

HORIZONS HEMATO

La revue des pratiques en **Hématologie***

Volume 07 // Numéro 02
Avril / Mai / Juin 2017
Trimestriel

Focus sur l'AVML



Retrouvez nos publications
sur le site :
www.intercomsante.com



Grand angle : Thromboses et hémopathies

coordonné par Jean-François Schved

Hémostase - Thrombose - Physiopathologie - Néoplasie - Hémolyse - LAM - CIVD - Diagnostic
Inhibiteurs de l'aromatase - Facteur de croissance - Drépanocytose - Soins de support

Zoom congrès : l'EBMT

Flash presse

Focus en hémato-biologie

Fiche pratique SOS



MYÉLOME MULTIPLE (1)

Revlimid® est indiqué en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.

(Indication non agréée aux collectivités à la date de Juin 2017 - Dosages 7,5 mg et 20 mg non commercialisés en date de Juin 2017)

Revlimid® est indiqué en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

(Agréée aux collectivités - Dosage 7,5 mg non commercialisé en date de Juin 2017)

LYMPHOMES À CELLULES DU MANTEAU (1,2)

Revlimid® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire, non éligibles à une chimiothérapie intensive et/ou à une greffe.

Chez les patients présentant une charge tumorale élevée, l'utilisation du lénalidomide est recommandée uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et dans le cadre d'un suivi étroit.°

(Indication non agréée aux collectivités à la date de Juin 2017 - Dosages 7,5 mg et 20 mg non commercialisés en date de Juin 2017)

SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES (1)

Revlimid® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire 1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.

(Agréée aux collectivités)

Tous les dosages peuvent ne pas être indiqués dans toutes les indications. Pour une information complète, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Revlimid®



VOUS PRENEZ SOIN DE LEUR AVENIR

REV/17010 - Visa n° 17/01/65512525/PM/021 - Juin 2017

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

° Une charge tumorale élevée était définie comme la présence d'au moins une lésion mesurant ≥ 5 cm de diamètre ou d'au moins 3 lésions mesurant ≥ 3 cm.

1) Résumé des Caractéristiques du Produit REVLIMID®

2) Avis de la Commission de la Transparence du 8 mars 2017

* Première commercialisation septembre 2007

Pour une information complète sur REVLIMID®, consultez la base de données publique des médicaments:
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

■ **Comités****Directeur de la publication :**

Pascale Raoul (Paris)

Rédacteur en chef :

Stéphane Chêze (Caen)

Rédacteur en chef adjoint :

Christophe Marzac (Paris)

Responsable relations associations :

Ghislaine Lasseron (Paris)

Comité de rédaction :

Frédéric Bauduer (Bayonne)
 Philippe Colombat (Tours)
 Joël Cucherousset (Montfermeil)
 Ismaïl Elalamy (Paris)
 Gabriel Étienne (Bordeaux)
 Nicolas Gendron (Paris)
 Emmanuel Gyan (Tours)
 Pierre Hirsch (Paris)
 Lionel Karlin (Lyon)
 Vincent Lévy (Avicenne)
 Frédéric Maloisel (Strasbourg)
 Clémence Roux (Nice)
 Catherine Thieblemont (Paris)
 Mohamed Touati (Limoges)
 Xavier Troussard (Caen)

Comité scientifique et éditorial :

Emmanuel Andrés (Strasbourg)
 Carole Beaumont (Paris)
 Philippe Beurrier (Angers)
 Jean-Michel Cayuela (Paris)
 Bertrand Coiffier (Lyon)
 Florence Cymbalista (Bobigny)
 Jean-Loup Demory (Lille)
 François Dreyfus (Paris)
 François Guilhot (Poitiers)
 Norbert Ifrah (Angers)
 Didier Kamioner (Trappes)
 Jean-Jacques Kiladjan (Paris)
 Judith Landman-Parker (Paris)
 Véronique Leblond (Paris)
 Guy Leverger (Paris)
 François-Xavier Mahon (Bordeaux)
 Philippe Moreau (Nantes)
 Mohamad Mohy (Paris)
 Gilles Salles (Lyon)
 Jean-François Schved (Montpellier)
 Luc Sensebe (Tours)
 Gérard Socié (Paris)
 Xavier Thomas (Lyon)
 Norbert Vey (Marseille)

Comité de lecture :

Publication annuelle.

Publié par INTERCOM Santé

3, avenue Molière
 92600 Asnières sur seine
 01 74 53 36 97
Intercom@intercomsante.fr

Maquette :

Marion Savelli

Imprimeur :

Imprimerie Vincent, Tours

Abonnement :abohh@intercomsante.fr

N° ISSN : 2119-1859

Dépôt légal : à parution

Adhérent au SPEPS

Les articles publiés dans *Horizons Hémato* le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs et n'engagent en aucune façon la société editrice. Les droits de reproduction et de traduction sont réservés pour tous pays.

Les exemplaires de ce numéro sont routés avec une surcouverture non paginée.

■ **Éditorial****Christophe Marzac****p.52**■ **Avant-propos****Jean-François Schved****p.52**■ **Focus sur sociétés/groupes/intergroupes****p. 53**■ **Focus sur les associations de patients****p. 55**■ **Grand Angle : THROMBOSES ET HÉMOPATHIES**

Dossier coordonné par Jean-François SCHVED

p. 57■ **Physiopathologie des thromboses****Jean-François Schved****p. 57**■ **Thromboses des néoplasies myéloprolifératives hors LMC****Chloé James****p. 61**■ **Physiopathologie des thromboses dans l'HPN****Dominique Helley****p. 65**■ **Physiopathologie des thromboses lors de la LAM 3****Philippe Nguyen****p. 67**■ **Faut-il rechercher un cancer devant une MTEV spontanée ?****Jean Pierre Laroche****p. 69**■ **Thromboses des traitements hormonaux médicamenteux****Christine Biron-Andréani****p. 73**■ **Thromboses, traitements antinéoplasiques et facteurs de croissance hématopoïétiques****Aurélien Lebreton****p. 75**■ **La drépanocytose : une pathologie à risque thrombotique élevé****Yves Gruel****p. 77**■ **Maladie veino-occlusive lors des hémopathies****David Michonneau****p. 79**■ **Focus en hémato-biologie****p. 81**■ **CAR-T CELLS : l'avenir de l'hématologie ?****Jérôme Paillassa**■ **Fiche pratique soins de support****p. 85**■ **Chimiothérapie en phase palliative avancée : indications, contre-indications, délibération****Philippe Colombat**■ **Flash presse****p. 88****Pierre Hirsch**■ **Zoom Congrès****p. 90****Clémence Roux**



Éditorial

La thrombose est un phénomène multifactoriel se situant au carrefour de l'ensemble des spécialités médicales et chirurgicales. Théorisée par Rudolph Virchow, pathologiste allemand dès le milieu du XIX^{ème} siècle, elle reste en 2017 l'une des principales causes de morbidité et de mortalité à laquelle tout médecin sera confronté au cours de sa carrière. Il n'existe pas de prise en charge universelle de la thrombose, c'est le contexte clinique qui dicte la stratégie. À l'heure où le Pr. Agnès Buzyn, professeure d'hématologie, accède à la

fonction ministérielle, la rédaction d'Horizon Hémato se réjouit de publier ce numéro qui, tout en plaçant l'hématologie au centre de l'échiquier médical, souligne les nombreux défis à relever. Tout un symbole.

Bonne lecture !

Dr Christophe Marzac

Rédacteur en chef adjoint

christophe.marzac@gustaveroussy.fr



Avant-propos

Il est difficile d'aborder le sujet thrombose et maladies malignes sans évoquer Armand Trousseau qui, par l'observation, établit le lien entre ces deux pathologies avant d'en être lui-même victime. Par la suite, l'association thrombose veineuse - tumeur solide s'est élargie aux hémopathies, moins fréquentes mais souvent très documentées et répondant à des mécanismes physiopathologiques différents parfois spécifiques. Les thromboses des hémopathies ont en commun avec celles des tumeurs solides de parfois les révéler, voire de les précéder longtemps avant, d'en être une complication possible pendant toute l'évolution, mais aussi d'être une des grandes causes de décès. Elles peuvent avoir certaines caractéristiques voire spécificités : thromboses splanchiques ou sus-hépatiques des néoplasies myéloprolifératives et de l'hémoglobinurie nocturne paroxystique, maladies dans lesquelles peuvent se rencontrer, comme dans le syndrome des antiphospholipides, thromboses veineuses et artérielles voire microvasculaires ; coagulation intravasculaire disséminée de la leucémie à promyélocytes, maladie veino-occlusive des leucémies greffées. Enfin, elles peuvent relever d'une iatrogénie, compliquant un traitement par

hormones, facteur de croissance voir antileucémiques divers. Le sujet est vaste, et il n'est pas possible, en un dossier d'en faire une présentation exhaustive. Nous avons donc choisi de développer ici certains aspects particuliers qui en illustrent l'intérêt. Ce dossier débute par la présentation du Groupe Français d'Hémostase et Thrombose (GFHT), société savante réunissant tous les professionnels de santé, médecins, chercheurs et paramédicaux travaillant dans le domaine de la thrombose. La parole est également donnée aux patients à travers la présentation d'une association qui œuvre dans un domaine très particulier de la relation vaisseaux - maladies malignes, celui qui concerne la circulation lymphatique, le cancer et son traitement: l'association *Vivre mieux le lymphoedème* (AVML) aide les patients atteints de cette redoutable complication dont l'association aide à faire connaître les nouvelles approches thérapeutiques.

Pr Jean-François Schved

Coordinateur du Grand Angle

jf@schved.fr

Prochain numéro : Septembre 2017

Grand Angle : NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES (NMP) : LES AVANCÉES.

Coordinateur : Christophe Marzac, Villejuif.



Le GFHT ou Groupe Français d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose est un des groupes coopérateurs important de la société française d'hématologie. Initialement dénommé GEHT pour Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose, il a été rebaptisé en 2016 pour une meilleure visibilité internationale.

Yves GRUEL,
PRÉSIDENT DU GFHT

Le conseil d'administration

L'ensemble des activités de notre groupe ainsi que ses projets sont accessibles sur le site internet qui est actuellement en cours de rénovation. J'invite par conséquent toutes les personnes souhaitant des informations complémentaires à consulter ce site ou à joindre l'un des membres de notre bureau.

Site internet : www.gfhc.fr/



Historique

Ce groupe a été créé au début des années 70 sous l'impulsion de plusieurs universitaires éminents en hémostase et notamment du Professeur Jacques Caen et du Professeur Michel Meyer Samama, mais aussi de chercheurs, en particulier le Docteur Sylviane Lévy Tolédano.

Organisation

Le GFHT est animé par un bureau constitué de 9 membres et que je préside actuellement. Ce bureau comprend en dehors de moi-même, 3 chercheurs statutaires, Marie-Christine Bouton (Paris), Christophe Dubois (Marseille), et Peter Lenting (Paris), 4 praticiens hospitaliers ou hospitalo-universitaires travaillant en CHU, Dominique Lane, trésorière du GFHT (Paris), Pierre-Emmanuel Morange (Marseille), Virginie Siguret (Paris) et Sophie Susen (Lille), ainsi qu'un praticien exerçant dans un hôpital non-universitaire (Bénédicte Dumont, secrétaire du GFHT). Le GFHT regroupe l'ensemble des praticiens hospitalo-universitaires, hospitaliers, médecins et biologistes qui travaillent en Hématologie-Hémostase dans les hôpitaux français ou francophones avec des membres exerçant en Belgique ou en Suisse notamment. De nombreux membres du GFHT sont aussi des chercheurs issus d'unités INSERM ou CNRS ou travaillant dans des équipes universitaires. Enfin, notre groupe accueille de nombreux professionnels de l'industrie pharmaceutique ou issus des sociétés produisant des automates et des réactifs de laboratoires. Tous les membres du groupe ont donc un intérêt très spécifique dans le domaine de l'hémostase et de la thrombose. Les missions du GFHT sont donc médicales, biologiques avec une importante activité de recherche fondamentale et appliquée, mais aussi pédagogiques essentielles au dynamisme et au devenir de nos équipes. Les laboratoires hospitaliers, dont les membres sont actifs au sein du GFHT, travaillent très souvent en relation étroite avec les centres de suivi et de traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles et acquises, l'hémophilie notamment. Ainsi, bon nombre de nos membres sont actifs aussi au sein de la CoMETH (Coordination Médicale pour l'Étude et le Traitement des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles), et depuis quelques années nos réunions scientifiques et médicales sont communes avec ce groupe.

Missions

Le GFHT aide la recherche fondamentale et bioclinique

et, pendant de nombreuses années, a attribué des bourses de thèses avec l'aide des partenaires industrielles. Notre groupe aide aussi les jeunes chercheurs à présenter leurs résultats scientifiques dans des congrès internationaux en attribuant aux meilleurs d'entre eux une bourse contribuant à financer l'inscription et le déplacement. Le GFHT est actif sur le plan professionnel grâce aux groupes de travail qui concernent des thématiques très diverses (hémostase pédiatrique, circulation extracorporelle et hémostase délocalisée, automatisation en hémostase, méthodologie, protocoles multicentriques, immunologie plaquettaire..., accréditation en hémostase et pré-analytique...). Notre groupe accueille aussi le club des biologistes en hémostase qui depuis quelques années regroupe les biologistes des centres de traitement sur l'hémophilie et les maladies hémorragiques constitutionnelles, avec plusieurs travaux de biologie pratique publiés dans des revues internationales indexées.

Le GFHT propose à ses adhérents des textes visant à améliorer leurs pratiques professionnelles et qui peuvent concerner des problématiques de laboratoire mais aussi médicales. Les plus récents ont ciblé les anticoagulants oraux directs prescrits de plus en plus fréquemment et qui posent des problèmes particuliers notamment en cas de saignement, de chirurgie urgente ou d'accident vasculaire cérébral ischémique. Pour ces actions, le GFHT travaille en relation étroite avec d'autres groupes coopérateurs comme la Société Française de Médecine Vasculaire, le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP), la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR). Chaque année notre groupe avec la CoMETH organise une réunion nationale, qui aura lieu cette année à Caen du 4 au 6 octobre 2017. Nos réunions annuelles rassemblent environ 400 participants avec des sessions plénières, des réunions spécifiques aux groupes de travail et une session dédiée à l'attribution d'un prix récompensant un jeune chercheur en hémostase.

Manifestations

Chaque printemps en mars, le GFHT participe très activement aussi au congrès national en hématologie de la SFH (Société Française d'Hématologie). Enfin sur le plan international, bon nombre des membres du GFHT participe activement à l'ISTH (*International Society of Thrombosis and Hemostasis*). Récemment en 2016, le Professeur Jean-François Schved a organisé la réunion des sous-comités scientifiques de l'ISTH à Montpellier. D'autre part, le GFHT participera activement à l'organisation en 2018 de la 2^{ème} réunion de l'ECTH (*European Congress on Thrombosis and Hemostasis*) à Marseille.



Prise en charge de la Leucémie Lymphoïde Chronique

Parmi vos patients naïfs de traitement...

... quels sont les potentiels facteurs de mauvais pronostic et éventuelles comorbidités ?



Age > 70 ans ?



Insuffisance rénale ?



Score ECOG > 2 ?



Mutation Del17p/TP53 ?
Del11q ?



Mutation IGVH ?



Association vivre mieux le lymphoedème (AVML)

Le mot de la Présidente



Maryvonne CHARDON

Le lymphoedème est une maladie chronique dont le traitement requiert une expertise de qualité autour d'une équipe pluridisciplinaire. Le bénéfice pour ces patients est énorme en termes de qualité de vie et de prévention des complications. Notre association s'adresse à tous (adultes et enfants), porteurs d'un lymphoedème, quelles que soient sa localisation et son origine. Elle veille à identifier les patients dans l'impossibilité d'accéder aux réseaux de soins puis à les orienter vers des professionnels de santé ou des centres spécialisés. Par nos diverses actions dont les ateliers d'auto soins et d'éducation thérapeutique, nous aidons les patients en échec de traitement classique à retrouver une dynamique de soins efficace.

Sont organisés en amont pour les thérapeutes, en France mais aussi à l'étranger, des stages de formations spécifiques à ces différentes techniques mises au point pour la plupart à Montpellier.

Le bureau

Présidente

M. Chardon

vice président

G. Doladille

Trésorière

M. Magnaudeix

Trésorière adjointe

M. Roussel

Secrétaire

C. Périer

secrétaire adjointe

N. Godmer

Les objectifs

- Informer patients et entourage sur la maladie, son évolution, sa prise en charge,
- Faire reconnaître le handicap et ses conséquences aux différents services sociaux et servir de relais entre les patients et les acteurs de santé,
- Etre un lieu d'écoute et d'échange pour évaluer les besoins des patients,
- Favoriser l'autonomie et la prévention des complications par des actions éducatives,
- Améliorer la qualité de vie.

- de l'orientation vers les différents centres de soins spécialisés;
- des adresses des thérapeutes spécialisés (médecins, kinésithérapeutes, pharmaciens orthésistes) proches de leur lieu de vie.

Rôle de l'AVML dans l'éducation thérapeutique du patient (ETP) : comment ?

LES ATELIERS D'AUTO-SOINS

Ils ont pour but d'apprendre aux patients atteints de lymphoedème les techniques d'auto-drainage, d'auto-bandage et de gymnastique adaptée. A la fin on leur remet les documents sur les activités qu'ils viennent de pratiquer et on les invite à les retranscrire avec leur propre langage. L'important est de les amener à se responsabiliser et à participer activement à leur prise en charge en complément des soins réalisés par le kinésithérapeute. Ces séances qui favorisent les rencontres entre les patients et leur entourage, leur permettent d'échanger sur leur maladie, de poser les questions qui les préoccupent, de leur apprendre les manipulations d'auto-soins. Mais elles sont aussi riches d'enseignement pour les éducateurs. Ces ateliers s'organisent au siège de l'AVML (sous forme collective) à Montpellier dans les locaux de l'hôpital Saint Eloi et dans nos différentes antennes.

Evaluation : un bilan des ateliers est réalisé à partir d'un questionnaire remis au patient afin d'évaluer l'acquisition de ses compétences, mais aussi son degré de satisfaction.

Activités de l'association

La permanence du mardi matin : Tous les mardis matin une permanence est assurée par des bénévoles (avec des patients et au moins un référent kinésithérapeute ou médecin) à l'hôpital St Eloi :

Permanence téléphonique; accueil et écoute des nouveaux patients ; différentes taches administratives (Réponse au courrier postal, aux mails, enregistrement des adhérents, tenue du fichier, Dossiers de subventions aux différents organismes...)

Cette activité du mardi matin permet de donner des nombreuses et précieuses informations aux questions des patients au sujet :

- du diagnostic de leur pathologie;
- du dépistage et du traitement des éventuels épisodes infectieux;
- des possibilités d'une prise en charge de leur lymphoedème;

Le conseil d'administration

Les membres du bureau + J.P. Becus, M. Coupé (médecin référent), J. Paris, H. Pourquier, V. Martin, B. Vaissier-Crouzat.

Association nationale de 1400 membres dont le siège social est à Montpellier. Lors de notre assemblée générale annuelle, des intervenants extérieurs approfondissent un thème original.

Les dates clés

28 juin 1998	Depuis 2000	Depuis 2002	Depuis 2009
Création et déclaration en Préfecture de MONTPELLIER : Président d'honneur : professeur Ch JANBON. Cette association ayant pour objet de faire reconnaître le handicap et ses conséquences dans la vie quotidienne .	Son organisation nationale repose sur : La création successive de 7 antennes, filiales d'AVML : Nantes, Alsace, Cantal, Isère-savoie-Drôme, Ile de France, Grand Biterrois, Marseille. Et d'une fédération de 7 autres associations autonomes et le plus souvent partenaires AVML 03, AVML 63, AVMLLe Havre 76, AVML Calvados 14, AVML du Sud Ouest, Lymphoedème Rhône - Alpes et Lymphoedème 65.	Convention de partenariat avec le CHU de Montpellier.	Membre de l'association Alliances Maladies Rares. Reconnaissance du lymphoedème primaire comme maladie rare.

Des groupes de parole sous forme de petits ateliers vont être aussi régulièrement proposés par une psychologue (elle même patiente, bénévole).

LES ATELIERS D'EDUCATION THERAPEUTIQUE (ETP)

Ils sont mis en œuvre en association avec les soignants du service. Au cours de ces ateliers sont définies trois actions éducatives :

SAVOIR :

- Définir la maladie, la notion de capital lymphatique.
- Les facteurs d'aggravation : infection, surpoids, sédentarité ou surmenage (travail, activités diverses, sport).
- Décrire les signes d'infection, les mesures d'hygiène.
- les moyens thérapeutiques et leurs effets.

SAVOIR FAIRE :

- Faire les soins d'hygiène régulièrement: soins de peau, désinfection des plaies, prévenir et traiter les mycoses, faire la pédicurie correctement...
- Savoir mettre en place la compression, l'entretenir, savoir quand la renouveler
- Apprendre l'auto bandage et l'auto drainage
- Savoir préparer une trousse de soins pour le voyage

SAVOIR ÊTRE :

- Porter régulièrement sa compression
- Faire réaliser les soins de physiothérapie régulièrement
- Avoir un suivi régulier.
 - Reconnaître l'infection et adopter l'attitude appropriée.
- Faire et adapter ses activités physiques et ses loisirs
- Surveiller son poids.
- Choisir les vêtements et chaussures appropriés. Pour les patients et leurs proches, ces ateliers d'éducation thérapeutique sont destinés à l'amélioration de leur qualité de vie et à une meilleure gestion du traitement.

LES ATELIERS LUDIQUES

Aqua gym (2 fois par semaine). Marche nordique. Art Thérapie. Atelier de cuisine. Atelier de peinture.

LES CONFERENCES D'INFORMATION

Des Conférences d'information à grande échelle sont organisées par les différentes antennes ou association d'AVML. Elles réunissent des patients et

des équipes multi disciplinaires afin d'échanger sur les avancées thérapeutiques et de redéfinir ensemble les points essentiels de la prise en charge autour du Lymphoedème. A Montpellier et dans certaines antennes ou associations indépendantes ces conférences ont pour partenaire l'IFMK proche de leur région (instituts de formation des kinésithérapeutes). L'investissement des étudiants est toujours extrêmement important et il prouve leur intérêt pour une approche bénévole de cette pathologie chronique.

LES RESSOURCES DE L'AVML

- Elles proviennent des :
- Cotisation annuelle des patients, thérapeutes, pharmaciens etc..
 - Subventions de différents organismes (groupements financiers, assureurs).
 - Subventions de la Ligue contre le cancer.
 - Subventions sous forme de partenariat avec le Zonta club (Marie de Montpellier).
 - Subventions données par les laboratoires ainsi que du matériel de compression qui est mis à notre disposition pour les ateliers de soins.

Nos coordonnées

Siège social à Montpellier à l'hôpital Saint Eloi, Service médecine interne et maladies vasculaires

80 av. Augustin Fliche
34295 - Montpellier
cedex 5

Permanence mardi matin :
tel. : 04 67 33 70 53
ou 06 71 74 57 54
secrétariat_avml@yahoo.fr



site : www.avml.fr

Témoignage de Brigitte

« Ma soeur et moi, nous sommes retrouvées très seules lorsque son lymphoedème s'est déclaré (lymphoedème elephantiasis). Les médecins (généraliste, oncologue et radiothérapeute) nous déclaraient qu'il n'y avait rien à faire (le bras avait triplé de volume, le médecin généraliste allant jusqu'à nous dire qu'il n'avait jamais vu cela !). J'ai résumé la situation en une phrase mais que de souffrance devant cette solitude ! C'est à votre association AMVL, à vous, que nous devons beaucoup de gratitude, car c'est un membre de votre association qui a appelé une angiologue à Dijon et vers laquelle nous avons pu avoir un rendez-vous rapide. Enfin, quelqu'un qui prenait le problème à bras le corps ! Merci encore ».

Les dates clés

Depuis 2012	Depuis 2015
<p>Organisation chaque année, d'un Week- end pour les enfants atteints de Lymphoedème.</p> <p>Lors de ces journées, des consultations et différentes évaluations sont faites par des médecins et des kinésithérapeutes. L'AVML s'occupe de l'intendance (restauration, hébergement etc) et de l'organisation des activités ludiques. Ces journées sont un moment d'échange et de partage pour les enfants et leur famille, ce qui est essentiel dans la prise en charge de leur pathologie. Ces jeunes patients ont une forte motivation durant les différents ateliers d'auto soins proposés. Ils comprennent et appréhendent mieux leur handicap et la chronicité de leur affection.</p>	<p>Création de la page Facebook. Nous utilisons ce média pour toucher les plus jeunes de tous horizons et de tous pays qui ne vont pas le réflexe d'aller sur le site de l'association AVML. Ils vont trouver sur facebook un lieu d'échange, de réconfort. Une véritable solidarité se crée entre eux autour de leur pathologie</p>



Physiopathologie des thromboses

La physiopathologie des thromboses, peut être abordée à partir de trois composantes: les perturbations rhéologiques, l'activation du système d'hémostase et les atteintes de la paroi vasculaire. Les rôles respectifs de ces dysfonctionnements diffèrent selon qu'il s'agisse de thrombose veineuse ou artérielle. Ceci permet de mieux comprendre pourquoi les thromboses peuvent survenir dans certaines pathologies acquises ou congénitales

Le sang est un tissu liquide. Maintenir le sang à l'état liquide dans les vaisseaux est la finalité du processus d'hémostase qui vise donc à prévenir ou arrêter les hémorragies tout en maintenant l'indispensable fluidité du sang. Thrombose veineuse et artérielle diffèrent, tant par leur physiopathologie que par leurs conséquences. La physiopathologie de la thrombose artérielle repose principalement sur les interactions plaquettes-paroi vasculaire, avec un rôle majeur des lésions pariétales induites par l'athérome et le vieillissement vasculaire. Si ces mêmes éléments interviennent, partiellement, dans la thrombose veineuse, elle résulte essentiellement d'une hyperactivation au moins localisée de la coagulation. Les conséquences sont différentes aussi : ischémie d'aval pour les thromboses artérielles responsable d'infarctus myocardique, d'ischémie vasculaires cérébraux, ou d'ischémie des membres ; risque migratoire embolique immédiat et altération grave du réseau veineux des membres inférieurs pour les phlébites.

Nous envisagerons, ici essentiellement, la physiopathologie de la maladie thromboembolique veineuse. Depuis la description par Virchow des 3 déterminants majeurs de la thrombose veineuse, à savoir la stase, le facteur sérique et la lésion pariétale, les concepts et connaissances ont beaucoup évolués. La thrombose veineuse est une maladie multifactorielle mais les trois approches évoquées ci-dessus restent réelles : rôle des phénomènes rhéologiques, implication du système d'hémostase et participation de la paroi vasculaire au développement de la thrombose. C'est au travers de ces trois composantes que sera envisagée la physiopathologie des thromboses veineuses.

Rhéologie et thrombose⁽¹⁾

L'écoulement du sang dans les vaisseaux est en flux laminaire. Deux types de perturbations peuvent favoriser l'apparition des thromboses : la stase et la rupture du flux laminaire. Il est connu depuis l'expérimentation animale que la stase, à elle seule, ne peut pas induire de thrombose. Par contre, elle constitue un facteur favorisant. La stase, ou du moins la réduction du flux peut être liée à une hyperviscosité sanguine. La viscosité sanguine est principalement influencée par l'hématocrite d'où le rôle favorisant des polyglobulies sur les thromboses. Une hyperviscosité plasmatique telle qu'elle est réalisée dans les gammopathies monoclonales ou les syndromes inflammatoires peut aussi augmenter la viscosité sanguine globale. La paroi peut aussi induire

la stase : compression d'origine extra vasculaire, altération majeure de l'endothélium des grandes insuffisances veineuses.

Activation du système d'hémostase et thrombose (figure 1)

L'hémostase physiologique est classiquement décomposée en 3 temps : L'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse^(2,3).

L'hémostase primaire

Quatre acteurs principaux interviennent dans l'hémostase primaire : les plaquettes, la paroi vasculaire, le fibrinogène et le facteur Willebrand. Chacun de ces acteurs peut à sa façon intervenir dans le processus de thrombose.

Les plaquettes sont un élément majeur dans la physiopathologie de la thrombose artérielle. Cependant le taux plaquettaire n'est pas un élément central dans le risque de thromboses, les grandes hyperplaquetoses de la thrombocytémie essentielle sont souvent associées à un risque hémorragique. Par contre le niveau d'activation basal des plaquettes est un élément clé, principalement dans la thrombose artérielle. Cet état de préactivation plaquettaire peut être induit par les altérations endothéliales. L'adhésion des plaquettes sur l'endothélium altéré est un élément essentiel dans l'apparition de la maladie artérielle.

Les altérations endothéliales sont particulièrement en cause dans la maladie artérielle, plus que dans la thrombose veineuse. Néanmoins il existe un certain nombre d'illustration du rôle de la paroi veineuse dans la thrombose. Nous les reverrons dans le chapitre consacré au rôle des atteintes endothéliales dans la thrombose. Les rôles respectifs du fibrinogène du facteur Willebrand dans la thrombose sont moins évidents. Il en existe cependant quelques illustrations: thromboses de certaines dysfibrinogénémies et des états inflammatoires pour le fibrinogène ; thromboses multiples survenant dans les anomalies du métabolisme du facteur Willebrand, telles qu'elles sont réalisées lors du purpura thrombotique thrombocytopenique où le déficit en ADAMTS 13 est responsable de la présence d'un facteur Willebrand immature très thrombogène.

La coagulation^(2,4)

La physiologie de la coagulation fait appel, pour l'activation initiale, à l'interaction entre un composant cellulaire, le facteur tissulaire, et un composant plasmatique, le facteur VII. La liaison [facteur tissulaire-facteur VII] induit une activation

■ Auteur



Jean-François SCHVED
Hématologue, PU-PH.

Expertise :

hémostase, maladies hémorragiques, Président du Conseil National des Universités pour l'Hématologie et la Transfusion. Coordinateur du Centre Régional de Traitement de l'hémophilie à Montpellier.

Correspondance :

Département d'Hématologie biologique
Hôpital Saint-Eloi
CHU Montpellier 34295
Montpellier cedex5
jf@schved.fr

Liens d'intérêts :

LFB, Roche Diagnostic, Bayer Pharma, Pfizer, Shire, Octapharma

MOTS CLÉS

HÉMOSTASE,
COAGULATION,
THROMBOSE,
MALADIE
THROMBOEMBOLIQUE,
PHYSIOPATHOLOGIE

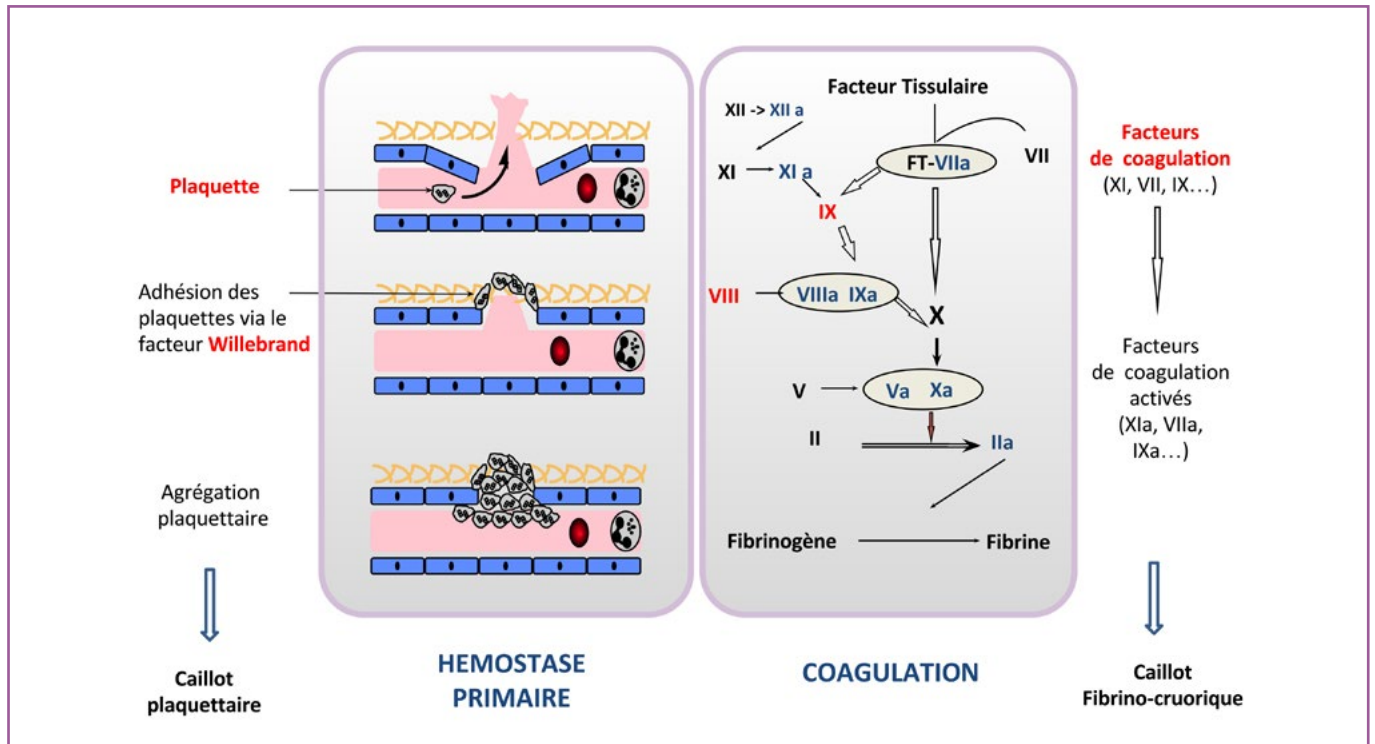


Figure 1 : schéma simplifié de l'hémostase (3). L'adhésion puis l'agrégation plaquettaire permettent la formation du premier caillot (thrombus blanc) qui sera consolidé par l'activation de la coagulation (caillot fibrino-cruorique).

du facteur VII. Il s'en suit une chaîne de réaction, appelée cascade de la coagulation, qui aboutit à la formation de facteur X activé à partir de sa proenzyme, le facteur X. Le facteur X activé permet la transformation de la prothrombine en thrombine, enzyme clé de la coagulation. Elle a deux rôles essentiels : d'une part c'est elle qui permet la transformation de fibrinogène en fibrine préluant à la formation du caillot ; d'autre part la thrombine catalyse sa propre génération. Après l'apparition des premières traces de thrombine, se survient, à la surface plaquettaire, une production massive de thrombine qui active brutalement toute la coagulation et génère le caillot. Ce système d'activation en chaîne qui pourrait être dangereux pour l'organisme est régulé par la présence d'inhibiteur : l'antithrombine, le système protéine C- protéine S et l'inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire (TFPI : *tissue factor pathway inhibitor*). Les inhibiteurs permettent de localiser l'activation de la coagulation au niveau de la brèche vasculaire.

L'activation de la coagulation est un évènement critique dans la thrombose. Elle peut être liée à une expression exagérée de facteur tissulaire à la surface des cellules, telles qu'elle est réalisée dans les états septicémiques et les inflammations ou au contact des tumeurs, ou bien à l'expression d'une activité de type facteur tissulaire⁽⁵⁾, simulant l'action du facteur tissulaire physiologique. Ce phénomène est observé dans les néoplasies et les leucémies. L'activation de la coagulation permet de n'obturer que la brèche vasculaire. Elle pourra entraîner une thrombose si les systèmes inhibiteurs sont en défaut et ne permettent pas d'empêcher l'activation de la coagulation au-delà de la brèche, soit *in situ*, (thrombose), soit diffuse, (CIVD). Il faut aussi noter, qu'il existe d'autres voies d'activations de la coagulation non facteur tissulaire-dépendante : activités procoagulantes tumorales agissant en différents points du système d'hémostase, mais aussi voie passant par le système contact, facteur XII-dépendante. On sait en

effet depuis peu que le facteur XII, réputé inutile dans la coagulation *in vivo* puisque son déficit même complet ne s'accompagne pas de syndrome hémorragique, participe dans certaines circonstances à une voie d'activation de la coagulation menant à la thrombose⁽⁶⁾.

Un élément très particulier de la thrombose veineuse est le rôle favorisant que peut jouer l'altération des systèmes inhibiteurs⁽⁷⁾: déficit en antithrombine, déficit en protéine C, déficit en protéine S, ou mutation congénitale responsable de gain d'activité : mutation V Leiden, mutation sur le gène du facteur II.

La fibrinolyse

La fibrinolyse est le troisième temps physiologique de l'hémostase. Elle permet de dissoudre les thrombus ou bien d'en éviter leur constitution. Il existe des exemples en pathologie d'altération du système fibrinolytique entraînant des thromboses: variants du fibrinogène résistant à la fibrinolyse et, dans une moindre mesure car la preuve mécanistique n'a pas été apportée, rôle favorisant d'une diminution de la fibrinolyse par excès d'inhibiteurs dans la maladie artérielle.

Rôle de la paroi vasculaire dans la thrombose⁽⁸⁾

À l'état de repos, l'endothélium est antithrombotique : il s'oppose à l'activation plaquettaire par la production de prostacycline, et à l'activation de la coagulation par l'expression à la surface des cellules endothéliales de la thrombomoduline, élément régulateur du système inhibiteur protéine C-protéine S. L'endothélium participe aussi à la régulation de la fibrinolyse puisqu'il est le lieu de synthèse exclusif de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et un des sites producteurs de son inhibiteur principal, le PAI1. Toute altération de la fonction endothéliale peut donc favoriser les thromboses. Il existe des

illustrations de ce phénomène en pathologie :

- lésion endothéliale : les lésions endothéliales interviennent en pathologie artérielle, favorisant l'adhésion plaquettaire, mais aussi en pathologie veineuse : thromboses sur cathéter, thromboses de certaines pathologies métaboliques et de maladies infectieuses, thromboses post-chirurgicales telles qu'elles se voient en chirurgie orthopédique ;
- dysfonctions endothéliales : à côté des thromboses favorisées par les abrasions endothéliales peuvent exister des thromboses liées à des dysfonctions endothéliales : l'endothélium ne peut plus réguler l'hémostase locale comme il le fait en physiologie, où il exprime selon les circonstances, un phénotype antithrombotique ou au contraire prothrombotique. On peut classer ici les thromboses de la maladie

de Behçet, les phénomènes thrombotiques, des rejets de greffes et peut être aussi des thromboses survenant lors des maladies autoimmunes, lupus érythémateux disséminé associé ou non à un lupus anticoagulant ⁽⁹⁾.

Conclusion

L'étude de la physiopathologie des thromboses veineuses permet d'envisager le rôle possible des maladies malignes dans la thrombogénèse, qu'ils s'agissent de tumeurs solides ou d'hémopathies, de mieux en comprendre le déroulement et dans certains cas d'y apporter des solutions thérapeutiques adaptées.

■ Ce qu'il faut retenir

- Trois composantes classiques interviennent dans le processus de thrombose : perturbations rhéologiques, activation de la coagulation et altérations de la paroi vasculaire.
- La stase peut être due à une immobilisation ou à une hyperviscosité sanguine telle qu'elle est réalisée lors d'une élévation importante de l'hématocrite.
- L'activation de la coagulation peut résulter d'une expression exagérée de facteur tissulaire, starter physiologique de la coagulation, telle qu'elle est retrouvée dans certaines leucémies (LAM3) ou tumeur solides ou d'une insuffisance des systèmes inhibiteurs : antithrombine, protéine C, protéine S.
- Les altérations de la paroi vasculaires peuvent être dues à des cathéters ou aux lésions que peut causer la chirurgie sur ces parois.

■ Références

1. Chiu JJ, Chien S. *Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. Physiol Rev* 2011; 91:327-87.
2. **Hémostase : physiologie et exploration en pratique courante.** In: *Hématologie . Société Française d'Hématologie. N Ifrah et JY Cahn cordonnateurs. Ed Elsevier Masson, Paris 2014: p221 -231*
3. Schved JF. *Maladies hémorragiques constitutionnelles. Revue du Praticien* 2015 ; 5 : 613 – 617
4. Schved JF **Hémophilie: physiopathologie et bases moléculaires.** *Encyclopédie Médico-chirurgicale. Ed. Elsevier Masson SAS, Paris 2008: Hématologie, 13-021-B10: p1 – 14*
5. Falanga A, Schieppati F, Russo D. *Cancer Tissue Procoagulant Mechanisms and the Hypercoagulable State of Patients with Cancer. Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 756-764.
- 6 Long AT, Kenne E, Jung R, Fuchs TA, Renné T. **Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity.** *J Thromb Haemost* 2016 ; 14: 427-437.
7. Mannucci PM, Franchini M . *Classic thrombophilic gene variants. Thromb Haemost* 2015; 114: 885-889.
8. Kazmi RS, Boyce S, Lwaleed BA. *Homeostasis of Hemostasis: The Role of Endothelium. Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 549-555.
9. de Groot PG, Urbanus RT. *Antiphospholipid Syndrome-Not a Non inflammatory Disease. Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 607-14.



- Journée annuelle de l'Association le 23 juin 2017 à Paris et non le 16 juin comme indiqué précédemment ;
- Prix Martha 2016 attribué au Docteur Ludivine ELIAHOU et au Professeur Michel SLAMA , chef de service à l'Hôpital Antoine Bécclère à Clamart pour leur projet « amélioration du diagnostic précoce de l'amylose cardiaque étude du rôle de l'échocardiographie d'effort ».
- Présentation du projet le 23 juin 2017 lors du conseil scientifique ;
- 1^{er} congrès européen sur l'amylose ATTR les 2 et 3 novembre 2017 à Paris - un évènement trois réunions : une réunion entre médecins et experts de l'amylose ATTR, une réunion entre les associations de patients et enfin pour la première fois une réunion entre patients et médecins.

Lien : www.attr-meeting.com



Lors de la Journée mondiale du Lymphome le 15 septembre, des conférences ouvertes à tous seront organisées dans 21 villes de France.

Programme :

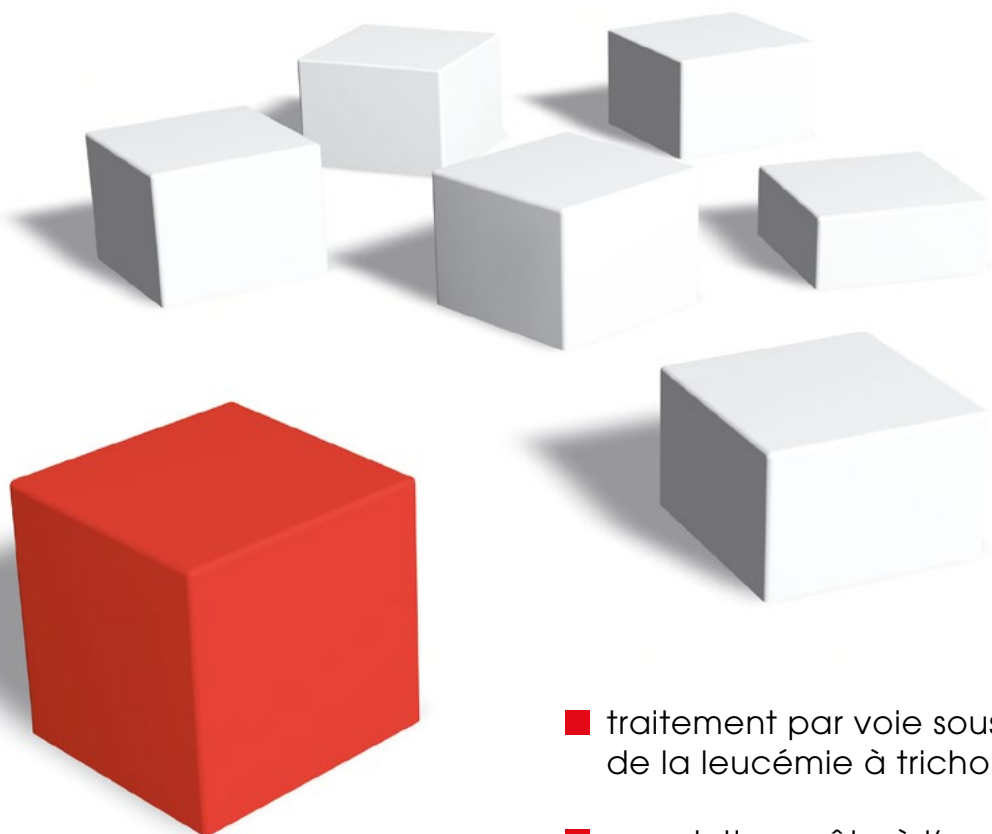
- les Lymphomes et leurs sous-types : caractéristiques et différences ;
- les nouvelles thérapies : comment ça marche, dans quels cas sont elles appliquées ? ;
- les autorités de santé : qui sont elles ? à quoi servent elles ? (ANSM, HAS) ;
- l'accompagnement dans le parcours de soins : pour qui ? pour quoi ?

Information :

<http://journeefrancelymphomeespoir.fr>

Litak[®]

cladribine sous-cutanée 2 mg/ml



- traitement par voie sous-cutanée de la leucémie à tricholeucocytes
- en solution prête à l'emploi
- en cure unique de 5 jours consécutifs

LITAK 2 mg/ml solution injectable. LITAK est indiqué dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes. **AMM (2004): 3400936406681** 1 flacon (EU/1/04/275/001), **3400936406742** 5 flacons (EU/1/04/275/002). Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics avec un taux de remboursement de 100%. **Liste I.** Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la TZA. **Prix public TTC:** EUR 387,24 (boîte de 1 flacon), EUR 1661,67 (boîte de 5 flacons). Coût de traitement journalier: EUR 387,24 (boîte de 1 flacon), EUR 332,33 (boîte de 5 flacons). **EXPLOITANT:** LIPOMED GmbH, Hegenheimer Str. 2, D-79576 Weil am Rhein, Allemagne. Information médicale et pharmacovigilance au +41 61 702 02 00. LIPOMED GmbH suit la loi sur la transparence des liens avec les professionnels de santé.

Pour une information complète sur LITAK, consultez le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

lipomed
SERVICES TO HEALTH

LIPOMED GmbH
Hegenheimer Str. 2
D-79576 Weil am Rhein
Tél. +41 61 702 02 00
Fax +41 61 702 02 20
lipomed@lipomed.com
www.lipomed.com

Information supplémentaire:
Tél. 06 71 45 88 78

Commandes:
Alloga (France)
Tél. 03 22 66 44 34
Fax 03 22 66 44 52 / 03 22 66 44 35





Thromboses des néoplasies myéloprolifératives hors LMC

La thrombose est la complication la plus fréquente des néoplasies myéloprolifératives, pouvant révéler la maladie, ou survenir pendant le suivi. Dans cette revue, nous ferons une synthèse des facteurs de risque clinico-biologiques actuellement reconnus ainsi qu'un résumé de l'état actuel des connaissances sur la physiopathologie de la thrombose dans ces pathologies.

Introduction

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sont des maladies hématologiques clonales et acquises de la cellule souche hématopoïétique. Elles sont caractérisées par une hyperproduction non contrôlée par la moelle osseuse des cellules d'une ou plusieurs lignées myéloïdes, sans altération de maturation.

Les 4 principales hémopathies des NMP sont la leucémie myéloïde chronique (LMC, excès de leucocytes), la polyglobulie primitive ou polyglobulie de Vaquez (PV, excès de globules rouges), la thrombocytémie essentielle (TE, excès de plaquettes) et la splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive (MP, fibrose de la moelle osseuse).

Ces pathologies se caractérisent par la présence d'anomalies acquises de certains gènes qui produisent alors des protéines dont la fonction est perturbée, souvent hyperactive. Les deux mutations les plus connues sont le chromosome Philadelphie dans la leucémie myéloïde chronique, et la mutation JAK2V617F retrouvée dans les 3 autres hémopathies (PV, TE et MP) qui concernent cette revue.

La mutation JAK2V617F, présente dans les cellules hématopoïétiques, est responsable de l'activation constitutive de la protéine JAK2 qui permet alors la prolifération de ces cellules sans facteurs de croissance. D'autres anomalies ont été découvertes ultérieurement : la mutation MPL (récepteur de la thrombopoïétine) en 2006 et la mutation de CalR (calréticuline) en 2013 dans respectivement 3% et 25% des thrombocytémies essentielles et 8% et 25% des myélofibroses primitives.

Quelques données cliniques

La thrombose est la complication la plus fréquente des NMP avec une prévalence allant de 12 à 39% chez les patients avec PV et de 11 à 25% chez les patients avec TE1. Elle est aussi la principale cause de mortalité et de morbidité dans les NMP.

Les thromboses sont plus fréquemment artérielles que veineuses, mais il est à noter des localisations dans des sites inhabituels comme le territoire splanchnique ou les veines cérébrales. Les patientes NMP sont sujettes à des complications obstétricales, probablement à rapprocher des phénomènes thrombotiques, comme on voit au cours du syndrome des antiphospholipides. Les facteurs de risque clinique associés à une augmentation du risque de thrombose dans les NMP sont l'âge > 60 ans et un antécédent personnel de thrombose motivant l'introduction d'un traitement cytoréducteur.

La découverte des anomalies moléculaires associées aux NMP a généré de nombreuses études cliniques

afin de rechercher si la présence de l'une ou l'autre de ces anomalies était associée à une augmentation du risque thrombotique. La question se pose surtout dans la TE, la PV étant quasiment toujours associée à la présence de JAK2V617F. Après de multiples études, avec des résultats parfois contradictoires, il est maintenant admis que la présence de JAK2V617F dans les TE est associée à une augmentation du risque de thrombose, ce qui a d'ailleurs conduit à ajouter la présence de JAK2V617F dans le score pronostic de thrombose IPSET-Thrombosis⁽²⁾. En revanche, la présence d'une mutation de CalR, de MPL ou l'absence des trois mutations (triple négatif) est associée à un risque thrombotique moindre.

État des connaissances sur la physiopathologie de la thrombose dans les NMP (figure 1)

Notre compréhension de la physiopathologie de la thrombose dans les NMP est basée sur deux types de connaissances :

- des études cliniques, qui, même lorsqu'elles sont bien conduites et prospectives, incluent des patients avec des pathologies différentes (PV, TE), des marqueurs moléculaires différents (JAK2V617F, CalR, MPL, triple négatifs), des patients avec des tailles de clones différentes (charge allélique JAK2 variable), des traitements différents que ce soit cytoréducteurs, antiplaquettaires, ou anticoagulants, des patients avec des facteurs de risque cardiovasculaires différents, etc. Par ailleurs, la mise en évidence d'anomalies biologiques chez les patients est au mieux associée à la thrombose, mais peut rarement être démontrée comme responsable de la thrombose ;
- les modèles murins de NMP ont l'avantage d'être plus reproductibles et manipulables. Cependant, assez peu d'études s'intéressant à la thrombose dans des modèles murins de NMP ont été publiées depuis la découverte de JAK2V617F et encore moins depuis la découverte des mutations de CalR. Nous tenterons ici de faire un résumé de l'état actuel des connaissances, avec des données obtenues chez les patients et dans des modèles murins.

Rôle des plaquettes

Des données contradictoires ont été publiées concernant le rôle des plaquettes dans la physiopathologie de la thrombose dans les NMP Phi négatives. Des études chez des patients TE et PV ont retrouvé une agrégation plaquettaire anormale et des taux réduits de molécules

■ Auteur



Chloé JAMES

Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier.

Expertise :

Chef du service d'hématologie du CHU de Bordeaux, activité biologique et de consultation d'hémostase, avec notamment le suivi des thromboses dans le contexte des néoplasies myéloprolifératives. Responsable du groupe « endothélium et thrombose » au sein de l'Unité Inserm 1034 « Biologie des maladies Cardiovasculaires ». Membre de la Société Française d'Hématologie, de la Société Américaine d'Hématologie (ASH), et de l'Intergroupe Français des syndromes Myéloprolifératifs (FIM).

Correspondance :

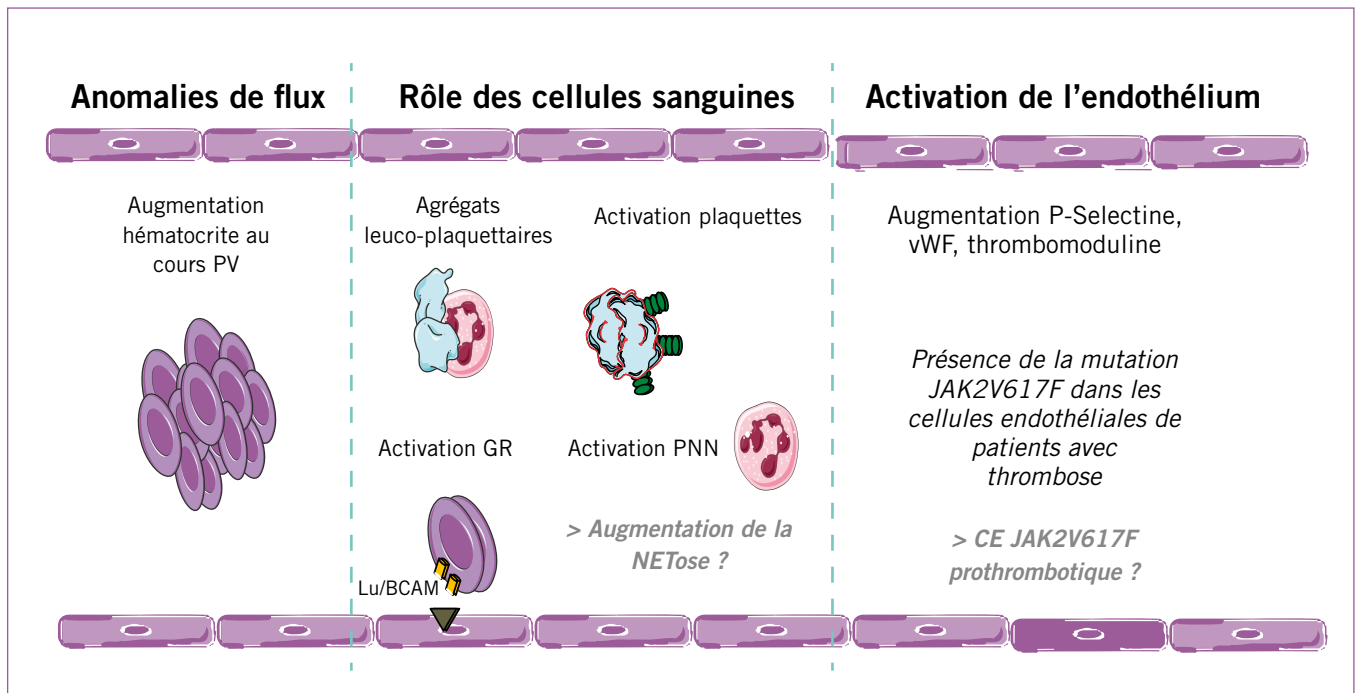
Laboratoire d'hématologie CHU de Bordeaux, Hôpital Haut Lévêque, 1 avenue de Magellan, 33600 Pessac
chloe.james@chu-bordeaux.fr

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

THROMBOSE,
 NÉOPLASIE
 MYÉLOPROLIFÉRATIVE,
 JAK2,
 PHYSIOPATHOLOGIE.



d'adhésion membranaires (comme par exemple les glycoprotéines Ib, IIb-IIIa). En revanche, des études plus récentes ont suggéré que les plaquettes provenant de ces patients circulent dans un état activé détecté par l'expression accrue de la P-sélectine sur leur surface³. Deux groupes ont utilisé des modèles murins mutés JAK2V617F dans les cellules sanguines. Une étude française a utilisé un modèle de PV (voire myélofibrose post PV) et a observé un phénotype plutôt hémorragique, avec une diminution d'activation et d'adhésion des plaquettes sur collagène, et une diminution d'expression de GPVI4. L'étude de la formation de thrombus après lésion au chlorure de fer retrouvait une accélération de la formation de thrombus, mais des thrombus instables. L'équipe anglaise a utilisé un modèle murin mimant plutôt une TE et ils ont observé, à l'inverse du modèle de PV français, une augmentation de l'adhésion et de l'activation plaquettaire⁵. Ils n'ont pas étudié la formation de thrombus in vivo, ne permettant pas de savoir si cette hyperréactivité plaquettaire pourrait avoir une incidence sur la formation de thrombus.

Rôle des globules rouges

L'hématocrite élevé est associé à un risque accru de thrombose et l'étude clinique italienne chez les patients PV a permis de démontrer que le seuil d'hématocrite qui devait être atteint pour diminuer le risque de thrombose était de 45%. Par ailleurs, des anomalies qualitatives des globules rouges de PV ont été rapportées avec une augmentation de la phosphorylation du complexe glycoprotéique Lu/BCAM (*Lutheran blood group/Basal Cell Adhesion Molecule*) favorisant l'interaction entre les globules rouges et l'endothélium vasculaire via l'interaction du Lu/BCAM avec son ligand, la chaîne $\alpha 5$ de la laminine, présente à la surface des cellules endothéliales⁶.

Rôle des leucocytes

De nombreuses études ont fait le lien entre l'hyperleucocytose et notamment l'augmentation

des polynucléaires neutrophiles (PNN) et le risque de thrombose chez des patients atteints de TE et de PV7. Chez certains patients, les leucocytes semblent être activés : augmentation de l'expression du CD11b, augmentation de marqueurs d'activation plasmatique (élastase, myéloperoxydase) et présence chez les patients d'agrégats neutrophiles-plaquettes⁸.

Ces dernières années ont vu les PNN prendre une place de choix dans le domaine de la thrombose, via l'émission de filets d'ADN, les NETs (*neutrophil extracellular traps*). En réponse à certains stimuli, les PNN émettent dans le milieu extracellulaire des filets de chromatine décondensée en association avec des enzymes (élastase, MPO), des nucléosomes et des histones. Initialement décrit dans des mécanismes de défense anti-bactérienne, et jouant un rôle clef dans l'immunité innée, les NETs ont également été impliqués dans d'autres phénomènes physiopathologiques et notamment la thrombose artérielle et veineuse⁹. Dans les NMP où les PNN sont augmentés et plus activés, il semble donc particulièrement intéressant d'étudier ce phénomène de NETose.

Rôle des cellules endothéliales

De nombreuses données sont également en faveur d'une activation des cellules endothéliales (CE) chez les patients NMP : quantités plus élevées de cellules endothéliales circulantes (CEC) et niveaux plus élevés de marqueurs circulants d'activation endothéliale comme la thrombomoduline, le facteur von Willebrand (vWF). De plus, trois équipes indépendantes ont montré la présence de la mutation JAK2V617F dans les CE, en plus de sa présence dans les cellules hématopoïétiques. Deux études ont utilisé une technique de microdissection laser : l'une dans les CE de veinules hépatiques chez des patients NMP avec syndrome de Budd-Chiari et l'autre dans les CE spléniques chez des patients atteints de MFP. Une autre équipe a montré la présence de la mutation JAK2V617F dans les progéniteurs endothéliaux

Figure 1 : résumé de l'état actuel des connaissances sur la physiopathologie de la thrombose dans les néoplasies myéloprolifératives.

circulants (*endothelium colony forming cells*, ECFC) de 5 patients (sur un total de 22 étudiés)⁽¹⁰⁾. De manière intéressante, tous les patients porteurs de la mutation dans les ECFC avaient des antécédents de thrombose, suggérant une association entre la présence de la mutation dans les CE et la survenue de thrombose. Enfin, la même équipe a montré que les progéniteurs endothéliaux avec mutation JAK2V617F promouvaient une plus forte adhésion de cellules mononucléées à leur surface, suggérant que les CE JAK2V617F pouvaient participer au phénomène de thrombose au cours des NMP. Des études sont actuellement en cours pour savoir si les CE JAK2V617F promeuvent la thrombose.

Conclusion et perspectives

La thrombose reste actuellement la complication la plus fréquente des néoplasies myéloprolifératives. Alors que notre connaissance des anomalies moléculaires impliquées dans la survenue et la progression des NMP ne cesse de s'accroître, peu de données sont actuellement disponibles quant aux acteurs à cibler pour mieux prévenir ou traiter les thromboses. Définir ces acteurs serait utile non seulement pour les cibler en thérapeutique mais aussi pour rechercher des biomarqueurs qui pourraient être utilisés pour évaluer les risques de survenue ou de récurrence des thromboses.

■ Ce qu'il faut retenir

- La thrombose est fréquente et parfois atypique dans les néoplasies myéloprolifératives.
- L'hyperleucocytose à Polynucléaires Neutrophiles est associée à une augmentation du risque de thrombose au cours de la Thrombocytemie Essentielle.
- La physiopathologie de la thrombose est complexe et met en jeu de nombreux acteurs cellulaires (globules rouges, plaquettes, leucocytes, cellules endothéliales).
- Devant des thromboses inexplicables, penser à réaliser un hémogramme pour rechercher une néoplasie myéloproliférative.

■ Références

1. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012;87(3):285-293.
2. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood.* 2011;117(22):5857-5859.
3. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:571-581.
4. Lamrani L, Lacout C, Ollivier V, et al. Hemostatic disorders in a JAK2V617F-driven mouse model of myeloproliferative neoplasm. *Blood.* 2014;124(7):1136-1145.
5. Hobbs CM, Manning H, Bennett C, et al. JAK2V617F leads to intrinsic changes in platelet formation and reactivity in a knock-in mouse model of essential thrombocythemia. *Blood.* 2013;122(23):3787-3797.
6. De Grandis M, Cambot M, Wautier MP, et al. JAK2V617F activates Lu/BCAM-mediated red cell adhesion in polycythemia vera through an EpoR-independent Rap1/Akt pathway. *Blood.* 2013;121(4):658-665.
7. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007;109(6):2446-2452.
8. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Barbui T. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol.* 2005;33(5):523-530.
9. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):34-45.
10. Teofili L, Martini M, Iachininoto MG, et al. Endothelial progenitor cells are clonal and exhibit the JAK2(V617F) mutation in a subset of thrombotic patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2011;117(9):2700-2707.



www.laurettefugain.org

Juillet

29/07 : IDF / Samedi Violet #5 (Saint Louis)

Août

29/08 : Bordeaux & IDF / Collecte de rue Essca

30/08 : Lyon / Collecte de rue Essca

Septembre

24/09 : IDF / Paris-Versailles – point supporters

24/09 : IDF / Stand info Familialathlon

Octobre :

01/10 : La Réunion / Grande marche LF, avec le Rotary

01/10 : IDF / Odyssée – point supporters

02/10 : IDF / Open Green du Cœur

08/10 : IDF / 20kms de Paris – point supporters

16/10 : Comédie de Neuilly

19-22/10 : La Réunion / Grand Raid – Diagonale des Fous

Novembre

12/11 : IDF / La Sans Raison

Décembre

15 et 16/12 : IDF / Stand des Pères-Noëls d'Issy

17/12 : IDF / Course des Pères-Noëls – point supporters



Association Française des Inflammatoires
de Thérapie Cellulaire, d'Hématologie-
d'Oncologie et de Radiothérapie

Journées annuelles d'échanges de réflexions et pratiques soignantes

Les 9 et 10 octobre 2017

Espace Congrès les Esselières Paris Sud

Seront abordés :

- la neuro-oncologie ;
- la cancérologie digestive ;
- les lymphomes ;
- les soins de support.

Renseignements et inscriptions : www.afitch-or.asso.fr



Explorez de nouveaux horizons

LLC

IMBRUVICA®, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).^{## (1)}

Patients âgés de 65 ans ou plus. Les patients entre 65 et 70 ans présentaient nécessairement au moins une comorbidité qui empêchait l'utilisation en première ligne d'une chimio-immunothérapie comprenant la fludarabine, le cyclophosphamide et le rituximab.

Place dans la stratégie thérapeutique⁽²⁾

IMBRUVICA® en monothérapie reste un traitement de première ligne de la LLC en cas de délétion 17p ou de mutation TP53. Chez les patients non porteurs de ces mutations, IMBRUVICA® en monothérapie représente une nouvelle option thérapeutique en première ligne, chez les patients adultes atteints d'une LLC, non précédemment traités et non éligibles à un traitement par la fludarabine à pleine dose.

LLC

IMBRUVICA®, en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR), est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.*⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique⁽³⁾

Dans les autres cas de LLC, IMBRUVICA® en monothérapie est un traitement de deuxième ligne et plus, au même titre que l'idélalisib en association au rituximab.

LCM

IMBRUVICA®, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.*⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique⁽³⁾

IMBRUVICA® en monothérapie est un traitement de recours chez les patients atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.

MW

IMBRUVICA®, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique⁽⁴⁾

La monothérapie par IMBRUVICA® est un traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström. La HAS stipule que IMBRUVICA® n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne en l'absence de données dans cette situation.

■ 1^{er} à avoir obtenu une AMM.

● Prix obtenu le 28 octobre 2015 aux USA et le 9 décembre 2015 en France.

Indications non remboursables à la date du 04/04/2017 (demande d'admission à l'étude).

*L'indication pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée et l'indication LCM sont prises en charge selon les conditions définies à l'art L162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale, suite à l'ATU accordée du 17/02/2014 au 21/11/2014.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®.

(2) Avis de la Commission de Transparence de la HAS du 08/02/2017.

(3) Avis de la Commission de Transparence de la HAS du 17/06/2015.

(4) Avis de la Commission de Transparence de la HAS du 30/11/2016.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

Les mentions légales sont disponibles à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

JANSSEN-CILAG, S.A.S. au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.



Physiopathologie des thromboses dans l'HPN

L'HPN est une maladie due à un déficit acquis en ancre GPI, induisant un défaut d'expression du CD55 et CD59 (deux inhibiteurs de la cascade du complément). Elle est caractérisée par une hémolyse intravasculaire et des thromboses veineuses à répétition dont les mécanismes sont multiples (déplétion en NO, activation des cellules sanguines par le complément, déficit en protéines GPI-ancrées intervenant dans l'hémostase...).

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une pathologie rare (10 cas/million d'individus) touchant le sujet jeune, les hommes et les femmes dans les mêmes proportions. C'est une maladie clonale d'une ou plusieurs cellules souches hématopoïétiques (CSH) liée à une mutation somatique dans le gène PIG-A situé sur le chromosome X et induisant un déficit acquis en ancre GPI (*Glycosyl Phosphatidyl Inositol*). Toutes les cellules sanguines qui sont issues des CSH mutées sont atteintes. Parmi les protéines GPI-ancrées se trouvent plus particulièrement le CD55 et le CD59 qui sont des inhibiteurs de la cascade du complément.

Cliniquement, l'HPN associe :

- une hémolyse intra-vasculaire d'origine corpusculaire, par défaut d'inhibition du complément ;
- éventuellement une aplasie médullaire ;
- et des thromboses veineuses à répétition survenant chez 40% des patients à 10 ans de suivi. Ces thromboses sont la cause majeure de morbidité et de mortalité (30 à 50 % des décès) et nécessitent un traitement anticoagulant à vie ⁽¹⁾.

Les thromboses chez les patients HPN présentent plusieurs caractéristiques :

1. **Localisation** : elles sont veineuses (85%) ou artérielles (15%). Les thromboses des veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) et du territoire splanchnique représentent 50% des localisations et sont responsable d'un risque significativement augmenté de mortalité.
2. **Taille du clone** : le risque de thrombose augmente avec la taille du clone muté, mais des patients thrombosent avec un petit clone et la thrombose peut être une circonstance de découverte de la maladie.

La fréquence des anomalies constitutionnelles favorisant les thromboses (déficits en antithrombine, protéine C, protéine S, FV Leiden et FII Leiden) n'est pas augmentée chez les sujets présentant une HPN ⁽²⁾. Les anomalies acquises (présence d'anticorps anti-phospholipides) ont fait l'objet de deux études portant sur un petit nombre de patients HPN et montrent des résultats discordants qui ne peuvent expliquer à eux seuls les thromboses ⁽²⁾.

Cependant, il existe bien une activation de la coagulation objectivée par l'augmentation des marqueurs d'activation de la coagulation (D-dimères, fragment 1+2 de la prothrombine) chez les patients présentant une HPN ^(3,4).

Lien entre la cascade du complément et la cascade de la coagulation = activation des cellules sanguines et des cellules endothéliales

L'activation de la cascade du complément aboutit à la génération de C5a et du complexe d'attaque membranaire (CAM) induisant une activation des cellules sanguines circulantes. Cette cascade du complément est inhibée par différents inhibiteurs dont le CD55 (inhibiteur de la génération de C5a par la voie classique du complément) et le CD59 (inhibiteur de la formation du CAM) normalement exprimés par toutes les cellules sanguines. Dans l'HPN, l'absence d'expression de CD55 et de CD59 par toutes les cellules sanguines issues des CSH mutées, font que ces cellules ne sont donc pas protégées de l'activation par le complément. De plus, le C5a peut (i) initier la cascade de la coagulation en favorisant l'expression de facteur tissulaire par les monocytes, les polynucléaires et les cellules endothéliales, (ii) activer les plaquettes et (iii) inhiber la fibrinolyse. Tout ceci concourt à une activation de la coagulation aboutissant à la formation du caillot de fibrine. De plus la thrombine générée est à son tour capable d'activer la fraction C5 du complément ⁽⁵⁾.

Hypothèses pour expliquer l'activation de la coagulation dans l'HPN

Conséquences de l'hémolyse induite par le complément : l'hémolyse qui caractérise l'HPN libère de l'Hb libre et induit une déplétion en monoxyde d'azote (NO). La méthHb, l'hème et le déficit en NO induisent une dysfonction endothéliale via leur effet pro-inflammatoire et de stress oxydatif. La déplétion en NO induit également une dysfonction des cellules musculaires lisses et une activation des plaquettes. Cette activation plaquettaire est un facteur favorisant les thromboses surtout artérielles.

Les microparticules qui sont émises par les cellules activées ont fait l'objet de nombreuses études parfois contradictoires. Il a été montré une augmentation des microparticules plaquettaires, érythrocytaires et endothéliales. Ces microparticules plasmatiques sont procoagulantes par exposition à leur surface du facteur tissulaire (FT) et/ou de phosphatidylsérine. Les taux de microparticules FT+ et de phosphatidylsérine dans le plasma sont augmentées dans l'HPN ^(3,4).

Plus récemment, **la notion d'immunothrombose (ou nétose)** a vu le jour. Les NETs (neutrophiles extracellular traps) sont des filaments extracellulaires de chromatine (association d'ADN et d'histones) décondensée recouverts par de nombreuses protéines d'origine principalement granulaire (élastase leucocytaire) émis par les neutrophiles, qui induisent une activation de la coagulation. La seule étude des NETs réalisée dans

■ Auteur



Dominique HELLEY
Professeur d'Hématologie à la faculté de Médecine Paris Descartes

Expertise :

Hémostase. Membre de la Société Française d'Hématologie (SFH). Membre du Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT).

Correspondance :

Service d'Hématologie biologique
Hôpital européen Georges Pompidou
20-40 Rue Leblanc
75908 Paris Cedex 15
dominique.helley@aphp.fr

Liens d'intérêts :

Alexion Pharma France.

MOTS CLÉS

COMPLÉMENT,
COAGULATION,
HÉMOLYSE,
THROMBOSE,
ACTIVATION CELLULAIRE.

l'HPN n'a pas pu mettre en évidence leur rôle dans la thrombose chez les patients ⁽⁶⁾.

La cellule endothéliale : au repos elle a des propriétés anticoagulantes par expression du TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) qui bloque l'initiation de la coagulation par le FT et du couple thrombomoduline/récepteur endothélial à la protéine C. De plus, elle favorise la fibrinolyse par expression de l'uPAR (récepteur de l'activateur du plasminogène).

L'activation de la cellule endothéliale par l'effet pro-inflammatoire de l'Hb libre, de l'hème et/ou par la fraction C5a du complément induit :

- une émission de microparticules endothéliales ;
- une perte d'expression de la thrombomoduline et une expression de FT ;
- une libération de facteur Willebrand de haut poids moléculaire ;
- et une expression de molécules d'adhésion pour les leucocytes eux-mêmes pouvant être activés et exprimant alors du FT.

Ce que nous apprend le traitement par un anti-C5

Un AC thérapeutique (éculizumab) ciblant la fraction C5 du complément, inhibe l'hémolyse et réduit de 92% l'incidence des thromboses chez les patients HPN ⁽⁷⁾. Outre son intérêt thérapeutique, il constitue un outil intéressant pour une compréhension de la physiopathologie des thromboses, puisqu'il montre un lien entre la survenue des thromboses et l'inhibition de l'hémolyse et/ou de l'activation cellulaire induite par le complément.

- **L'implication de l'hémolyse** dans la survenue des thromboses est corroborée par la réduction de leur incidence observée concomitamment à la diminution de l'hémolyse lors du traitement par un anti-C5 ⁽⁷⁾.
- **Effets observés sur les marqueurs biologiques** d'activation de la coagulation et d'activation des cellules sanguines et endothéliales :
 - Diminution des D-dimères, des fragments 1+2 de la prothrombine, traduisant une diminution de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse réactionnelle ^(3, 4) ;
 - Les microparticules FT+ ne sont pas diminuées par l'anti-C5 et le facteur tissulaire qu'elles

expriment n'est pas fonctionnel ⁽⁴⁾. De même les taux de phosphatidylsérine dans le plasma (à la surface des microparticules) et de microparticules endothéliales ne sont pas modifiés par l'anti-C5 ⁽³⁾. Donc ces microparticules ne semblent pas impliquées dans la survenue des thromboses ;

- Diminution des marqueurs d'activation de la cellule endothéliale tels que VCAM-1 soluble et le facteur Willebrand plaquant ainsi pour le rôle de la cellule endothéliale activée dans la survenue des thromboses ⁽³⁾.

Les autres protéines GPI-ancrées impliquées dans l'hémostase

- **CD87 = récepteur à l'uPA (uPAR)**. Dans l'HPN, les plaquettes activées, les monocytes et les neutrophiles ne possèdent pas à leur surface d'uPAR ; en revanche les taux d'uPAR soluble sont augmentés. Ils représentent un facteur indépendant du risque de thrombose et sont corrélés au potentiel fibrinolytique plasmatique. L'uPAR soluble peut servir de leurre à la pro-urokinase qui ne peut plus interagir avec le plasminogène pour le transformer en plasmine, induisant ainsi un défaut de fibrinolyse à la surface des cellules piégées dans le thrombus ⁽⁸⁾.
- **CD177 = récepteur de la protéinase-3**. La protéinase 3 (sérine protéase des neutrophiles) est impliquée dans (i) le clivage de PAR-1 à la surface des plaquettes, (ii) le clivage du VWF de haut poids moléculaire, plus classiquement réalisé par ADAMTS13 dont l'activité est inhibée par l'Hb libre. Dans l'HPN, les taux plasmatiques diminués de protéinase-3 associés à l'inhibition d'ADAMTS13 peuvent participer au processus prothrombotique ⁽⁹⁾.
- **Le TFPI = l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire** et donc de l'initiation de la cascade de la coagulation. Il existe sous 2 formes : le TFPI α présent au niveau des plaquettes, des monocytes et des cellules endothéliales et le TFPI β , protéine GPI ancrée exprimée par les cellules endothéliales et les monocytes. Dans l'HPN, l'absence de TFPI β à la surface des monocytes activés pourrait également contribuer à l'état prothrombotique.

Ce qu'il faut retenir

La thrombose est multifactorielle et tout particulièrement dans l'HPN. Il existe :

- des mécanismes dépendants de l'hémolyse avec essentiellement la déplétion en NO,
- des mécanismes liés à l'activation cellulaire soit par l'Hb libre (hémolyse) soit par le complément avec une activation des plaquettes, une dysfonction endothéliale et une expression de facteur tissulaire,
- et des mécanismes impliquant le rôle direct du déficit en protéines GPI-ancrées (uPAR, récepteur à la protéinase-3, TFPI).

À ce jour il n'y a toujours pas d'explication quant à la localisation préférentielle des thromboses dans le territoire splanchnique.

Références

1. Peffault de Latour R et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008; 112: 3099-3016.
2. Van Bijnen STA et al. Mechanisms and clinical implications of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1-10.
3. Helley D et al. Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Haematologica* 2010; 95: 574-81.
4. Weitz I et al. Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation. *Thromb Res* 2012; 130: 361-368.
5. Huber-Lang M et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med* 2006; 12: 682-687.
6. Van Bijnen STA et al. Neutrophil activation and nucleosomes as markers of systemic inflammation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: effects of eculizumab, effet de l'éculi. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 2004-2011
7. Hillmen P et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007; 110: 4123-4128.
8. Sloand EM et al. Increased soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is associated with thrombosis and inhibition of plasmin generation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients. *Exp Hematol* 2008; 36: 1616-1624.
9. Jankowska AM et al. Loss of expression of neutrophil proteinase-3: a factor contributing to thrombotic risk in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2011; 96: 954-962.
10. Hill A et al. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121: 4985-96.



Physiopathologie des thromboses lors de la LAM 3

La leucémie aiguë myéloïde de type 3 (LAM 3) se caractérise par un blocage de différenciation de promyélocytes. C'est la conséquence d'une translocation t(15:17) et d'une fusion aboutissant à la protéine chimérique PML/RAR α . La LAM3 est classiquement associée à une coagulopathie responsable des manifestations hémorragiques. Si les thérapeutiques ciblées (acide transrétinoïque, arsenic trioxyde) ont révolutionné le pronostic des patients, la prise en charge initiale de l'hémorragie reste délicate. Quant au risque thrombotique, il pourrait perdurer plusieurs mois. Une meilleure connaissance de la physiopathologie des désordres hémostatiques, associée aux données épidémiologiques, devrait permettre de proposer de nouvelles approches de ce risque.

Hétérogénéité des manifestations thrombo-hémorragiques

Les manifestations hémorragiques sont fréquemment observées au moment du diagnostic de LAM3⁽¹⁾. Ces hémorragies peuvent être sévères, avec une localisation fréquente au niveau intracrânien et pulmonaire. Des thromboses micro vasculaires, s'intégrant dans un tableau de coagulation intravasculaire disséminées (CIVD) et se manifestant par des nécroses cutanées ou une défaillance multi viscérale, sont rarement observées. Des thromboses artérielles ou veineuses ont été rapportées, à chaque phase de la maladie : au moment du diagnostic (jusqu'à 10 % des patients), en phase d'induction et pendant les 6 premiers mois de la prise en charge⁽²⁾. Il s'agit de maladies thromboemboliques veineuses, de thromboses veineuses de siège insolite (sinus veineux cérébraux, veines porte et hépatiques) et de thromboses de cathéter. Des thromboses artérielles (accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, thromboses de *stent*, ischémies des membres inférieurs) sont également observées. Différents facteurs de risque thrombotiques ont été proposés : le sexe masculin, l'âge, une hyperleucocytose, une élévation du taux de plaquettes, un taux bas de fibrinogène. Les thérapeutiques (agents différenciants, chimiothérapies, médicaments adjuvants) ont également été incriminées, parfois en lien avec les caractéristiques morphologiques (variants M3, hyper leucocytaires), phénotypiques (expression aberrante de CD2 ou de CD15) ou moléculaires (mutation FLT3-ITD⁽³⁾) (figure 1).

Pathogénie de la coagulopathie et de la dysfonction endothéliale lors de la LAM3

Les cellules leucémiques promyélocytaires sont dotées d'un potentiel pro coagulant extrêmement élevé^{(4),(5),(6)}. En effet, ces cellules expriment le Facteur Tissulaire (FT), lequel, du fait de sa forte affinité pour le facteur VII(a), déclenche de façon rapide la génération de thrombine. Physiologiquement, le FT est encrypté et n'exprime pas cette activité pro coagulante. En revanche, la cellule blastique exprime de fortes quantités de FT et possède la capacité d'émettre des microparticules riches en phosphatidylsérine, ce qui constitue ainsi un matériel pro coagulant extrêmement efficace. L'excès de fibrinolyse constaté au cours de la LAM3 n'est pas uniquement la conséquence de la CIVD et de la fibrinof ormation microcirculatoire. Les cellules leucémiques sont, par elles-mêmes, pro fibrinolytiques car elles expriment l'Annexine-II, récepteur membranaire doté d'une très forte affinité pour le plasminogène et pour son activateur tissulaire, le t-PA. Cette focalisation du plasminogène et du t-PA à la surface de la cellule aboutit à la conversion rapide du plasminogène inactif, en plasmine. L'Annexine-II est exprimée par la cellule endothéliale, notamment au niveau de la microcirculation cérébrale et un excès de génération de plasmine, dans ce territoire, pourrait rendre compte de la prévalence élevée des localisations hémorragiques intracérébrales chez les patients atteints de LAM 3. Enfin, l'activité du TAFI (*thrombin activable fibrinolysis inhibitor*) est réduite chez les patients présentant une LAM3, ce qui contribue à l'excès de fibrinolyse.

Auteur



Philippe NGUYEN

Hématologue, PU-PH, Responsable du service d'Hématologie-Immunologie-Génétique du Pôle de Biologie du CHU de Reims, Directeur de l'Equipe d'Accueil HERVI, EA3801, Université de Reims Champagne Ardenne- SFR Cap Santé, Coordonnateur du Centre de Compétence Maladies Hémorragiques Constitutionnelles Grand Est.

Expertise :

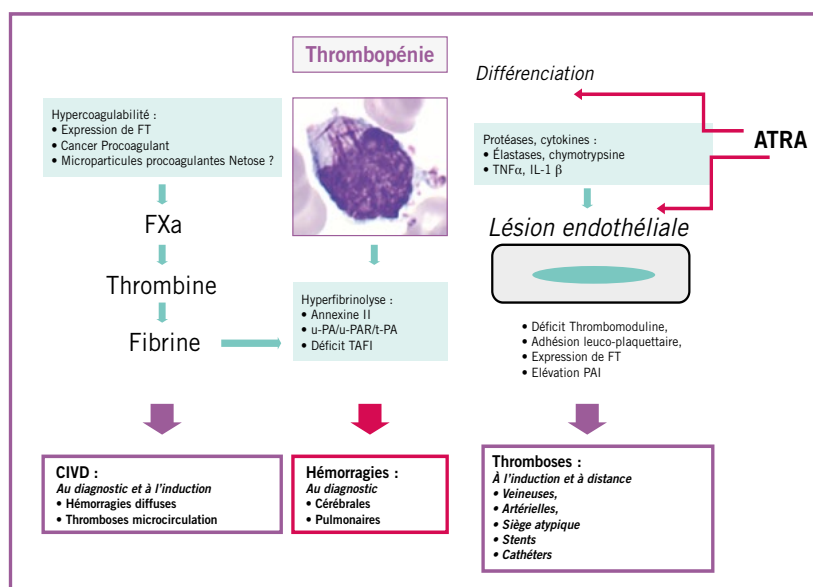
Hémostase, thrombose. Biologie du facteur Tissulaire. Cytokines et régulation de l'Hémostase. Génération de thrombine. Pharmacologie des anti thrombotiques. Membre de l'ASH, de l'ISTH, de la SFH et du GFHT-COMETH.

Correspondance :

Hématologie Biologique, Pôle de Biologie-CHU Robert-Debré. Rue du Général Koenig 51092 REIMS Cedex pnguyen@chu-reims.fr

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.



MOTS CLÉS

LEUCÉMIE AIGUË
PROMYÉLOCYTAIRE,
HÉMORRAGIE, THROMBOSE,
COAGULATION
INTRAVASculaire
DISSÉMINÉE (CIVD).

Figure 1 :
mécanismes de la
coagulopathie lors de la LAM3.

Les cellules leucémiques gardent de leur origine myéloïde, une activité protéolytique intense, liée à leur richesse en élastase et en chymotrypsine, participant à la coagulopathie. Elles conservent la propriété de sécréter des cytokines, comme le TNF et l'IL-1, lesquels activent les leucocytes et modifient les fonctions endothéliales, favorisant l'adhésion et leuco-plaquettaire. Elles inactivent le système de la thrombomoduline endothéliale, et rend inefficace le système antithrombotique de la protéine C/protéine S. Elles favorisent la sécrétion du PAI, puissant inhibiteur de la fibrinolyse. Enfin, il a été montré récemment que les cellules de la lignée promyélocytaire HL-60 étaient capables d'émettre des filaments d'ADN génomiques par un processus de NETose, les NETs activant à la fois la coagulation et la fibrinolyse.

Thrombogénicité des thérapeutiques

L'acide transrétinoïque (ATRA) permet de résoudre rapidement la coagulopathie associée à la LAM3 ; il est donc recommandé de débiter l'ATRA dès lors que le diagnostic de LAM3. Pour autant, des observations et de petites séries suggèrent une association possible entre initiation d'un traitement par ATRA et survenue d'une thrombose⁽⁷⁾. Dans l'étude du groupe GIMENA⁽³⁾, les facteurs de risque thrombotiques sont associés aux caractéristiques phénotypiques et moléculaires de la LAM3 (leucocytose > 17 Giga/l), transcrit bcr3, expression FLT3-ITD, phénotype aberrant CD2 ou CD15). Ces facteurs de risque ne sont pas identifiés par l'étude PETHEMA⁽⁸⁾. La thrombogénicité de l'ATRA a été argumentée par le fait que cette molécule favorise l'expression d'adhésion leucocytaire par les cellules blastiques et exacerbe le phénotype pro coagulant de l'endothélium (sécrétion de cytokines et expression de FT). L'ATRA favoriserait la transcription de thrombopoïétine par les cellules médullaires stromales et la thrombocytose, apparaissant de façon décalée par rapport à l'induction de traitement, pourrait être thrombogène. A l'inverse, l'ATRA, en favorisant la différenciation, limiterait l'expression de FT par les blastes et restaurerait l'activité de la thrombomoduline, ce qui favoriserait la protection anti thrombotique.

Signature biologique de la coagulopathie initiale

Les analyses biologiques courantes (TCA, Temps de Quick, Fibrinogène, dosage des produits de dégradation de la fibrine ou D-Dimères) permettent d'identifier la présence d'une coagulopathie, dès l'évocation du diagnostic

de LAM3⁽⁴⁾. L'hypercellularité et le nombre de blastes circulants indiquent un risque majeur de coagulopathie et d'hémorragies sévères voire fatales. Il en est de même d'une thrombopénie sévère, quel qu'en soit le mécanisme. Le diagnostic de CIVD sera confirmé biologiquement, selon les critères définis par les sociétés savantes (ISTH).

Différents marqueurs, tels que les complexes thrombine-Antithrombine (TAT), le fragment 1.2 de la prothrombine, le fibrinopeptide A, ont été utilisés afin d'authentifier l'excès de génération de thrombine au cours de la LAM3 mais ils ne sont pas disponibles en pratique courante. Il serait pertinent d'explorer le système fibrinolytique, notamment face à des manifestations hémorragiques sévères et résistant aux prises en charge conventionnelles mais, là encore, ces analyses sont de réalisation délicate et peu disponibles en pratique. De même, des méthodes d'approche de la lésion endothéliale existent mais restent réservées aux laboratoires de recherche.

En pratique, la numération plaquettaire, le taux de fibrinogène, la présence de D-Dimères, les temps globaux de coagulation sont utilisés, à la fois dans l'évaluation de la coagulopathie initiale et dans le suivi des traitements spécifiques et de la prise en charge transfusionnelle.

Il serait utile de pouvoir disposer de biomarqueurs évaluant le risque thrombotique persistant au-delà de l'obtention de la rémission cytologique.

Perspectives pour la prise en charge thérapeutique du risque thrombotique

Si l'hémorragie et la coagulopathie associée à la LAM3 font l'objet de prise en charge codifiées, recommandant la mise en route précoce du traitement par l'ATRA et un support transfusionnel adapté, il n'en est pas de même s'agissant des manifestations thrombotiques.

Ainsi, les traitements antithrombotiques disponibles restent de maniement et l'utilisation d'anti fibrinolytiques n'a pas démontré son efficacité. Compte tenu de la prévalence des pathologies vasculaires, il est important d'identifier le risque thrombotique individuel du patient: à titre d'exemple, des thromboses de *stents*⁽⁹⁾ ont été rapportés, au cours de la LAM.

De nouvelles stratégies anti thrombotiques s'avèrent nécessaires. L'utilisation de thrombomoduline⁽¹⁰⁾ soluble est intéressante et apporte une réponse dysfonction endothéliale. D'autres thérapeutiques, visant à réguler la fibrinolyse, ou ciblant les cytokines, le phénomène de NET ose..., pourraient permettre de proposer des thérapeutiques adjuvantes aux agents différenciant et des alternatives aux traitements antithrombotiques actuels.

Ce qu'il faut retenir

- La LAM3 est associée à une coagulopathie responsable de manifestations hémorragiques et thrombotiques sévères.
- L'excès de fibrinolyse joue un rôle essentiel dans le syndrome hémorragique.
- Le risque thrombotique persiste plusieurs mois chez le sujet en rémission.
- Une meilleure connaissance de la physiopathologie permettra de proposer de nouvelles prises en charge, afin de mieux maîtriser les manifestations thrombo-hémorragiques, aux différentes phases de la prise en charge des patients.

Références

- 1- Choudry A., DeLoughery T.G. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am. J. Hematol.* 2012; 87:596-603.
- 2- Mitrovic M., Suvajdzic, Elezovic I. et al. Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis Research.* 2015; 135:588-93.
- 3- Di Bona E., Avvisati G., Castaman G., et al. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with and without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Br. J. Haematol* 2000; 108:689-95.
- 4- Falanga A, Rickles F.R. Pathogenesis and management of the bleeding diathesis in acute promyelocytic leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*.2003; 16:463-482.
- 5- Breen K.A., Grimwade D. Hunt B.J. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *BJH* 2011; 156, 24-36.
- 6- Kwaan H.C., Barnett M.C. Cull E.H. The coagulopathy in acute promyelocytic leukemia-what we learned in the past twenty years. *Best Practice & Research clinical haematology.* 2014, 27:11-18.
- 7- Lee K.R, Subrayan V., Win M.M., Mohamad N.F., Patel D. ATRA-induced cerebral sinus thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.*2014; 38:87-89.
- 8- De la Serna J., Montesinos P., Vellenga E., et al. Causes and prognosis factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008; 111:3395-402.
- 9- Sargsyan Z., Higgins C., Alexandrescu S., Ott D.A., Jain S.K. Acute promyelocytic leukemia as a cause of intracoronary drug-eluting-stent thrombosis. *Tex Heart Inst J* 2012; 39:416-9.
- 10- Matsushita T., Watanabe J. Honda G., Mimuro J., Takahashi H., Tsuji H., Eguchi Y., Kitajima I., Sakata Y. Thrombomodulin alfa treatment in patients with acute promyelocytic leukemia and disseminated intravascular coagulation: a retrospective analysis of an open-label, multicenter, post-marketing surveillance study cohort. *Thromb Research* 2014; 133: 772-781.8. B S Kahl, and al. « Rituximab Extended Schedule or Re-Treatment Trial for Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402 », *JCO*, vol. 32, no 28, p. 3096-3102, oct. 2014.



Faut-il rechercher un cancer devant une maladie thrombo emboliques veineuse (MTEV) spontanée ?

La maladie thromboembolique veineuse spontanée, sans facteur déclenchant, pose toujours le problème d'une possible étiologie. Un cancer est en cause dans 5 à 10% des cas. Cette possibilité doit donc toujours être évoquée. Néanmoins, malgré les progrès de l'imagerie médicale et de la biologie, un bilan exhaustif sans probabilité clinique significative, non orienté, à la recherche de néoplasie profonde n'est pas recommandé. Un interrogatoire et un examen clinique soigneux doivent précéder et orienter les investigations. Le bilan se déclinera ensuite au cas par cas. La probabilité clinique, un score et la stratification du risque de cancer seront, à l'avenir, les enjeux réels de ces situations.

Introduction

La survenue d'une MTEV Thrombose Veineuse Profonde (TVP) proximale voire dans quelques cas distale, avec ou sans embolie pulmonaire (EP) et sans facteur déclenchant, chez une femme ou un homme de plus de 50 ans impose une recherche étiologique. Elle répond le plus souvent à la question du patient : "Pourquoi je fais une phlébite ?". L'association MTEV - Cancer est connue depuis Armand Trousseau ⁽¹⁾ décédé en 1867 d'un cancer de l'estomac qu'il avait pronostiqué après avoir développé 6 mois auparavant une phlébite spontanée du membre supérieur. L'association MTEV- cancer est une entité classique retrouvée dans 5 à 10% des cas selon les études ⁽²⁾. Faut-il rechercher systématiquement un cancer devant une MTEV sans facteur déclenchant ? Doit-on accumuler les examens notamment biologiques et d'imagerie sans discernement ? Telles sont les questions que posent ces situations. La littérature sur cette thématique est très riche. Il n'existe pas de consensus absolu sur ce sujet mais des lignes directrices qui reposent sur des études récentes et de qualité.

MTEV provoquée ou spontanée ?

La définition de l'ISTH ⁽³⁾ (*International Society of Thrombosis and Haemostasis*) reprend tous les facteurs déclenchant de la MTEV provoquée afin de mieux situer la MTEV spontanée.

Un facteur de risque provoqué est considéré comme un facteur majeur s'il s'associe à un risque faible de récurrence (moins de 50%) après l'arrêt de l'anticoagulation. C'est le cas de la chirurgie avec une anesthésie générale de plus de 30 mn, de la césarienne ou d'un alitement de plus de 3 jours.

Un facteur de risque de MTEV est considéré comme mineur s'il est associé, après arrêt de l'anticoagulation, à un risque élevé de récurrence (plus de 50% par rapport à l'absence de facteur de risque). Tel est le cas de la chirurgie avec anesthésie générale de moins de 30 mn, de l'hospitalisation pendant au moins 3 jours pour une affection aiguë, d'un traitement par œstrogènes, d'une grossesse, d'un alitement de plus de 3 jours, ou d'une réduction de mobilité d'un membre pendant au moins 3 jours (attelle, plâtre).

MTEV provoquée par un facteur de risque persistant : le cancer actif, une maladie inflammatoire de l'intestin.

Une MTEV est considérée comme spontanée ou idiopathique en l'absence de tous les facteurs de risque précédemment décrits, qu'ils soient majeurs ou mineurs.

La conséquence pratique pour le clinicien est la recherche attentive par un interrogatoire minutieux de tous les facteurs déclenchant possibles avant de conclure à l'existence d'une TVP non provoquée. Les conséquences thérapeutiques sont majeures. Schématiquement : la MTEV provoquée à risque de récurrence faible avec une anticoagulation courte (3 mois) et ne requière pas d'enquête étiologique. Par contre, une MTEV non provoquée, est à risque élevé de récurrence nécessitant une recherche étiologique et une anticoagulation prolongée.

Formes cliniques de la MTEV non provoquée orientant vers le diagnostic de cancer

En dehors du caractère non provoquée de la MTEV certaines formes cliniques particulières peuvent faire suspecter un cancer :

- TVP et ou EP récidivantes ;
- Récurrence d'une TVP ou d'une EP au cours d'un traitement anticoagulant bien conduit ;
- TVP d'embolie bilatérales. L'étude d'A Bura ⁽⁴⁾ montre que sans ce contexte un cancer est présent dans 45% des cas ;
- TVP intéressant à la fois le membre supérieur et le membre inférieur ;
- TVP de localisation inhabituelle : veine mésentérique, tronc porte, veine rénale, veines cérébrales, veines ovariennes, veines cervicales (jugulaire notamment) ;
- TVP asymptomatiques de découverte fortuite ;
- *Phlegmatia cerulea* ou « phlébite bleue » ;
- Thrombose veineuse superficielle sur veines saines particulièrement si elles sont récidivantes.

Ces différentes localisations et le mode de survenue de la MTEV doivent alerter le clinicien. Il s'agit de signes d'orientations cliniques à intégrer dans la présentation globale du patient.

■ Auteurs



Jean Pierre LAROCHE
PH Médecine Vasculaire

Expertise :

Ancien Président de la SFMV (Société Française de Médecine Vasculaire).
Président de l'ODPC MV (Organisme de DPC Médecine Vasculaire).
Membre RCP Onco Thrombose du CH Avignon.

Correspondance :

Département Médecine Interne / Médecine ⁽¹⁾ Vasculaire, Hôpital Saint Eloi, 34000 Montpellier
echoraijp@gmail.com

Coécrit avec :

Morina NOU ⁽¹⁾,
Sandrine MESTRE ⁽¹⁾

Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

MALADIE
THROMBO-EMBOLIQUE
VEINEUSE,
CANCER,
DIAGNOSTIC



Données de la littérature

En cas de MTEV non provoquée la recherche d'une étiologie s'impose. Elle sera différente selon l'âge du patient. Pour les sujets de moins de 50 ans l'étiologie à évoquer est une thrombophilie héréditaire voire acquises. Les recommandations en faveur de cette recherche sont de plus en plus restrictives avec raison car le plus souvent elles ne représentent pas un facteur de risque de récurrence significatif. De plus un bilan de thrombophilie normal n'exclut pas un risque de récurrence et la découverte d'une thrombophilie biologique ne signifie pas nécessairement une augmentation du risque de récurrence⁽⁵⁾.

Au-delà de 50 ans et plus sûrement de 60 voire 70 ans, la MTEV non provoquée doit évoquer le cancer. La littérature a tenté de répondre aux nombreuses questions que pose ce constat. Pourtant, si le diagnostic d'un cancer se doit d'être le plus précoce possible, une interrogation est récurrente : la découverte d'un cancer à la faveur d'une MTEV apporte-t-elle un bénéfice en termes de survie ? Ou quelles sont les chances de guérison d'un cancer responsable d'une MTEV ? La réponse doit prendre en compte le fait que la découverte d'un cancer au décours d'une MTEV se fait le plus souvent dans les 2 ans après la MTEV, le cancer étant le plus souvent alors évolué⁽⁶⁾.

Sur une première étude publiée en 1996⁽⁷⁾ à propos de 142 patients consécutifs avec MTEV idiopathique, 12% des cas correspondaient à cancers découverts avec des examens simples : données cliniques, radiographie pulmonaire, biologie standard (hémogramme, tests hépatiques, PSA chez l'homme, recherche de sang dans les selles). Un scanner et des examens endoscopiques étaient effectués seulement si existaient des points d'appel cliniques.

Dans une autre étude publiée en 1997 une échographie abdominale systématique à la recherche d'un cancer occulte était réalisée chez 148 patients consécutifs à la phase aiguë d'une thrombose veineuse profonde. Un cancer est retrouvé dans 8 cas, un seul n'était pas soupçonné sur le plan clinique.

L'essai SOMIT (extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism) publié en 2004⁽⁹⁾ a comparé l'efficacité d'un bilan étiologique extensif versus un bilan simple à la recherche d'un cancer occulte chez 201 patients ayant développé une MTEV spontanée. Il s'agissait d'une étude prospective randomisée avec 2 ans de suivis. Un bilan exhaustif a été effectué chez 102 patients. Il comportait une échographie abdomino-pelvienne, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une mammographie, des fibroscopies digestives, et des dosages de PSA et d'alfa foeto-protéine. Pour 99 patients seul était réalisé un examen clinique approfondi, sans examen complémentaire et sans bilan exhaustif (examen clinique, pas d'évaluation complémentaire). Dans le bras bilan extensif ont été découverts 13.1% de cancer contre 9.8% dans le suivi du bras non extensif. Il n'y avait en termes de décès, aucune différence à 2 ans mais cet essai du fait d'un effectif assez faible, manque de puissance.

Une étude de conception identique a été publiée en 2011⁽¹⁰⁾ sur un nombre plus élevé de patients :

bras extensif : 342 patients contre bilan clinique seul et examens orientés pour 288 patients. La conclusion a été la même pour le nombre de cancers diagnostiqués (8.8% vs 7.3%) et pour la mortalité.

L'essai SOME publié en 2015⁽¹¹⁾ a réalisé une étude comparative sur un an entre évaluation limitée (423 patients) et évaluation extensive (431 patients). La conclusion est claire : la prévalence du cancer occulte était faible chez les patients atteints d'un premier épisode de MTEV non provoqué. Le dépistage de routine avec scanner de l'abdomen et du pelvis n'a pas fourni d'avantages significatif qu'il s'agisse du nombre de cancers découverts ou de la mortalité. Néanmoins le suivi de cette étude⁽¹²⁾ a montré que l'âge (75 ans et plus), les antécédents de MTEV, et le tabac étaient des marqueurs forts en faveur de la recherche de cancer.

Plus récemment a été publiée une étude comparant dans une population de MTEV spontanée, la réalisation d'un TEP scan⁽¹⁸⁾F-FDG PET / CT à un bilan limité⁽¹³⁾. Là encore la stratégie comparant un dépistage limité à la réalisation d'un TEP scan n'a pas été associée à un taux significativement plus élevé de diagnostic de cancer. Un élément nouveau apparaissait cependant : la probabilité de diagnostic ultérieur de cancer était plus faible chez les patients qui avaient un dépistage initial comportant le TEP Scan négatif que chez les patients ayant eu un dépistage initial limité négatif.

En pratique

Ainsi de 1996 à 2017 la quête du cancer en cas de MTEV non provoquée a peu avancé malgré les progrès de l'imagerie et une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la MTEV. La tentation du scanner thoraco abdomino-pelvien systématique dans cette situation est grande. Elle correspond le plus souvent au souhait des patients.

Recommandations générales : l'impact pronostique (durée de vie) et thérapeutique de la découverte de cancer devant une MTEV non provoquée est toujours à prendre en considération Il en va de même pour le coût des investigations. Le bilan à réaliser devant une MTEV spontanée repose sur la clinique (antécédents familiaux, anamnèse, examen clinique) et sur des examens paracliniques courants. La MTEV peut aussi, plus simplement être l'occasion de réaliser certains dépistages qui, sans elle auraient probablement pu être oubliés (mammographie, Hemocult, PSA). Ensuite au

Score de probabilité du risque de cancer en cas de MTEV ou Score de RIETE

Variabes	Points
Sexe Masculin	+ 1
Âge > 70 ans	+ 2
Affection pulmonaire chronique	+ 1
Anémie	+ 2
Plaquettes > 350 000	+ 1
MTEV post opératoire	- 2
Antécédents de MTEV	- 1

Score ≤ 2 = 5,8% de cancer
Score ≥ 3 = 12% de cancer

Tableau 1 : score de RIETE

cas par cas une fibroscopie, un scanner thoraco-abdomino-pelvien voire un TEP Scan peuvent être envisagés. Mais il ne faut pas perdre de vue que la recherche extensive aujourd'hui n'a pas d'impact sur la survie.

Le **tableau 1**⁽¹⁴⁾, correspond au score de RIETE : score prédictif de la survenue d'un cancer au décours d'une MTEV, il peut s'avérer utile dans l'évaluation de la probabilité clinique, c'est une première tentative de stratification du risque, il est validé en interne, pas de validation externe.

Les **tableaux 2 et 3**⁽¹⁵⁾ schématisent les bilans à réaliser à la recherche d'un cancer en cas de MTEV non provoquée. Le bilan standard (**tableau 2**) doit être la règle pour tous les patients de plus de 50 ou 60 ans, le bilan extensif (**tableau 3**) doit être réservé aux patients avec une forte probabilité de cancer : âge ≥ 75 ans, fumeurs, MTEV récidivantes, atteinte de l'état général ou tout autre signes cliniques évoquant un cancer. Cette stratification du risque de cancer est nécessaire afin d'éviter des explorations inutiles dont l'intérêt apparaît, au vu de la littérature limitée. La médecine Hippocratique garde toute sa valeur, elle est

MTEV non provoquée et recherche de cancer Bilan extensif

1	Marqueurs tumoraux
2	Scanner thoraco abdomino pelvien TEP Scanner
3	Mammographie chez la femme

essentielle, elle reste irremplaçable, il faut le rappeler.

Conclusion

Toute MTEV non provoquée (TVP proximale et ou EP), doit faire poser la question de l'existence d'un cancer sous-jacent entraînant la réalisation d'un bilan étiologique de circonstance. Des éléments d'orientation peuvent être pris en considération : le cancer concerne plutôt les femmes et les hommes de plus de 50/60 ans voire au-delà : plus le patient est âgé et plus la présence d'un cancer est à suspecter. Le bilan à réaliser repose quasi exclusivement sur la clinique et sur des explorations para cliniques orientées. La surenchère (bilan dit « exhaustif ») n'a pas encore montré son intérêt.

La stratification du risque de cancer dans cette circonstance est donc nécessaire de même que l'évaluation de sa probabilité clinique.

Tableau 3 : bilan extensif

■ Ce qu'il faut retenir

- Une TVP et ou EP sans facteur déclenchant justifie d'une enquête étiologique.
- Le cancer est à envisager au delà de 50 ans.
- La réalisation d'exams systématiques notamment d'imagerie n'est pas recommandée systématiquement.
- La probabilité clinique du cancer dans ce contexte est à évaluer.
- Le taux de cancer diagnostiqué est alors de 5 à 10%.

MTEV non provoquée et recherche de cancer Bilan standard

1	Histoire clinique - Pas de facteur déclenchant réel - Recherche de symptômes péjoratifs : perte de poids, hémorragie récente, atteinte gastro intestinale
2	Examen physique complet du patient guidé par l'anamnèse, touchers pelviens, palpation des seins
3	Biologie complète : NFS, plaquettes, SGOT, SGPT, gamma GT, Bilirubine totale, électrophorèse protéines, CRP, fibrinogène Clairance Creatinine, PSA, (D Dimères) analyse d'urine

Tableau 2 : bilan standard

■ Références

1. Trousseau A, *Phlegmatia alba dolens*. In : *Clinique Médicale de l'Hôtel Dieu de Paris*, J-B Baillièrre et Fils 1861; 695-739
2. Khan F, Vaillancourt C, Carrier M. Should we screen extensively for cancer after unprovoked venous thrombosis? *BMJ* 2017; 356:j1081
3. C. Kearon, W. Ageno, S. C. Cannegieter, B. Cosmi, G.-J. Geersing, P. A. Kyrle, and for the Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease, Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH, *J Thromb Haemostasis* 2016; 14: 1480-14833
4. Bura A, Cailleux N, Bienvenu B, Léger P, Bissery A, Boccalon H, Fiessinger JN, Levesque H, Emmerich J. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients. *J Thromb Haemost*. 2004 ; : 441-444.
5. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 154-164.
6. Monreal M, Trujillo-Santos J. Screening for occult cancer in patients with acute venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13: 368-371.
7. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:785- 793
8. Levesque H, *Cancer occulte et maladie thromboembolique veineuse*, *Rev Med Int* 2006 :273-276
9. Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 884-889.
10. Van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted ? *J Thromb Haemost* 2011; 9:79-84
11. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2015; 373: 697-704.
12. Ihaddadene R, Corsi DJ, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Zarychanski R, Tagalakis V, Solymoss S, Routhier N, Douketis J, Le Gal G, Carrier M. Risk factors predictive of occult cancer detection in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Blood*. 2016; 127: 2035-2037
13. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, Accassat S, Roy PM, Couturad F, Ghazzar N, Prevot-Bitot N, Couturier O, Delluc A, Sanchez O, Tardy B, Le Gal G, Salaun PY; MVTEP study group. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 193-199
14. Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Carrier M, Tzoran I, Brenner B, Margeli M, Praena-Fernandez JM, Grandone E, Monreal M; RIETE Investigators. Development of a Risk Prediction Score for Occult Cancer in Patients With VTE. *Chest*. 2017 ; 151:564-571
15. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing (clinical guideline CG144). 2012. www.nice.org.uk/guidance/cg144.



Association Francophone des
Soins Oncologiques de Support

*“Les défis
de l’ambulatoire,
un enjeu pour
les soins de
support”*



Dates clés

16 juin 2017
Date limite
de soumission des
communications

1^{er} septembre 2017
date limite des tarifs
préférentiels

9^e CONGRÈS NATIONAL des soins oncologiques de support

12 & 13 Oct. 2017

Palais Brongniart - **PARIS 2^e**

Événement organisé par COMM Santé

JE M’INSCRIS !

Inscription uniquement en ligne

www.congres-afsos.com



Flashez moi !



APPEL À COMMUNICATION

Apportez votre contribution, partagez vos expériences, vos réflexions et travaux de recherche en proposant votre communication sous forme de :

- Communication orale, en session plénière le jeudi 12 octobre 2017 de 16h30 à 18h
- Poster affiché durant toute la durée du congrès.

Dépôt des communications sur le site www.afsos.org

UNE QUESTION ?

RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION : COMM Santé - 05 57 97 19 19
info@comm-sante.com - www.congres-afsos.com



Thromboses des traitements hormonaux médicamenteux

Le risque thrombotique veineux lors de l'utilisation du tamoxifène dans le traitement du cancer du sein ou chez les patientes à haut risque de cancer du sein est réel. Dépister les patientes à haut risque thrombotique avant son utilisation est un challenge. Chez la femme ménopausée, il convient de préférer les antiaromatases dont le risque est moindre.

Les traitements adjuvants hormonaux s'envisagent essentiellement dans le cancer du sein, et celui de la prostate. En fait il s'agit de traitement anti-hormonal médicamenteux qui bloque l'effet sur la croissance tumorale, des estrogènes pour le cancer du sein, des androgènes pour le cancer de la prostate. Pour le cancer du sein, ces traitements peuvent entraîner des effets secondaires notamment des événements thrombotiques. Nous nous focaliserons donc sur la maladie thrombotique veineuse de l'hormonothérapie du cancer du sein.

Les différentes hormonothérapies

Selon le guide HAS «cancer du sein» de 2010, l'hormonothérapie ne peut être indiquée qu'en cas de tumeur hormonosensible (récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone) ce qui correspond à approximativement 70% des cancers^(1,2). L'hormonothérapie proposée en complément de la chirurgie est appelé hormonothérapie adjuvante. Moins fréquemment, lorsqu'elle est utilisée d'emblée notamment avant la chirurgie ou pour permettre une chirurgie conservatrice ou en cas de cancer inflammatoire, on parle d'hormonothérapie néoadjuvante. Il est aussi possible de prescrire une hormonothérapie seule en cas de cancer hormonosensible avec métastases. On distingue plusieurs anti-estrogènes correspondant à des mécanismes d'action différents :

- Le Tamoxifène® et le Torémifène®, appartiennent à la famille des SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulators*) qui inhibe de façon compétitive les récepteurs aux estrogènes présents au niveau de la cellule cancéreuse. Les SERD (*Selective Estrogen Receptor Degradation*) agissent aussi sur les récepteurs mais en les dégradant. En France, la molécule commercialisée est le fulvestrant.

- Les inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens ou non stéroïdiens inhibent la synthèse des estrogènes par blocage enzymatique de l'aromatase qui transforme les androgènes en estrogènes chez la femme ménopausée. Les molécules utilisées en France sont l'anastrozole, le létrozole, l'exemestane.

- La suppression de la synthèse ovarienne des estrogènes chez les femmes non ménopausées par un analogue de la LH-RH peut parfois être discutée.

Le choix est dépendant du statut ménopausique de la patiente, du fait du mécanisme il n'y a pas d'indication aux inhibiteurs de l'aromatase chez la femme non ménopausée⁽¹⁾. La durée de traitement varie de 3 à 5 ans (**tableau 1**). En fonction des réponses après 5 ans de traitement, la poursuite peut être proposée jusqu'à 10 ans (évaluation bénéfico-risque, selon contexte et tolérance).

Quel risque thrombotique pour quelle molécule ?

Les événements thrombotiques chez les femmes ayant un cancer du sein représentent 17% de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) du cancer⁽²⁾. Les mécanismes thrombotiques sont multiples : facteurs généraux comme la chirurgie, l'hospitalisation, facteurs spécifiques tumoraux tels que le type de tumeur et le stade, l'âge, l'obésité, et aussi facteurs liés aux thérapeutiques non chirurgicales⁽³⁾. Probablement, c'est pour le cancer du sein que cela a été le mieux étudié. A un stade précoce, le risque de MTEV est similaire à celui de la population générale (0.2%). Lorsqu'une chimiothérapie ou une hormonothérapie est utilisée, le risque augmente à 1-2%. Pour les stades I et II, lorsque chimiothérapie et hormonothérapie sont associées, l'incidence augmente à 5-7%, pour les stades IV, elle est à 18%⁽⁴⁾.

	Femme non ménopausée	Femme ménopausée
SERM	Pendant 5 ans	<ul style="list-style-type: none"> • 2/3 ans, en alternance avec un inhibiteur pour une durée totale de 5 ans • Seul pendant 5 ans si CI aux inhibiteurs
Inhibiteurs aromatase	CI	<ul style="list-style-type: none"> • pendant 5 ans • ou après SERM pour une durée totale de 5 ans

■ Auteur



Christine BIRON-ANDRÉANI
Hématologue, MD, PhD

Expertise :

Hémostase, hémophilie, thrombose, membre du GEHT et de la CoMETH

Correspondance :

département d'hématologie biologique, Centre de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques, Hôpital Saint-Éloi, CHU, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier cedex 5
c-biron@chu-montpellier.fr

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

THROMBOSE,
CANCER DU SEIN,
TAMOXIFÈNE,
INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Tableau 1 : stratégies d'hormonothérapie en fonction du statut ménopausique (d'après HAS 2010, [1])

■ Ce qu'il faut retenir

- Les traitements hormonaux font partie de l'arsenal thérapeutique de certains cancers où ils sont un appoint majeur. Certains de ces traitements ont un risque thrombotique parfois élevé qui s'ajoute au risque thrombotique du cancer lui-même.
- La tamoxifène, largement utilisée dans le traitement des cancers du sein, en est un exemple, puisqu'il multiplie par 3 à 5 le risque thrombotique, posant des problèmes difficiles de prise en charge chez les femmes à haut risque thrombotique.
- Les antiaromatases auraient un risque thrombotique moindre.

Le Tamoxifène® a un effet anti-estrogénique sur le sein et l'endomètre mais un effet estrogénique sur l'hémostase expliquant au moins partiellement la survenue d'évènements thrombotiques.

Lorsque le Tamoxifène® est utilisé chez les femmes à haut risque de cancer du sein en prévention de la récidive, le risque thrombotique est multiplié par 2 chez les femmes de plus de 50 ans par rapport à une population contrôlée⁽⁴⁾.

Lors de son utilisation dans le traitement du cancer du sein, le risque de MTEV varie de 2.4 (IC 95% 1.6-3.4)⁽⁵⁾ à 7.1 (IC95% 1.5-33) [6]. En 2016, une large étude de cohorte anglaise ayant inclus 13202 patientes de 1997 à 2006 suivies jusqu'en 2010 montre que le tamoxifène est associé à un risque de MTEV de 2% par an, 4 fois plus élevé que le risque avant traitement⁽⁷⁾. Dans cette étude, le risque est multiplié par 5.5 (95%IC, 2.3-12.7) durant les 3 premiers mois. Au-delà de 3 mois, l'odds ratio est de 1.9 (95%IC, 0.9-4.3). Dans une revue de la littérature, le risque lors de l'utilisation de Tamoxifène® existerait surtout les 2 premières années et chez les femmes les plus âgées⁽⁸⁾.

Y compris dans le contexte du cancer, le caractère multifactoriel de la MTEV doit être souligné avec la nécessité de dépister ces patientes à haut risque.

- L'association Tamoxifène® et chimiothérapie augmente le risque jusqu'à 13%⁽⁴⁾, l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques et de fortes doses de corticoïdes sont des facteurs majorant le risque thrombotique. On retrouve un risque élevé notamment chez les femmes de plus de 50 ans et après la ménopause⁽⁹⁾.

Y a-t-il un impact des facteurs de risque biologiques sur la survenue des évènements thrombotiques sous Tamoxifène®?

Si l'effet intrinsèque des estrogènes sur l'hémostase est certainement associé au risque thrombotique du Tamoxifène®, l'impact éventuel de la thrombophilie biologique, a été évalué dans 2 études cas-contrôles en traitement adjuvant du cancer. Dans l'une, le facteur V Leiden (FVL) est 5 fois plus fréquent dans le groupe ayant thrombosé que dans le groupe contrôlé⁽⁹⁾; dans l'autre, le FVL et un taux de FVIII > 150% sont associés à un OR de 3.76 (IC 95% 1.3-11.1)⁽¹⁰⁾. Cependant, le dépistage des facteurs de risque de MTEV biologique chez les patientes atteintes de cancer du sein n'est pas

coût efficace (dépister 10 000 femmes pour prévenir 7 à 27 évènements)⁽⁴⁾.

- Concernant les antiaromatases, plusieurs publications rapportent un risque diminué par rapport à celui des SERM. En 2012, Amir et al, dans une revue systématique et méta-analyse, rapportent une réduction de risque de 45% lors de l'utilisation des antiaromatases versus le tamoxifène (1.6% vs 2.8% OR 0.55 IC95% 0.46-0.64%, 6 études)⁽⁸⁾. Lors du schéma thérapeutique avec du Tamoxifène® (2-3 ans) puis un inhibiteur de l'aromatase (durée totale 5 ans), il n'est pas observé de diminution du risque de MTEV⁽⁸⁾. L'étude de cohorte anglaise ne montre pas d'augmentation du risque⁽⁷⁾.

Quelle stratégie pour diminuer le risque thrombotique liée à l'hormonothérapie ?

Les facteurs de risque de MTEV lors du cancer du sein sont multiples, les principaux sont l'âge, le stade de la maladie, les traitements non chirurgicaux, la chimiothérapie, les facteurs de croissance, le Tamoxifène®. Il est recommandé d'éviter les associations chimiothérapie et hormonothérapie^(4,11). Il est recommandé de préférer notamment chez la femme ménopausée les antiaromatases^(4,11).

Il n'y a aucune recommandation pour réaliser un bilan systématique de thrombophilie. Certains suggèrent de réaliser ce bilan en cas d'antécédents familiaux ou d'évènement thrombotique antérieur.

La prévention du risque thrombotique ne doit pas être systématique⁽¹²⁾. Elle doit être discutée en concertation pluridisciplinaire lors de l'utilisation du Tamoxifène®. En cas d'évènement thrombotique associé au cancer, il est préférable de maintenir le traitement anticoagulant pendant la durée de traitement par Tamoxifène®⁽¹²⁾. Les études suggèrent que les anticoagulants directs oraux (AOD) (Dabigatran®, Rivaroxaban®, Apixaban®, Edoxaban®) ne sont pas inférieurs en termes d'efficacité chez les patients cancéreux en général⁽²⁾. Des essais comparant directement HBPM et AOD sont en cours. L'aspirine faible dose qui est recommandé dans le myélome traité par agents antiangiogéniques et chimiothérapie et/ou corticoïdes n'a pas été, à notre connaissance, étudié dans le cancer du sein traité par hormonothérapie.

■ Références

1. Guide ALD 30 « Cancer du sein » http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf
2. Farge D, Bounameaux H, Bauersachs and al. Women, thrombosis, and cancer : a gender-specific analysis. *Thromb Res* 2017; 151; Suppl. 1; S21-S29.
3. Buller HR, Van Doornaal FF, van Sluis GL and al. Cancer and thrombosis: from molecular to clinical presentations. *J T H* 2007; 5 (suppl. 1): 246-54.
4. Mandalà M, Tondini C. Adjuvant therapy in breast cancer and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2012; S66-S70.
5. Hernandez RK, Sorensen HT, Pedersen L and al. Tamoxifen treatment and risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Cancer* 2009; 115: 4442-9.
6. Meyer CR, Hershel J. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 608-12.
7. Walker AJ, West J, Card TR and al. When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English health care data data. *Blood* 2016; 127: 849-57.
8. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L and al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 1299-309.
9. Gaber JE, Halabi S, Tolaney SM and al. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 942-949.
10. Kovac M, Kovac M, Kovac Z and al. D. Factor V Leiden mutation and high FVIII are associated with an increased risk of VTE in women with breast cancer during adjuvant tamoxifen – results from a prospective, single center, case control study. *European Journal of Internal Medicine* 2015; 26: 63-67.
11. Levine MN. Adjuvant therapy and thrombosis: how to avoid the problem? *The Breast* 2007; 16: S169-174.
12. Watson HG, Keeling DM, Laffan M and al. M. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *BJH* 2015; 170: 640-648.



Thromboses, traitements antinéoplasiques et facteurs de croissance hématopoïétiques

Le risque thrombotique des traitements antinéoplasiques est bien décrit au cours des traitements par asparaginases et érythropoïétine. Des modifications rhéologiques et/ou des modifications de l'hémostase sont impliquées. La présence de facteurs de risque est souvent associée. Ce risque sous aRTPO semble moins important et de mécanisme peu clair. Dans tous les cas, une évaluation du risque thrombotique est recommandée avant la prescription de ces thérapeutiques.

Introduction

Les manifestations thrombotiques peuvent être artérielles (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral principalement) ou veineuses (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Malgré leurs physiopathologies différentes, elles peuvent représenter une complication majeure commune à de nombreux traitements antinéoplasiques ou stimulateurs de l'hématopoïèse utilisés en hématologie. Les complications thrombotiques ont été décrites et documentées lors de traitements par les asparaginases, l'érythropoïétine (EPO) et les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine. Les thromboses sont plus rarement décrites lors des traitements stimulant la lignée blanche et ne seront pas abordés ici. L'objectif de cet article est de résumer les principaux mécanismes impliqués permettant d'expliquer une fréquence plus importante de complications thrombotiques au cours de ces traitements.

Thromboses et traitement par une asparaginase

L'asparagine est un acide aminé nécessaire aux cellules, notamment lymphoblastiques, pour la synthèse protéique. Le traitement par asparaginase permet notamment de diminuer la quantité disponible d'asparagine et de conduire secondairement à l'arrêt du cycle cellulaire des cellules lymphoblastiques. Dans les études cliniques, il existe trois préparations d'asparaginases : deux formes natives non modifiées issues de bactéries (*colaspase* et *crisantaspase*) et une forme pégylée (*pegarspase*). L'asparaginase est indiquée dans le traitement des leucémies aiguës lymphoïdes de l'enfant et de l'adulte. L'ensemble des étapes de l'hémostase est impacté par le traitement par asparaginase, conduisant globalement à un état d'hypercoagulabilité notamment par défaut de synthèse de certaines protéines. L'asparaginase diminue le taux de facteurs procoagulants tels le fibrinogène, les facteurs (F) II, V, IX et X mais également les inhibiteurs de la coagulation : un des effets majeurs de l'asparaginase est de réduire les taux plasmatiques du principal inhibiteur de la coagulation : l'antithrombine. La baisse de l'antithrombine est plus marquée que celle des autres facteurs procoagulants et inhibiteurs ce qui serait responsable de l'état hypercoagulable. Un effet antifibrinolytique par diminution des taux

de plasminogène, diminution des taux d'alpha 2 antiplasmine et élévation de l'inhibiteur de type 1 des activateurs du plasminogène (*plasminogen activator inhibitor 1* : PAI-1) est également retrouvé et participerait à l'élévation du risque thrombotique. Au cours des traitements par asparaginase, des études ont trouvé une élévation des marqueurs d'hypercoagulabilité (complexes thrombine-antithrombine, fragment 1+2 de la prothrombine) ⁽¹⁾. Chez les enfants comme chez les adultes, la majorité des complications thrombotiques survenant au cours des traitements par asparaginases survient dans le territoire veineux avec une incidence variable de 1,5 à 5,9 % ⁽²⁾. Le site de la thrombose est préférentiellement veineux avec une prédominance pour les thromboses veineuses profondes et la thrombose des sinus cérébraux (notamment chez les enfants pour cette dernière). La survenue d'une embolie semble être moins fréquente (de l'ordre de 2 à 15 % des événements thrombotiques). L'incidence des thromboses est d'autant plus élevées qu'un autre facteur de risque thrombotique est présent (« thrombophilie » acquise ou congénitale) ^(2,3). Des études prospectives n'ont pas permis de mettre en évidence un lien entre dose totale d'asparaginase injectée et la survenue d'un événement thrombotique ⁽⁴⁾.

La prévention des thromboses au cours des traitements par asparaginase est une question difficile.

Un traitement préventif par héparine de bas poids moléculaire semble être une piste intéressante et plus efficace que les concentrés d'antithrombine mais les données de la littérature sont peu nombreuses et de faible niveau de preuve ⁽⁵⁾.

Thrombose et traitement par érythropoïétine

La découverte et le développement de l'érythropoïétine (EPO) ont permis de révolutionner le traitement de certaines anémies. L'EPO est une protéine sécrétée par le rein et relarguée lorsque le tissu rénal est en situation d'hypoxie. L'EPO ainsi libérée se fixe à un récepteur hautement spécifique au niveau des cellules souches érythropoïétiques médullaires (EPO récepteur) entraînant une stimulation de l'érythropoïèse médiée par la voie JAK-STAT. L'EPO utilisée en thérapeutique est une forme recombinante humaine (EPO alpha et beta). Plusieurs autres molécules stimulant l'érythropoïèse sont apparues sur le marché ces dernières années tels la darbépoïétine, l'époétine delta et différents

Auteur



Aurélien LEBRETON
Hématologue, MCU-PH..

Expertise :

hémostase, membre de la société française d'hématologie (SFH), membre du groupe français sur la thrombose et l'hémostase (GFHT), responsable recherche et formation de la coordination médicale sur l'étude et le traitement des maladies hémorragiques congénitales (COMETH).

Correspondance :

Centre de traitement de l'hémophilie, CHU Estaing, 63003 Clermont-Ferrand.
alebreton@chu-clermontferrand.fr

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

THROMBOSE,
ASPARAGINASE,
ÉRYTHROPOÏÉTINE,
THROMBOPOÏÉTINE,
FACTEUR DE CROISSANCE.

mimétiques de l'EPO. L'utilisation de l'EPO s'adresse à différentes formes d'anémies principalement celles de l'insuffisance rénale chronique et celle des patients atteints de cancers (hémopathies incluses) traités par antinéoplasiques divers. L'impact de l'EPO sur le taux d'hémoglobine et sur le nombre de transfusions est majeur mais expose à certaines complications comme une hypertension ou une thrombose.

La physiopathologie de la thrombose dans ce contexte est multifactorielle. Elle fait intervenir une augmentation de la viscosité, une thrombocytose, une hypertension, une activation de la coagulation et une hyper réactivité plaquettaire⁽⁶⁾.

Le risque d'événements thrombotiques veineux semble être relativement élevé dans différentes circonstances : agents stimulant l'érythropoïèse utilisés chez des patients qui ne présente pas d'anémie ou chez ceux qui atteignent un taux d'hémoglobine plus élevé que celui recommandé. Ce risque a également été constaté, parfois de façon dramatique, lors de l'utilisation frauduleuse d'EPO dans le sport de haut niveau patients. Le risque semble être également augmenté chez les patients atteints d'une « thrombophilie » congénitale ou acquise ou lorsque l'EPO est utilisée en association avec une autre thérapeutique prothrombotique (thalidomide, corticothérapie) ou chez les patients atteints de cancer à risque thrombotique élevé. Il semblerait que le risque thrombotique artériel (et la mortalité) soient également augmentés au cours de l'utilisation d'EPO recombinante humaine chez les patients dont le taux d'hémoglobine cible était le plus élevé^(7,8).

Thrombose et traitement par agoniste du récepteur de la thrombopoïétine

Les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (aRTPO) sont utilisés pour le traitement des PTI chroniques, splénectomisés ou non, réfractaires aux immunoglobulines intraveineuses ou à la corticothérapie. Deux médicaments sont disponibles : le romiplostim et l'eltrombopag. Dans les premières études randomisées des essais cliniques puis les études d'extension, le risque thrombotique était variable avec une incidence d'événements thrombotiques essentiellement veineux évaluée à environ 5%. Ces événements survenaient essentiellement chez des patients âgés, cumulant les facteurs de risques cardiovasculaires. Lors de ces complications, le taux de plaquettes était normal dans la majorité des cas⁽⁹⁾. Les mécanismes impliqués ne sont pas clairement établis. Une étude récente française et multicentrique a permis de préciser les circonstances de survenue en vie réelle des événements thrombotiques survenant sous aRTPO : sur les 41 événements thrombotiques survenus chez 36 patients, 92% des patients présentaient un facteur de risque cardiovasculaire.

La présence d'anticorps antiphospholipides, fréquemment rencontrés au cours des PTI, étaient retrouvés chez 2 patients⁽¹⁰⁾.

Conclusion

Les traitements par asparaginases, érythropoïétine et aRTPO sont associés à un risque thrombotique augmenté. La présence de facteurs de risque est souvent retrouvée chez les patients ayant un événement thrombotique. Dans tous les cas, une évaluation rigoureuse du risque thrombotique ainsi que la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire sont un préalable indispensable à la prescription de ces thérapeutiques.

■ Ce qu'il faut retenir

- Le risque thrombotique est augmenté lors des traitements par asparaginase et EPO. Ce risque semble un peu moins important sous rTPO.
- Au cours des traitements par asparaginase, le risque de thrombose veineuse prédomine, avec un tropisme cérébral chez l'enfant.
- La prise en charge des facteurs de risque de thrombose associés est un préalable indispensable à la prescription de ces thérapeutiques.

■ Références

1. De Stefano V, Za T, Ciminello A, et al. Haemostatic alterations induced by treatment with asparaginases and clinical consequences. *Thromb Haemost* 2015; 113: 247–61.
2. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Venous thrombotic complications in adults undergoing induction treatment for acute lymphoblastic leukemia: results from a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 621–3.
3. Couturier M-A, Huguet F, Chevallier P, et al. Cerebral venous thrombosis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma during induction chemotherapy with L-asparaginase: The GRAALL experience. *Am J Hematol* 2015; 90: 986–91.
4. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006; 108: 2216–22.
5. Mitchell L, Lambers M, Flege S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood* 2010; 115: 4999–5004.
6. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ. Thrombotic complications of erythropoiesis-stimulating agents. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 537–49.
7. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsie M, et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381–8.
8. Barbera L, Thomas G. Erythropoiesis stimulating agents, thrombosis and cancer. *Radiother Oncol* 2010; 95: 269–76.
9. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121: 537–45.
10. Weber E, Moulis G, Mahévas M, et al. [Thrombosis during thrombopoietin receptor agonist treatment for immune thrombocytopenia. A French multicentric observational study]. *Rev Med Interne* 2017; 38: 167–75.



La drépanocytose : une pathologie à risque thrombotique élevé

La drépanocytose est associée à des modifications de l'hémostase qui prédisposent les malades atteints à un risque majoré de thromboses. Plusieurs études ont documenté ce risque mais les modalités thérapeutiques antiplaquettaires ou anticoagulantes ont été peu évaluées dans cette population particulière de malades et restent à définir.

Introduction

La drépanocytose est une maladie héréditaire du globule rouge, due à une mutation ponctuelle entraînant dans sa forme la plus classique le remplacement d'un acide glutamique par une valine en position 6 de la chaîne bêta de la globine (hémoglobine S). L'hémoglobine S polymérise en cas de déficit d'apport en oxygène, avec une déshydratation cellulaire et une augmentation de la densité des globules rouges.

De nombreux auteurs ont souligné qu'il existait dans la drépanocytose des anomalies hémostatiques avec une augmentation du risque thromboembolique. Dans ce texte, nous précisons les modifications de l'hémostase qui prédisposent les malades drépanocytaires à un risque majoré de thromboses. Nous présenterons brièvement certaines études qui ont documenté ce risque et nous discuterons des modalités thérapeutiques antiplaquettaires et anticoagulantes évaluées dans cette population particulière de malades.

La drépanocytose est associée à de nombreuses altérations de l'hémostase

Plusieurs études ont documenté une activation de la coagulation chez le drépanocytaire, qu'il soit en situation ou lors d'une crise vaso-occlusive ⁽¹⁾. De nombreuses variations affectant l'hémostase primaire, la coagulation ou la fibrinolyse et témoignant d'un état prothrombotique ont ainsi été mises en évidence. Le nombre de microparticules procoagulantes dérivées des plaquettes et des globules rouges est élevé chez les patients homozygotes HbSS. De plus, les monocytes activés exprimant du facteur tissulaire sont en nombre augmenté chez les sujets HbSS et HbSC.

Une diminution du taux des protéines anticoagulantes, protéine C et protéine S, a aussi été rapportée et contribue à l'état prothrombotique des malades ⁽¹⁾. La fibrinolyse est affectée aussi, avec une augmentation en phase stable de la maladie ou lors des crises vaso-occlusives du taux de PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène), et une élévation des complexes plasmine-2 antiplasmine. De plus, la fréquence des épisodes douloureux présentés par les malades est corrélée à l'activité fibrinolytique reflétée par le taux circulant de D-dimères, suggérant que ce paramètre pourrait aider à prédire la survenue des crises vaso-occlusives. Par contre, le dosage des D-dimères n'est pas utile pour exclure une maladie thromboembolique veineuse chez le drépanocytaire. Les plaquettes sont aussi activées chez le drépanocytaire et l'augmentation de nombreux marqueurs (P-sélectine, CD63, GPIIb/IIIa activé, FP4 soluble...) en témoigne clairement ⁽¹⁾.

Les plaquettes expriment plus de phosphatidylsérine qui contribue à l'activation de la coagulation et à une génération de thrombine majorée. De plus, il a été montré que l'hydroxyurée pouvait diminuer la production de microparticules plaquettaires chez le drépanocytaire, avec une génération de thrombine plus faible.

Concernant l'hémostase primaire, il a aussi été montré que les multimères de très haut poids moléculaire du facteur Willebrand étaient plus abondants chez le drépanocytaire. Le facteur Willebrand serait de fait plus résistant à la protéolyse par ADAMTS 13, processus pouvant favoriser ainsi les crises vaso-occlusives, et les thromboses. L'hème libéré des globules rouges joue aussi clairement un rôle délétère en stimulant la formation des NETs (ou *Neutrophil Extra-cellular Traps*), filaments d'ADN en réseau, associés à des histones, des protéases et différentes protéines pouvant activer la génération de thrombine. Outre un rôle dans la défense contre les infections, dans les maladies inflammatoires, les NETs favorisent le développement de thromboses et ont été mis en évidence en quantité majorée dans les vaisseaux pulmonaires de souris drépanocytaires stimulées par le TNF. De fait, l'hème stimule *in vitro* et *in vivo* la formation des NETs par les neutrophiles, mais aussi active la coagulation grâce au facteur tissulaire.

Plusieurs études soutiennent que le risque thromboembolique veineux est augmenté dans la drépanocytose

La drépanocytose est associée à un risque d'accident vasculaire cérébral ischémique très élevé, mais la survenue d'un événement thromboembolique veineux est aussi à redouter ⁽²⁾. Dans une enquête épidémiologique nationale, Stein et al. ont retrouvé une fréquence d'embolie pulmonaire (EP) de 0,44 % chez 1,581 million de patients âgés de moins de 40 ans, alors qu'elle était égale à 0,12 % chez plus de 48 millions d'afro-américains non atteints et du même âge ⁽³⁾. En 2012, Novelli et collaborateurs ont confirmé que l'incidence d'EP est plus élevée dans la drépanocytose et souligné que cette complication est peut-être sous-diagnostiquée ⁽⁴⁾.

Plus récemment, Naik et al. ont étudié une cohorte de 484 malades, et 25 % d'entre eux âgés de moins de trente ans, ont une histoire de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ⁽⁵⁾. Trente malades (7,4 %) sont décédés durant la période d'observation et la survenue d'un événement thromboembolique, indépendamment d'un cathéter, est corrélée avec le décès, suggérant l'importance d'une prophylaxie chez ces malades. Le même groupe a montré que

Auteur



Yves GRUEL

Hématologue, PU-PH.
Chef du service
d'hématologie-hémostase de
l'hôpital Trousseau à Tours

Expertise :

activité biologique et clinique. Coordination du Centre de Compétence sur l'Hémophilie et les maladies hémorragiques de la Région Centre à Tours. Membre de la Société Française d'Hématologie (SFH), de la Société Américaine d'Hématologie (ASH), et de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH). Président du Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose, ou GFHT.

Correspondance :

Service d'Hématologie-Hémostase, Hôpital Trousseau, 37044 Tours Cedex France.
gruel@med.univ-tours.fr

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

DRÉPANOCYTOSE, HÉMOSTASE, THROMBOSE, ANTIPLAQUETTAIRE, ANTICOAGULANT.

les malades S/S ou S-β⁰ ont un risque plus élevé d'événements thromboemboliques, et que le risque d'EP est supérieur à celui d'une thrombose veineuse profonde isolée, contribuant à la mortalité plus élevée des patients.

De plus, Brunson et al. en 2017, ont montré que l'incidence cumulée de MTEV dans une population de 6237 patients, était de 17,1 % avant l'âge de 40 ans⁽²⁾. Les femmes et les patients les plus sévèrement atteints ont aussi un risque thromboembolique plus élevé. La récurrence à 5 ans est de 36,8 %, et associée à un risque relatif de décès majoré (x 2,88).

Chez la femme, le risque veineux thromboembolique est majoré aussi lors de la grossesse et une thromboprophylaxie est donc requise.

Antiplaquettaires et anticoagulants chez le drépanocytaire : données récentes

L'hémostase est activée chez le drépanocytaire avec un risque thromboembolique veineux majoré, et il est donc logique que l'efficacité d'antithrombotiques ait été évaluée chez ces patients.

Les globules rouges sont une source cellulaire importante d'ADP, et les thiénoopyridines qui inhibent les effets plaquettaires de cet agoniste ont donc été étudiées. Wun et al. ont initialement montré que le prasugrel inhibait les plaquettes chez le drépanocytaire adulte, avec une diminution de la douleur, mais celle-ci était non significative⁽⁶⁾. Styles et al. ont confirmé cet effet dans une étude de phase 2 chez l'enfant⁽⁷⁾, et tenant compte de leurs résultats, une étude randomisée multicentrique a été menée chez le jeune drépanocytaire âgé de 2 à 17 ans traité par prasugrel ou placebo durant neuf à vingt quatre mois⁽⁸⁾. Cette étude a malheureusement été un échec avec un taux de crises vaso-occlusives et de syndromes thoraciques aigus similaire dans les deux groupes, prasugrel et placebo. Le risque thromboembolique veineux n'a pas été spécifiquement évalué, et en dépit de cet échec, d'autres études sont en cours avec le prasugrel.

Concernant les anticoagulants, Schnog et al. ont évalué le rapport bénéfice/risque d'un AVK (l'acénocoumarol) versus placebo dans une étude randomisée en cross over chez 22 patients (14 HbSS et 8 HbSC) âgés de 20 à 59 ans⁽⁹⁾. Aucune réduction significative des épisodes vaso-occlusifs n'a été objectivée, mais sous AVK une réduction de l'hypercoagulabilité a été objectivée avec une diminution des taux de F1+2 (marqueur de thrombinoformation), des complexes thrombine-antithrombine et des D-dimères, sans majoration du saignement. Les auteurs de cette étude pilote suggèrent qu'un AVK à dose ajustée pourrait réduire le risque de thrombose chez le drépanocytaire, et notamment d'AVC. Une seule étude a évalué une héparine de bas poids moléculaire, la tinzaparine, dans le traitement des crises vaso-occlusives⁽¹⁰⁾. 253 patients ont été randomisés et ont reçu, outre les mesures thérapeutiques usuelles, soit la tinzaparine à une dose curative, 175 UI/kg/jour, soit un placebo durant sept jours. La durée d'hospitalisation, la durée des crises et de la douleur, ont été significativement plus courtes sous tinzaparine avec seulement deux saignements mineurs. Ces résultats encourageants plaident en faveur d'un traitement prophylactique chez le drépanocytaire en crise et hospitalisé, mais le bénéfice sur le risque thromboembolique veineux reste à démontrer bien qu'il soit aussi vraisemblable. D'autres études cliniques évaluent actuellement le bénéfice du rivaroxaban et de l'apixaban chez le drépanocytaire.

Conclusion

De nombreux arguments convaincants plaident en faveur d'une activation de l'hémostase chez le drépanocytaire mais le rôle de celle-ci dans la physiopathologie de la maladie reste incertain. Toutefois, elle contribue sans doute au risque majoré de thromboses chez les malades, et une anticoagulation au long cours doit donc être envisagée chez les patients symptomatiques avec un antécédent thrombotique documenté, qu'il soit spontané ou provoqué.

■ Ce qu'il faut retenir

- L'hémostase est activée chez le drépanocytaire.
- Le risque de maladie thromboembolique veineuse est très majoré en cas de drépanocytose.
- L'intérêt des antiplaquettaires et des anticoagulants est possible mais reste à démontrer.

■ Références

1. Noubouossie D, Key NS, Ataga KI. Coagulation abnormalities of sickle cell disease: Relationship with clinical outcomes and the effect of disease modifying therapies. *Blood Rev.* 2016;30(4):245-56.
2. Brunson A, Lei A, Rosenberg AS, White RH, remplacer par et al. Increased incidence of VTE in sickle cell disease patients: risk factors, recurrence and impact on mortality. *Br J Haematol.* 2017.
3. Stein PD, Beemath A, Meyers FA. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with sickle cell disease. *Am J Med.* 2006;119(10):897 e7-11.
4. Novelli EM, Huynh C, Gladwin MT. Pulmonary embolism in sickle cell disease: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(5):760-6.
5. Naik RP, Streiff MB, Haywood C, Jr., Segal JB, Lanzkron S. Venous thromboembolism incidence in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Thromb Haemost.* 2014;12(12):2010-6.
6. Wun T, Soulieres D, Frelinger AL, et al. A double-blind, randomized, multicenter phase 2 study of prasugrel versus placebo in adult patients with sickle cell disease. *J Hematol Oncol.* 2013;6:17.
7. Styles L, Heiselman D, Heath LE, et al. Prasugrel in children with sickle cell disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic data from an open-label, adaptive-design, dose-ranging study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(1):1-9.
8. Heeney MM, Hoppe CC, Abboud MR, et al. A Multinational Trial of Prasugrel for Sickle Cell Vaso-Occlusive Events. *N Engl J Med.* 2016;374(7):625-35.
9. Schnog JB, Kater AP, Mac Gillavry MR, Duits AJ, Lard LR, van Der Dijs FP, et al. Low adjusted-dose acenocoumarol therapy in sickle cell disease: a pilot study. *Am J Hematol.* 2001;68(3):179-83.
10. Qari MH, Aljaouni SK, Alardawi MS, et al. Reduction of painful vaso-occlusive crisis of sickle cell anaemia by tinzaparin in a double-blind randomized trial. *Thromb Haemost.* 2007;98(2):392-6.



Les prochaines réunions de patients se dérouleront:

- 16/09 à Toulon avec le Dr Philippe Bernard
- 25/09 à Grenoble avec le Pr Remy Gressin
- 30/09 au Mans avec le Dr Kamel Laribi
- 7/10 à Amiens avec le Dr Pierre Morel

www.sillc-asso.org/



Maladie veino-occlusive lors des hémopathies

La maladie veino-occlusive (ou syndrome d'obstruction sinusoidale) est une complication grave des patients pris en charge pour une hémopathie maligne. La publication récente des nouveaux critères diagnostiques et des recommandations de l'EBMT sur la prise en charge des patients a permis de clarifier la démarche diagnostique et thérapeutique. Le traitement curatif de référence est le défibrotide, dont la place reste à définir dans les formes modérées ainsi que dans la prophylaxie du SOS.

La maladie veino-occlusive (MVO) ou syndrome d'occlusion sinusoidale (SOS) est une complication rare des patients pris en charge pour une hémopathie. Chez ces patients, les métabolites dérivés des molécules de chimiothérapie, ainsi que la libération de cytokines et d'héparanase par les tissus endommagés, vont induire des lésions endothéliales et hépatocytaires. Les cellules endothéliales activées vont alors s'arrondir et augmenter la perméabilité de l'endothélium sinusoidal. Ce mécanisme entraîne l'accumulation d'éléments figurés du sang dans l'espace de Disse, qui va être responsable d'une dissection de l'endothélium, d'une réduction et d'une obstruction de la lumière sinusoidale, ainsi que d'une diminution du flux veineux⁽¹⁾. Dans le contexte de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), il a également été suggéré que les lésions et l'activation endothéliale pouvaient être favorisées par la réaction allogénique du greffon contre l'endothélium⁽¹⁾.

L'incidence du SOS reste faible en hématologie et est estimée à moins de 10% des patients après une allogreffe de CSH⁽²⁾ et environ 3% des patients après une autogreffe de CSH⁽³⁾.

Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque de SOS ont été identifiés chez les patients d'hématologie (**tableau 1**)⁽⁴⁾. La majorité de ces facteurs de prédisposition sont spécifiques à l'hématologie, comme certaines molécules de chimiothérapies (busulfan, cyclophosphamide, gemtuzumab ozogamicin), l'irradiation corporelle totale ou encore les caractéristiques de l'allogreffe de CSH (conditionnement myélo-ablatif ou séquentiel, deuxième greffe ou l'existence d'une incompatibilité HLA). D'autres facteurs liés au terrain du patient peuvent également favoriser l'apparition d'un SOS, en particulier les atteintes hépatiques préexistantes comme une cirrhose, une surcharge martiale, une hépatite virale active ou une altération du bilan biologique hépatique.

Diagnostic

La présentation clinique classique du SOS associe le syndrome oedémato-ascitique, l'hépatomégalie et l'ictère. Les critères diagnostiques de Seattle et de Baltimore étaient basés sur l'association de deux de ces trois critères (**tableau 2**). Néanmoins aucun de ces symptômes n'est spécifique du SOS et de très nombreux diagnostics différentiels peuvent survenir chez les patients d'hématologies (toxicité médicamenteuse, hépatite virale, sepsis, maladie du greffon contre l'hôte). Récemment, l'EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) a publié des critères révisés pour le diagnostic et la sévérité du SOS en hématologie (**tableau 2**)⁽⁵⁾. La principale différence repose sur la description de formes tardives de SOS, dans lesquels les critères diagnostiques habituels,

notamment l'hyperbilirubinémie, ne sont pas requis. Dans ce cas, le diagnostic est basé sur l'association de critères clinico biologiques usuels avec les résultats d'imagerie, d'hémodynamique ou de l'histologie.

En raison de la faible spécificité des signes clinico-biologiques du SOS, plusieurs approches complémentaires peuvent aider au diagnostic. Les critères échographiques et doppler sont souvent utilisés mais sont dépendants de l'expérience du radiologue.

Facteurs médicamenteux et toxiques

Busulfan (oral > IV)
Cyclophosphamide
Melphalan
Aracytine
Mitomycine C
Gemtuzumab ozogamicin
Oxaliplatine
Terbinafine
Azathioprine
Carmustine
Dacarbazine
6-mercaptopurine
6-thioguanine
Alcaloïde de la pyrrolizidine (bourrache, séneçon)
Aflatoxine

Facteurs liés aux patients

Âge
Syndrome métabolique
Maladie hématologique évolutive
Thalassémie
Hémochromatose génétique

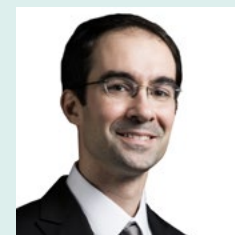
Facteurs liés au foie

Cirrhose
Surcharge martiale
Hépatite virale
Anomalies du bilan hépatique pré-existantes

Facteurs liés à la greffe

Conditionnement myéloablatif ou séquentiel
Irradiation corporelle totale (12 gray)
2 ^{ème} allogreffe
Incompatibilité HLA

■ Auteurs



David MICHONNEAU
Hématologue, Chef de clinique Assistant

Expertise :

hématologie-greffe de cellules souches hématopoïétiques, complications immunologiques associées à l'allogreffe de cellules souches hématologiques (Unité INSERM U1160-université Paris 7 Diderot).

Correspondance :

Service d'hématologie greffe, hôpital Saint Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris
david.michonneau@aphp.fr

Coécrit avec :

Régis PEFFAULT DE LATOUR
regis.peffaultdelatour@aphp.fr

Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

MOTS CLÉS

SYNDROME D'OBSTRUCTION SINUSOÏDALE, HÉMATOLOGIE, ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES, SOINS DE SUPPORT.

Tableau 1 : facteurs de risque du syndrome d'obstruction sinusoidal en hématologie

Tableau 2 : critères diagnostiques du syndrome

Critères de Seattle		Critère de Baltimore	
Apparition dans les 21 premiers jours de 2/3 critères : <ul style="list-style-type: none"> • hyperbilirubinémie > 34µmol/L ; • hépatomégalie ou hépatalgie ; • augmentation du poids > 2% en rapport avec une rétention hydrosodée. 		Hyperbilirubinémie > 34µmol/L et 2/3 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • hépatomégalie ; • augmentation du poids > 5% ; • ascite. 	
Critères diagnostiques du SOS de l'adulte selon l'EBMT			
SOS classique (avant 21 jours)		SOS tardif (après 21 jours)	
Hyperbilirubinémie > 34µmol/L et 2/3 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • hépatomégalie douloureuse ; • augmentation du poids > 5% ; • ascite. 		Critères classiques après 21 jours ou SOS prouvé histologiquement ou au moins 2 critères : <ul style="list-style-type: none"> • hyperbilirubinémie > 34µmol/L ; • hépatomégalie douloureuse ; • augmentation du poids > 5% ; • ascites. et critères hémodynamiques et/ou échographiques.	

L'écho-doppler permet de conforter le diagnostic en éliminant certains diagnostics différentiels, d'objectiver une hépatomégalie ou une ascite chez des patients difficiles à examiner et enfin de réaliser facilement des mesures répétées au cours du suivi. Plusieurs critères d'imagerie ont été décrits dans le SOS, comme l'hépatosplénomégalie, l'épaississement des parois de la vésicule biliaire, la démodulation ou l'inversion du flux portal⁽⁶⁾.

Néanmoins, ces critères manquent également de spécificité et ne peuvent à eux seuls faire le diagnostic. Actuellement, la place du scanner et de l'IRM reste encore à déterminer dans le diagnostic du SOS en hématologie. La recherche de biomarqueurs pronostics ou diagnostics n'a pas permis pour le moment de recommander leur utilisation en pratique courante en raison des résultats contradictoires qui ont été publiés⁽⁵⁾. Enfin, bien que non recommandé de façon systématique, la mesure d'un gradient de pression veineux supérieur à 10mmHg par cathétérisme jugulaire et l'histologie hépatique restent des examens de référence pour confirmer le diagnostic⁽⁷⁾. La spécificité et la valeur prédictive positive de la mesure du gradient de pression était respectivement de 91% et 86%.

Prévention et traitement

Le traitement préventif du SOS repose avant tout sur la diminution de la toxicité liée au traitement de chimiothérapie, comme le recours à la forme injectable

de busulfan plutôt qu'orale, ou le fractionnement des doses de radiothérapie. Peu de traitements ont démontré leur efficacité en prophylaxie du SOS. L'héparine à dose isocoagulante n'est pas recommandée et n'a pas démontré de diminution du risque de SOS après un greffe de CSH⁽⁸⁾. L'acide ursodésoxycholique reste recommandé en raison d'une diminution de la mortalité liée à la greffe, bien qu'il n'ait pas permis de réduire significativement l'incidence des SOS dans une étude randomisée⁽⁹⁾. Le traitement du SOS est avant tout symptomatique, avec l'arrêt des médicaments hépatotoxiques, la restriction hydrique, les perfusions d'albumine et de diurétique en cas de rétention hydrosodée et l'arrêt de l'alimentation parentérale lipidique. Le défibrotide reste le seul traitement curatif disponible dans le SOS. Bien qu'une étude randomisée ait montré une réduction de l'incidence du SOS en prophylaxie dans une population pédiatrique, le traitement ne dispose pas d'AMM dans cette indication⁽¹⁰⁾. Il dispose d'une AMM dans le traitement curatif des SOS sévères à la dose de 25mg/kg/jour en 4 injections pour une durée de 21 jours et jusqu'à disparition des signes de SOS. Son utilisation doit être associée à une surveillance du risque hémorragique et ne doit pas être associée à d'autres médicaments anticoagulants ou fibrinolytiques. Dans les formes résistantes au traitement ou récidivantes, la mise en place d'un shunt porto-systémique intrahépatique par voie transjugulaire (TIPS) peut parfois être envisagée, de même que la transplantation hépatique.

■ Ce qu'il faut retenir

- Le SOS est une complication rare mais potentiellement sévère des patients d'hématologie.
- Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et radiologiques peu spécifiques et sur l'élimination des diagnostics différentiels.
- Le seul traitement curatif est le défibrotide dont l'AMM est réservée au forme sévère.

■ Références

1. Carreras, E. & Diaz-Ricart, M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 46, 1495–1502 (2011).
2. Tsigotis, P. D. et al. Incidence and risk factors for moderate-to-severe veno-occlusive disease of the liver after allogeneic stem cell transplantation using a reduced intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant.* 49, 1389–1392 (2014).
3. Carreras, E. et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood* 92, 3599–3604 (1998).
4. Carreras, E. & Rozman, C. The Syndrome of Veno-occlusive Disease After Blood or Marrow Transplantation. *Hematol. Amst. Neth.* 3, 303–314 (1998).
5. Mohy, M. et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 51, 906–912 (2016).
6. Lassau, N. et al. Hepatic veno-occlusive disease after myeloablative treatment and bone marrow transplantation: value of gray-scale and Doppler US in 100 patients. *Radiology* 204, 545–552 (1997).
7. Shulman, H. M. et al. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation* 59, 1015–1022 (1995).
8. Imran, H., Tleyjeh, I. M., Zirakzadeh, A., Rodriguez, V. & Khan, S. P. Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 37, 677–686 (2006).
9. Ruutu, T. et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 20, 135–138 (2014).
10. Corbacioglu, S. et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 379, 1301–1309 (2012).

CAR-T CELLS : l'avenir de l'hématologie ?

Les CAR-T cells (*Chimeric Antigen Receptor-T cells*) sont des lymphocytes T exprimant à leur surface un récepteur étant une chimère entre un BCR et un TCR et pouvant reconnaître un antigène tumoral de manière HLA-indépendante. Les CAR-T cells représentent une avancée considérable en hématologie où les premiers résultats dans les LAL-B de l'enfant et de l'adulte se sont avérés exceptionnels. Leur utilisation est toutefois amputée par une toxicité importante sur laquelle les innovations à venir devront se concentrer.

Généralités

De quoi parle-t-on ?

Les CAR-T cells constituent une thérapie cellulaire innovante en hématologie. Il s'agit de lymphocytes T exprimant à leur surface une chimère entre un BCR et un TCR, appelée CAR. Les lymphocytes T sont tout d'abord prélevés au patient, activés *in vitro* et transfectés avec le génome codant pour un CAR dirigé contre un antigène tumoral cible. Les CAR-T cells subissent une phase de prolifération *in vitro* avant d'être réinjectés au patient.

Origine des lymphocytes T

Les lymphocytes T sont le plus souvent autologues, mais peuvent être d'origine allogénique lorsqu'ils sont utilisés en post-allogreffe. Une simple cytophère suffit à les recueillir. L'équipe du FHCRC (Fred Hutchinson Cancer Research Center) utilise une expansion séparée des CAR-T cells CD4+ et CD8+ avant leur réinjection selon un ratio CD4+/CD8+ de 1/1⁽²⁾.

Trois générations de CAR-T cells

Il existe trois générations de CAR (figure 1). Les CAR de premières générations sont constitués : (i) d'un domaine extramembranaire de liaison à l'antigène tumoral, composé du fragment variable simple chaîne d'un anticorps monoclonal (scFv), (ii) d'un *linker* transmembranaire, et (iii) d'un domaine d'activation intracellulaire dérivé du CD3 ζ . Les CAR de deuxième génération comportent en plus un domaine de co-stimulation, le plus souvent le CD28 ou le CD137 (4-1BB). Ce signal de co-stimulation améliore l'expansion et la persistance des CAR-T cells

in vivo, corrélées à leur activité anti-tumorale. Les CAR de troisième génération comportent deux signaux de costimulation.

Technique de transfection des lymphocytes T

Les techniques les plus utilisées pour la transfection du génome codant pour un CAR dans le lymphocyte T sont celles recourant à un vecteur lentiviral ou gamma-rétroviral. La technique *Sleeping Beauty*, développée par le MDACC (*MD Anderson Cancer Center*), est basée sur le transfert d'un ARN messager codant pour un CAR par technique d'électroporation. Il s'agit de la technique la plus récente et la plus prometteuse car elle réduit le temps moyen de production des CAR-T cells de 21 à 7 jours⁽¹⁰⁾.

Antigène cible

La majorité des CAR-T cells utilisés jusqu'à maintenant cible le CD19, exprimé à la surface des lymphocytes B. Les CAR-T cells anti-CD19 ont été testés dans les leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL B) de l'enfant et de l'adulte, la leucémie lymphoïde chronique (LLC), les lymphomes non hodgkiniens à cellules B (LNH B) et le myélome multiple. La reconnaissance de cet antigène se fait de manière HLA-indépendante. Ce dernier point est extrêmement important dans la mesure où l'un des mécanismes permettant aux tumeurs d'échapper au système immunitaire est la répression des molécules du système HLA. A noter que, après traitement par CAR-T cells, l'hémopathie peut rechuter avec perte de la cible antigénique (par exemple, rechute de LAL B CD19-).

Auteurs



Jérôme PAILLASSA

Interne de spécialité en Hématologie Clinique
Service des Maladies du Sang
CHU Angers

Correspondance :

jerome.paillassa@gmail.com

Coécrit avec :

Pr Mathilde HUNAULT-BERGER

PU-PH en Hématologie Clinique
Chef du service des Maladies du Sang
CHU Angers

Expertises :

Leucémies aiguës lymphoblastiques, membre du GRAALL.
Leucémies aiguës myéloblastiques, membre du groupe LAM-FILO.

Correspondance :

MaHunault@chu-angers.fr

Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

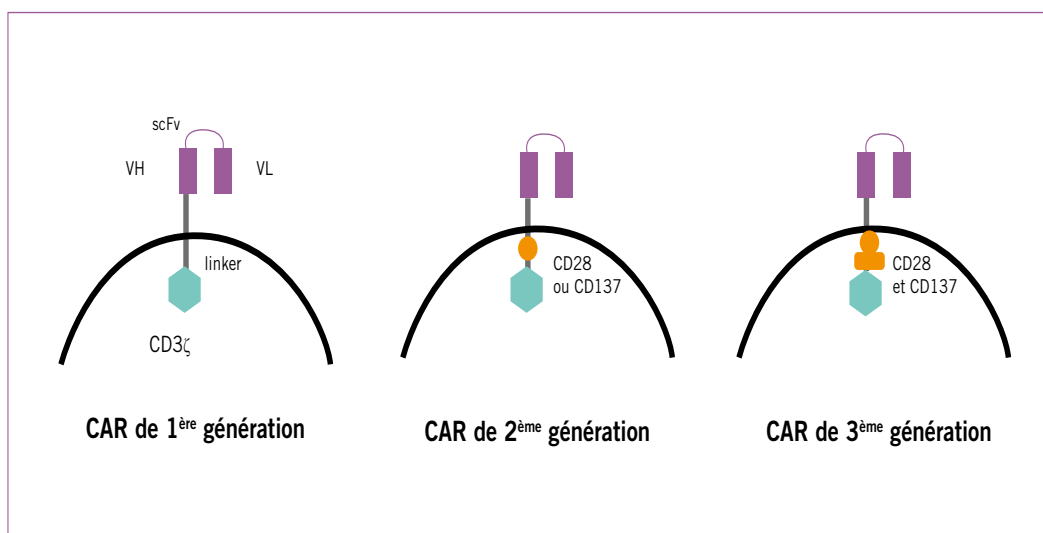


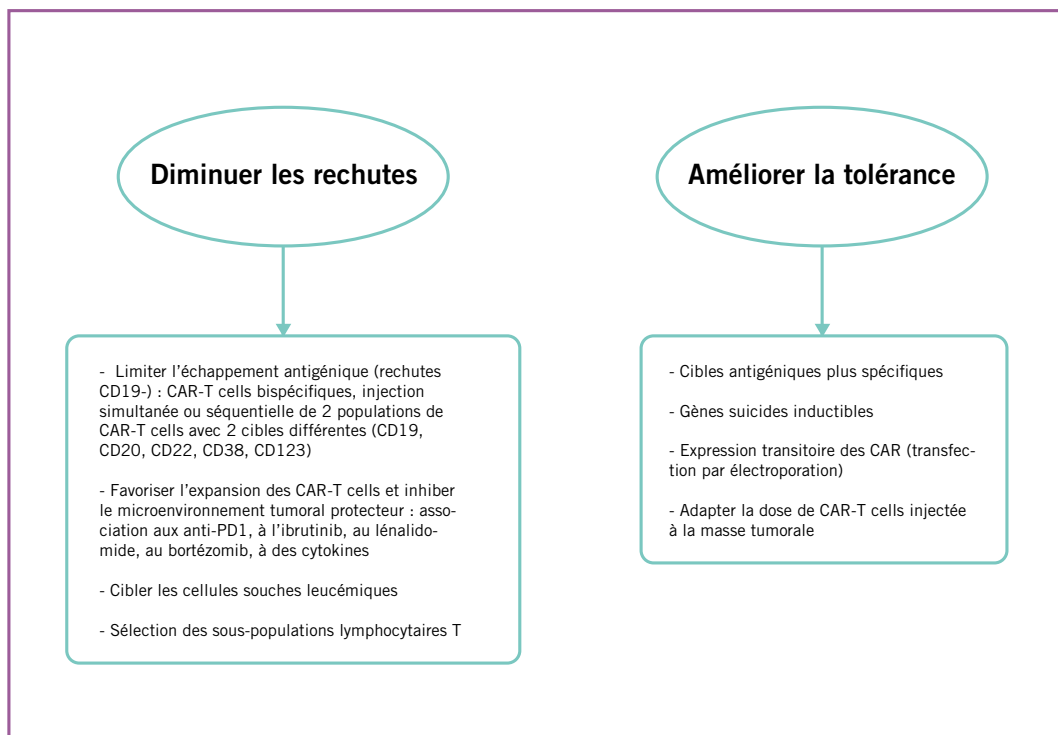
Figure 1 : les 3 générations de CAR-T cells.

MOTS CLÉS

CAR-T CELLS,
LAL,
LLC,
LNH B,
SYNDROME DE RELARGAGE
CYTOKINIQUE.



Figure 2 : CAR-T cells : perspectives.



Conditionnement

Les premières données cliniques, notamment dans les LAL B, montrent qu'un conditionnement précédant l'injection des CAR-T cells permet l'obtention d'une meilleure expansion *in vivo* de ces derniers, et donc une meilleure activité anti-tumorale. L'association cyclophosphamide (CPM) + fludarabine semble la plus prometteuse. Ce conditionnement agirait sur les cellules régulatrices, notamment les lymphocytes T-reg, qui constituent un microenvironnement tumoral pouvant inhiber l'activité des CAR-T cells. De plus, ce conditionnement a une activité anti-leucémique, majore le taux sérique d'IL-15 qui potentialise l'activité des CAR-T cells, et modifie le métabolisme tumoral.

Quantité de CAR-T cells injectés

Les essais cliniques portant sur les CAR-T cells sont hétérogènes en ce qui concerne la cible antigénique, le conditionnement, la technique de transfection, la molécule de co-stimulation, l'origine du linker, le ratio CD4+/CD8+, l'origine autologue ou allogénique des lymphocytes T, l'hémopathie (LAL B, mélange LLC/LNH-B) et la population étudiée (pédiatrique, adulte, les deux). La quantité de CAR-T cells injectés varie elle-aussi selon les études. Globalement, plus la quantité de CAR-T cells injectés est importante, plus la persistance des CAR-T cells est longue et plus la survie sans maladie est prolongée, mais également plus la toxicité est importante. En effet, la durée des réponses cliniques semble corrélée au temps de persistance *in vivo* des CAR-T cells⁽⁶⁾, cette persistance étant améliorée par l'utilisation d'un conditionnement.

Perspectives

La **figure 2** résume les améliorations qui sont en cours

d'exploration dans l'utilisation des CAR-T cells afin d'optimiser leur efficacité et leur tolérance.

Données cliniques

Seules les données cliniques les plus abouties concernant les CAR-T cells anti-CD19 sont abordées ici, la liste n'étant pas exhaustive. Ce sont des essais de phase I ou II incluant des patients atteints d'hémopathies en rechute ou réfractaires et/ou avec des caractéristiques de haut risque. Les données les plus encourageantes concernent les LAL B de l'adulte et de l'enfant (**tableau 1**). Les résultats dans la LLC et les LNH B se caractérisent par une moindre efficacité, mais aussi par une meilleure tolérance (**tableau 2**).

Principales toxicités

Syndrome de relargage cytokinique

Le SRC (syndrome de relargage cytokinique) constitue la principale toxicité des CAR-T cells. Il correspond à une symptomatologie bruyante, associant fièvre élevée, altération de l'état général, sueurs, frissons, syndrome de fuite capillaire, dyspnée, cytolyse hépatique, survenant quelques heures à quelques jours après l'injection des CAR-T cells. Il est très fréquent et peut être sévère. Dans les LAL B de l'enfant et de l'adulte, sa survenue semble corrélée à l'importance de la masse tumorale ainsi qu'à la quantité de CAR-T cells injectés. Cette corrélation est moins évidente dans la LLC et les LNH-B où sa fréquence et sa sévérité sont moindres. Sur le plan physiopathologique, le SRC correspond au relargage massif de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-6. La prise en charge nécessite des soins de support et parfois le transfert en réanimation.



Tableau 1 : essais cliniques de CAR-T cells anti-CD19 dans les LAL B de l'enfant et de l'adulte.

CPM : cyclophosphamide, RC : rémission complète, MRD : maladie résiduelle, SG : survie globale, AJA : adolescents et jeunes adultes, SRC : syndrome de relargage cytokinique, SSM : survie sans maladie, DMT : dose maximale tolérée, MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center, UPenn : University of Pennsylvania, NCI : National Cancer Institute.

*L'expansion in vitro des CAR-T cells CD4+ et CD8+ a été réalisée séparément, avec réinjection d'un ratio CD4+/CD8+ de 1/1.

**La fludarabine permettant de réduire l'immunisation de type CD8+ dirigée contre le scFv d'origine murine des CAR-T cells dans cet essai.

Tableau 2 : essais cliniques de CAR-T cells anti-CD19 dans la LLC et les LNH-B.

LBDCG : lymphome B diffus à grandes cellules, LF : lymphome folliculaire, LCM : lymphome à cellules du manteau, LBPM : lymphome B primitif du médiastin, RC : rémission complète, RP : rémission partielle, SG : survie globale, SSP : survie sans progression, RG : réponse globale, MRD : maladie résiduelle, MS : maladie stable, MP : maladie progressive, SRC : syndrome de relargage cytokinique.

Référence	Centre	Population	Effectif	Costimulation	Transfection	Conditionnement	Quantité de CAR-T cells/kg	Persistence des CAR-T cells	Efficacité
1	MSKCC	adultes	51 dont 18 ayant déjà reçu une allogreffe	CD28	gamma-rétrovirus	CPM ou CPM + fludarabine	1x106 ou 3x106	2-3 mois	RC 82% dont 85% MRD nég, 16 consolidation par allogreffe SG à 6 mois 80% avec ou sans allogreffe Corrélation entre la masse tumorale et la survie d'un SRC
2	FHCRC	adultes	30 dont 11 ayant déjà reçu une allogreffe	CD137	lentivirus	CPM +/- VP16 CPM + fludarabine	2x105, 2x106, ou 2x107 CD4 CD8 : 1/1*	-	- RC MRD nég 10/12 - RC MRD nég 16/17 Meilleure SSM avec fludarabine**
3	UPenn	adultes	27	CD137	lentivirus	variable	5x107-5x108	-	RC 15/27 3 décès par SRC à 5x108
4	NCI	enfants + AJA	20	CD28	gamma-rétrovirus	CPM + fludarabine	1x106 vs 3x106	68% à 6 mois	RC 14/20 dont 12 MRD nég 10/12 consolidation par allogreffe 2/12 rechute CD19- dans les mois suivant l'injection de CAR-T cells DMT : 1x106

Référence	Centre	Population	Effectif	Costimulation	Transfection	Conditionnement	Quantité de CAR-T cells/kg	Persistence des CAR-T cells	Efficacité
5	MSKCC	LLC	8	CD28	gamma-rétrovirus	CPM	3x106, 1x107 ou 3x107	Max 8 semaines	2 RC 2 RP 1 MS 3 MP
6	UPenn	LLC	14	CD137	lentivirus	variable	0,14-11x108	14 à 49 mois pour les patients en RC	4 RC MRD nég 4 RP SSP médiane 7 mois SG médiane 29 mois 9 SRC
7	UPenn	LLC	partie 1 : 23 partie 2 : 17	CD137	lentivirus	variable	5x107 vs 5x108 5x108	-	RC 5 RP 5 RC 6 RP 3
8	NCI	LNH-B	LBDCG, LNH-B indolents	CD28	gamma-rétrovirus	CPM + fludarabine	1-5x106	-	RC : 4/7 LBDCG, 4/6 LNH-B indolents 13/15 toxicité grade 3/4
9	UPenn	LNH-B	24	CD137	lentivirus	variable	3,08-8,87x106	-	RG : LBDCG 7/13, LF 7/7, LCM 1/2 SSP à 11,7 mois 62%
ASH 2016	ZUJMA-1 phase 2	cohorte 1 : LBDCG cohorte 2 : LBPm et LF transformés	cohorte 1 : 77 cohorte 2 : 24	CD28	gamma-rétrovirus	CPM + fludarabine	2x106	-	RG : 82% RC : 49% RG : 83% RC : 71%

Les formes les plus sévères nécessitent l'utilisation du tocilizumab (anticorps monoclonal anti-IL6R), plus ou moins associé à une corticothérapie. Cette dernière est cependant déconseillée car elle risque de réduire la persistance des CAR-T cells.

Toxicité neurologique

C'est le second effet indésirable fréquent des CAR-T cells. La symptomatologie est variable : syndrome confusionnel, coma, épilepsie, déficit focal, céphalées, tremblements. Cette toxicité est en règle générale spontanément résolutive. Elle est plus tardive que le SRC auquel elle succède souvent. La physiopathologie reste mal élucidée, et il est difficile de faire la part des choses entre la responsabilité des CAR-T cells et celle des cytokines, tous deux trouvés dans le LCR des patients présentant cette toxicité. A noter que le

tocilizumab ne franchit pas la barrière hémato-méningée. Récemment, le développement d'un nouveau type de CAR-T cells a été interrompu devant la survenue d'un œdème cérébral fatal chez 5 patients.

Hypogammaglobulinémie

Elle est due à la destruction des lymphocytes B par les CAR-T cells anti-CD19 et est le reflet de la persistance *in vivo* des CAR-T cells. Elle est gérable par l'utilisation d'Ig IV.

Conclusion

Bien qu'encore du domaine de la recherche clinique, ce traitement pourrait jouer un rôle majeur dans la prise en charge des patients ne répondant pas aux traitements conventionnels.

■ Ce qu'il faut retenir

- Les CAR-T cells constituent une thérapie cellulaire innovante permettant de cibler un antigène tumoral de manière HLA-indépendante.
- Les données cliniques les plus abouties en hématologie concernent les CAR-T cells anti-CD19 dans les LAL B de l'adulte et de l'enfant, la LLC et les LNH B.
- La rechute avec perte de l'antigène cible reste un problème majeur limitant la durée des réponses.
- Les 3 principales toxicités des CAR-T cells anti-CD19 sont le SRC, la toxicité neurologique centrale ou périphérique, et l'hypogammaglobulinémie.

■ Références

1. Park JH, Riviere I, Wang X, et al. Impact of disease burden on long-term outcome of 19-28z CAR modified-T cells in adult patients with relapsed B-ALL. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl.):abstr 7003
2. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 2016;126:2123-38.
3. Frey NV, Shaw PA, Hexner EO, et al. Optimizing chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for adult patients with relapsed or refractory (r/r) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl.):abstr 7002.
4. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1507-17.
5. Geyer MB, Park JH, Riviere I, et al. Updated results: phase I trial of autologous CD19-targeted CART cells in patients with residual CLL following initial purine analog-based therapy. *J Clin Oncol* 2016; 34(Suppl.):abstr 7526.
6. Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor-T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med* 2015;7:10.1126.
7. Porter DL, Frey NV, Melenhorst JJ, et al. Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor (CAR) modified-T cells directed against CD19 in patients (pts) with relapsed, refractory (R/R) CLL. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl.):abstr 3009.
8. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol* 2015;33:540-9.
9. Schuster SJ, Svoboda J, Nasta SD, et al. Sustained Remissions Following Chimeric Antigen Receptor Modified-T Cells Directed Against CD19 (CTL019) in Patients with Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas. *Blood* 2015;126:183.
10. Slingh H, Moyes JS, Huls MH, et al. Manufacture of T cells using the Sleeping Beauty system to enforce expression of a CD19-specific chimeric antigen receptor. *Cancer Gene Ther.* 2015 Mar;22(2):95-100.



La 12^{ème} Journée Nationale d'information sur le Myélome (JNM) organisée par l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) va se tenir le samedi 14 octobre 2017 de 13h30 à 18h, dans 25 villes en France métropolitaine, à la Martinique et en Belgique.

Cette année, et au-delà des traditionnels sujets médicaux, il a été retenu d'aborder la thématique de la prise en charge de la douleur et de la fatigue, **cette journée sera également l'occasion de fêter les dix ans de l'AF3M.**

Au-delà, cette journée va être marquée par **le lancement d'un MOOC, véritable parcours pédagogique** qui vise à enrichir les patients de nouvelles compétences, de capacités à prendre des initiatives pour améliorer leur qualité de vie et leur prise en charge de la maladie. Ce MOOC AF3M élaboré avec le soutien du laboratoire Janssen, abordera de nombreux sujets, tels la compréhension de la maladie, les nouveaux traitements, la gestion des effets secondaires, de la fatigue, la communication avec l'entourage, ou encore l'impact sur la vie sociale et professionnelle.

MOOC : Massive Online Open Course

* Etablie d'après les Référentiels inter-régionaux en SOS

Chimiothérapie en phase palliative avancée : indications, contre-indications, délibération

Auteurs : P Colombat, C Bouleuc, G Chvetzof
Liens d'intérêts :
les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.
Correspondance : colombat@med.univ-tours.fr

Définitions

On peut distinguer trois phases :

- phase palliative initiale (maladie incurable, souvent peu symptomatique, pronostic en années);
- phase palliative avancée (souvent plus symptomatique, pronostic en mois);
- phase palliative terminale (chimiorésistance, symptomatique, pronostic en semaines).

On appelle dans ce référentiel chimiothérapie palliative une chimiothérapie qui a pour but principal l'amélioration ou le maintien de la qualité de vie par son action anti tumorale. Le bénéfice sur la survie est probablement nul voire délétère. Elle concerne les patients en phase avancée de leur maladie. Cela ne concerne pas les patients à la phase initiale de la maladie métastatique ou localement avancée qui reçoivent une chimiothérapie pour prolonger la durée de vie, et ne devrait pas concerner les patients en phase terminale, chez qui la chimiothérapie n'est plus indiquée. Selon les études 20 à 40 % des patients atteints de cancers métastatiques reçoivent une chimiothérapie durant leur dernier mois de vie.

Objectifs du référentiel

- Préciser les éléments médicaux et psychosociaux devant inciter à un questionnement sur la décision de limitation/arrêt de la chimiothérapie en phase palliative avancée.
- Décrire les repères pour un questionnement éthique et un processus décisionnel optimaux.
- Favoriser le droit du malade à s'autodéterminer, avec prudence.
- Définir les recommandations encadrant les modalités de l'annonce d'un mauvais pronostic, de proposition de chimiothérapie palliative ou de prise en charge en soins palliatifs exclusifs.

Les constats

Vingt à 40 % des patients atteints de cancer reçoivent une chimiothérapie au cours du dernier mois de vie.

Le bénéfice clinique est à mettre en balance avec les effets indésirables :

- amélioration des symptômes et de la qualité de vie ;
- maintien de la qualité de vie ;
- ralentissement de la dégradation de la qualité de vie.

Un effet anti-tumoral, mesuré par des critères de type EORTC, peut se traduire par :

- une réduction tumorale ;
- une stabilisation si la tumeur était en progression ;
- un ralentissement de la progression.

Dans le contexte d'une chimiothérapie en phase palliative avancée, un bénéfice sur la survie est possible même si globalement il est faible ; Dans certains cas, cette chimiothérapie raccourcit la survie :

- mais même quand il n'existe pas à l'échelle d'une cohorte de patients, il peut être observé à titre individuel ;
- la mise en place de soins palliatifs précoces et de soins de support adaptés peut elle-même avoir un impact sur la qualité de vie comme sur la survie globale.

Critères de prise de décision

Les critères médico-sociaux

Critères cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • État général, reflété par l'Indice de performance selon échelle OMS ou l'échelle de Karnofsky • Dénutrition • Extension tumorale importante/nombre de sites métastatiques élevé • Localisation tumorale menaçante sur le plan fonctionnel ou vital • Estimation clinique de l'espérance de vie < 3mois • Scores de qualité de vie
Réponse aux chimiothérapies précédentes	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de lignes antérieurement reçues (le nombre dépend du type de cancer) • Réponse (intensité et durée) aux traitements spécifiques précédents
Critères biologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoalbuminémie sévère • Hyperleucocytose, lymphopénie, anémie • Syndrome inflammatoire • Hypoxie, hypercapnie • Altérations importantes du bilan hépatique • Insuffisance rénale
Des scores combinant certains de ces critères sont validés. Il est recommandé de les utiliser comme outil d'aide à la décision (cf. référence BARBOT).	
Comorbidités; fragilité gériatrique	
Fragilités psychosociales	<ul style="list-style-type: none"> • Psychopathologie, troubles cognitifs, handicap sévère • Isolement social, expatriés, personne à charge (enfant en bas âge ou adultes handicapés)
Inadéquation du projet de poursuite de la chimiothérapie avec les attentes et priorités des patients	<ul style="list-style-type: none"> • Refus de certains soins (cf. référentiel refus de soins) • Souhait de ne plus venir à l'hôpital, questionnement sur les effets secondaires,...
Aspect médico-économique	<ul style="list-style-type: none"> • Coût élevé des thérapeutiques, problème du reste à charge,...
Intégration de la chimiothérapie comme un des éléments dans la construction du projet de soins global	



L'aspect juridique

Déontologiques

Le code de déontologie médicale (Code de la santé publique Art R.4127, alinéas 1 à 112, mise à jour novembre 2012)

Article 35 : *Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. Un pronostic fatal ne doit être révélé qu'avec circonspection, mais les proches doivent en être prévenus, sauf exception ou si le malade a préalablement interdit cette révélation ou désigné les tiers auxquels elle doit être faite.*

Article 36 : *Le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas.*

Article 37 : *En toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances du malade par des moyens appropriés à son état et l'assister moralement. Il doit s'abstenir de toute obstination déraisonnable dans les investigations ou la thérapeutique et peut renoncer à entreprendre ou poursuivre des traitements qui apparaissent inutiles, disproportionnés ou qui n'ont d'autre objet ou effet que le maintien artificiel de la vie.*

Juridiques

Loi Claeys-Léonetti du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie

Article 5 : *Toute personne a le droit de refuser ou de ne pas recevoir un traitement. Le suivi du malade reste cependant assuré par le médecin notamment son accompagnement palliatif. Le médecin a l'obligation de respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix et de leur gravité. Si, par sa volonté de refuser ou d'interrompre tout traitement, la personne met sa vie en danger, elle doit réitérer sa décision dans un délai raisonnable. Elle peut faire appel à un autre membre du corps médical. L'ensemble de la procédure est inscrite dans le dossier médical du patient.*

Article 8 : *Toute personne majeure peut rédiger des directives anticipées pour le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté. Ces directives expriment la volonté de la personne relative à la fin de vie en ce qui concerne les conditions de la poursuite, de la limitation, de l'arrêt ou du refus de traitement ou d'actes médicaux... Les directives anticipées s'imposent au médecin pour toute décision d'investigation, d'intervention ou de traitement, sauf en cas d'urgence vitale pendant le temps nécessaire à une évaluation complète de la situation et lorsque les directives anticipées apparaissent manifestement inappropriées ou non conformes à la situation*

Article 9 : *Toute personne majeure peut désigner une personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant et qui sera consultée au cas où elle-même serait hors d'état d'exprimer sa volonté et de recevoir l'information nécessaire à cette fin. Elle rend compte de la volonté de la personne. Son témoignage prévaut sur tout autre témoignage.....*

L'aspect éthique des décisions médicales en situation complexe ou extrême, marquée par l'incertitude

Définition de la décision médicale : il s'agit d'un choix entre diverses alternatives réalistes (ni futiles ni disproportionnées), éclairé par l'analyse délibérative argumentée. L'abstention de thérapeutique spécifique doit être reconnue comme une alternative médicale à part entière.

Principe d'autodétermination : « Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé » article L1111-4 de la loi du 4 mars 2002. Qu'il use de son droit de refus ou de consentement aux propositions qui lui sont faites, c'est le respect de la liberté du malade qui est au centre d'un processus décisionnel partagé. Mais même si la loi ne l'évoque pas, il existe une vulnérabilité physique et psychique inhérente à la situation de maladie avancée qui doit être prise en compte dans les modalités de discussion avec le patient, en accord avec lui.

Éthique de la responsabilité : appréciation des conséquences de chaque choix possible en termes de bilan avantages / inconvénients, puis sur les préférences des acteurs. Selon P. Ricoeur, cette phase de jugement décrit une boucle décisionnelle; avec sa phase inductive qui part des réalités du terrain vers le champ des principes et des connaissances (référentiels, recommandations, publications) et sa phase déductive qui confronte l'ordre abstrait des normes et des valeurs à la situation particulière.

L'aspect de communication

Annonce de l'incurabilité

Quand ?

- Le plus tôt possible en tenant compte des capacités d'intégration du patient : l'écoute du patient détermine le moment.
- Pas toujours lors du diagnostic d'un cancer incurable, si le patient n'y est pas prêt : une information adaptée au rythme du patient.
- En cas de questionnement du patient, en l'absence de contexte de détresse émotionnelle
- En cas de risque vital engagé à court terme

Où ?

- Consultation, en présence d'un proche si possible
- Si patient hospitalisé : prévenir les soignants, éviter des horaires critiques comme le soir.

Comment ?

Il faut différencier l'incurabilité (pas de guérison possible) et l'objectif thérapeutique (freiner ou stabiliser la maladie)

Les freins aux discussions pronostiques

- Une posture médicale « technique ».
- Le degré variable du besoin du patient d'en parler.
- Une relation oncologue/patient chargée d'affectif.

Repères pour la communication d'un pronostic grave

La stratégie de connivence selon Helft : une information pas à pas, progressive et adaptée aux capacités d'intégration psychique du patient doit être la base de toute stratégie de communication entre les soignants et les patients et proches.

Chronologie

- Au fil du temps dans un climat de confiance.
- Au rythme du patient, en favorisant l'émergence de questions par une attitude ouverte.
- Procéder par touches successives.
- Prendre conscience de la communication non verbale.
- Être attentif aux émotions du patient.

Contenu

- Caractère incurable de la maladie dès que possible.
- Éviter les mensonges ou la banalisation comme l'utilisation d'euphémismes.
- Proscrire les prédictions comme l'utilisation des statistiques.
- Proposer des prévisions, c'est-à-dire les divers scénarii plausibles.
- Laisser place à l'incertitude honnête sur l'espérance de vie en respectant l'espoir du patient.
- Associer à l'anticipation d'événements négatifs probables, celles d'événements positifs moins probables.

« espérer le meilleur, se préparer au pire »

La difficulté de concilier arrêt de chimiothérapie et maintien de l'espoir**Besoin d'espoir des patients**

- Surestimation fréquente par les patients (mais par les oncologues aussi) du pronostic et de l'efficacité des traitements spécifiques.
- Besoin à la fois d'une information réaliste et du maintien d'un espoir.
- Dans une étude australienne, ce que les patients déclarent comme source d'espoir concernant le comportement du médecin : «sentir le médecin compétent», «ouvert aux questions psycho-sociales, offrant un soutien émotionnel». «Pas de mensonge ni d'euphémisme», «qu'il ne parle pas d'abord à la famille».
- L'arrêt de la chimiothérapie ne signifie pas l'arrêt des soins ou du suivi oncologique.
- Respect des préférences du patient en termes de modalités d'information et du degré de participation souhaité.
- Importance de respecter l'espoir irréductible d'un patient, différent de l'espoir réaliste basé sur des objectifs thérapeutiques. Même lorsque la chimiothérapie est contre-indiquée, il est possible de soutenir l'espoir d'amélioration du patient en poursuivant un projet médical de soins et d'accompagnement sans chimiothérapie, basé sur ses préférences.

Entraves subjectives chez les professionnels de santé

- Peur d'induire une perte de chance ou au contraire de provoquer un effet indésirable grave
- Peur de désespérer, de décevoir surtout si le lien thérapeutique est chargé d'affection : suivi de longue durée, identification personnelle en raison du contexte (même âge, même passion ...)
- Méconnaissance des soins palliatifs, mauvaise perception.

Un projet de soins réaliste contribue à construire la confiance, à affermir l'espoir chez le patient et à consolider la qualité de la relation de soins patients / professionnels.

Le processus de délibération

Tous les éléments jouant dans la décision justifient la nécessité d'un espace d'échange pour les équipes, avec des temps de réunions de concertation pluri professionnelles dans les services, voire l'expérimentation de RCP d'appui régionales, évoqués dans le Plan Cancer 3 (figure 1).

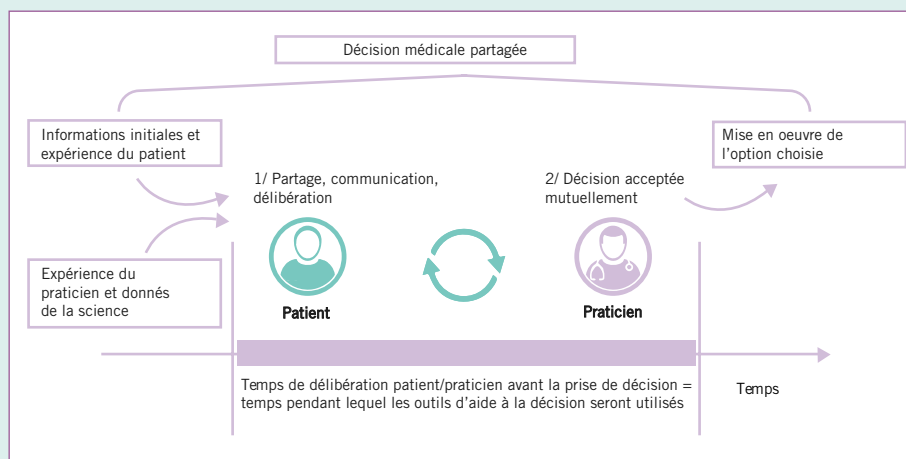


Figure 1 : décision partagée selon le référentiel HAS 2013. D'après Référentiels AFSOS 2014.

Références

- **Bouleuc C, d'Hérouville D, Burucoa B et L Copel L.** Soins palliatifs, l'urgence d'une association précoce et d'un continuum avec le curatif. *Concours Médical*, 2014; 2: 105-36.
- **Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville BA, Weeks JC, Ayanian JZ.** Aggressiveness of cancer care near the end of life: is it a quality-of-care issue? *J Clin Oncol*. 2008; 26(23): 3860-6.
- **Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM, Lobb EA, Pendlebury SC, Leigh N, et al.** Communicating with realism and hope: incurable cancer patients' views on the disclosure of prognosis. *J Clin Oncol*. 2005; 23(6): 1278-88.
- **Barbot AC, Mussault P, Ingrand P, Tourani JM.** Assessing 2-month clinical prognosis in hospitalized patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2008; 26(15): 2538-43.



Correspondance : pierre.hirsch@aphp.fr

■ Aplasie médullaire, vers une nouvelle association ?*Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia.*■ Townsley et al, *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1540-1550.**■ Résumé de l'article**

Le traitement médical des aplasies médullaires idiopathiques a très peu évolué (en dehors de la greffe), et repose sur l'association SAL et ciclosporine. L'eltrombopag en monothérapie peut également être efficace. Dans cette étude de phase 1-2 incluant 92 patients, l'association SAL + ciclosporine + eltrombopag est évaluée (3 groupes selon les modes d'administration de l'eltrombopag). Le taux de réponse global à 6 mois est de 80%, et de 94% dans le groupe eltrombopag en continu.

■ Dans nos pratiques

Avec un taux de réponse complète à 6 mois approchant 60% en cas d'administration continue d'eltrombopag (en nette amélioration par rapport aux séries historiques), cette association paraît plus que prometteuse. La tolérance est globalement bonne, avec surtout les effets secondaires classiques de l'immunosuppression par SAL + ciclosporine, et de rares éruptions cutanées étendues mais régressives à l'arrêt de l'eltrombopag. Un nouveau traitement de référence ?

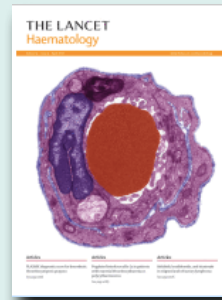
■ Myélome : la place de l'autogreffe après RVD*Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma.*■ Attal M, et al, *N Engl J Med.* 2017 Apr 6;376(14):1311-1320.**■ Résumé de l'article**

À l'heure des combinaisons de nouveaux traitements dans le myélome, la place de l'autogreffe en première ligne est régulièrement discutée. Dans cette étude de phase 3, 700 patients de moins de 65 ans ont reçu 3 cures de RVD suivies soit de 5 cures de RVD sans autogreffe, soit d'une autogreffe (melphalan)

plus 2 cures de RVD. Le groupe autogreffe avait une meilleure survie sans progression (médiane à 50 mois contre 36). La survie à 4 ans était identique, aux alentours de 80 %.

■ Dans nos pratiques

L'autogreffe en première ligne reste associée à un meilleur taux de RC et à une meilleure survie sans progression. L'absence d'amélioration de la survie globale peut probablement s'expliquer par l'efficacité des traitements de rattrapage, et notamment de la greffe en seconde ligne. Au final, après VRD, l'autogreffe semble être indiquée en 1ère ligne. Réserver cette procédure au rattrapage ne semble pas compromettre le pronostic global.

■ Interferon et SMP : quelle efficacité à plus long terme ?*Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial.*■ Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, Cortes J, Borthakur G, Konopleva M, Estrov Z, Kantarjian H, Verstovsek S. *Lancet Haematol.* 2017 Apr;4(4):e165-e175.**■ Résumé de l'article**

L'interferon pégylé (peg-INF) est devenu un traitement courant dans les SMP du sujet jeune (hors AMM). S'il apparaît efficace à court terme, peu de données à long terme sont publiées, ni sur son efficacité, ni sur sa tolérance. Dans cette étude, 83 patients atteints de SMP et traités par peg-INF ont été suivis pendant plus de 6 ans. La durée de réponse médiane était de 66 mois, avec 40 progressions liées à des baisses de posologie ou des arrêts devant une intolérance.

■ Dans nos pratiques

Le taux de réponse au peg-INF est très bon, et prolongé chez la moitié des patients. Les réponses moléculaires complètes sont les plus durables. Les effets secondaires classiques, importants à la mise en route du traitement, diminuent avec le temps, pour réapparaître tardivement, y compris à petites doses. La réapparition des symptômes initiaux des SMP n'est pas systématique à l'arrêt du traitement, même si la NFS redevient anormale. Des données importantes pour le suivi quotidien des patients sous peg-INF.

■ Drépanocytose : vers la thérapie génique ?*Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease.*■ Ribeil JA et al, *N Engl J Med.* 2017 Mar 2;376(9):848-855.**■ Résumé de l'article**

La drépanocytose est une maladie monogénique très sévère, touchant un grand nombre de patients dans le monde, et sans traitement réellement efficace. Cette étude décrit un des premiers patients drépanocytaire traité par thérapie génique ciblée. Quinze mois après autogreffe de CSH d'un patient drépanocytaire

modifiées par introduction d'un gène de β globine empêchant la polymérisation de l'hémoglobine, le patient n'a eu aucune crise occlusive. Les principaux marqueurs de la maladie sont normalisés.

■ Dans nos pratiques

La drépanocytose est un problème de santé publique à l'échelle mondiale. Aucun traitement n'est efficace à long terme à l'heure actuelle. La procédure d'autogreffe et de thérapie génique proposée par cette équipe semble pouvoir supprimer les symptômes de la maladie, sans effets secondaires en dehors de la procédure de greffe. Un espoir pour guider des études de thérapie génique à large échelle, et pour traiter plus de patients avant les complications ?

■ Glivec : l'étude IRIS, 15 ans plus tard

Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia.

■ Hochhaus A, et al, *N Engl J Med.* 2017 Mar 9.



■ Résumé de l'article

L'efficacité à court et à moyen terme des ITK dans les LMC n'est plus à démontrer. Du fait du caractère assez récent de leur développement, peu de données sont disponibles sur le long terme. Cet article actualise le suivi de l'étude IRIS, première étude large sur l'imatinib. Avec une durée de suivi de plus de 10 ans, la survie dépasse 83 % à 10 ans (dans le groupe imatinib). On note très peu

de toxicité cumulative après une exposition moyenne au traitement de plus de 8 ans.

■ Dans nos pratiques

Les ITK ont révolutionné la prise en charge des LMC. L'imatinib permet un taux de réponse cytogénétique supérieur à 80%, mais également une survie moyenne à 10 ans de plus de 80%. Les événements indésirables, notables la première année, diminuent avec le temps, avec très peu d'effets secondaires sur le long terme. La durée de traitement est appelée à diminuer en fonction des études d'arrêt à 2 ans de réponse.

■ Quelle survie pour les DLBCL en rémission ?

Minimal Loss of Lifetime for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Remission and Event Free 24 Months After Treatment: A Danish Population-Based Study.

■ Jakobsen et al, *J Clin Oncol.* 2017 Mar;35(7):778-784.



■ Résumé de l'article

La durée de survie chez les patients en RC après un lymphome B à grandes cellules (DLBCL) est une information essentielle à la fois pour le patient et pour assurer un suivi optimal. Dans cette étude de registre, 1621 patients traités par RCHOP ont été

évalués sur le long terme. Si le taux de mortalité est 1,75 fois plus élevé après un DLBCL que dans la population générale, avec 18% de rechute, le taux de survie à long terme chez les patients de moins de 50 ans en RC depuis 24 mois n'est pas modifié.

■ Dans nos pratiques

Si la mortalité se normalise chez les sujets jeunes à 24 mois de RC, elle reste plus élevée chez les sujets plus âgés, même après 5 ans de RC, en lien avec le taux de rechute. L'incidence des rechutes à 5 ans chez les patients en RC depuis 24 mois augmente avec l'âge (4% chez les moins de 50 ans et 10% chez les plus de 60 ans). Au bilan l'absence de rechute à 24 mois semble être un point très important pour le suivi des DLBCL, et en particulier chez les sujets jeunes.

■ LLC : des combinaisons avec les nouvelles molécules

Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

■ Zelenetz et al, *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):297-311.



■ Résumé de l'article

Beaucoup de nouvelles molécules ont été testées et ont montré une efficacité remarquable en monothérapie dans la LLC. Peu d'informations sont disponibles sur leur combinaison avec des traitements classiques. Dans cette étude, 416 patients réfractaires ou en rechute ont reçu soit l'association R-bendamustine, soit R-benda + idelalisib. La RFS était sensiblement plus longue dans le groupe idelalisib. Les toxicités hématologiques et infectieuses étaient également plus importantes dans ce dernier groupe.

■ Dans nos pratiques

Cette association apporte un bénéfice de survie sans rechute (et probablement de survie globale) y compris chez les malades à haut risque (mutation TP53/del 17p). Ces associations sont probablement appelées à devenir les traitements de référence, en remplacement des thérapies standard, ou des monothérapies utilisant de nouvelles molécules. Le risque infectieux doit particulièrement être surveillé (pneumocystose, CMV) avec le R-benda-idelalisib.

■ Myélomes : une meilleure survie dans les gros centres

Association Between Treatment Facility Volume and Mortality of Patients With Multiple Myeloma.

■ Go et al *J Clin Oncol.* 2017 Feb 20;35(6):598-604.



■ Résumé de l'article

L'influence sur le pronostic du volume de patients suivis dans un centre donné est mal connue, même s'il paraît intuitivement logique qu'un service voyant très peu de patients aura plus de difficultés de prise en charge. Dans cette étude,

94 722 patients traités pour myélome dans 1333 centres ont été évalués. Le pronostic global était d'autant moins bon que le centre voyait moins de patients (de 26 mois de survie pour les plus petit centres à 49 mois pour les plus gros).

■ Dans nos pratiques

Malgré les biais évidents liés à la méthode de recueil des données (registres), et la difficulté à collecter toutes les données cliniques pertinentes, cette étude démontre une survie d'autant plus prolongée que le centre suit plus de malades, avec une différences de plus de 20 mois dans l'exemple du myélome multiple. Les résultats se confirment en analyse multi-variée, et doivent faire réfléchir à adresser facilement les patients aux centres plus spécialisés si besoin.



Mettons-nous à jour sur le congrès de l' EBMT 2017 : en avant !



Introduction

C'est dans notre Chère ville Marseillaise que nous sommes fiers d'avoir reçu cette année le congrès de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT).

On a pu dignement y célébrer les 60 ans de progrès de ce défi humain exceptionnel que représente l'allogreffe de moelle osseuse.

En quelques chiffres, plus de 5 000 participants, 90 pays différents, ceci résume de façon claire nette et précise le dynamisme et l'ambition de tout ce monde médical pour l'allogreffe qui est un bel exemple de réussite!

Comme on dit chez nous à Marseille :
« *Mazette la greffe !* »

Quoi de neuf Docteur ? : l'allogreffe de moelle osseuse a fêté ses 60 ans, il fallait oser se lancer dans ce voyage exceptionnel !

Le 12 septembre 1957, Don Thomas et ses collaborateurs, ont eu l'audace de réaliser la première injection intraveineuse de moelle osseuse chez des patients ayant reçu une irradiation corporelle totale et de la chimiothérapie. C'est ainsi que naissait ce magnifique concept appelé allogreffe de moelle osseuse ! En 2017, nous avons l'immense plaisir de célébrer le soixantième anniversaire de ce succès considéré à l'époque comme impossible. Comme dirait

très justement le Professeur Mohamad Mohty : « *depuis toujours, l'être humain est fasciné par cette notion de "chimère" entre 2 individus, voire entre 2 espèces différentes* ». Cette idée suscitait très peu d'intérêt de la part des médecins et scientifiques qui n'y croyaient absolument pas ! Mais la persévérance étant mère de toutes les vertus, ces chercheurs ont travaillé de manière isolée. Mais que bien grand nous prenne, ceci devrait nous servir de leçon ! Il s'agit d'un véritable exemple. Il a fallu attendre 20 ans pour qu'en 1977, Don Thomas rapporte 100 cas de leucémies aiguës recevant une allogreffe de moelle osseuse. Résultat bluffant ! Treize pour cent de longs survivants. Vous imaginez pour l'époque ! Ceci représentait une sacrée révolution ! En 1990, Don Thomas recevait le prix Nobel de médecine. Aujourd'hui, plusieurs milliers de malades à travers le monde ont été traités par allogreffe de cellules souches et de moelle osseuse, et sont définitivement guéris de leur maladie.

Comme disait le célèbre écrivain français Emile Zola :
« *Je crois que l'avenir de l'humanité est dans le progrès de la raison par la science* ».

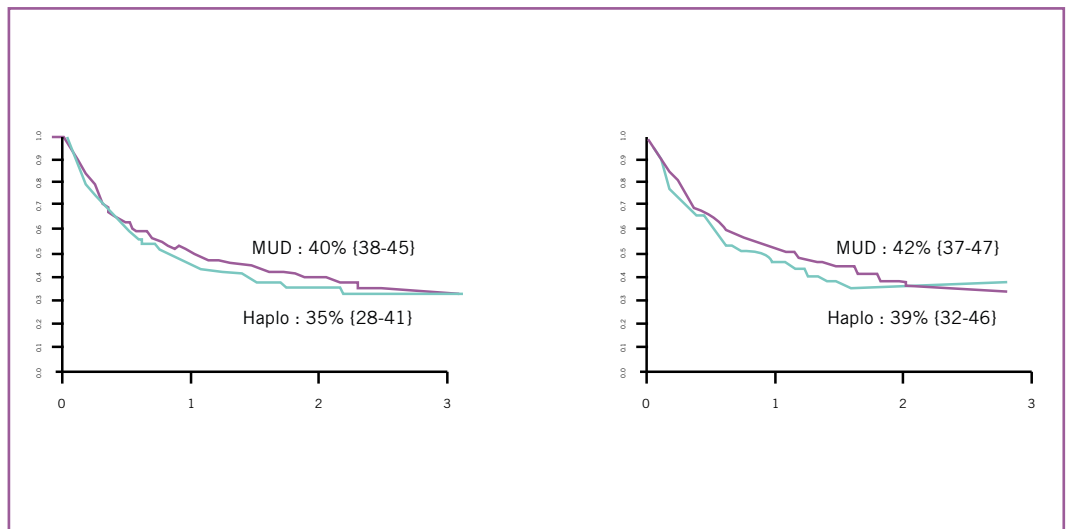
Les allogreffes haploidentiques : demander l'âge est *has been* ! (D'après Giannotti F et al., abstr. oral 5)

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) en situation haplo-identique connaît depuis quelques années un véritable succès ! Le

pic des hémopathies et notamment des Leucémies aiguës myéloïdes (LAM) étant après 60 ans, la greffe haploïdente y a bien sur toute sa place ! Voici le super défi relevé par l'équipe italienne de F. Giannotti. Dans cette étude rétrospective, les patients avaient plus de 60 ans et ont été allogreffés pour une LAM. Le premier groupe était composé de 250 patients ayant reçu une allo-CSH haplo-identique. Le deuxième groupe était composé de 2 589 patients ayant reçu une allogreffe en situation phéno-identique 10/10 (MUD). Le suivi médian était de 23 mois dans les 2 groupes. L'incidence cumulée (IC) de la GVH aiguë grade III-IV à J100 était comparable dans les 2 groupes

osseuse. L'équipe chinoise de Qian, X. W et al. a réalisé une allogreffe d'unités de sang placentaire (USP) chez 14 enfants atteints de CGD entre 2015 et 2016. L'âge médian était de 18,5 mois, le poids corporel médian était de 10,3 kg. Tous les patients ont reçu un conditionnement myéloablatif. Tous les patients ont reçu du tacrolimus comme prophylaxie de la GVHD. Le taux médian de cellules réinjectées était de $9,2 \times 10^7 / \text{kg}$ et de cellules CD34 + de $3,0 \times 10^5 / \text{kg}$. Le suivi médian a été de 9,5 mois. Le délai médian pour l'engraftment était de 30 jours pour les neutrophiles et de 33,5 jours pour les plaquettes. Le taux de survie global était de 92,8%. La survie sans maladie était de

Figure 1 : survie sans leucémie et survie globale à 2 ans.



(haplo 31 % [24-37] versus MUD 33 % [29-38] ; $p = 0,29$). En revanche, il est trouvé une incidence cumulée de la GVH chronique significativement augmentée dans le groupe MUD. Le taux de rechute est comparable (haplo 28 % versus MUD 32 % ; $p = 0,5$). Il faut noter une NRM importante dans les 2 groupes et supérieure dans le groupe haplo (haplo 38 % versus MUD 28 % ; $p = 0,06$). La survie globale à 2 ans est de 35 % dans le groupe haplo versus 40 % dans le groupe MUD ($p = 0,4$) (figure 1). Il sera nécessaire d'avoir les résultats de l'essai clinique en cours HAPLOMUDELDERLY (NCT0263309). Ces résultats mettent l'allogreffe haploïdente à l'honneur ! Qui a dit que le vieillissement de la population était un souci ??!

L'allogreffe d'unités de sang placentaire : fortement prometteuse chez les enfants atteints de Granulomatose septique chronique (D'après Qian, X.W et al abstract 073)

Comme nous le savons, la Granulomatose septique chronique (CGD) entraîne un défaut de destruction des bactéries et des champignons phagocytés par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages lié à une anomalie de la NADPH oxydase. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement qui se révèle potentiellement curateur dans la CGD. En termes de source de greffon, le sang de cordon ombilical est de plus en plus utilisé comme alternative à la moelle

71,4%. 2 des 14 patients ont développé une GVHD aiguë de grade III-IV. Aucun patient n'a développé de GVHD chronique. Seulement 1 patient est décédé d'une insuffisance multi-organique liée à une infection par adénovirus. Pour résumer, L'allogreffe d'USP avec conditionnement myéloablatif est fortement prometteuse comme traitement curatif des enfants atteints de Granulomatose septique chronique.

Conclusion

Un beau congrès, de belles avancées comme on aime en voir ! Je n'oserais terminer cet article sans remercier le Professeur Christian Chabannon, notre cher Président pour ce congrès.

En un mot, BRAVO !

Clémence ROUX,

Hématologue,
Chef de clinique Assitante.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :

service du Pr. G. MICHEL,
Timone-Enfants, Marseille.
Clemence.roux@ap-hm.fr

ZYDELIG® est indiqué en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

- ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou
- comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation *TP53* chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.

ZYDELIG® est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures¹.

Pour l'ensemble de ces indications, consulter la rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* du RCP*, actualisée suite à la réévaluation européenne des données de sécurité. Une lettre détaillant les nouvelles recommandations d'utilisation de ZYDELIG® a été diffusée le 22 août 2016 aux professionnels de santé et est disponible sur <http://ansm.sante.fr>.



AGIR AVEC PRÉCISION

ZYDELIG®

1^{er} inhibiteur sélectif de la PI3Kδ, Hub^A des voies de signalisation de la cellule B maligne

Médicament par voie orale

Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée du 6 juin au 20 octobre 2014. Demande d'admission à l'étude en date du 18 août 2016.

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

Les mentions obligatoires sont accessibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

*RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

^AHub : plaque tournante

1. Résumé des caractéristiques du produit ZYDELIG®.



Zydelig®
(idelalisib)
comprimés pelliculés (150 ou 100 mg)