

Article original

Les facteurs prédictifs de thrombose au cours de la procédure d'autogreffe de cellules souches au cours du myélome multiple: Expérience de l'EHU Oran (Algérie)

Predictive factors of thrombosis during autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: Experience from EHU Oran (Algeria).

Mohamed Amine BEKADJA¹, Brahim BENZINEB², Mansour BELKACEM¹, Hafida OULDJERIOUAT¹, Badra ENTASOLTAN¹, Soufi OSMANI¹, Kamila AMANI¹, Samira BOUCHAMA¹, Leila ChAREF¹, Mohamed BRAHIMI¹, Abdessamed ARABI¹, Rachid Amar BOUHASS¹, Nabil YAFOUR¹

¹ Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, EHU 1er Novembre, Oran, Université Oran 1, Algérie

² service d'Hématologie du CHU de Tlemcen, Université Abou Bakr BELKAID de Tlemcen

Auteur correspondant: mabekadja@yahoo.fr soumis le 15/02/2022 ; Accepté le 13/05/2022 ; publié le 27/06/2022

Citation:BEKADJA M A,et al. Les facteurs prédictifs de thrombose au cours de la procédure d'autogreffe de cellules souches au cours du myélome multiple: Expérience de l'EHU Oran (2022) J Fac Med Or 6 (1):747-754.

DOI: <https://doi.org/10.51782/jfmo.v6i1.136>

KEY WORDS

Autogreffe de CSH-facteurs prédictifs-myélome multiple-thrombose-HBPM.

Résumé

Introduction-Les objectifs de notre travail sont de mesurer l'incidence de la thrombose et identifier les facteurs prédictifs au cours de la procédure d'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques, durant la vraie vie, dans l'Établissement Hospitalier Universitaire d'Oran.

Méthodes-Il s'agit d'une étude rétrospective (2009-2019). Le diagnostic de thrombose a été posé devant des signes et des symptômes cliniques de thrombose et a été confirmé par un écho doppler du site de localisation concerné ou un angio-scanner, en cas de suspicion d'une embolie artérielle et du point de vue biologique par l'élévation des D-Dimères. L'étude a porté sur l'incidence globale des thromboses et la détermination des facteurs prédictifs suivants : âge, les comorbidités, l'utilisation des immunomodulateurs (IMiDs), l'utilisation du Granulocyte-ColonyStimulating Factor au cours de la mobilisation et de la phase d'aplasie, lesite d'insertion du cathéter central ainsi que sa durée, le nombre de cytophères, le taux de CD34+ perfusées et enfin la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).L'analyse statistique a porté sur une étude uni variée, suivie d'une analyse multi variée à l'aide d'une régression logistique binaire.

Résultats-Parmi les 411 patients qui ont été colligés, 249 étaient des hommes avec un sex ratio de 1,53. L'incidence globale de la thrombose était de 18,49% (76 patients). Les facteurs associatifs retrouvés en analyse univariée ont été l'utilisation des IMiDs (p=0,0006), le site d'insertion fémorale du KTC (p=0,021) et sa durée (p=0,018), le taux de G-CSF \geq 15 μ g/kg (p=0,014) au cours de la mobilisation, le nombre de CD34+ perfusées $>$ 5x106/kg (p=0.035) et la prophylaxie avec les HBPM (p=0.029). En analyse multivariée, seule l'absence de prophylaxie par les HBPM a été un facteur indépendant prédictif de thrombose (p=0,001).

Conclusion-Malgré la similitude de l'incidence globale de la thrombose avec la littérature, sa prophylaxie par les HBPM a été le seul facteur indépendant de son risque en Algérie, ce qui l'aurait restreint en pratique quotidienne des autogreffes dans le myélome multiple.

KEY WORDS

Autologous stem cell-multiple myeloma-predictive factors-thrombosis-LMWH.

Abstract

Introduction-The objectives of our work are to measure the incidence of thrombosis and identify predictive factors during the procedure of autologous hematopoietic stem cells, during real life, in the University Hospital of Oran (Algeria).

Methods-This is a retrospective study covering a period from 2009 to 2019. The diagnosis of thrombosis is made on the basis of clinical signs and symptoms of thrombosis and confirmed by a Doppler ultrasound of the site of location concerned or an angio-scanner, in the case of suspicion of arterial embolism, as well as D-Dimer elevation. The study focused on the overall incidence of thrombosis and the identification of predictive factors during the autograft procedure. The predictive factors studied are: age, co-morbidities, use of IMiDs, use of Granocyte colony stimulating factor in mobilization, the central venous catheter insertion site, cytopheresis count, CD34+ perfused, and finally deep venous thrombosis prophylaxis by a low molecular weight heparin. The statistical analysis focused on a univariate study, followed by a multivariate analysis using binary logistic regression.

Results-Among 411 patients with MM underwent autologous transplantation of which 249 were male with a sex ratio of 1,53. The overall incidence of thrombosis was estimated at 18,49% (76 patients). The associative factors found in univariate analysis in our study are the use of IMiDs ($p = 0,0006$), the femoral KTC insertion site ($p = 0,021$) and its duration ($p = 0,018$), the level of G-CSG $\geq 15\mu\text{g}/\text{kg}$ ($0,014$) during HSC mobilization and aplastic phase, the number of perfused CD34 $\rightarrow 5 \times 10^6/\text{kg}$ ($p = 0,035$) and prophylaxis with low molecular weight heparin (LMWH) ($p = 0,029$). In multivariate analysis, only the absence of LMWH prophylaxis was an independent predictor of thrombosis ($p=0.001$).

Conclusion-Despite the similarity of the overall incidence of thrombosis with the literature, its prophylaxis with LMWHs was the only independent factor of its risk in Algeria, which would have restricted it in daily practice of autografts in multiple myeloma.

Introduction

La thrombose est liée à l'activation de la coagulation, secondaire à l'altération de l'endothélium vasculaire, associée à l'agrégation plaquettaire et à l'activation de facteurs pro coagulants [1]. Elle correspond à la coagulation du sang dans une cavité vasculaire (cœur, artère, veine, capillaire) in vivo, au cours de la vie. Les mécanismes physiopathologiques sont complexes et font interagir une solution de continuité ou une dégradation du revêtement de l'endothélium vasculaire avec une activation concomitante des plaquettes et des facteurs sanguins favorisant la coagulation [2]. La maladie thromboembolique est donc une complication liée à un dysfonctionnement de l'hémostase dans le cadre plus général du système de l'homéostasie. Dans la population générale, la maladie thromboembolique représente un problème de santé publique avec une incidence estimée à plus de 1% [3]. C'est principalement, une maladie du sujet âgé avec une incidence supérieure à 5% chez les sujets âgés de plus de 65 ans et une incidence inférieure à 2% chez le sujet jeune, âgé de moins de 55 ans [4].

La maladie thromboembolique est par contre une complication plus fréquente chez les patients atteints de maladies métaboliques ou syndrome métabolique comme l'hypertension artérielle et/ou le diabète [5-6]. En termes de morbidité, la thrombose ou maladie thromboembolique est une affection létale, en particulier l'embolie pulmonaire [7]. Au cours des cancers, le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) ou artérielle (TA) est estimé à plus de 7%, voire 10% [8]. La physiopathologie de la thrombose au cours des cancers est un processus complexe. L'interaction entre les cellules malignes et les monocytes-macrophages stimule la libération du facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine-1 et l'interleukine-6 (dont la synthèse est augmentée avec la prolifération des plasmocytes malins au cours du myélome malin (MM)) et endommage l'endothélium vasculaire. On assiste également à l'activation des plaquettes, des facteurs de coagulation XII et X [9-10-11]. Ce risque est plus élevé à plus de 28 fois au cours des hémopathies malignes et en particulier au cours du MM chez les patients recevant de la thalidomide ou du lenalidomide [12]. En effet, le risque de TVP est de 3-4% pour la thalidomide seule [13], 14-26% lorsqu'elle est associée

à la dexaméthasone [14] et 10-20% si elle est associée au melphalan [15]. Au cours de la procédure d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), l'utilisation des cathéters centraux (KTC) pour le recueil des CSH majore le risque de thrombose et en particulier en cas de KTC mal placé [16]. Devant ce constat, l'intérêt de la prévention des thromboses est indispensable et réside dans la mise en évidence de facteurs prédictifs permettant la mise en place d'une stratégie thérapeutique adaptée. Malheureusement, le faible nombre d'études contrôlées et randomisées, ne permet pas l'adoption de façon définitive de recommandations portant sur les critères prédictifs certains de thrombose. D'une façon générale et dans le cadre des cancers, la prophylaxie primaire permet de réduire l'incidence des thromboses de manière efficace.

A cet effet, de nombreuses stratégies de prophylaxie, utilisant les héparines de bas poids moléculaires (HBPM), ou l'acide acétylé salicylique existent, sous forme de petites séries d'études non contrôlées [17]. Au cours des hémopathies malignes, et en particulier au cours du MM, il n'existe pas de consensus établi dans la prévention primaire des thromboses à base des HBPM (en raison des thrombopénies iatrogènes liées aux HBPM [18]) ou à base de l'acide acétylé salicylique.

Par ailleurs, le traitement des TVP ou des TA au cours des cancers est mal codifié et très contraignant pour le patient, nécessitant la mise en route précoce d'une HBPM à des doses curatives, associée aux anti-vitamines K, afin que le relais soit pris précocement par ces derniers. Aussi, et en dehors de quelques résumés portant sur la thrombose au cours du MM et présentés lors de manifestations scientifiques, il n'existe que très peu de publications nationales portant sur ce thème en cancérologie et en particulier au cours du MM et mettant en évidence les effets bénéfiques de la prévention primaire anti thrombotique.

A l'établissement hospitalier universitaire d'Oran (EHU), l'utilisation des immunomodulateurs, thalidomide ou lenalidomide (IMiDs) au cours des traitements d'induction pour MM et l'introduction de l'utilisation des KTC pour le recueil des CSH lors de la procédure d'autogreffe, ont été accompagnés de l'apparition de cas de TVP, ce qui nous a contraints à la prescription systématique des HBPM dans le cadre de la prophylaxie anti thrombotique.

L'objectif de ce travail était de mesurer d'une part l'incidence globale de la thrombose au cours du MM dans la vraie vie à l'EHU Oran (Algérie), durant la période allant de 2009 à 2019, et d'autre part d'identifier les facteurs prédictifs indépendants au cours de la procédure d'autogreffe des CSH.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, portant sur une période de 11 années (Mai 2009 -31 Décembre 2019). Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients, reportées sur un fichier Excel. En phase pré-greffe, la phase d'induction était caractérisée par l'administration d'une chimiothérapie comportant des molécules thrombogènes comme la Thalidomide (IMiDs), la Dexaméthasone et le melphalan. Sur le plan de la procédure d'autogreffe, un KTC à deux lumières, de type Hemoclav® a été mis en place de façon systématique à J4 de la mobilisation des CSH. Cette dernière a été réalisée à l'aide de facteurs de croissance de type Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) à la dose de 10-15µg/kg/jour pendant 4-5 jours.

Le recueil des CSH a été effectué par cytophérèse à l'aide d'une machine de type Optia®. La perfusion des CSH a été effectuée à J0 après une chimiothérapie myéloablative de type Melphalan à haute dose (200 mg/m² ou 140 mg/m² à J-1 en cas d'insuffisance rénale). La prophylaxie primaire des thromboses a été prescrite à base d'acide acétylé salicylique (Aspirine 100 mg/jour) lors de l'utilisation des IMiDs pendant la phase d'induction puis a été remplacée par une HBPM, de type Enoxaparine sodique, à raison de 4000 UI /jour en sous cutané à 20 H, réalisée de façon systématique, la veille de la mise en place du KTC jusqu'à son retrait. Le diagnostic de thrombose a été suspecté devant des signes et des symptômes cliniques de thrombose et confirmé par un écho-doppler du site de localisation concerné ou un angio-scanner, en cas de suspicion d'une embolie artérielle et du point de vue biologique par l'élévation des D-Dimères. En cas de thrombose avérée, le traitement a été basé sur l'Enoxaparine à doses curatives, de 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures pendant une durée n'excédant pas les 10 jours et associé à une anti-vitamine K (AVK) de façon précoce (relais) concomitant pendant une durée minimale de 6 mois.

L'évaluation a porté sur l'incidence globale des thromboses et en particulier des TVP ainsi que la détermination des facteurs d'association et/ou prédictifs de TVP. Les facteurs étudiés étaient les suivants : l'âge, les comorbidités, l'utilisation des IMiDs, l'utilisation du G-CSF au cours de la mobilisation des CSH et pendant la phase d'aplasie, le site d'insertion du KTC et sa durée d'insertion, le nombre de cytophérèse, le taux de CD34+ perfusées et enfin, la prophylaxie de la TVP par une HBPM au cours de l'induction et de la procédure d'autogreffe.

L'analyse statistique a porté sur une étude univariée, suivie d'une étude multivariée, par régression logistique binaire, afin d'identifier les facteurs prédictifs, indépendamment et significativement liés à la survenue de la thrombose.

Résultats

La cohorte de l'étude a comporté 411 patients atteints de MM ayant subi une autogreffe de CSH durant la période d'étude de 10 années dont 249 hommes et 162 femmes avec un sex ratio de 1,53. Les caractéristiques de l'ensemble des patients sont représentées dans le tableau 1. Deux groupes de patients ont été identifiés, ceux ayant présentés une TVP (n=76) (G1) et ceux n'ayant pas présenté de thrombose (n=355) (G2). L'incidence globale de la thrombose pour l'ensemble des patients est estimée à 18,49%.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients de la cohorte globale (n=411)

Caractéristiques	N (%)
Composant monoclonal	
IgG	222 (54)
IgA	66 (16,05)
IgD	5 (1,21)
Chaînes légères	72 (17,51)
Non précisé	46 (11,19)
Stade Salmon-Durié	
I-II	13 (3,16)
IIIA	321(78,10)
IIIB	47(11,43)
Non précisé	30(7,29)
Stade ISS	
I	49(11,92)
II	58(14,11)
III	103(25,06)
Non précisé	201(48,90)
Performans statut	
0-1	254(61,8)
≥2	126 (30,65)
Non précisé	31 (7,54)

Les résultats de l'analyse univarié de la recherche des facteurs associatifs de la thrombose sont présentés dans le tableau 2. Selon la durée d'insertion du KTC, on relève 3 TVP (6,5%) en cas d'ablation précoce (J3 autogreffe) versus 73 TVP (20%) en cas d'ablation tardive, après une durée supérieure à 3 jours (p= 0,018) (tableau 3). A la phase de recueil des CSH, et selon le nombre de cytophèrese, on relève que parmi les 242 patients ayant bénéficié d'une seule séance, 48 cas de TVP (20%) versus 28 cas de TVP (17%) parmi les 169 patients ayant subi plus d'une séance de cytophèrese (p=0,406).

A la phase de perfusion des CSH, 343 patients ont reçu un taux de CD34+ ≤ 5x106/kg, parmi lesquels 57 cas de TVP ont été relevées versus 19 (28%) cas de TVP (p=0,025) avec un taux de CD34+>5x106 CD34 /kg chez 68 patients. Enfin, la prophylaxie primaire anti thrombotique (Enoxaparine principalement) a été prescrite chez 153 patients parmi lesquels on a relevé 20 cas de TVP (13%) versus 56 cas de TVP (21,7%) chez 258 patients n'ayant pas reçu de prophylaxie (p=0,028). En analyse multivariée, seule l'absence de prophylaxie par les HBPM est retrouvée comme facteur prédictif indépendant de thrombose (p=0,001) (tableau 4).

Tableau 3. Impact du KTC sur la TVP selon sa localisation et sa durée d'insertion

Caractéristiques du KTC	N TVP (%)	p
Site d'insertion		
Voie jugulaire interne	33(14,66)	0,021
Voie fémorale	41(23,83)	0,45
Voie s/Clavière	2(14,28)	0,97
Durée d'insertion		
Ablation précoce (3j)	3(4)	
Ablation tardive (>3j)	73(96)	0,018
KTC= cathéter central, TVP= thrombose veineuse profonde		

Tableau 4. Analyse multivariée des facteurs prédictifs de thrombose

Variable	Thrombose G1(oui)	Thrombose G2(non)	ORa	IC95%	p
Site de KTC (femoral vs jug int et sous cl)	31 (7,9%)	94 (24%)	1,2	0,6-2,4	0,6
Prophylaxie (HBPM)	38 (9,7%)	99 (25,2%)	0,36	0,24-0,8	0,001
Ablation du KTC J3	11 (2,8%)	21 (5,3%)	1,3	0,2- 8,2	0,74
Nombre de CD34+ perfusées> 5x106/kg	4,2	3,6	1,1	0,65-1,2	0,2
Dose de jours G-CSF	3,7	2	0,98	0,12-7,7	0,99
G-CSF à partir de J5	34 (8,6%)	96 (24,4%)	4,5	0,7-29	0,11
KTC= cathéter central, HBPM=héparine de bas poids moléculaire, CD=cluster de différenciation, G-CSF=colony stimulating factor *: ORa =Odds ratio ajusté, IC= intervalle de confiance, P= valeur de p					

Tableau 2. Analyse univariée des facteurs associatifs de TVP dans notre série de patients

Variable	Thrombose		ORa	IC95%	p
	G1(oui)	G2(non)			
Age (moyen) (= 393)	53	53	0,99	0,96-1,03	0,86
Sexe male (n=393)	189 (48%)	49 (12,5%)	0,74	0,43-1,26	0,27
Comorbidités (n=393)	15 (3,8%)	75 (19%)	0,95	0,5-1,8	0,9
IMiDs (n=393)	43 (11%)	73 (18,6%)	0,85	0,5-1,4	0,0006
Site de KTC (femoral vs jug int et sous cl) (N : 393)	31 (7,9%)	94 (24%)	1,7	1,02-2,9	0,04
Prophylaxie (HBPM) (n=393)	38 (9,7%)	99 (25,2%)	0,42	0,2-0,7	0,001
Ablation du KTC J3 (n=393)	11 (2,8%)	21 (5,3%)	0,4	0,18-0,87	0,02
Nombre de CD34+ (moyen) (n= 393)	4,2	3,6	1,15	1,02-1,3	0,025
G-CSF> 15 ug (n=393)	290 49 (17%)	103 27 (26,2)	1,5	0,8-2,8	0,014
Nombre de jours G-CSF (moyen) (n=393)	3,7	2	1,13	1,05-1,22	0,001
IMiDs= Immun modulateur (exemple: Thalidomide ou Lenalidomide) TVP= Thrombose veineuse profonde, KTC= cathéter central, HBPM=héparine bas poids moléculaire, G-CSF= Granulocyte colony stimulating factor					

Discussion

La confrontation de nos résultats avec les données de la littérature, montre :

4.1. Incidence globale de thrombose

L'incidence globale de thrombose retrouvée dans notre pratique courante et dans la vraie vie au cours du MM est de 18,49% et est semblable à celle rapportée dans la littérature qui est environ de l'ordre de 15,96% [19]. En effet, le MM est une hémopathie maligne au cours de laquelle la survenue de la thrombose est liée à plusieurs facteurs dont les anomalies intrinsèques secondaires à l'activité des plasmocytes malins et à leur microenvironnement médullaire, mais également liée au traitement et à la procédure d'autogreffe [20-21].

4.2. Utilisation des IMiDs

L'utilisation des IMiDs (thalidomide ou lenalidomide) chez nos patients, a montré une augmentation très significative du nombre de thrombose (26,31% versus 13%, $p=0,0006$) par rapport aux patients traités avec des protocoles dépourvus d'IMiDs. Ceci est également rapporté par de nombreux auteurs ayant utilisés les IMiDs, seuls ou en association avec la dexaméthasone [22-23]. En effet, la thalidomide ainsi que le lenalidomide sont des molécules immuno modulatrices très efficaces dans le traitement du MM par leur pouvoir anti-angiogénique et apoptotique mais connues pour leur pouvoir thrombogénique dont le mécanisme

est mal connu à ce jours [24].

4.3. Le rôle des facteurs de croissance cellulaire (G-CSF) dans la genèse de la thrombose

La dose de G-CSF de 15µg/kg a été associée à une majoration du risque de thrombose de 26% vs 15,41% ($p=0,014$) dans notre étude. Le risque de thrombose lié au G-CSF est également retrouvé dans la littérature lors de la phase de mobilisation des CSH au cours des autogreffes [25]. En effet, parmi les complications des facteurs de croissance cellulaire, on note la notion de thrombose au cours de laquelle il est suggéré que le G-CSF peut induire un état d'hypercoagulabilité en raison de la combinaison des cellules endothéliales activées et d'une formation accrue de complexes plaquettes- polynucléaires neutrophiles [26-27]. Cependant, le type de patients à risque de thrombose ainsi que le mécanisme sous-jacent à la thrombose liée au G-CSF ne sont toujours pas clairs.

4.4. L'impact du KTC dans la survenue de la thrombose

Le troisième facteur de risque associatif de thrombose est l'insertion d'un KTC. Dans notre étude, le KTC a été la cause de survenue d'une TVP, d'une part en raison de son site d'insertion fémoral (24%, $p=0,021$) et d'autre part en raison de sa durée d'insertion au-delà de 3 jours (96%, $p=0,018$). Il est admis aujourd'hui que l'effraction vasculaire à l'aide d'un cathéter est source d'endommagement de l'endothélium et d'activation de la thrombose avec un risque de 15,9% [28], d'où l'intérêt d'une prophylaxie primaire et sa désinsertion le plutôt possible. Par ailleurs, le site d'insertion du KTC joue également un rôle im-

portant dans la survenue de la thrombose, et dans notre étude, on remarque que la voie fémorale est pourvoyeuse de plus de thrombose ($p=0,021$). Il est à noter aussi qu'un positionnement inadéquat du KTC peut être la source d'une thrombose [29].

4.5. Les CSH (CD34+) comme facteur associatif de la thrombose

Dans la littérature, il est rapporté le risque de thrombose au cours de l'utilisation des CSH (CD34+). Le mécanisme est lié à la génération de la thrombine par les CSH, ainsi que l'activation du facteur tissulaire et la synthèse de microparticules pro-coagulantes dérivées des plaquettes [30]. Ce risque a été également retrouvé dans notre travail ($p=0,025$), en particulier lorsque le nombre de CD34+ perfusées était supérieure à $5 \times 10^6/\text{kg}$ de poids corporel.

4.6. L'absence de la prophylaxie anti-thrombotique comme facteur prédictif de la thrombose

Dans notre étude, en terme de prévention de la thrombose, la prophylaxie primaire anti thrombotique par les HBPM a permis une diminution significative du risque de thrombose chez nos patients (13% versus 21%, $p=0,028$). Par ailleurs, en analyse multi variée, l'absence de prophylaxie primaire anti thrombotique a été retrouvée comme seul facteur indépendant de risque de thrombose ($p=0,001$). Aujourd'hui la prophylaxie primaire anti thrombotique au cours du MM est indispensable, mais est matière à débat entre l'utilisation des HBPM ou bien celle de l'acide acétylé salicylique (Aspirine®) et il n'existe pas de consensus établi [31].

Les seules recommandations existantes reposent sur l'analyse des facteurs prédictifs reconnus de la thrombose. Ainsi, il est admis actuellement qu'en cas de risque faible de thrombose (âge jeune, absence de cancer, de comorbidité, absence d'antécédents de thrombose) la préférence est dévolue à l'Aspirine®, alors qu'en cas de risque élevé de thrombose (sujet âgé, notion de cancer ou d'hémopathies malignes, notion de syndrome métabolique, notion d'antécédents de thrombose, notion de médicaments « thrombogéniques»), le choix est celui d'une prophylaxie par les HBPM [32-33].

Ce travail a des limites, en particulier, il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, non contrôlée, mais son avantage réside dans le fait qu'il s'agit d'une évaluation récente de la thrombose dans le cadre du MM sur une cohorte importante de patients pendant une durée de 10 années, au cours des autogreffes de CSH.

Conclusion

Dans notre étude, l'incidence globale de la thrombose est identique à celle rapportée dans la littérature. Les facteurs prédictifs de thrombose retrouvés sont l'utilisation des IMiDS, le taux de G-CSF, le taux de CD34+, le KTC et la prophylaxie primaire anti thrombotique, mais en analyse

multivariée, seule l'absence de prophylaxie par les HBPM est retrouvée, comme facteur de risque indépendant de thrombose, ce qui rend une prophylaxie par les HBPM ou par l'acide acétylé salicylique indispensable au cours des autogreffes.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1]. Hamon M. Mechanism of thrombosis: physiopathology, role of thrombin and its inhibition by modern therapies. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2006; 99:5-9.
- [2]. Duval A, Pouchot J. Livedo: from pathophysiology to diagnosis]. *Rev Med Interne.* 2008 29:380-92.
- [3]. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.
- [4]. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87: 575-579.
- [5]. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J.* 2013; 34:2436-43.
- [6]. Prandoni P. Venous and Arterial Thrombosis: Is There a Link? *Adv Exp Med Biol.* 2017; 906:273-283.
- [7]. Meyer G. Effective diagnosis and treatment of pulmonary embolism: Improving patient outcomes. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014; 107:406-14.
- [8]. Agnelli G, Verso M. Therapy insight: venous catheter related thrombosis in cancer patients. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006, 3:214-222.
- [9]. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancy, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-722.
- [10]. Jiang D, Lee AI. Thrombotic Risk from Chemotherapy and Other Cancer Therapies. *Cancer Treat Res.* 2019; 179:87-101.

- [11]. Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev.* 2019; 33:24-32.
- [12]. Zangari M, Saghaififar F, Mehta P, Barlogie B, Fink L, Tricot G et al. The blood coagulation mechanism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 275-282.
- [13]. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B et al. International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008 ; 22:414-23.
- [14]. Leleu X, Rodon P, Hulin C, Daley L, Dauriac C, Hacini M, et al. MELISSE, a large multicentric observational study to determine risk factors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with immunomodulatory drugs. *Thromb Haemost.* 2013; 110:844-51.
- [15]. Li A, Wu Q, Luo S, Warnick GS, Zakai NA, Libby EN et al. Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immunomodulatory Drug-Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019; 17:840-847.
- [16]. Trimaille A, Marchandot B, Park SH, Schini-Kerth V, Morel O. The difficult balance between thrombosis and bleeding after transcatheter aortic valve replacement: A translational review. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020;113:263-275.
- [17]. Swan D, Rocci A, Bradbury C, Thachil J. Venous thromboembolism in multiple myeloma - choice of prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations. *Br J Haematol.* 2018; 183:538-556.
- [18]. Gruel Y. Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Rev Med Interne.* 2004; 25:35-45.
- [19]. Leclerc V, Karlin L, Herledan C, Marchal L, Baudouin A, Gouraud A et al. Thromboembolic events and thromboprophylaxis associated with immunomodulators in multiple myeloma patients: a real-life study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021
- [20]. Zangari M, Elice F, Fink L, Tricot G. Thrombosis in multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007; 7:307-15.
- [21]. Cesarman-Maus G, Braggio E, Fonseca R. Thrombosis in multiple myeloma (MM). *Hematology.* 2012; 17 Suppl 1:S177-80.
- [22]. Moehler TM, Hillengass J, Glasmacher A, Goldschmidt H. Thalidomide in Multiple myeloma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2006; 7:431-40.
- [23]. Boyle EM, Fouquet G, Manier S, Gauthier J, Noel MP, Borie C et al. Immunomodulator drug-based therapy in myeloma and the occurrence of thrombosis. *Expert Rev Hematol.* 2012;5:617-26.
- [24]. Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs.* 2017; 77:505-520.
- [25]. Naina HV, Pruthi RK, Inwards DJ, Dingli D, Litzow MR, Ansell SM et al. Low risk of symptomatic venous thromboembolic events during growth factor administration for PBSC mobilization. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46:291-3.
- [26]. Canales MA, Arrieta R, Gomez-Rioja R, Diez J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F et al. Induction of hypercoagulability state and endothelial cell activation by G-CSF in peripheral blood stem cell donors. *J Hematother Stem Cell Res.* 2002;11:675-681.
- [27]. Karadogan C, Karadogan I, Bilgin AU, Undar L. G-CSF increases the platelet-neutrophil complex formation and neutrophil adhesion molecule expression in volunteer granulocyte and stem cell apheresis donors. *Ther Apher Dia.* 2006;10:180-186.
- [28]. Haggstrom L, Parmar G, Brung D. Central Venous Catheter Thrombosis in Cancer: A Multi-Centre Retrospective Study Investigating Risk Factors and Contemporary Trends in Management. *Clinical Medicine Insights: Oncology,* 2020; 14: 1.
- [29]. Sidibe F, Spanoudaki A, Vanneaux V, Mbemba E, Larghero J, Van Dreden P et al. Graft Product for Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Enhances Thrombin Generation and Expresses Procoagulant Microparticles and Tissue Factor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24:684-690.
- [30]. de Moreuil C, Ianotto JC, Eveillard JR, Carrier M, Delluc A. Myélome multiple et thrombose veineuse. Quelle thromboprophylaxie faut-il proposer ? *Rev Med Interne.* 2016 ;37: 473-9.
- [31]. Sayar Z, Czuprynska J, Patel JP, Benjamin R, Roberts LN, Patel RK et al. What are the difficulties in conducting randomised controlled trials of thromboprophylaxis in myeloma patients and how can we address these? Lessons from apixaban versus LMWH or aspirin as thromboprophylaxis in newly diagnosed multiple myeloma (TiMM) feasibility clinical trial. *J Thromb Thrombolysis.* 2019; 48:315-322.
- [32]. Kessler P, Pour L, Gregora E, Zemanova M, Penka M, Brejcha M et al. Czech Myeloma Group. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis during induction chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Klin Onkol.* 2011;24:281-6.
- [33]. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Advances,* 2021; 5 : 927-974.

