



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Mise au point

La maladie thrombo-embolique veineuse en oncologie pédiatrique

Thromboembolic disease in pediatric oncology

A. Theron^{a,b,*}, C. Biron-Andreani^b, S. Haouy^a, L. Saumet^a, M. Saguintah^d,
E. Jeziorski^c, N. Sirvent^a

^aDépartement d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34090 Montpellier, France

^bDépartement d'hématologie biologique, centre régional de traitement de l'hémophilie, CHU de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34090 Montpellier, France

^cDépartement de pédiatrie générale, CHU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston Giraud, 34090 Montpellier, France

^dDépartement de radiologie pédiatrique, CHRU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston Giraud, 34090 Montpellier, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 22 novembre 2016

Accepté le 26 octobre 2017

Disponible sur Internet le xxx

Keywords:

Thromboembolic venous disease

Pediatric oncology

Cancer

ABSTRACT

The survival rate of children with cancer is now close to 80 %, as a result of continuous improvement in diagnostic and treatment procedures. Prevention and treatment of treatment-associated complications is now a major challenge. Thromboembolic venous disease, due to multifactorial pathogenesis, is a frequent complication (up to 40 % asymptomatic thrombosis in children with cancer), responsible for significant morbidity. Predominantly in children with acute lymphoblastic leukemia, lymphoma, or sarcoma, thromboembolic disease justifies primary prophylaxis in certain populations at risk, whether genetic or environmental. The curative treatment, well codified, is based on the administration of low-molecular-weight heparin. In the absence of robust pediatric prospective studies, this article proposes a concise decision tree summarizing the preventive and curative strategy.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

« Je suis perdu, une phlébite qui vient de se déclarer cette nuit ne me laisse plus aucun doute sur la nature de mon mal »

Armand Trousseau, décédé d'un cancer du pancréas en 1867

1. Introduction

Le cancer est reconnu comme un état favorisant l'apparition de thrombose veineuse (TV) depuis le 19^e siècle, suite, notamment, aux premières observations d'Armand Trousseau [1]. Il représente aujourd'hui la principale cause de TV chez l'adulte après 45 ans. Chez l'enfant atteint de cancer, l'incidence des TV est significativement plus faible, estimée entre 2,1 % et 16 % pour les thromboses symptomatiques, et jusqu'à 40 % pour les thromboses asymptomatiques, principalement liées aux dispositifs veineux centraux. Les TV sont responsables de complications immédiates et

à plus long terme, potentiellement sévères : dysfonctionnement des abords veineux, embolie pulmonaire, récurrence thrombotique, infections, syndrome post-thrombotique... La mortalité des événements thrombo-emboliques atteint 4 % dans certaines études, principalement liée aux localisations cérébrales et pulmonaires. Enfin, les perturbations thérapeutiques (retard d'administration de chimiothérapie, contre-indications éventuelles) induites par la survenue d'une thrombose sont susceptibles de diminuer significativement les chances de guérison [2-4].

Malgré des incertitudes liées à l'absence d'études prospectives pédiatriques robustes, l'objectif de cet article était de réaliser une mise au point sur cette complication, et de proposer un arbre décisionnel concis résumant stratégie préventive et curative.

2. Présentation clinique

La présentation de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) chez l'enfant est très différente de celle de l'adulte. On retrouve plus fréquemment des thromboses touchant les axes veineux centraux supérieurs (veines sous-clavières, jugulaires, brachiales...) que les vaisseaux des membres inférieurs. Lors des études prospectives, 20 à 40 % des thromboses sont asymptomatiques.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : a-theron@chu-montpellier.fr (A. Theron).

tiques et découvertes lors de la réalisation d'examen systématiques [2-4]. Les TV symptomatiques se manifestent le plus fréquemment par le dysfonctionnement isolé d'un dispositif veineux central, plus rarement par le gonflement d'un membre rapidement sensible, un trajet vasculaire induré, inflammatoire, douloureux, l'apparition de paresthésies, la survenue d'un syndrome cave supérieur. Les symptômes en rapport avec une embolie pulmonaire (dyspnée, tachycardie, douleur thoracique, sensation de malaise...) ou une thrombophlébite cérébrale (céphalées, troubles de la conscience, convulsions, signes éventuellement dissociés d'hypertension intra-crânienne, déficits focalisés moteurs ou sensitifs) sont rares en pédiatrie, même si certaines études dédiées aux leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) ont objectivé une localisation cérébrale dans 50 % des événements thrombotiques symptomatiques [5,6].

3. Facteurs de risque

Outre, la maladie cancéreuse per se, divers facteurs de risques sont reconnus à ce jour.

3.1. Le type de pathologie maligne et sa localisation

La LAL est la pathologie maligne la plus fréquemment associée à la survenue d'une thrombose avec un risque relatif (RR) évalué à 4,25, et jusqu'à 14,2 % d'évènements [4], suivie des sarcomes (ostéosarcomes, sarcomes d'Ewing, rhabdomyosarcomes) (RR : 2,99 ; évènements : 13 %), et des lymphomes (RR : 2,26 ; évènements : 11,9 %) [3]. L'incidence particulièrement élevée des thromboses dans les LAL peut être imputée à l'utilisation de chimiothérapies augmentant significativement le risque thrombotique. La leucémie aiguë promyélocytaire, forme rare de leucémie aiguë myéloblastique, est un cas particulier ; elle est caractérisée par la fréquence des troubles de coagulation au diagnostic, compliqués d'hémorragies ou de thromboses dans près de 15 % des cas. L'activation de l'hémostase semble attribuée à la présence du facteur tissulaire à la surface des blastes, déclenchant une coagulation intravasculaire disséminée [2].

Sur un plan anatomique, contrairement à l'adulte, les tumeurs cérébrales ne sont pas un facteur de risque de thrombose chez l'enfant, la raison de cette différence étant à ce jour inconnue [3]. Les localisations tumorales intra-thoraciques, dominées par les lymphomes, sont reconnues comme un facteur indépendant de risque thrombotique, en partie pour des raisons mécaniques. Le néphroblastome ou tumeur de Wilms présente au diagnostic une thrombose « tumorale » de la veine rénale homolatérale dans 5 à 10 % des cas, parfois étendue à la veine cave inférieure et pouvant alors remonter jusqu'à la jonction avec l'oreillette droite. L'évolution de la TV dans ce contexte est généralement favorable sous traitement anti-néoplasique.

3.2. Les thérapies

Plusieurs médicaments utilisés couramment en oncologie pédiatrique augmentent significativement le risque thrombotique. Les mécanismes invoqués sont pluriels : interférence avec la synthèse ou l'action des protéines impliquées dans l'hémostase, altération de l'endothélium vasculaire, phénomènes infectieux... L'asparaginase, pilier du traitement de la LAL chez l'enfant, est le principal médicament à risque. Interférant avec la synthèse de plusieurs protéines d'origine hépatique d'une part, et majorant leur clairance d'autre part, l'asparaginase provoque une diminution de l'antithrombine (AT), facteur anti-thrombotique essentiel à la régulation de l'hémostase, dont le déficit héréditaire est associé à une MTAV le plus souvent sévère [7]. La dose totale administrée

n'apparaît pas comme un facteur de risque (pas de risque cumulatif), alors que le rôle des modalités d'administration (dose unitaire, fréquence, délai entre chaque injection) reste discuté [6,8]. L'impact des spécialités utilisées, L-asparaginase (d'*Escherichia coli* ou *Erwinia Chrysanthemi*), ou PEG-asparaginase ne semble pas réellement discriminant [6,8]. Les corticoïdes, presque toujours associés à l'asparaginase dans les protocoles de traitement des LAL, sont également connus pour augmenter le risque thrombotique par l'intermédiaire d'une action pro-coagulante (augmentation des facteurs II, VIII et Willebrand) et hypofibrinolytique (augmentation du PAI-1) [2]. Une seule étude, émanant du groupe BFM, a montré un risque accru de thrombose lié à l'utilisation de la dexaméthasone par rapport à la prednisone, mais pour des posologies « antileucémiques » non équivalentes (10 mg/m² de dexaméthasone versus 60 mg/m² de prednisone) [9]. Plus anecdotique, citons le rôle adjuvant des anthracyclines dans ce contexte de poly-chimiothérapies.

L'incorporation récente mais régulièrement croissante de thérapeutiques dites « ciblées » dans les stratégies pédiatriques nécessite une réévaluation du risque thrombotique. L'impact thrombotique immédiat de ces nouveaux traitements sera probablement moindre qu'en oncologie adulte en raison de l'absence usuelle de co-morbidités chez l'enfant. Se pose « a contrario » en pédiatrie la question des effets à long ou très long terme, à laquelle il est à ce jour impossible de répondre en l'absence de recul suffisant. De plus, si dans certains cas, une toxicité vasculaire peut être raisonnablement anticipée compte tenu du mode d'action de la molécule d'intérêt (par exemple anti-VEGF et dommage endothélial), la survenue d'évènements cardiovasculaires artériels graves totalement inattendus chez l'adulte (presque 50 % des patients avec un recul de 2,7 ans lors de la prise de certains inhibiteurs de tyrosine kinase) ajoute un élément supplémentaire d'incertitude [10].

3.3. Dispositifs implantables

Les dispositifs implantables ont transformé la prise en charge en oncologie-pédiatrique en améliorant la faisabilité des chimiothérapies et du support de réanimation hématologique. Cependant, la présence d'une voie veineuse centrale, quel qu'en soit le type, est le principal facteur de risque d'apparition d'une thrombose chez l'enfant atteint de pathologie maligne, expliquant leur prédominance en territoire supra-diaphragmatique. Ainsi, plus de 2/3 des événements thrombotiques en pédiatrie sont liés à la présence d'une voie veineuse centrale, et sont majoritairement asymptomatiques [8]. Les dispositifs implantables apparaissent moins « à risque » que les voies veineuses percutanées (broviac ou picc-line). La localisation du dispositif est également importante par exemple, la voie sous-clavière gauche est plus à risque en raison des contraintes anatomiques alors imposées au cathéter : distance et nombre d'embranchements et de sinuosités avant d'atteindre la jonction veine cave supérieure/oreillette droite. Par ailleurs, tout dysfonctionnement du cathéter, quelle qu'en soit la cause (infection, origine mécanique, obturation...) est en soi un facteur de risque de thrombose [11,12].

3.4. Liés au patient

L'existence d'un facteur de risque biologique est un facteur indépendant reconnu de majoration du risque thrombotique. L'impact varie selon la pathologie maligne sous-jacente, les protocoles de traitement, et les anomalies biologiques objectivées : maximal pour les déficits en AT, Protéine C et Protéine S, beaucoup plus incertain pour les polymorphismes hétérozygotes ou homozygotes du Facteur V Leiden, ou en cas de polymorphisme 20210A du Facteur II [6]. La recherche systématique d'une

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8809210>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8809210>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)