditaires: quand y penser?

Les formes héréditaires de thrombophilies sont liées soit à un déficit en protéine S, soit à un déficit en protéine C, soit à une mutation du facteur V de Leyden, soit à une mutation du facteur II, soit à une combinaison de ceux-ci. Ces anomalies ne doivent être suspectées que dans certaines situations cliniques précises. Il faudra les rechercher en cas d'histoire personnelle ou familiale particulière: thromboses récidivantes ou survenant avant l'âge de 40 ans ou de localisation inhabituelle ou encore en cas de thrombose survenant en dehors de tout facteur favorisant extrinsèque. Dans l'une de ces situations suspectes, facilement repérable par une anamnèse orientée, il est licite de soumettre à un bilan de coagulation le patient et sa famille.

D'après l'exposé du Dr Valérie MATHIEUX, hématologue Clinique Sainte-Elisabeth, Namur.

Saignements anormaux

Un saignement doit éveiller l'attention du clinicien s'il survient à plusieurs endroits chez un même patient. Ainsi, la survenue d'hématomes cutanés, d'épistaxis, de saignements gingivaux et/ou de règles très abondantes (> 10 protections/jour) est suspecte. Dès lors, il est conseillé d'évaluer l'hémostase primaire. Cette évaluation commence par une anamnèse médicalementeuse (AAS, ticlopidine, AINS et clopidogrel) puis seulement suivra un dosage du taux de plaquettes (attention aux très nombreux faux-positifs par formation d'agrégats plaquettaires). La mesure du temps de saignement est dépassée et remplacée actuellement par le temps d'occlusion (PFA-100) qui est un test sûr, reproductible et qui permet le diagnostic de la maladie de Von Willebrand. Si ce test est pathologique, un test au Minirin® chez l'hématologue est nécessaire. Le Minirin® permet de mobiliser les réserves du facteur de Von Willebrand dont 90% des malades disposent. Pour ces derniers, le Minirin® pourra donc être utilisé en cas

de chirurgie ou d'hémorragie. Par contre, les 10% de patients ne répondant pas au Minirin® doivent être identifiés car ils devront recevoir, en cas de problème ou de chirurgie, une perfusion du facteur de Von Willebrand.

L'Exacyl® n'est utile qu'après le saignement, afin de stabiliser le caillot.

D'après l'exposé du Dr Valérie MATHIEUX, hématologue Clinique Sainte-Elisabeth, Namur.

Métabolisme du fer

Face à une anémie microcytaire, le meilleur paramètre du déficit en fer est une ferritine basse. Ce paramètre offre 100% de spécificité, c'est-à-dire qu'une ferritine basse signe à coup sûr un déficit en fer, avant même que l'anémie n'apparaisse. Par contre, une ferritine élevée ne permet pas de conclure à d'importantes réserves en fer. En effet, de nombreux faux-positifs sont rencontrés en cas d'inflammation, d'hyperthyroïdie, d'hépatolyse, d'insuffisance rénale chronique, de cancer ou encore de diabète mal équilibré. Le dosage de la transferrine permet alors de faire la différence entre anémies ferriprives vraies et fausses anémies ou anémies inflammatoires.

En cas d'anémie microcytaire chez un homme de plus de 45 ans ou une femme en post-ménopause, la tumeur rectocolique est la cause présumée jusqu'à preuve du contraire!

Les principes du traitement de l'anémie microcytaire sont au nombre de quatre:

1. traiter la cause de l'anémie;
2. corriger l'anémie;
3. restaurer la réserve en fer;
4. prévenir les rechutes.

Le fer par voie orale est mieux absorbé entre les repas mais bien mieux toléré avec les repas. Pour une bonne compliance du patient, il est donc préférable de conseiller une prise de fer au cours du repas durant 3 à 6 mois. La voie IM est à éviter voire à bannir en raison de ses effets secondaires importants et parfois graves (choc anaphylactique). Le Vénofér® IV est pratique et utile mais contre-indiqué en cas de chimiothérapie, de sepsis ou de transferrine saturée à plus de 50%.

D'après l'exposé du Dr Jean-Philippe HERMANNE, hématologue CHR Namur.

Pic monoclonal

La découverte fortuite d'un pic monoclonal à la prise de sang ne débouchera sur le diagnostic de myélome évolutif que dans 16% des cas. Or ces pics monoclonaux sont de plus en plus fréquents: 5% des patients âgés de plus de 70 ans en présentent un et cette proportion augmente encore avec l'âge. Dans de rares cas, ils peuvent être liés à une infection par le

HIV ou le virus de l'hépatite C, ou encore dans certaines arthrites rhumatoïdes. Ces situations restent toutefois des exceptions. En effet, la grande majorité de ces pics sont liés à des gammopathies monoclonales bénignes qui ne nécessiteront qu'un suivi biologique simple. Une mise au point initiale par examen clinique approfondi et prise de sang, lors de la découverte du pic, sera toutefois nécessaire avant de rassurer le patient. Celle-ci comportera hémogramme, fonction rénale, calcémie, dosage du composant monoclonal par immuno-électrophorèse.

D'après l'exposé du Dr Luc MONTFORT, Clinique Saint-Luc Bouge.

Thérapeutiques d'avenir

L'avenir des thérapeutiques anticancéreuses semble résider dans les traitements ciblés. Le principe de telles thérapeutiques est l'atteinte préférentielle des cellules malignes sans atteinte des cellules vitales du malade.

En hématologie, deux groupes de substances appartenant aux traitements ciblés sont déjà disponibles. Il s'agit des inhibiteurs des signaux de transduction et des anticorps monoclonaux.

Ainsi, pour la leucémie myéloïde chronique le traitement de référence a été modifié en raison de l'apport considérable de l'imatinib, appartenant au groupe des inhibiteurs des signaux de transduction. Une rémission complète est obtenue dans 82% des cas et aucune rechute n'est constatée au-delà de 3 années de rémission. Ces résultats sont supérieurs à ceux obtenus dans les meilleures séries de transplantations médullaires. Des molécules du même type permettent aussi une meilleure survie et une meilleure qualité de vie dans la prise en charge du myélome multiple. Pour le traitement des lymphomes, des Ac monoclonaux dirigés contre un antigène de surface spécifique des cellules lymphomateuses et des lymphocytes B normaux (Ag CD-20) permettent de détruire spécifiquement ces 2 types de cellules. Les bénéfices de cette spécificité sont un plus haut taux de réponse et une meilleure survie des patients, qu'ils soient au premier stade de leur maladie ou en rechute. Ces Ac monoclonaux ont aussi été couplés à des molécules radioactives afin de réaliser des radio-immunothérapies également très efficaces pour obtenir des rémissions complètes dans les lymphomes folliculaires. Ces nouvelles thérapies sont disponibles dans la prise en charge de nos patients. De nouvelles substances appartenant à ces familles devraient encore apparaître dans les prochaines années.

D'après l'exposé du Pr André BOSLY, hématologue, Cliniques universitaires Mont-Godinne.