

La maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une hémopathie maligne

État des lieux sur l'ampleur du problème

Grigoris T. Gerotziafas, Service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire, hôpitaux universitaires de l'Est Parisien, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France
Inserm U938, groupe de recherche Cancer-hémostase-angiogénèse, Institut Universitaire de Cancérologie, Sorbonne Université, Faculté de Médecine
Service d'hématologie biologique hôpital Tenon, hôpitaux universitaires de l'Est Parisien, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France

Tirés à part : G. Gerotziafas
grigorios.gerotziafas@aphp.fr

Liens d'intérêt : L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Venous thromboembolic disease in patients with hematological malignancies
State of the art on the magnitude of the problem

Thrombose, maladie thromboembolique veineuse, risque thrombotique
Thrombosis, venous thromboembolism, risk of thrombosis

Résumé
Le cancer est l'une des principales causes de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Réciproquement, l'embolie pulmonaire est la deuxième cause de mortalité chez les patients atteints de cancer. Dans les hémopathies malignes, la pathogenèse de la MTEV est multifactorielle. En cas de leucémie aiguë, l'incidence de la MTEV varie selon le type de la leucémie : 10,6 % en cas de leucémie aiguë lymphoblastique, 8,4 % dans la leucémie aiguë myéloblastique 3 (LAM3) et de 1,7 % dans les autres formes de LAM. Chez les patients avec un syndrome myéloprolifératif (SMP), le taux de MTEV symptomatique est 4 %. Le risque de thrombose augmente cependant de 2,5 % par an chez les patients âgés de plus de 65 ans sans antécédent thromboembolique. L'incidence de la MTEV chez les patients atteints d'un lymphome est de 6,4 %, mais l'incidence de la MTEV symptomatique peut, selon le type du lymphome, atteindre 10 %. Chez les patients atteints d'un myélome multiple l'incidence de la MTEV symptomatique est de l'ordre

Abstract
Cancer is one of the leading causes of venous thromboembolism (VTE). Conversely, pulmonary embolism (PE) is the second leading cause of death in cancer patients. In patients with hematological malignancies, the pathogenesis of VTE is multifactorial. In patients with acute leukemia the incidence of venous thromboembolism (VTE) varies with the type of leukemia. It is at the level of 10.6% for patients with ALL, 8.4% for patients with AML3 and 1.7 % for patients with other forms of AML. In patients with myeloproliferative neoplasm the rate of symptomatic VTE is 4 %. However, the risk of thrombosis increases by 2.5% per year in patients with an age of higher than 65 years without personal thromboembolic history. The incidence of VTE in patients with lymphoma is at 6.4%. Nevertheless, depending on the type of lymphoma, the incidence of symptomatic VTE increases up to 10%. In patients with multiple myeloma the incidence of symptomatic VTE is in the range of 7% to 9% during the first

Pour citer cet article : Gerotziafas GT. La maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une hémopathie maligne État des lieux sur l'ampleur du problème. *Hématologie* 2019 ; 25 (1) : 16-28. doi : 10.1684/hma.2019.1413

de 7 à 9 %, notamment pendant les six premiers mois après le diagnostic et l'initiation du traitement. La greffe autologue ou allogénique de cellules souches est associée également avec une augmentation du risque thrombotique. Chez les patients greffés, l'incidence de la MTEV est de 4 %. Le risque thromboembolique est majoré par certains traitements anticancéreux ainsi que par des facteurs intrinsèques liés au patient (*i.e.* comorbidités, présence de facteurs de risque cardiovasculaire, antécédents de MTEV, etc.) et par les caractéristiques de la pathologie maligne (*i.e.* profil génétique, agressivité, réponse au traitement). L'organisation des consultations spécialisées en hémostase clinique au sein des services d'hématologie clinique est une stratégie qui permettra l'optimisation de la prévention et du traitement de complications vasculaires (thrombotiques et hémorragiques) chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

6 months after diagnosis and initiation of antimyeloma treatment. Autologous or allogeneic stem cell transplantation is also associated with increased thrombotic risk. In transplant patients, the incidence rate of VTE is at the level of 4%. The thromboembolic risk increases by the characteristics of the hematological malignancy, its aggressivity, the response to the treatment and the presence of intrinsic factors related to the patient (*i.e.* comorbidities, presence of cardiovascular risk factors, history of VTE, etc.). The organization of specialized consultations of clinical hemostasis within the Departments of Clinical Hematology is a strategy that will optimize the prevention and treatment of vascular complications in patients with hematological malignancies.

Le cancer figure parmi les principales causes de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Réciproquement, la MTEV est la seconde cause de décès chez les patients cancéreux. Le risque de MTEV est environ sept fois plus élevé chez les patients avec cancer (tous cancers confondus) que chez les sujets indemnes de cancer. Des variations importantes sont cependant observées selon le type de cancer [1]. L'incidence de la MTEV symptomatique varie ainsi, selon les études, de 7 à 20 % chez les patients ayant un cancer évolutif. Une fréquence de MTEV de l'ordre de 50 % a même été rapportée par des études autopsiques [2]. La localisation, le type histologique et le stade évolutif du cancer se lient au processus de la thrombogenèse. En retour, l'activation de la coagulation et des plaquettes accélèrent la prolifération et le potentiel métastatique des cellules tumorales. La cellule cancéreuse est considérée comme le déclencheur des réactions cellulaires et plasmatiques qui aboutissent à l'activation plaquettaire, à la génération de thrombine et à la formation du réseau de fibrine. Une conséquence collatérale du « dialogue » entre les cellules cancéreuses et les éléments sanguins est l'état d'hypercoagulabilité. Chez les patients atteints d'une pathologie maligne, la MTEV doit être vue comme la manifestation clinique de cette relation entre les cellules cancéreuses, les acteurs de la coagulation et les cellules endothéliales. Selon Virchow, le rassemblement dans le temps et l'espace vasculaire de l'hypercoagulabilité sanguine, de la lésion vasculaire et de l'altération du flux sanguin est nécessaire pour la thrombogenèse. Chez les patients cancéreux à risque thrombotique, chaque élément de la triade est représenté :

- *hypercoagulabilité sanguine* : le mécanisme de la coagulation et les plaquettes (éléments constitutants de l'hypercoagulabilité) sont activés par les cellules cancéreuses de manière directe, via la sécrétion des protéines procoagulantes (*i.e.* le facteur tissulaire ou l'émission des microparticules procoagulantes), ou indirecte, via la potentialisation de la réaction inflammatoire,
- *lésion de la paroi vasculaire* : l'activation des cellules endothéliales est induite par :
 - les cellules cancéreuses, même à distance de la masse tumorale,
 - l'intermédiaire des microparticules procoagulantes libérées par les cellules cancéreuses, résultant de la réponse inflammatoire, elle-même conséquence d'un effet toxique de la chimiothérapie,
- altération du flux sanguin due à :
 - la présence de la masse tumorale dans l'espace intraluminal des vaisseaux affectés par le cancer,

- la pression que les veines subissent par les masses tumorales avoisinantes ou par les ganglions affectés,
- la présence des corps étrangers comme la pose d'un cathéter veineux central (CVC),
- l'altération de la viscosité sanguine.

Chacune de ces situations liées au cancer et à ses traitements, associés aux facteurs intrinsèques liés aux caractéristiques du patient (présence de facteurs de risque cardiovasculaire, âge, antécédents personnels ou familiaux de MTEV, etc.) et à des facteurs déclenchants (*i.e.* l'immobilisation prolongée, infections, interventions chirurgicales, etc.), ainsi que les différentes comorbidités, contribuent à l'augmentation du risque thromboembolique global à l'échelle individuelle.

En règle générale, l'incidence de la MTEV chez les patients atteints d'une hémopathie maligne est similaire à celle observée en cas de tumeur solide [3, 4]. La pathogenèse de la MTEV est multifactorielle dans les deux groupes de patients. Pour autant, le risque thrombotique est, dans la vie réelle, sous-estimé chez les patients avec une hémopathie maligne. La thrombopénie, la thrombopathie, la coagulation intravasculaire disséminée et les affections hépatiques sont des affections fréquentes qui sont considérées, à tort ou à raison, comme contre-indiquant la thromboprophylaxie pharmacologique [5]. Par conséquent, l'identification des patients à risque thrombotique et l'application d'une stratégie de thromboprophylaxie efficace et adaptée au profil individuel sont loin d'être optimales. Dans la présente revue, nous discuterons de l'ampleur du problème de la MTEV chez les patients atteints d'hémopathies malignes et nous présenterons les principaux mécanismes impliqués dans le processus de la thrombogénèse.

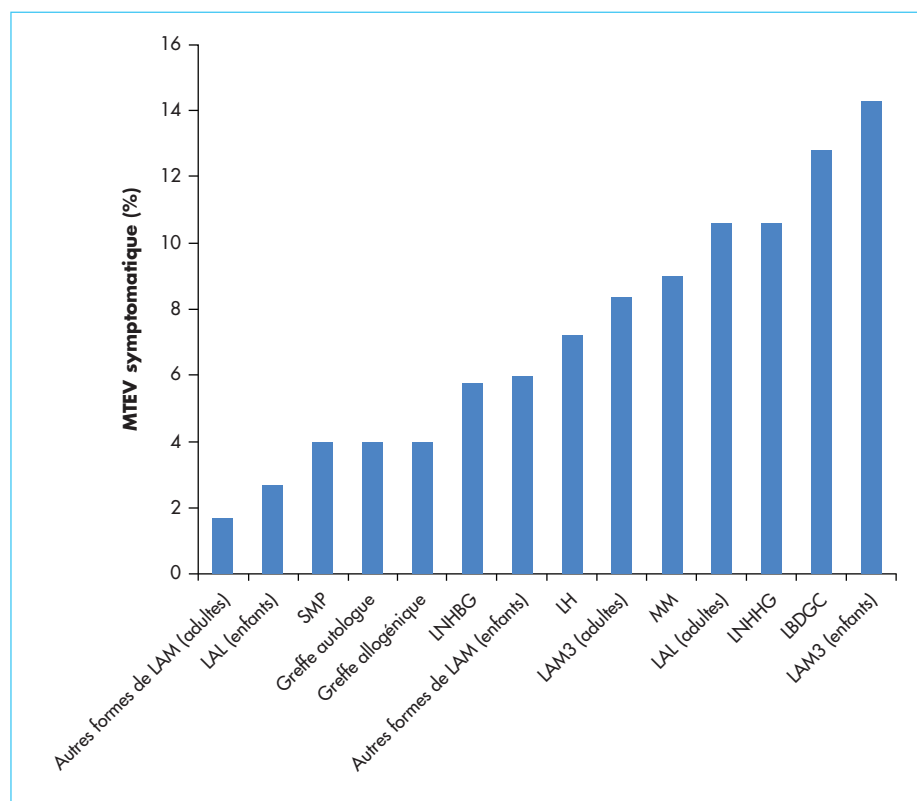
Leucémies aiguës

Les blastes expriment des facteurs procoagulants, tels que le facteur tissulaire (FT), le *cancer procoagulant* (CP) et les cytokines inflammatoires (interleukine 1 [IL-1]), et induisent une génération accrue de thrombine, conduisant à un état d'hypercoagulabilité [6]. L'activation de la phase contact et du FXII a un rôle complémentaire dans ce processus d'hypercoagulabilité d'origine cellulaire [7]. Les cytokines pro-inflammatoires (notamment le facteur nécrosant les tumeurs alpha [TNF α] et l'IL-1b) et l'adhésion des blastes au niveau des cellules endothéliales conduisent à la perte des propriétés antithrombotiques des cellules, qui en outre deviennent procoagulantes.

Leucémies aiguës myélocyaires ou lymphocytaires

L'incidence de la MTEV varie, selon le type de leucémie aiguë, de 2 à 10 % [8-11] : six mois après le diagnostic, elle est de 10,6 % pour les patients avec une leucémie aiguë lymphocytaire (LAL), de 8,4 % pour les patients avec une leucémie aiguë myélocytaire 3 (LAM3) et de 1,7 % pour les patients avec d'autres formes de LAM (*figure 1*) [12]. La MTEV peut figurer parmi les premières manifestations cliniques de la leucémie. L'étude prospective menée par de Stefano *et al.* sur 379 patients avec un diagnostic récent de leucémie aiguë a montré que 5 % d'entre eux ont présenté un épisode de MTEV, alors que, chez 68 %, l'épisode thromboembolique a été la première manifestation clinique de la leucémie [13]. La fréquence de la thrombose comme épisode inaugural varie également selon le type de la leucémie : 1,4 % chez les patients avec une LAL, 9,6 % chez ceux ayant une LAM3 et 3,2 % pour les autres formes de LAM. Chez les enfants, l'incidence de la MTEV est également considérable et varie en fonction du type de la leucémie : 6 % pour les LAM autres que LAM3, 14,3 % pour la LAM3 et 2,7 % dans le cas des LAL [14]. La manifestation thromboembolique la plus fréquente chez les patients adultes avec une LAL est la thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs. Les thromboses du sinus veineux cérébral sont fréquemment associées au

FIGURE 1



Fréquence de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique dans les 6 mois après le diagnostic d'une hémopathie maligne. LAM : leucémie aiguë myélocytaire, LAL : leucémie aiguë lymphocytaire, SMP : syndromes myéloprolifératifs, LNHBG : lymphomes non hodgkiniens de bas grade de différenciation, LH : lymphomes de Hodgkin, MM : myélome multiple, LNHHG : lymphomes non hodgkiniens de haut grade, LBDGC : lymphome diffus à grandes cellules B.

traitement par L-asparaginase. L'analyse rétrospective de 5 394 dossiers de patients atteints de leucémies, en Californie, a montré qu'en cas de LAM ou de LAL, la fréquence d'embolie pulmonaire est d'environ 20 %, alors que la fréquence de thrombose veineuse superficielle est de 30 % [12].

L'âge du patient, la présence d'un CVC et les comorbidités figurent parmi les facteurs qui amplifient le risque thromboembolique [15]. La chimiothérapie a également un effet multiplicateur sur ce risque, notamment chez les patients avec une LAL, et le traitement par L-asparaginase multiplie le risque relatif par six. Il est important de noter qu'environ 10 % des épisodes thromboemboliques se manifestent dans les quatre premières semaines du traitement par L-asparaginase [16]. Les traitements associés, et notamment la prednisone et l'anthracycline, ainsi que la pose d'un CVC, la présence du chromosome de Philadelphie et une numération plaquettaire supérieure à 50 G/L ont également un effet amplificateur sur le risque thromboembolique au cours du traitement par L-asparaginase (tableau 1).

Leucémies promyélocytaires

La leucémie aiguë promyélocytaire est associée à une translocation chromosomique t(15;17), qui juxtapose les gènes *PML* (pour *promyelocytic leukemia*) et *RARα* (pour récepteur de l'acide rétinoïque α) et entraîne la synthèse d'une



Tableau 1

Classification des facteurs de risque thromboembolique par hémopathies malignes. LAM : leucémie aiguë myélocytaire, LAL : leucémie aiguë lymphocytaire, LGVHD : maladie du greffon contre l'hôte, LNHHG : lymphomes non hodgkiniens de haut grade, LBDGC : lymphome diffus à grandes cellules B, ATRA : acide transrétinoïque, ATO : trioxyde arsénique, CVC : cathéter veineux central, IMiD : immunomodulateurs, ACC-LA : anticoagulant circulant de type lupique.			
Hémopathie maligne	Facteurs de risque liés à la pathologie maligne	Facteurs de risque liés aux traitements	Facteurs de risque liés au patient
Leucémies aiguës	LAL > LAM3 > autres types de LAM, chromosome de Philadelphie, CD2 et/ou CD5, isoforme bcr3	L-asparaginase, ATRA, ATO, prednisone et l'anthracycline, CVC	Âge, sexe masculin numération plaquettaire > 50 G/L, hyperleucocytose, hypoalbuminémie, utilisation des contraceptifs, antécédents thromboemboliques personnels
Syndromes myéloprolifératifs	<i>JAK2</i> ^{V617F} > CALR		Âge supérieur à 65 ans, facteurs de risque cardiovasculaire, contraception orale, la grossesse, la substitution hormonale, antécédents thromboemboliques personnels
Lymphomes	LBDGC > LNHHG > LH > LNHBG, stage, localisation médiastinale ou extranodale, temps depuis le diagnostic	Chémothérapie (doxorubicine, methotrexate), Interventions chirurgicales, facteurs de croissance, CVC, hospitalisation	Âge, race, sexe féminin, grossesse, facteurs de risque cardiovasculaires, <i>performance status</i> , thrombophilie, ACC-LA, taux des neutrophiles < 1 G/L, hémoglobine < 100 g/L, immobilisation
Myélome multiple	taux de la paraprotéine, temps depuis le diagnostic (< 6 mois)	IMiD, dexaméthasone, melphalan, érythropoïétine ou darbopoïétine	Hospitalisation, immobilisation, facteurs de risque cardiovasculaires
Grefe des cellules souches	GVHD	-	Âges, facteurs de risque cardiovasculaires

protéine hybride : PML-RAR. Les blastes promyélocyaires expriment le FT et sont à l'origine de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) qui domine le tableau des manifestations cliniques [17]. Les traitements par l'acide transrétinoïque (ATRA) et/ou par le trioxyde arsénique (ATO) permettent la résolution rapide de la CIVD et une diminution de 50 % de la mortalité liée aux hémorragies [18]. En revanche, ces traitements majorent le risque thromboembolique. Cet effet prothrombotique est attribué à l'apoptose accélérée des cellules leucémiques, associée à l'expression des phospholipides procoagulants, et qui, avec la formation des complexes enzymatiques (prothrombinase et tenase intrinsèque), amplifient la génération de thrombine. En outre, l'ATRA induit l'expression des molécules d'adhésion au niveau des blastes [19]. L'adhésion des blastes conduit à l'accumulation du FT (qui est également exprimé par les blastes) au niveau du microenvironnement des cellules endothéliales, et amplifie la génération de thrombine.

La fréquence de la MTEV (symptomatique et asymptomatique) chez les patients avec LAM3 atteint 20 % [20]. Soixante pour cent des épisodes thrombotiques surviennent dès l'initiation du traitement par l'ATRA et les anthracyclines et la fréquence des thromboses double après l'initiation du traitement [18]. Ces chiffres sont confirmés par une étude italienne menée sur 124 patients traités par l'ATRA associé à l'idarubicine, étude dans laquelle onze patients (9 %) ont développé des thromboses symptomatiques : sept (63 %) pendant la phase d'induction et quatre (37 %) après cette phase [21].

L'expression du CD2 et/ou du CD5, l'isoforme bcr3 de la transcription du récepteur PML/RARA et la mutation du *FLT3-ITD* représentent des facteurs de risque thrombotique liés à la pathologie maligne. L'hyperleucocytose, l'hypofibrinogénémie ainsi que la LAM3 variant figurent parmi les plus importants facteurs de risque thromboembolique (*tableau 1*). La thrombocytose, l'hypoalbuminémie, et le sexe masculin ont été identifiés comme des facteurs de risque pour la thrombose liée au CVC. Il a également été montré, chez la femme, que l'utilisation des contraceptifs avant le diagnostic de LAL augmente le risque de TV ; en revanche, l'administration de concentré d'antithrombine diminue ce risque.

Syndromes myéloprolifératifs

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP), notamment la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocythémie essentielle (TE), la leucémie myéloïde chronique et la myélofibrose primitive (MFP) sont des pathologies clonales et malignes des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Elles sont caractérisées par la prolifération clonale d'une ou plusieurs lignées myéloïdes. L'identification de la mutation V617F au niveau du gène de la protéine JAK2, qui facilite la signalisation des récepteurs de l'érythropoïétine, est présente dans 95 % des MV, 50 à 70 % des TE et environ 50 % des MFP. Des mutations du gène du récepteur de la thrombopoïétine (MPL) ont été découvertes chez environ 8 % des patients atteints de MFP et 3-5 % des patients avec TE. Des mutations du gène de la protéine calréticuline du réticulum endoplasmique (CALR) ont été récemment rapportées chez environ 20 % des patients avec TE ou MFP, ce qui représente 70 à 80 % de ceux qui n'ont pas l'allèle *JAK2*^{V617F}. Le tableau clinique des SMP est caractérisé par un risque thrombotique élevé (à la fois veineux et artériel). Cependant, le risque hémorragique est également élevé alors que le risque de transformation en myélofibrose (MF) ou en leucémie myéloïde aiguë (AML) est également significatif [22].

La pathogenèse de la thrombose chez les patients avec un SMP est complexe, et multifactorielle. La thrombose, artérielle ou veineuse, résulte d'une combinaison entre les mécanismes liés à la pathologie maligne et aux facteurs de risques thrombotiques intrinsèques chez le patient. Les mécanismes prothrombotiques sont communs dans les différents SMP. L'activation des plaquettes, la formation des complexes plaquettes/leucocytes, l'activation des cellules endothéliales et l'activation consécutive de la coagulation sont soupçonnées d'être à l'origine du processus prothrombotique des SMP. Le mécanisme par lequel la mutation JAK-2 est impliquée dans la thrombogenèse est particulièrement intéressant. Selon les études récentes, la mutation *JAK2*^{V617F} peut affecter les plaquettes, les leucocytes et les cellules endothéliales ainsi que l'équilibre entre les forces procoagulantes et anticoagulantes dans le plasma. Les plaquettes de patients avec un SMP circulent dans un état activé, dont l'augmentation de l'expression de la P-sélectine est le témoin, alors que le taux du FT dans le plasma est également augmenté. Les plaquettes activées présentent des phospholipides procoagulants, une surface catalytique pour le rassemblement des complexes enzymatiques de la ténase intrinsèque (FVIIIa/FIXa/phospholipides/Ca²⁺) et de la prothrombinase (FVa/FIXa/phospholipides/Ca²⁺) qui conduisent à la propagation de la génération de thrombine, ce qui amplifie davantage l'activation des plaquettes. En outre, le taux de plaquettes jeunes (plaquettes réticulées) dotées d'un fort potentiel prothrombotique est plus élevé chez les patients avec une PV ou une TE en présence de la mutation *JAK2*^{V617F}. Enfin, des expériences chez la souris ont montré qu'en présence de la mutation *JAK2*^{V617F}, les mégacaryocytes ont une capacité migratoire accrue et un potentiel élevé de formation des plaquettes qui se caractérise par une hyperagrégabilité (dont témoignent l'augmentation de l'agrégation induite par les agonistes physiologiques et la durée réduite du temps de saignement). Une série

d'études récentes montre que les patients avec des SMP présentent des signes biologiques d'hypercoagulabilité d'origine cellulaire – *i.e.* augmentation du taux des microparticules procoagulantes dans le plasma, augmentation de la génération de thrombine, raccourcissement du temps Procoag-PPL[®] (*procoagulant phospholipid dépendent clotting time*) [23, 24]. Ces données suggèrent que la mutation $JAK2^{V617F}$, au-delà de l'augmentation de la numération plaquettaire, entraîne des modifications fonctionnelles au niveau des mégacaryocytes. Chez certains patients avec des SMP, la thrombocytose n'est pas directement corrélée au risque thrombotique, du fait de la présence d'une thrombopathie probablement liée aux altérations des mégacaryocytes. Les leucocytes sont également impliqués dans l'état d'hypercoagulabilité des SMP, comme en témoigne l'augmentation du taux de marqueurs d'activation des neutrophiles, du taux de NET (pour *neutrophil extracellular traps*) et des taux des complexes circulants de plaquettes/neutrophiles, ainsi que l'expression du FT par les monocytes chez les patients avec la mutation $JAK2^{V617F}$. Une voie alternative d'hypercoagulabilité implique l'activité de l'héparanase. La protéine héparanase se lie au FT et renforce son activité procoagulante. La mutation $JAK2^{V617F}$ est impliquée dans une augmentation de la synthèse de l'héparanase *via* le récepteur de l'érythropoïétine [25].

De même, la polyglobulie est responsable d'un syndrome d'hyperviscosité, mais celle-ci ne détermine pas complètement le risque thrombotique des patients. De ce fait, la diminution des récurrences thrombotiques par un traitement cytoréducteur n'est pas directement liée à la diminution du taux des plaquettes ou des érythrocytes.

D'après les résultats de l'étude menée par le collectif européen sur l'aspirine à faible dose dans la PV (ECLAP, pour *european collaborative low-dose aspirin*), le risque de thrombose augmente de 2,5 % par an chez les patients âgés de moins de 65 ans sans antécédent thromboembolique personnel. Ce risque est supérieur à 5 % chez les patients âgés de plus de 65 ans ou ayant un facteur de risque thrombotique, et il atteint 10 % par an quand ces deux conditions sont réunies [26, 27]. Les thromboses peuvent se manifester aux niveaux des artères (8 %) ou des veines (4 %) (*figure 1*). Au niveau veineux, elles se présentent sous la forme de TVP des membres inférieurs ou d'embolie pulmonaire, mais elles peuvent aussi avoir des localisations rares telles que celles du territoire splanchnique (TVS) (syndrome de Budd-Chiari, veine porte, veine splénique, veines mésentériques) ainsi que les veines cérébrales (TVC). La fréquence de survenue des TVS dans les SMP est d'environ 4 à 10 %. Dans le groupe des TVS non secondaires à une hépatopathie, la prévalence de la mutation du $JAK2^{V617F}$ est très élevée : 41,1 % (IC95% : 32,3-50,6) dans le syndrome de Budd-Chiari et 27,7 % (IC 95 % : 20,8-35,8) dans les thromboses de la veine porte [28]. Parfois, la mise en évidence de $JAK2^{V617F}$ lors du TVS est la première manifestation de la maladie hématologique et ce, même si aucun autre signe biologique (polyglobulie, thrombocytose, etc.) évoquant une SMP n'est présent. Il s'agit donc d'un SMP occulte avec un phénotype biologique plus indolent qui évolue le plus souvent vers un SMP franc à distance de l'épisode thrombotique. La prévalence de la mutation $JAK2^{V617F}$ au moment du diagnostic de TVC est comprise entre 1 et 6,6 %. De ce fait, par analogie avec les TVS, il convient de proposer également un suivi hématologique rapproché dans le cadre des TVC avec mutation $JAK2^{V617F}$.

Le niveau du risque thrombotique varie en fonction des mutations $JAK2^{V617F}$, CALR et MPL. Cependant les facteurs intrinsèques des patients sont déterminants pour leur stratification au niveau du risque thrombotique [29]. Chez les patients avec la mutation $JAK2^{V617F}$, le risque thrombotique est plus élevé par rapport aux patients avec la mutation CALR [30, 31]. Néanmoins, les patients avec la mutation $JAK2^{V617F}$ sont plus âgés, présentent un taux d'hémoglobine plus élevé, des taux de leucocytes, d'érythropoïétine sérique (S-Epo) et de plaquettes inférieurs à ceux des patients avec les autres mutations. En revanche, les patients avec des

insertions/délétions CALR sont plus jeunes, de sexe masculin, et présentent un taux inférieur d'hémoglobine et de leucocytes, alors que la numération des plaquettes est plus élevée.

La contraception orale, la substitution hormonale et la grossesse sont des facteurs de risque reconnus pour la TVC. Dans une cohorte de 706 patients atteints d'une TVC avec un suivi médian de quarante mois, 278/520 (39,4 %) des femmes recevaient soit une contraception orale, soit une substitution hormonale au moment de l'épisode thrombotique. Le risque de récurrence était augmenté en cas de SMP (*tableau 1*).

L'étude *international prognostic score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia* (IPSET-thrombosis) a été réalisée sur 891 patients pendant une période d'observation de 6,2 ans. Celle-ci a évalué le risque annuel de thrombose à 1,9 % et a établi un score pronostique sur le risque thrombotique, basé sur les éléments suivants : l'âge supérieur à 60 ans (un point), les antécédents personnels de thrombose (deux points), les facteurs cardiovasculaires (un point), la présence de la mutation *JAK2*^{V617F} (deux points) [32].

Selon ce modèle le risque thrombotique en fonction de résultats du score est :

- score inférieur à deux points : risque faible, estimé à 1,03 % par an.
- score égal à deux points : risque intermédiaire, estimé à 2,35 % par an.
- score supérieur à deux points : risque élevé, estimé à 3,56 % par an.

Une fréquence plus élevée de MTEV est liée au taux d'allèle muté en *JAK2*. Ce risque est multiplié par 7,1 quand 25 % d'allèle sont mutés et atteint 14,5 quand 75 % sont mutés.

Lymphomes

L'incidence de la MTEV chez les patients atteints d'un lymphome est comparable à celle observée chez ceux atteints d'une tumeur solide et se situe aux alentours de 6 à 10 % [33]. Une méta-analyse de dix-huit études qui ont inclus 18 018 patients a montré que l'incidence de la MTEV est de 6,4 % (*figure 1*) [34]. La charge tumorale et les sites d'implication sont des variables qui doivent être considérées pour une évaluation précise de l'incidence de la MTEV et du risque thromboembolique. Le type histologique conditionne aussi le risque de MTEV. Un risque thrombotique élevé est observé chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien de haut grade (10,6 %), et chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin (7,25 %). Pour les lymphomes de haut grade, l'étude prospective d'Ottinger *et al.* a obtenu une incidence de 6,6 % de MTEV [35]. L'étude rétrospective de Komroddji *et al.* a montré que 12,8 % des patients ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LBDGC) sont atteints de MTEV [36]. Le risque de MTEV est plus faible chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien de bas grade (environ 5,8 %) [34]. À noter que 77 % des épisodes thromboemboliques sont survenus soit au diagnostic du lymphome, soit dans les trois à six premiers mois de traitement. L'incidence de MTEV sur deux ans est de 2,2 % dans les lymphomes de bas grade, de 4,7 % pour le grade intermédiaire et de 4,5 % pour le haut grade [37, 38]. Dans une autre étude scandinave, l'incidence de la MTEV était de 2,9 % un an après le diagnostic du lymphome et de 3,5 % deux ans après [39]. L'incidence sur un an de la MTEV chez les patients avec LBDGC et ceux avec lymphomes indolents était respectivement de 4,2 % et de 1,4 %. Les lymphomes à cellules T, les LBDGC et les lymphomes de Hodgkin sont associés avec un risque thromboembolique plus élevé que les lymphomes indolents. La localisation au niveau du système nerveux central et des taux élevés de lactate déshydrogénase au moment du diagnostic induisent un risque thrombotique élevé. De plus, la localisation du lymphome primitif à cellules B au niveau médiastinal est associée à une incidence de MTEV de l'ordre de 36 %. La moitié des épisodes thrombotiques se manifestent au moment du diagnostic ; les autres apparaissent dans les quatre mois après le diagnostic et l'initiation du traitement.

L'identification de facteurs de risque thromboembolique chez les patients atteints de lymphome est nécessaire pour une évaluation du risque thrombotique global à l'échelle individuelle [40]. Dans les LBDGC, l'index pronostique international (IPI) est lié à une incidence élevée de MTE. La présence d'une masse médiastinale est prédictive d'un risque de MTEV élevé chez les patients en pédiatrie – indiquant qu'elle est un facteur de risque indépendant. Les facteurs de risque associés à la MTEV comprennent le sexe féminin, un taux élevé d'hémoglobine, un taux sérique élevé de créatinine et la chimiothérapie à base de doxorubicine ou de méthotrexate. D'autres facteurs de risque plus communs, tels que l'âge, l'immobilisation, les infections, le CVC et la chimiothérapie intensive sont également associés au risque de MTEV au cours des lymphomes. La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (ACC-LA) mérite une attention spéciale, car il s'agit d'un facteur de risque thrombotique majeur chez les patients avec un lymphome. La relation entre cet anticoagulant et l'état d'hypercoagulabilité est bien établie [41] ; son apparition au cours du lymphome survient dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique (*tableau 1*). Les lymphomes spléniques de la zone marginale sont le plus souvent associés avec l'apparition d'un ACC-LA [42, 43].

Antic *et al.* ont étudié les facteurs de risque thrombotique sur une cohorte de 1 820 patients atteints de lymphome ayant reçu au moins un cycle de chimiothérapie. Au total, 5,4 % ont développé au moins un épisode thrombotique. Une atteinte médiastinale, un indice de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$, une mobilité réduite, une localisation extranodale, une neutropénie et un taux d'hémoglobine $< 100 \text{ g/L}$ ont été identifiés comme des facteurs de risque thrombotique (*tableau 1*). Ces variables définissent le nouveau score Thrombosis Lymphoma (ThroLy) pour l'évaluation du risque thrombotique chez les patients atteints de lymphome [44].

Myélome multiple

Le myélome multiple (MM), une dyscrasie plasmocytaire qui représente 1,6 % de tous les cas de cancers et 15 % des pathologies malignes hématologiques, est associé à un risque élevé de MTEV. L'incidence des épisodes thromboemboliques symptomatiques est de 8 à 22 pour 1 000 années-personnes (*figure 1*) [45, 46]. La pathogenèse de la MTEV est étroitement liée aux altérations de la coagulation et à l'activation des cellules endothéliales par les plasmocytes malins. Ce concept est soutenu par une série de données expérimentales récentes qui montrent que les plasmocytes malins libèrent des microparticules procoagulantes qui expriment du FT et sont capables tout à la fois d'amplifier la production de thrombine et d'activer les cellules endothéliales [47]. Effectivement, ces microparticules plasmocytaires induisent l'acquisition par les cellules endothéliales de propriétés procoagulantes, qui se traduisent par une expression exacerbée de FT, et ont la capacité d'induire la génération de thrombine.

Une série d'études de cohorte menées chez des patients atteints de MM montre une augmentation des biomarqueurs d'activation des cellules endothéliales – *i.e.* facteurs VIII et von Willebrand, thrombomoduline soluble et FT ainsi que des microparticules procoagulantes. La génération de thrombine est paradoxalement atténuée et ce phénomène est plutôt lié à la libération de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) et de la thrombomoduline par les cellules endothéliales activées [48]. Le taux élevé d'immunoglobuline et l'augmentation de la viscosité du sang peuvent altérer la polymérisation de la fibrine. Tout cela provoque la formation de caillots anormaux, qui altèrent la fibrinolyse en interférant sur les sites de liaison de la plasmine et du facteur XIII. En outre, la production de monomères de fibrine plus minces et plus faibles, et de ce fait plus résistants à l'activité fibrinolytique de la plasmine, peut donner lieu à un assemblage anormal de cette protéine.

La TVP des membres inférieurs, la thrombose du CVC, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse des membres supérieurs sont les plus fréquentes manifestations cliniques liées au MM. Le risque thrombotique est plus élevé chez les nouveaux patients que chez ceux en rechute. Une fréquence élevée est observée pendant les premiers mois du traitement antimyélomateux [45]. Les formes de MM les plus agressives ou résistantes au traitement sont associées à un risque thromboembolique plus élevé. Une étude suédoise ayant comparé 18 627 patients avec MM à 70 991 témoins a montré que le risque thromboembolique était 7,5 fois plus élevé après un an de suivi, 4,6 fois après cinq ans et 4,1 après dix ans [49].

D'autres dyscrasies plasmocytaires, notamment la gammapathie monoclonale de signification inconnue (GMSI), majorent le risque thromboembolique jusqu'à trois fois par rapport à la population générale. Le taux de paraprotéine est corrélé avec le risque thromboembolique, comme en témoigne une grande étude multicentrique menée sur 1 491 patients avec un GMSI [50]. L'incidence de la MTEV était de l'ordre de 1,9 pour 1 000 années-personnes et était presque deux fois plus élevée chez les patients avec un taux de paraprotéine d'immunoglobuline M (IgM) supérieur à 1,6 g/L. En revanche, la présence de polymorphismes génétiques, comme le facteur V Leiden ou la mutation G20210A sur le gène de la prothrombine n'est pas associée au risque thrombotique [51].

Contrairement à l'augmentation de la mortalité associée à la MTEV dans les tumeurs solides, la plupart des études ne montrent pas un impact significatif de la MTEV sur l'espérance de vie des patients avec MM.

Les traitements antimyélomateux, et plus particulièrement les thérapies avec les immunomodulateurs (IMiD), amplifient le processus prothrombotique et majorent le risque thromboembolique. Les thérapies conventionnelles telles que le melphalan et la prednisone sont associées à une incidence de MTEV de 2 %. La monothérapie par IMiD augmente encore ce risque d'environ 4 % au moment du diagnostic et de 2 % lors d'une rechute. Cependant, la combinaison d'IMiD avec de fortes doses de dexaméthasone ou avec des agents chimiothérapeutiques a un effet amplificateur sur le risque thromboembolique et augmente le taux d'épisodes thromboemboliques jusqu'à 26 % [52-54]. L'addition d'érythropoïétine ou de darbopoïétine augmente encore le risque thromboembolique (tableau 1). Le mécanisme selon lequel les IMiD induisent un état d'hypercoagulabilité n'est pas connu. Certaines études suggèrent que le lénalidomide et la dexaméthasone pourraient induire l'activation de cellules endothéliales qui expriment du FT et des phospholipides procoagulants [55].

Grefe des cellules souches

La greffe autologue de cellules souches est une modalité de traitement du MM et du lymphome en rechute ou réfractaire. De la même façon qu'avec la chimiothérapie à haute intensité, les patients recevant une greffe autologue de cellules souches présenteront une baisse de la numération plaquettaire pendant les trois semaines qui suivent l'administration du conditionnement, avec une récupération lente des plaquettes par la suite. Dans ce contexte, les patients sont souvent hospitalisés, avec un *performance status* diminué, une mobilité réduite et, en règle générale, un CVC. Malgré la thrombocytopénie, ces patients présentent un risque thrombotique accru avec une incidence d'épisodes thromboemboliques comprise entre 3 et 23,5 %. Selon une méta-analyse d'études menées chez des patients ayant bénéficié d'une greffe des cellules souches autologues, l'incidence de la MTEV est de 4 % pour un suivi de trois à quatre ans (figure 1) [56].

Les patients recevant une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques représentent un groupe très différent de ceux destinés à une greffe autologue, car ces derniers ne sont pas exposés au risque de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et ont un risque plus faible de maladie veino-occlusive hépatique.



Ces deux complications de la greffe allogénique sont associées à l'activation des cellules endothéliales dans un contexte d'état inflammatoire systémique et prolongé. Les études sur le risque de la MTEV associée à la greffe allogénique présentent une grande variabilité méthodologique (*i.e.* inclusion des épisodes thromboembolique asymptomatiques, méthodes de diagnostic de la thrombose, etc.). Cependant, la méta-analyse présentée par Zahid *et al.* [57] évalue l'incidence cumulative de la MTEV à 4 % (IC95% : 2-6). Une autre étude de cohorte récente rapporte une incidence de la TEV de 5,5 % un an après la greffe et de 7,1 % à deux ans [57]. De plus, le développement d'une GVHD est un facteur de risque thromboembolique indépendant.

Prophylaxie et thérapie de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'hémopathies malignes

La prévention des complications thrombotiques dans les hémopathies malignes est un challenge car, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de scores validés pour l'identification de patients atteints d'hémopathies malignes à risque thrombotique élevé. La thromboprophylaxie pharmacologique par les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou le fondaparinux est une stratégie efficace et bien tolérée pour la prévention de la MTEV. Ces agents antithrombotiques pourraient être utilisés chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Compte tenu des comorbidités souvent associées, il faut veiller à ce que la fonction rénale ne compromette pas l'usage de ces antithrombotiques. Tout patient ayant une hémopathie maligne, hospitalisé pour une affection médicale aiguë, doit bénéficier d'une thromboprophylaxie pharmacologique systématique pendant la période d'hospitalisation. Les moyens mécaniques (bas de compression veineuse élastique et compression pneumatique intermittente) sont des moyens alternatifs si l'administration d'un traitement anticoagulant est contre-indiquée (*i.e.* hémorragie active ou thrombopénie sévère). Les moyens mécaniques peuvent être associés aux HBPM ou au fondaparinux en cas de risque thrombotique très élevé. Cependant, les recommandations concernant la prophylaxie primaire de la MTEV chez les patients avec une hémopathie maligne sont de faible niveau de preuve. Chez les patients ambulatoires sous chimiothérapie, l'application d'une thromboprophylaxie pharmacologique en routine n'est pas recommandée en dehors des patients atteints d'un MM. Pour ces derniers, lorsqu'ils sont traités par IMiD en combinaison avec la dexaméthasone ou la chimiothérapie, l'administration d'une thromboprophylaxie par HBPM est recommandée. Dans certains groupes de patients l'utilisation de l'aspirine est également une option thérapeutique. Les agents antithrombotiques, indispensables pour la prévention primaire et secondaire de la MTEV, ne sont pas dénués de risque hémorragique. Le choix devra prendre en compte le rapport bénéfice antithrombotique/risque hémorragique, la tolérance aux injections et les préférences du patient. Par conséquent, l'identification des patients atteints de cancer et à risque de MTEV élevé est la première étape d'une stratégie antithrombotique adaptée et avisée.

Les recommandations actuelles ne couvrent qu'une petite partie des patients en oncohématologie. Le risque hémorragique lié à la thrombopénie profonde représente souvent un facteur limitant de l'application d'une thromboprophylaxie par HBPM. Chez les patients atteints de leucémie ou de lymphome, les stratégies de prévention sont entravées par le manque de marqueurs validés.

Conclusions

L'association cancer et thrombose est naturelle et complexe. Les patients atteints d'hémopathies malignes ont un risque accru de MTEV, en particulier au moment du diagnostic et pendant les trois à six premiers mois après l'initiation du traitement. Le risque de MTEV varie selon le type de l'hémopathie maligne et son

sous-type ou sa forme histologique (*figure 1*). Il est aussi lié, à des degrés variables, aux multiples traitements anticancéreux. Enfin, à l'échelle individuelle, la présence de facteurs intrinsèques de risque thrombotique tels que l'âge, l'obésité, les facteurs de risque cardiovasculaire, l'hospitalisation récente et les antécédents personnels ou familiaux de MTEV contribuent aussi à l'augmentation du risque thromboembolique. Une évaluation multidimensionnelle basée sur une analyse de ces facteurs de risque, avec réévaluation régulière, en tenant compte de la variabilité des protocoles thérapeutiques et du statut du patient, est nécessaire. Le développement des outils clinicobiologiques spécifiques, par type d'hétopathie maligne, pour la stratification des patients en niveau de risque thrombotique est aujourd'hui un axe prioritaire de la recherche dans ce domaine. L'identification et la protection de ces patients à risque constituent donc un double défi, éthique et économique, de la communauté médicale pour optimiser la prise en charge et éviter la principale cause de mortalité de ces patients en dehors du cancer lui-même.

L'organisation des consultations spécialisées d'hémostase clinique au sein des services d'hématologie clinique, est une stratégie qui permettra l'optimisation de la prévention et du traitement de complications vasculaires (thrombotiques et hémorragiques) chez les patients atteints d'hétopathies malignes.

Références

- [1] Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch intern Med* 2000 ; 160 : 761-8.
- [2] Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, Buller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators and diagnosis. *Cancer* 1998 ; 83 : 180-5.
- [3] Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4848-57.
- [4] Castelli R, Ferrari B, Cortelezzi A, Guariglia A. Thromboembolic complications in malignant hematological disorders. *Curr Vasc Pharmacol* 2010 ; 8 : 482-94.
- [5] Colombo R, Gallipoli P, Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014 ; 14 : 441-50.
- [6] Elice F, Rodeghier F. Hematologie malignancies and thrombosis. *Thromb Res* 2012 ; 129 : 360-6.
- [7] Nickel KF, Labberton L, Long AT, et al. The polyphosphate/factor XII pathway in cancer-associated thrombosis: novel perspectives for safe anticoagulation in patients with malignancies. *Thromb Res* 2016 ; 141 (Suppl 2) : S4-7.
- [8] Ziegler S, Sperr WR, Knöbl P, Lehr S, Weltermann A, Jäger U, et al. Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia. Incidence, risk factors, and impact on prognosis. *Thromb Res* 2005 ; 115 : 59-64.
- [9] Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, Koenigsmann M, Lutze G, Franke A. Increased risk of venous thromboembolism in patients with acute leukaemia. *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 200-2.
- [10] Kwaan HC, Cull EH. The coagulopathy in acute promyelocytic leukaemia-what have we learned in the past twenty years. *Best Pract Res Clin Haematol* 2014 ; 27 : 11-8.
- [11] Annibali O, Napolitano M, Avvisati G, Siragusa S. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: critical review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018 ; 124 : 41-50.
- [12] De Stefano V, Sorà F, Rossi E, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 1985-92.
- [13] De Stefano V, Sorà F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 1985-92.
- [14] Lipay NV, Zmitrovich AI, Aleinikova OV. Epidemiology of venous thromboembolism in children with malignant diseases: a single-center study of the Belarusian Center for Pediatric Oncology and Hematology. *Thromb Res* 2011 ; 128 : 130-4.
- [15] Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors and effect on survival. *Blood* 2009 ; 113 : 3911-7.
- [16] Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, Bulabois CE, Bologna S, Bernard M, et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. *Haematologica* 2008 ; 93 : 1488-94.
- [17] Kwaan HC. The unique hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost* 2014 ; 40 : 332-6.
- [18] Choudhry A, DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol* 2012 ; 87 : 596-603.
- [19] Breccia M, Lo Coco F. Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2014 ; 133 (Suppl 2) : S112-116.
- [20] Mitrovic M, Suvajdzic N, Elezovic I, et al. Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2015 ; 135 : 588-93.
- [21] Breccia M, Avvisati G, Latagliata R, et al. Occurrence of thrombotic events in acute promyelocytic leukemia correlates with consistent immunophenotypic and molecular features. *Leukemia* 2007 ; 21 : 79-83.
- [22] Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 2013 ; 122 : 2176-84.
- [23] Palova M, Slavik L, Hlusi A, et al. Thrombin generation testing in patients with myelofibrosis. *Clin Lab* 2018 ; 64 : 1373-83.
- [24] Baccouche H, Ben Jemaa M, Chakroun A, et al. The evaluation of the relevance of

- thrombin generation and procoagulant activity in thrombotic risk assessment in BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasm patients. *Int J Lab Hematol* 2017 ; 39 : 502-7.
- [25] Kogan I, Chap D, Hoffman R, Axelman E, Brenner B, Nadir Y. JAK-2 V617F mutation increases heparanase procoagulant activity. *Thromb Haemost* 2016 ; 115 : 73-80.
- [26] Barbui T, Finazzi G. Treatment of polycythemia vera. *Haematologica* 1998 ; 83 : 143-9.
- [27] Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005 ; 105 : 2664-70.
- [28] How J, Zhou A, Oh ST. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: pathophysiology and molecular mechanisms of disease. *Ther Adv Hematol* 2017 ; 8 : 107-18.
- [29] Barbui T, Falanga A. Molecular biomarkers of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res* 2016 ; 140 (Suppl 1) : S71-75.
- [30] Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2017 ; 92 : 94-108.
- [31] Martin K. Risk Factors for and Management of MPN-Associated Bleeding and Thrombosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2017 ; 12 : 389-96.
- [32] Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012 ; 12 : 5128-33.
- [33] Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2019 ; 33 : 24-32.
- [34] Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood* 2010 ; 115 : 5322-538.
- [35] Ottinger H, Belka C, Kozole G, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. *Eur J Haematol* 1995 ; 54 : 186-94.
- [36] Komrokji RS, Uppal NP, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006 ; 47 : 1029-33.
- [37] Borg IH, Bendtsen MD, Bogsted M, Madsen J, Severinsen MT. Incidence of venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016 ; 57 : 2771-6.
- [38] Yokoyama K, Murata M, Ikeda Y, Okamoto S. Incidence and risk factors for developing venous thromboembolism in Japanese with diffuse large b-cell lymphoma. *Thromb Res* 2012 ; 130 : 7-11.
- [39] Gade IL, Brækkan S, Næss IA, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in hematological cancers: The Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) cohort. *Thromb Res* 2017 ; 158 : 157-60.
- [40] Antic D, Jelicic J, Vukovic V, Nikolovski S, Mihaljevic B. Venous thromboembolic events in lymphoma patients: actual relationships between epidemiology, mechanisms, clinical profile and treatment. *Blood Rev* 2018 ; 32 : 144-58.
- [41] Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 682-98.
- [42] Lechner K, Simonitsch I, Haselböck J, Jäger U, Pabinger I. Acquired immune-mediated thrombophilia in lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma* 2011 ; 52 : 1836-43.
- [43] Gebhart J, Lechner K, Skrabs C, Sliwa T, Müldür E, Ludwig H, et al. Lupus anticoagulant and thrombosis in splenic marginal zone lymphoma. *Thromb Res* 2014 ; 134 : 980-4.
- [44] Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol* 2016 ; 91 : 1014-9.
- [45] Fotiou D, Gerotziakas G, Kastiris E, Dimopoulos MA, Terpos E. A review of the venous thrombotic issues associated with multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2016 ; 9 : 695-706.
- [46] Chalayer E. Myélome multiple et maladie thrombo-embolique veineuse : aspects épidémiologiques, économiques, physiopathologiques et pharmacologiques. In: *Cardiologie et système cardiovasculaire*. Saint-Etienne : Université Jean Monnet, 2015.
- [47] Papageorgiou L, Garderet L, Salta S, et al. Microparticles released by myeloma plasma cells enhance thrombin generation in the microenvironment. A modelization *in vitro* study. 9th ICTHIC, Bergamo 2018, 2019 [Epub ahead of print].
- [48] Fotiou D, Sergentanis TN, Papageorgiou L, et al. Longer procoagulant phospholipid-dependent clotting time, lower endogenous thrombin potential and higher tissue factor pathway inhibitor concentrations are associated with increased VTE occurrence in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the prospective ROADMAP-MM-CAT study. *Blood Cancer J* 2018 ; 8 : 102-10.
- [49] Kristinsson SY. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematol AM Soc Hematol Educ Program* 2010 ; 2010 : 437-44.
- [50] Za T, De Stefano V, Rossi E, et al. Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: incidence and risk factors in a cohort of 1 491 patients. *Br J Haematol* 2013 ; 160 : 673-9.
- [51] Cini M, Zamagni E, Valdré L, et al. Thalidomide-dexamethasone as up-front therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma: thrombophilic alterations, thrombotic complications, and thromboprophylaxis with low-dose warfarin. *Eur J Haematol* 2010 ; 84 : 484-92.
- [52] De Stefano V, Za T, Rossi E. Venous thromboembolism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost* 2014 ; 40 : 338-47.
- [53] Leleu X, Rodon P, Hulin C, 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.
- [54] Crowley MP, Eustace JA, O'Shea SI, Gilligan OM. Venous thromboembolism in patients with myeloma: incidence and risk factors in a "real-world" population. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014 ; 20 : 600-6.
- [55] Isozumi Y, Arai R, Fujimoto K, Koyama T. Activation of coagulation by lenalidomide-based regimens for the treatment of multiple myeloma. *PLoS One* 2013 ; 8 : e64369.
- [56] Zahid MF, Murad MH, Litzow MR, et al. Venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation-a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2016 ; 95 : 1457-64.
- [57] Kekre N, Kim HT, Ho VT, et al. Venous thromboembolism is associated with graft-versus-host disease and increased non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2017 ; 102 : 1185-91.