

Cas clinique

Thrombose: Diagnostic étiologique

Christine Biron-Andréani
Laboratoire d'hématologie CRTH CHRU Montpellier

Histoire de la maladie

- Mme G, 36 ans,
 - Antécédents médicaux = 0
 - Antécédents chirurgicaux = luxation de la rotule droite à 17ans
 - Gynécologiques: Accouchement voie basse à 36 SA
 - Motif d'hospitalisation : douleur cervicale J1 + érythème latéro-cervical Dt extensif à la face interne du cou + télangiectasies sous claviculaires G avec œdème persistant à J8

Écho doppler: Thrombose des deux veines jugulaires internes

Angioscan: Thrombose veineuse des deux jugulaires internes, de la jugulaire externe droite extensive à la veine nommée et jusqu'à l'entrée de la veine cave supérieure

Enquête étiologique

Recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la MTEV: Recommandations 2008

- Le risque de MTEV est augmenté par la combinaison chez un même individu de plusieurs facteurs de risque et que la présence d'un (voire plusieurs) FBR n'est pas une explication suffisante par elle-même pour le développement d'une MTEV (Hille 1997, Heijmans 1998, Middeldorp 2008) (niveau 2).
- En cas d'évènement thromboembolique, il est recommandé d'effectuer une recherche de facteurs biologiques de risque : En cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP chez les femmes en âge de procréer, que l'épisode soit provoquée ou non, compte tenu de l'impact sur la prise en charge des grossesses (grade C).

Facteurs de risque biologiques

AT (activité) % (valeur normale)

PC (activité) % (valeur normale)

PS (activité) % (valeur normale)

FVIII 175% (50 à 150%; METV récidivante > 200%)

FV Leiden absence

FII2o210A absence

SAPL absence

Homocystéine normal

Maladie auto-immune?

- Absence de signes ou de symptômes évocateurs d'une connectivite
- Anticorps anti-nucléaires négatifs
- Ac anti ADN négatifs
- Ac anti-ENA négatifs
- ANCA négatifs,
- Anticorps anticardiolipines IgG ou IgM négatifs

Syndrome myeloprolifératif?

- Pas de thrombocytose
- Pas de polyglobulie
- JAK 2 absent
- Expression normale de CD 55, CD 59, CD 66B, CD 14 et CD 16

Lymphome ?

- NFS normale
- Aucun élément du bilan bio en faveur d'un lymphome
- Pet-scan: petites adénopathies médiastinales non fixantes: a priori pas en faveur d'un lymphome
- mais découverte fortuite d'un nodule thyroïdien hyper métabolique avec une adénopathie hyperfixante

Cancer

- Pet-scan: nodule thyroïdien hyper métabolique avec une adénopathie hyperfixante
- Ponction = Carcinome papillaire
- Thyroïdectomie totale
- J 15 post-partum sous AVK (INR 1.8) récursive thrombotique
- Innohep curatif 175 U/kg/J

2 questions

1. Chez quels patients suspecter un cancer?
2. Quelle prévention de la récurrence?



MTEV inaugurale et cancer..

Quels patients suspecter?

- Age > 45 ans
- Antécédent carcinologique
- AEG
- T. veineuse d'emblée bilatérale (15,6% vs 2.1%)
- T. récidivante (14.8% vs 3.8%)
- T. idiopathique (37.5% vs 12.5%)
- T. de siège insolite (veines digestives, jugulaires, axillaires ou v.cave)
- Récidive sous AVK (27.1% versus 9%)

Cancer ???

- Incidence annuelle de la MTEV chez le patient cancéreux: 1/200
- Existence d'un cancer x4 le risque de METV ou x6 si chimiothérapie associée
- Survenue de MTEV dépend du type de néoplasie sous jacente (type histologique, stade de cancer, et localisation cancéreuse)
- Cancer du foie, poumon, pancréas, ovaire, LAM3, SMD, lymphome++++

SOR 2008

Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse (hors thrombose sur cathéter) chez les patients atteints d'un cancer

Standards

1. Le traitement de la MTEV chez le patient atteint de cancer doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant au moins 3 mois.
2. En traitement initial (jusqu'à 10 jours), il n'y a pas de spécificités pour le patient atteint de cancer et toutes les molécules ayant l'AMM peuvent être utilisées (HBPM, HNF, pentasaccharides, danaparoiide).
3. Au-delà des dix premiers jours, le traitement de la MTEV chez le patient atteint de cancer doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant une durée optimale de 6 mois et à défaut 3 mois minimum. Ce traitement a été validé aux posologies suivantes :
 - Dalteparine 200 UI/Kg une fois par jour pendant un mois puis 150 UI/Kg une fois par jour ;
 - Tinzaparine 175 UI/Kg une fois par jour ;
 - Enoxaparine 150 UI/Kg une fois par jour.

Ces molécules sont hors AMM en France à ce jour pour ce qui concerne la durée du traitement. La galénique utilisée dans les 3 études n'est disponible en France que pour la tinzaparine.

6. En cas de contre-indications absolues à un traitement anticoagulant ou en cas de récurrence thromboembolique veineuse sous traitement anticoagulant optimal, la mise en place d'un filtre cave doit être envisagée. Si le filtre cave est posé pour une récurrence, le traitement anticoagulant doit être poursuivi. Si le filtre cave est posé pour une contre-indication, quand celle-ci disparaît, le traitement anticoagulant doit être repris.

2. Entre 3 et 6 mois, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant à visée curative par HBPM selon le schéma utilisé de 0 à 3 mois.
3. Le traitement anticoagulant peut être arrêté après 6 mois, s'il s'agissait d'un premier événement thromboembolique veineux provoqué par un événement intercurrent et en l'absence de maladie cancéreuse en progression ou en cours de tout traitement complémentaire.
4. Au-delà de 6 mois, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que le cancer est présent ou traité (chimiothérapie, hormonothérapie). Le choix entre HBPM et AVK dépend de la balance bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement.

Cas clinique SERM et MTEV

Christine Biron-Andréani
Laboratoire d'hématologie CRTH CHRU Montpellier

Histoire de la maladie

- Mme C, 71 ans, 1.52, 55 kg
 - Antécédents médicaux =
 - TVC à 55 ans 2 mois après la prise de Kliogest
 - Carcinome lobulaire infiltrant plurifocal sein Dt à 62 ans (mars)
 - Chirurgie, chimio, radiothérapie, tamoxifène
 - EP (novembre) mise sous préviscan previscan
 - Arrêt previscan pour INR à 11 (asymptomatique)
 - Antécédents chirurgicaux = mastectomie + curage axillaire
 - Gynécologiques: G2P2
 - Pas d'antécédents familiaux de MTEV

Peut-on prescrire des anti
aromatases?

Traitements hormonaux

- Modulateurs des récepteurs des estrogènes
- Tamoxifène, raloxifène
 - Effets anti-estrogéniques sur le sein et l'endomètre
 - Effet estrogénique sur l'hémostase
 - Tamoxifène
 - AVC X 1.6
 - EP X 3
 - TVP X 1.6
 - TV X 7
 - Raloxifène
 - TV X 3

Fisher J Natl Cancer Inst, 1998
Veronesi, Lancet 1998
Cummings, JAMA 1999
Meier CR, 1998

Traitements hormonaux

- Anti-aromatases
 - Risque d'EP et d'AVC ↓ (vs tamoxifène)

Table II. Predefined coronary, cerebrovascular, and thromboembolic adverse events in the ATAC Completed Treatment Analysis (median follow-up 68 months)⁵²

Adverse event	No. of patients (%)		Odds ratio* (95% CI)	P
	Anastrozole (n = 3092)	Tamoxifen (n = 3094)		
Coronary events	127 (4.1)	104 (3.4)	1.23 (0.95-1.60)	.1
Cerebrovascular events	62 (2.0)	88 (2.8)	0.70 (0.50-0.97)	.03
Venous thromboembolic events	87 (2.8)	140 (4.5)	0.61 (0.47-0.80)	.0004
Deep venous thromboembolic events	48 (1.6)	74 (2.4)	0.64 (0.45-0.93)	.02

Reprinted with permission from Elsevier Inc., *Lancet* 2005;365:60-62.

*For anastrozole versus tamoxifen.

Traitements hormonaux

Cancer du sein stades précoces

Study	Treatment	% patients avec thrombose
Fisher	T	0.9
	Placebo	0.15
	CMFP	4.2
	T	0.8
Rivkin	CMFVP+T	3.6
	CMFVP	1.3
	T	0

Traitements hormonaux

Adjuvant therapy and thrombosis: how to avoid the problem?

1. Limiter la chimiothérapie adjuvante si bénéfice faible
2. Utiliser les anti-aromatases au lieu du tamoxifène
3. Pas de bilan de thrombophilie
4. Utilisation judicieuse des facteurs de croissance hématopoiétiques
5. Prévention **primaire** non systématiquement recommandée

SOR 2008

2. Entre 3 et 6 mois, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant à visée curative par HBPM selon le schéma utilisé de 0 à 3 mois.
3. Le traitement anticoagulant peut être arrêté après 6 mois, s'il s'agissait d'un premier événement thromboembolique veineux provoqué par un événement intercurrent et en l'absence de maladie cancéreuse en progression ou en cours de tout traitement complémentaire.
4. Au-delà de 6 mois, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que le cancer est présent ou traité (chimiothérapie, hormonothérapie). Le choix entre HBPM et AVK dépend de la balance bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement.

Suite....

- Mme C, 71 ans, 1.52, 55 kg
 - Antécédents médicaux =
 - TVC à 55 ans 2 mois après la prise de Kliogest
 - Carcinome lobulaire infiltrant plurifocal sein Dt à 62 ans (mars)
 - Chirurgie, chimio, radiothérapie, tamoxifène
 - EP (novembre) mise sous préviscan previscan
 - Arrêt previscan pour INR à 11 (asymptomatique)
 - Antécédents chirurgicaux = mastectomie + curage axillaire
 - Gynécologiques: G2P2
 - Pas d'antécédents familiaux de MTEV
 - Anti-aromatase mise en place sous coumadine avec INR 2-3

Merci pour votre attention