



HAL
open science

Thromboses veineuses cérébrales et leucémie aigue lymphoblastique chez l'enfant : évaluation des pratiques dans les centres français d'oncohématologie et recommandations de prise en charge

Pauline Mazilier Colavita

► To cite this version:

Pauline Mazilier Colavita. Thromboses veineuses cérébrales et leucémie aigue lymphoblastique chez l'enfant : évaluation des pratiques dans les centres français d'oncohématologie et recommandations de prise en charge. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02447123

HAL Id: dumas-02447123

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02447123>

Submitted on 21 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

**Thromboses veineuses cérébrales
et leucémie aigue lymphoblastique chez l'enfant :
évaluation des pratiques dans les centres français d'oncohématologie
et recommandations de prise en charge**

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement à Nice

Le 18 Octobre 2019 à 18 heures

par

Pauline MAZILIER COLAVITA

Née le 20 Août 1991 à Tournon-sur-Rhône

pour obtenir le grade de DOCTEUR en MÉDECINE

Membres du jury

Monsieur le Professeur Pierre-Simon ROHRLICH

Président du jury

Madame le Professeur Lisa GIOVANNINI-CHAMI

Assesseur

Monsieur le Docteur Pierre TOULON

Assesseur

Madame le Docteur Marilyn POIRÉE

Directrice de thèse

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche

Pr DELLAMONICA jean

Etudiants

M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIÉL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSÉ Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GASTAUD Pierre
M. BALAS Daniel	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BATT Michel	M. GILLET Jean-Yves
M. BLAIVE Bruno	M. GRELLIER Patrick
M. BOQUET Patrice	M. GRIMAUD Dominique
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

REMERCIEMENTS

Madame le **Docteur Marilyn POIRÉE**,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et de m'avoir accompagnée avec tant de disponibilité et d'investissement.

Vous m'avez donné goût pour cette merveilleuse spécialité qu'est l'oncohématologie pédiatrique. Merci pour votre bienveillance, vos encouragements, et votre réconfort tout au long de mon internat.

Monsieur le Professeur Pierre-Simon ROHRLICH,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse et je vous en suis très reconnaissante.

Merci de m'avoir accompagné pendant mon internat, de m'avoir permis de découvrir et prendre goût à la recherche.

Soyez assuré de mon plus profond respect.

Madame le Professeur Lisa GIOVANNINI-CHAMI,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je tiens à vous exprimer ma plus grande reconnaissance.

Monsieur le Docteur Pierre TOULON,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sentiments respectueux.

Aux professeurs, PH, chefs de clinique et assistants qui m'ont encadré, encouragé et tant appris tout au long de mon internat.

À la team 4 du C3M, Jean-François, Véro, Marielle et mon fwere Raphaël.

Merci de m'avoir si bien accueilli et encadré lors de mon année de master 2. Merci pour votre bonne humeur et bienveillance.

À toutes les équipes soignantes (infirmières, puéricultrices, auxiliaires, aides-soignantes, ASH, psychologues, psychomotriciennes, kinésithérapeutes...) avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler et apprendre tout au long de mon internat. Toujours souriantes, toujours disponibles, toujours prêtes à se plier en quatre pour assurer les meilleurs soins pour nos petits patients. Vous êtes des modèles de courage. Merci pour votre patience, vos encouragements, votre travail.

À tous mes petits patients et leurs familles rencontrés tout au long de mon internat. À votre courage et votre volonté face à la maladie et aux épreuves de la vie. Vous m'avez poussé à continuer de me former, apprendre et donner le meilleur de moi-même jour après jour.

À ma famille,

Guillaume,

Meilleur mari, partenaire, coéquipier, ami, coach ... pour affronter la vie. Merci de m'accompagner et m'encourager avec patience et douceur. A toutes ces choses que je n'aurai jamais osé faire sans toi. A nos moments de bonheur partagés et ceux à venir.

Léon.

Maman,

Merci de m'avoir donné des racines, aidé à me construire et permis de faire les choix qui font de moi la femme que je suis. Merci de m'avoir encouragé et accompagnée tout au long de ces longues études.

Papa,

Je tiens de toi le goût de l'effort et du dépassement de soi dans l'effort sportif... comme dans la vie. À ton courage et ta force dans ce long combat contre la maladie. Je donnerai tout pour partager ce moment avec toi.

Juliette,

Dans quelques mois tu prêteras également serment. Je sais à quel point tu travailles dur, combien cela peut être difficile et les sacrifices que ça demande. Tu ne baisses jamais les bras face à la difficulté, et je suis si fière de la jeune femme courageuse et déterminée que tu es. Tu pourras toujours compter sur mon soutien.

Marion,

Ma sœur globetrotteuse hypochondriaque. J'envie la facilité avec laquelle tu peux tout plaquer pour vivre à l'autre bout du monde. Quelque soit le fuseau horaire je serai toujours là pour te rappeler la posologie du paracétamol.

À mes grands-parents, **Michel** et **Michèle**.

À **Michèle,**

Merci d'avoir rejoint la famille et pris tant soin de papa.

À mes amis et cointernes,

Thierrychou et Vincent, Claire, Marine et Marion, mes amis lyonnais. À votre soutien et votre amitié précieuse depuis l'externat. Toujours présents dans les moments de joie, comme douloureux, malgré la distance. Quelle chance de vous avoir rencontré et de vous compter parmi mes amis.

Julien,

Neurologue (du cul) extraordinaire. À nos galères partagées... master 2, interCHU d'hiver dans le grand nord, révisions de DIU, dernier semestre et rédaction de thèse, désillusions et ras le bol. À nos footing partagés (subits ?), à nos dizaines de tweets, gif et autres vidéos ridicules échangées. Merci de m'avoir écoutée et soutenue sur ces derniers mois d'internat.

Jennifer,

Ma chouchou, merci de remplir ma vie de paillettes, licornes et arc-en-ciel. Quelle chance d'avoir partagé cet internat (et ces nombreux afterwork) avec toi. Par la force des choses tu comprends certaines de mes peines mieux que personne... Merci pour ton amitié si précieuse.

Séverine,

Merci pour ta spontanéité, ta joie de vivre et ton humour. À nos soirées CRH-Céline Dion.

Marine et Clémentine,

Les drôles de dames de la réanimation néonatale pendant l'été 2016. Quel bonheur d'avoir partagé ce semestre avec vous.

Toto et Toto,

Mes premiers co-internes et la fine équipe que nous formions.

Sarah,

Ma dernière co-interne, à nos visites rondement menées, aux repas de midi pris à ... midi ! À ta gentillesse, et ton soutien tout au long du semestre.

À tous mes co-internes rencontrés tout au long de l'internat de pédiatrie.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

SOMMAIRE :

REMERCIEMENTS	9
SERMENT D'HIPPOCRATE	13
LISTE DES ABBREVIATIONS	15
I. INTRODUCTION	16
II. MATERIEL ET MÉTHODES	17
A. Description de l'étude	17
B. Élaboration du questionnaire	17
C. Diffusion du questionnaire	18
D. Analyse des données	18
III. RÉSULTATS	19
A. Données « générales »	19
B. Bilan de thrombophilie (figure 1)	19
C. Thromboprophylaxie primaire	20
D. Bilan de coagulation en cours de chimiothérapie (figure 2)	21
E. Diagnostic et prise en charge initiale des thrombophlébites cérébrales post Asparaginase 22	
F. Traitement anti leucémique et anticoagulation après un épisode de thrombophlébite cérébrale	23
IV. DISCUSSION	25
A. Risque thrombotique et Asparaginase : physiopathologie (figure 3)	26
B. Bilan de thrombophilie	28
C. Facteurs de risque de thrombose	29
D. Thromboprophylaxie primaire	31
E. Perturbation du bilan de coagulation en cours de traitement	34
F. Poser le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale	36
G. Thrombose veineuse cérébrale : anticoagulation curative	38
H. Reprise du traitement anti-leucémique et prévention secondaire	40
V. CONCLUSION	43
VI. BIBLIOGRAPHIE	44
VII. ANNEXES	48
VIII. RÉSUMÉ	54

LISTE DES ABBREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASP : Asparaginase

ATIII : antithrombine III

AVK : anti-vitamine K

CHU : centre hospitalo-universitaire

EFS : survie sans évènement

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

IRM : imagerie par résonance magnétique

LAL : leucémie aigue lymphoblastique

MTHFR : méthylènetétrahydrofolate reductase

PFC : plasma frais congelé

PL : ponction lombaire

SFCE : société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et l'adolescent

SFNP : société française de neurologie pédiatrique

SNC : système nerveux cérébral

TCA : temps de céphaline activée

TDM : tomodensitométrie

TP : taux de prothrombine

TVC : thrombose veineuse cérébrale

I. INTRODUCTION

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) représentent le cancer le plus fréquent de l'enfant.(1) Au cours des dernières décennies, le taux de survie a augmenté considérablement, dépassant aujourd'hui 90% à 5 ans grâce à une meilleure compréhension des mécanismes de cancérogénèse et une optimisation des stratégies thérapeutiques.(2)(3)

Malgré ce taux de survie élevé, le pronostic de ces enfants est souvent contrebalancé par la survenue d'effets secondaires des traitements. Les complications thrombo-emboliques veineuses font partie des complications notables avec une prévalence évaluée entre 1,2 et 37% selon la définition (asymptomatique ou symptomatique), le design de l'étude et le protocole de traitement. La moitié des thromboses survenant dans les LAL de l'enfant sont des thromboses veineuses du sinus veineux cérébral (TVC). (4)(5) Le taux de mortalité est compris entre 8 et 13%. Le risque de survenue de séquelles à long terme est également élevé.(5) La survenue en cours de traitement d'une TVC impacte la survie par le biais d'une modification du protocole thérapeutique. En effet, la prise en charge à la phase aiguë de l'accident nécessite le plus souvent une interruption et donc un retard d'administration de la chimiothérapie engendrant une altération du pronostic oncologique de ces patients.(6)(7)

Afin de réduire l'incidence des complications thrombotiques et son impact sur le pronostic et la qualité de vie des enfants traités pour LAL des études sont nécessaires pour mieux comprendre la physiopathologie et adapter la prise en charge. Cependant, du fait de la rareté de la pathologie et des difficultés à mettre en place des études prospectives à l'âge pédiatrique il n'existe aucune recommandation de dépistage, prévention et prise en charge des TVC survenant chez l'enfant en cours de traitement d'une LAL.

L'objectif principal de notre étude était de réaliser un état des lieux des prises en charge des TVC survenant en cours de traitement de LAL chez l'enfant dans les centres d'oncohématologie pédiatriques français.

Les objectifs secondaires étaient de mettre en évidence la nécessité de mise à disposition d'une conduite à tenir uniformisée et de proposer des recommandations de prise en charge des TVC basées sur les données de la littérature.

II. MATERIEL ET MÉTHODES

A. Description de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, transversale, descriptive, multicentrique nationale. Il s'agissait d'une enquête déclarative, au travers d'un questionnaire informatisé.

L'objectif principal de notre étude était de réaliser un état des lieux des pratiques concernant la gestion des thrombophlébites cérébrales survenant en cours de traitement de LAL chez l'enfant dans les centres d'oncohématologie français.

Les objectifs secondaires étaient de mettre en évidence la nécessité de mise à disposition d'une conduite à tenir uniformisée et de proposer des recommandations de prise en charge des TVC basées sur les données de la littérature.

B. Élaboration du questionnaire

Le questionnaire (annexe 1) a été élaboré afin de balayer toutes les problématiques liées à l'utilisation de l'Asparaginase : risque de thrombose, éléments de prévention et conduite à tenir en cas de thrombophlébite cérébrale en cours de traitement de LAL chez l'enfant.

Il a été rédigé en français et comprenait vingt-trois questions : cinq questions ouvertes à réponses courtes et dix-huit questions à choix unique ou multiples. Il était organisé en plusieurs parties :

- Une première partie concernait les données générales : identification du centre, fonction du médecin répondant au questionnaire et présence ou non d'un protocole de service de prise en charge des thrombophlébites cérébrales post Asparaginase.
- Une seconde partie visait à identifier les situations où les médecins réalisaient un bilan de thrombophilie et quelle en était alors sa composition.
- La troisième partie évaluait les modalités de surveillance du bilan de coagulation en cours de traitement par Asparaginase et l'attitude des médecins en cas de perturbation de celui-ci.
- La quatrième partie reposait sur le diagnostic et les modalités de prise en charge initiale des thrombophlébites cérébrales post Asparaginase.

- Et enfin, la cinquième partie sur la gestion du traitement anti leucémique et anticoagulant après un épisode de thrombophlébite cérébrale chez les enfants recevant de l'Asparaginase dans le cadre d'une LAL.

Le temps nécessaire pour répondre à l'ensemble des questions a été évalué à cinq minutes.

C. Diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été intégré sur une plateforme Google, afin de faciliter sa diffusion et le recueil des données. Il était accompagné d'une notice explicative résumant la situation actuelle et les objectifs de ce travail.

Les vingt-huit services hospitaliers français prenant en charge des enfants atteints de leucémies aiguës ont été contactés par mail par l'intermédiaire du comité leucémie de la société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et l'adolescent (SFCE) entre mai et juillet 2019.

Après une première diffusion, les centres n'ayant pas répondu au questionnaire ont été relancés par email à trois reprises.

Nous avons souhaité pour chaque centre une seule réponse dans les cas où il s'agissait d'une attitude de prise en charge commune à l'ensemble des praticiens du service, qu'il y ait ou non l'existence d'un protocole de prise en charge à disposition.

D. Analyse des données

L'ensemble des réponses obtenues ont été retranscrites sur un fichier Excel afin d'être traitées et analysées.

III. RÉSULTATS

20 centres sur 28 ont renseigné le questionnaire soit un taux de participation de 71,4 %. Parmi ces 20 centres on compte 19 centres d'oncohématologie pédiatrique prenant en charge aussi bien des tumeurs solides que des hémopathies et un centre d'hématologie pédiatrique.

Nous avons obtenu vingt-deux réponses. Deux centres ont répondu deux fois au questionnaire. Pour le premier centre, malgré l'absence de protocole écrit à disposition dans le service, l'ensemble des réponses fournies étaient strictement identiques et nous avons choisi de ne prendre en compte qu'un seul formulaire. En revanche, pour le deuxième centre les réponses montraient des disparités et ce malgré la déclaration en fin de questionnaire qu'il s'agissait de l'attitude commune à l'ensemble des praticiens du service. Nous avons donc conservé l'ensemble des réponses des deux formulaires pour nos résultats. 21 formulaires ont donc été analysés.

A. Données « générales »

Les médecins ayant complété le questionnaire sont tous des médecins séniors, et donc ayant une ancienneté dans la spécialité et le service. Parmi eux nous comptons quatorze praticiens hospitaliers (66,6%), six professeurs universitaires – praticien hospitaliers (28,6%) et un maître des conférences – praticien hospitalier (4,8%).

La prise en charge des thrombophlébites cérébrales en cours de traitement d'une LAL fait l'objet d'une procédure écrite dans un tiers des cas (33,4%). Cependant pour la majorité des répondants (vingt centres soit 95,2%) les réponses fournies correspondent à l'attitude commune à tous les praticiens du service. Un seul médecin a répondu en fonction de son attitude personnelle.

B. Bilan de thrombophilie (figure 1)

Un bilan de thrombophilie est réalisé de façon systématique lors du diagnostic de leucémie pour tous les patients par six centres (28,6%). Quinze centres (71,4%) le prescrivent uniquement en cas d'antécédents familiaux de thrombose et sept (33,4%) en cas d'antécédents personnels de thrombose non explorés. Un seul centre (4,8%) déclare le réaliser systématiquement au diagnostic mais uniquement chez les enfants âgés de plus de 10 ans.

Treize centres (61,9%) réalisent un bilan de thrombophilie en cas de survenue d'un accident thrombo-embolique en cours de traitement anti leucémique.

Lorsque le bilan de thrombophilie est prescrit il comporte dans tous les cas : un dosage de la protéine C, de la protéine S, de l'AT III et une recherche de mutation du facteur V Leiden. Dix-huit centres (85,7%) réalisent également une recherche de déficit en facteur II. Treize centres (61,9%) complètent ce bilan avec la recherche d'une mutation du gène de la méthylène tétrahydrofolate reductase (MTHFR). Treize centres (61,9%) recherchent un anticoagulant circulant de type lupique. Deux centres (9,5%) réalisent un dosage de l'homocystéine.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Total	%	
Bilan de thrombophilie : quand ?																								
systématique																							6	28,6
> 10 ans																							1	4,8
ATCD familiaux																							15	71,4
ATCD personnels																							7	33,3
Thrombose pdt ttt de LAL																							13	61,9
Avant anticoagulants																							2	9,5
Jamais																							0	0,0
Bilan de thrombophilie : quoi ?																								
Protéine C																							21	100,0
Protéine S																							21	100,0
AT III																							20	95,2
FV Leiden																							21	100,0
FII																							18	85,7
MTHFR																							13	61,9
Ac lupique																							13	61,9
Homocystéine																							2	9,5
Jamais																							0	0,0

Figure 1 : Bilan de thrombophilie et situations dans lesquelles il est prescrit

C. Thromboprophylaxie primaire

Afin de prévenir la survenue d'une complication thrombotique en cours de traitement, aucun centre ne recommande une anticoagulation prophylactique systématique mais ils s'accordent pour dire que les situations incitant à y avoir recours sont les suivantes : antécédents personnels ou familiaux de thrombose, anomalies du bilan de thrombophilie.

Neuf centres (42,8%) introduisent une anticoagulation prophylactique chez les enfants présentant des anomalies du bilan de thrombophilie et deux centres (9,5%) en fonction de l'âge de l'enfant (respectivement plus de dix ans et plus de quinze ans). Huit centres (38,1%) ne prescrivent jamais d'anticoagulation prophylactique.

D. Bilan de coagulation en cours de chimiothérapie (figure 2)

L'ensemble des centres réalisent un bilan de coagulation avant chaque injection d'Asparaginase. Tous les centres contrôlent le taux de fibrinogène. Dix-huit centres (85,7%) complètent ce bilan avec un dosage de l'AT III et quatorze centres (66,6%) avec une mesure du taux de prothrombine (TP).

Devant la constatation d'une hypofibrinogénémie < 0,5g/dl avant l'injection d'Asparaginase, dix-huit centres (85,7%) décalent l'injection. Un centre (4,8%) choisit de réaliser une perfusion de plasma frais congelé (PFC) avant de réaliser celle d'Asparaginase sans reconstrôler le fibrinogène et deux centres ne réalisent aucune modification thérapeutique.

Devant la constatation d'une diminution du taux de l'AT III < 60% seize centres (76,2%) réalisent une perfusion d'antithombine (Aclotine®) avant d'injecter l'Asparaginase sans reconstrôler de taux d'AT III. Quatre centres (19%) n'entreprennent aucune modification thérapeutique. Un centre (4,8%) réalise une supplémentation en Aclotine seulement si le patient présente un taux d'ATIII < 60% dans un contexte d'anticoagulation par héparine.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Total	%
Bilan de coagulation avant chaque injection d'Asparaginase																							
TP																						14	66,7
Fibrinogène																						21	100,0
AT III																						18	85,7
Aucun																						0	0,0
Attitude en cas d'hypofibrinogénémie < 0,5 g/l																							
Décaler Asparaginase																						18	85,7
PFC puis injection																						1	4,8
PFC puis contrôle																						0	0,0
Fibrinogène																						0	0,0
Aucune modification																						1	4,8
Attitude en cas d'ATIII < 60%																							
Décaler Asparaginase																						0	0,0
Aclotine puis injection																						16	76,2
Aclotine puis contrôle																						0	0,0
Pas de modification																						5	23,8
Pas de dosage																						1	4,8

Figure 2 : Bilan de coagulation réalisé avant chaque injection d'Asparaginase et attitude en cas de perturbation de celui-ci

E. Diagnostic et prise en charge initiale des thrombophlébites cérébrales post Asparaginase

L'ensemble des répondants est particulièrement sensible à la présence de signes neurologiques survenant au cours d'un traitement par Asparaginase et suspecte une thrombophlébite cérébrale devant l'apparition de céphalées (seize centres), convulsions (onze centres), troubles de conscience (trois centres), somnolence, signes d'HTIC et vomissements ou encore une hypertension artérielle.

En cas d'urgence, y compris la nuit et le week-end, dix-neuf centres (90,5%) disposent d'un scanner, quatorze d'une IRM (66,6%) et douze (57,1%) d'une angio-IRM. Les quatre centres ne disposant pas d'IRM en urgence ont à leur disposition un scanner en cas de suspicion de TVC. Treize centres (61,9%) disposent à la fois d'une IRM et d'un scanner à tout moment.

Après avoir posé le diagnostic de TVC, le traitement de première intention est pour dix-sept (80,9%) centres l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Quatre centres (19%) choisissent de traiter ses patients par héparine non fractionnée (HNF). Aucun centre n'a recours aux anti-vitamine K (AVK) ni aux anticoagulants oraux (ACO) en première intention.

Il existe des situations dans lesquelles les centres choisissent de ne pas introduire d'anticoagulation curative au diagnostic de TVC. Huit centres (38,1%) n'introduisent pas d'anticoagulation curative en cas d'hémorragie active. Deux centres (9,5%) contre indiquent l'anticoagulation curative en cas de thrombopénie (l'un pour un seuil de plaquettes inférieur à 50 000/mm³, l'autre à 20 000/mm³). Un centre (4,8%) la contre-indique en cas de péricardite associée à la TVC. Huit centres (38,1%) ne contre-indiquent jamais l'anticoagulation curative.

Après introduction d'un traitement anticoagulant curatif, la surveillance réalisée varie selon le type de traitement choisi par le praticien. Vingt centres (95,2%) surveillent l'activité anti-Xa, trois centres (14,3%) le TCA et deux centres (9,5%) l'héparinémie.

Dix-sept centres (80,9%) réalisent une surveillance de la numération-formule sanguine et plaquettes de façon hebdomadaire sous traitement anticoagulant.

Les objectifs thérapeutiques sont dépendants du traitement introduit. Les objectifs d'activité anti-Xa sous traitement anticoagulant rapportés par les différents centres varient de 0,5 à 1 pour neuf centres (42,8%), de 0,5 à 1,2 pour deux centres (9,5%) et des fourchettes

comprises entre 0,5 et 1,37 pour l'ensemble des autres centres. Un centre (4,8%) contrôle l'ATIII avec un objectif supérieur à 60%. Un centre (4,8%) surveille le ratio TCA avec un objectif compris entre 2 et 3. Trois centres (14,3%) discutent des objectifs de traitement avec leur équipe d'hémostase.

L'anticoagulation curative est maintenue un mois pour deux centres (9,5%), trois mois pour douze centres (57,1%) et six mois pour trois centres (14,3%). Quatre centres (19%) poursuivent systématiquement une anticoagulation curative jusqu'à reperméabilisation à l'imagerie de contrôle.

Pour le suivi évolutif de la thrombose veineuse cérébrale, quinze centres (71,4%) réalisent une IRM cérébrale à un mois et douze (57%) à trois mois du début du traitement par anticoagulant. Huit centres (38,1%) contrôlent l'IRM cérébrales à la fois à un et trois mois, quatre centres (19%) seulement à un mois et quatre centres (19%) seulement à trois mois.

F. Traitement anti leucémique et anticoagulation après un épisode de thrombophlébite cérébrale

Après un épisode de TVC, dix-huit centres (85,7%) autorisent la reprise des injections d'Asparaginase au décours. Trois centres (14,3%) choisissent de contre-indiquer définitivement l'Asparaginase chez ces patients.

Parmi les centres autorisant la reprise d'un traitement par Asparaginase après un épisode de TVC, treize (61,9%) l'autorisent après normalisation de l'IRM, sept (33,4%) après trois mois d'anticoagulation curative, trois (14,3%) après un mois et quatre (19%) selon l'examen clinique. Trois centres (14,3%) valident la reprise du traitement par Asparaginase en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Tous les centres réintroduisant l'Asparaginase chez les patients ayant présenté une TVC le font sous couverture d'une anticoagulation préventive. Treize centres (61,9%) la prescrivent uniquement durant les phases de chimiothérapie comprenant de l'Asparaginase. Huit centres (38,1%) recommandent une anticoagulation prophylactique durant toute la durée de la chimiothérapie intensive.

Lors de la réalisation de ponctions lombaires protocolaires afin de réaliser la chimiothérapie intrathécale, vingt centres (95,2%) suspendent le traitement anticoagulant vingt-quatre heures avant la réalisation d'une ponction lombaire, quinze centres (71,4%) le réintroduisent douze heures après et cinq centres (23,8%) vingt-quatre heures après. Un centre ne suspend pas le traitement anticoagulant pour la réalisation d'une ponction lombaire.

Chez les patients traités par anticoagulants, dix-huit centres (85,7%) modifient le seuil de transfusion plaquettaire : dix-sept centres (80,9%) souhaitent maintenir un taux plaquettaire supérieur à 50 000/mm³ et un centre (4,8%) supérieur à 30 000/mm³. Pour les trois autres centres (14,3%) le seuil plaquettaire est maintenu à 20 000/mm³ comme pour tous les autres patients.

IV. DISCUSSION

La survenue d'une TVC chez l'enfant en cours de traitement de LAL est un évènement rare mais responsable de complications potentiellement sévères.

Dans une revue de la littérature, Athale *et al* rapportent un taux de mortalité global lié à la survenue d'une TVC en cours de traitement de LAL de 21%.⁽⁴⁾ Les TVC peuvent également être responsables d'une morbidité importante. Cependant les séquelles à long terme sont peu rapportées dans la littérature. 15 à 20% des patients conserveraient un déficit neurologique résiduel de type hémiparésie, aphasia, épilepsie ou céphalées chroniques.⁽⁴⁾

Le retentissement de la survenue d'une TVC sur le pronostic des patients ne se résume pas seulement aux complications liées à la thrombose. 34% des enfants développant une thrombose en cours de traitement de LAL ne reçoivent pas une prophylaxie neuroméningée complète et chez plus de 75% d'entre eux le traitement par Asparaginase est interrompu définitivement.⁽⁴⁾ Ces modifications du protocole de chimiothérapie peuvent être responsables d'une altération du pronostic oncologique de ces patients.⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Du fait de sa rareté et des difficultés à la mise en place d'un protocole de recherche prospectif à l'âge pédiatrique il n'existe aucune recommandation de prise en charge basée sur des preuves scientifiques. Or le pronostic de ces patients repose sur la rapidité du diagnostic, une prise en charge thérapeutique adaptée et des soins de supports appropriés afin de poursuivre le traitement anti-leucémique. Les enjeux liés à la prise en charge de cette complication sont donc majeurs. Notre étude met en évidence une grande hétérogénéité des prises en charge. Cette diversité peut être expliquée d'une part par l'absence de protocole national disponible et d'autre part par les données discordantes dans la littérature. Deux tiers des centres interrogés ne disposent pas de procédure écrite de prise en charge. Cela engendre des retards de diagnostic et de prise en charge, voire des prises en charge inappropriées, susceptibles d'altérer le pronostic des patients.

Actuellement en France, les enfants traités pour une LAL sont inclus dans le protocole de recherche clinique CAALL-F01 et reçoivent une Asparaginase de type Asparaginase Pégylée (PEG-Asparaginase) à une posologie et une fréquence variable selon le bras de traitement. (Annexe 2)

A. Risque thrombotique et Asparaginase : physiopathologie (figure 3)

Les mécanismes conduisant à une augmentation du risque de thrombose chez l'enfant présentant une LAL ne sont pas encore complètement compris. Plusieurs facteurs de risque ressortent de la littérature. La LAL est la pathologie maligne la plus fréquemment associée à la survenue d'une thrombose avec un risque relatif évalué à 4,25 et jusqu'à 14.2% d'évènements.(9) La majoration du risque thrombotique est potentialisée par une déficience de la fibrinolyse et des voies anticoagulantes du fait de la leucémie elle-même.

L'incidence élevée des thromboses dans la LAL peut être imputée à l'utilisation de chimiothérapies augmentant significativement le risque thrombotique. L'âge et les anomalies constitutionnelles du bilan de thrombophilie, sont d'autres paramètres favorisant un état pro-thrombotique.(10) (11)

L'Asparaginase, élément clé du traitement de la LAL, agit en catalysant l'hydrolyse de l'asparagine en acide aspartique et en ammoniac. En conséquence le taux plasmatique d'asparagine est diminué, conduisant à une réduction de la synthèse de nombreuses protéines. Le fonctionnement des lymphoblastes repose uniquement sur ce taux d'asparagine exogène puisqu'ils ne disposent pas d'asparagine synthétase. La déplétion en asparagine plasmatique entraîne donc leur apoptose. Cependant la déplétion en asparagine causée par l'Asparaginase est également responsable d'une réduction de la biosynthèse de nombreuses autres protéines et notamment de la synthèse hépatique de nombreuses protéines de la coagulation. La synthèse de l'antithrombine, principal inhibiteur de la thrombine, est particulièrement affectée par altération de la biosynthèse. Il en résulte un état pro-coagulant. L'Asparaginase est également responsable d'une hypofibrinogénémie, induisant in fine une augmentation de la génération de thrombine. La dose totale administrée n'apparaît pas comme un facteur de risque alors que le rôle des modalités d'administration reste discuté.

Actuellement trois types de préparations d'Asparaginase sont disponibles pour le traitement des patients présentant une LAL. Deux d'entre elles sont issues de la bactérie *Escherichia Coli* : une Asparaginase native d'*E. Coli* et l'Asparaginase Glycosylée (PEG-Asparaginase). La troisième forme est dérivée de la bactérie *Erwinia chrysanthemi*.(7) C'est la PEG-Asparaginase qui est actuellement utilisée dans le protocole français de traitement des LAL pédiatrique CAAL-F01. L'avantage de la forme pégylée réside dans le fait qu'elle présente une demi-vie longue de 4,8 à 7 jours contre 15 à 24 heures pour les deux autres. Cela permet de maintenir une activité Asparaginase stable prolongée et donc une meilleure

chimiotoxicité sur les lymphoblastes tout en réduisant le nombre d'injection.(7) L'impact des spécialités utilisées sur le risque thrombotique ne semble pas discriminant. (5)(12)

Les corticoïdes, 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 procoagulante (augmentation du taux plasmatique de facteur VIII, facteur Von Willebrand et de la prothrombine). En parallèle ils sont responsables de l'installation d'un état hypofibrinolytique en modifiant la régulation de la voie du plasminogène.(13)

Une étude émanant du groupe BFM a montré un risque accru de thrombose lié à l'utilisation de la dexaméthasone par rapport à la prednisolone mais pour des posologies anti leucémiques non équivalentes.(14)

Enfin des facteurs additionnels comme une infection et l'utilisation d'un cathéter central peuvent se surajouter au risque thrombotique.

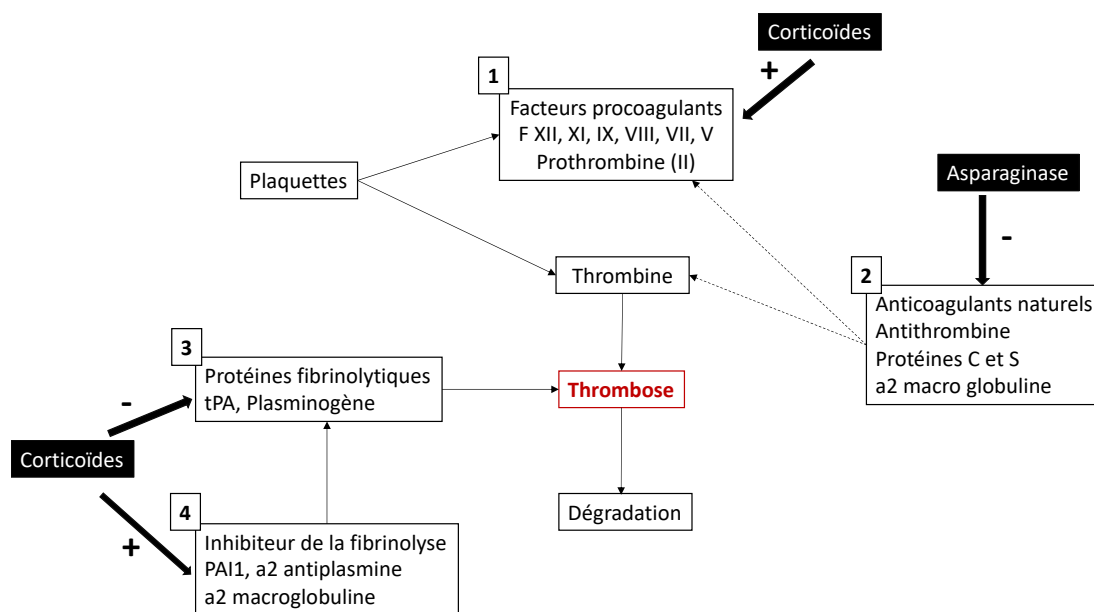


Figure 3 : Augmentation du risque de thrombose en cours de traitement de LAL.

L'activation de la thrombine est le mécanisme central de l'hémostase. Dans les conditions physiologiques, il existe un équilibre entre les facteur procoagulants [1], les anticoagulants naturels [2], le système fibrinolytique [3] et les inhibiteurs de la fibrinolyse [4] pour assurer la fluidité sanguine. Une augmentation des taux de facteurs procoagulants combinée à une réduction des anticoagulants naturels ou du potentiel fibrinolytique favorise le développement de thrombose. L'Asparaginase et les corticoïdes modifient cet équilibre comme indiqué ci-dessus.

Une meilleure compréhension des facteurs de risques du développement de thrombose pendant les cures d'Asparaginase permettrait d'identifier les patients les plus à risque et pour qui une thromboprophylaxie primaire serait bénéfique afin d'améliorer la qualité du traitement anti-leucémique.

B. Bilan de thrombophilie

La recherche biologique d'une anomalie thrombophile après survenue d'un accident thrombotique, doit comprendre selon le Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) : antithrombine, protéine S, protéine C, résistance à la protéine C activée, mutation Leiden du facteur V, mutation G20210A du gène de la prothrombine et anticorps anti-phospholipides. L'existence d'un état thrombophile est un facteur indépendant reconnu de majoration du risque thrombotique avec un impact maximal pour les déficits en AT III, Protéine S et Protéine C, beaucoup plus incertain pour les mutations hétérozygotes ou homozygotes du facteur V Leiden ou en cas de polymorphisme 20210A du facteur II.

Bien qu'aucune recommandation ne soit prévue dans le protocole CAALL-F01 quant à la réalisation du bilan et la conduite à tenir en cas d'anomalie de celui-ci, 30% des centres réalisent un bilan de thrombophilie de façon systématique au diagnostic et 71% en cas d'antécédents familiaux. Deux tiers des centres réalisent un bilan de thrombophilie en cas de survenue de complication thrombotique en cours de traitement.

La composition du bilan de thrombophilie varie selon les centres. Si l'ensemble des centres s'accordent à rechercher un déficit en protéines C, S et en AT III et des mutations du facteur V Leiden et du facteur II, la recherche des autres anomalies du bilan de thrombophilie est plus aléatoire. Ces résultats reflètent bien le manque de données concernant les facteurs pouvant avoir un impact dans la survenue de TVC en cours de traitement de LAL pédiatrique.

Les résultats des études sur le lien entre la présence d'une thrombophilie héréditaire et le risque de survenue de thrombose en cours de traitement de LAL chez les enfants sont contradictoires. Certaines études n'ont pas permis de montrer d'association entre l'augmentation du risque de thrombose et la présence d'une thrombophilie (10)(15) tandis que d'autres ont montré une augmentation du risque de thrombose en présence d'une anomalie du bilan de thrombophilie.(16)

La méta-analyse réalisée par l'équipe de Caruso, regroupant 17 études prospectives et 1752 patients rapporte que les enfants présentant au moins un facteur prothrombotique génétique ont 8 fois plus de risque de développer une thrombose durant le traitement de LAL que les autres enfants (RR : 8,5 ; IC 95% : 4,4 – 17,4).(8)

Ces discordances pourraient être liées à la rareté de l'évènement thrombotique ainsi qu'à la variabilité des protocoles de chimiothérapie utilisés. Des études prospectives plus larges seraient nécessaires pour déterminer l'impact de chaque facteur et guider le bilan de routine et les stratégies prophylactiques.

C. Facteurs de risque de thrombose

Plusieurs études ont cherché à déterminer quels facteurs pourraient présenter un sur risque de développer une thrombose en cours de traitement de LAL à l'âge pédiatrique.

Dans une large cohorte de 778 enfants, Klassen *et al* ont étudié les facteurs de risque de développer une thrombose pendant un traitement de leucémie chez des enfants âgés de 1 à 18 ans et l'impact de ces facteurs sur le pronostic. En analyse multivariée ils rapportent un risque de développement de thrombose significativement plus élevé chez les enfants âgés de plus 7 ans. L'immunophénotypage de type T constituait également un facteur de risque de thrombose indépendant en analyse multivariée.(17)

Dans une seconde étude prospective publiée en 2018, Klassen confirme le risque de développement de thrombose plus élevé chez les enfants âgés de plus de 12 ans, avec un OR à 5,63 (IC 95% 2,0 – 16,24 ; p 0,001). En revanche il n'y avait de différence significative concernant le sexe, l'immunophénotypage et la présence ou non d'une voie veineuse centrale.(18)

Ce risque de thrombose augmenté avec l'âge de l'enfant a été également confirmé par l'étude de la cohorte NOPHO puisque 15,5% des enfants âgés de 10 à 18 ans ont développé une thrombose, contre 3,73% des enfants âgés de 1 à 9 ans (p < 0,001).(19)

La cohorte NOPHO identifie l'immunophénotypage de type T comme un facteur de risque de thrombose avec 13,6% des patients présentant une LAL T ayant développé une thrombose contre 6,81% de ceux présentant une LAL B (p = 0,0002). Les auteurs rapportent également un risque plus élevé de thrombose en cas de masse médiastinale et d'adénopathie \geq 3 cm, signes fréquemment présents en cas de LAL de type T. Les autres facteurs de risques

étudiés dans cette cohorte comme le sexe, le taux de globules blancs, l'IMC, le type de corticoïdes et la réponse au traitement ne montraient pas de différence significative.(19)

Enfin l'étude prospective THROMBOTECT ne retrouve en analyse multivariée qu'un seul facteur de risque de thrombose significatif : l'âge. 6,8% des enfants âgés de plus de 10 ans ont présenté une thrombose contre 2,7% des enfants âgés de moins de 6 ans (p 0,018). Entre 6 et 10 ans, 5,9% des enfants ont présenté une thrombose. Le sexe de l'enfant, le nombre de globules blancs, l'immunophénotypage de la leucémie et la réponse au traitement n'influençaient pas significativement le risque de thrombose.(20)

Une augmentation significative de la prévalence des thromboses veineuses dans la population générale adolescente comparée à la population pédiatrique est bien documentée. Deux éléments expliquent ce phénomène : d'une part une transition progressive vers un équilibre homéostatique intrinsèque de type adulte, d'autre part l'apparition avec l'âge de facteurs de risque identifiés (obésité, contraceptifs oraux...).

Afin de proposer une prise en charge uniforme, l'équipe de Mitchell a souhaité établir un score de risque pour identifier les patients les plus à risque de développer une thrombose pendant le traitement.(11) L'objectif principal de l'étude était de développer un modèle prédictif pour définir un groupe de patients à risque pouvant bénéficier de l'introduction d'une thromboprophylaxie primaire. Mitchell et son équipe ont établi un score prenant en considération l'âge du patient au diagnostic, les anomalies du bilan de thrombophilie (AT, déficit en protéine C, déficit en protéine S, FII, FV) et le traitement reçu. Le détail du calcul du score de risque est détaillé le tableau ci-dessous (figure 4). Les auteurs rapportent un hazard ratio à 8,22 (IC95% : 1,85 – 36,53, p 0,005) chez les patients du groupe haut risque soit un score de risque > 2,5. Ce cut-off fixé à 2,5 identifie les patients à risque avec une spécificité de 96,2% et une sensibilité de 63,2%. La valeur prédictive négative pour écarter une augmentation du risque de thrombose symptomatique chez les enfants avec une LAL de ce test est de 97,7%.(11)

Table 1. Scoring system for children with ALL according to different treatment protocols

	BFM	COALL	FRALLE
Scoring system A			
Induction starting day 8			
DEXA or PDN 40 mg/m ²	+ (0.5 points)	—	+ (0.5 points)
PDN 60 mg/m ² and ASP 5000-6000 IU/m ²	++ (1 point)		
Maximum score	1.0	0	0.5
Scoring system B			
CVL, Broviac/Port	+ (1 point)	+ (1 point)	+ (1 point)
Genetics			
Thrombophilia (n = 1)	+ (1 point)	+ (1 point)	+ (1 point)
Thrombophilia (> 1)	+ (2 points)	+ (2 points)	+ (2 points)
Maximum score	3	3	3
Total score, minimum	0.5	0	0.5
Scoring systems A and B, maximum score	4.0	3.0	3.5

ALL indicates acute lymphoblastic leukemia; BFM, Berlin-Frankfurt-Münster; COALL, Cooperative Acute Lymphoblastic Leukemia; FRALLE, French Acute Lymphoblastic Leukemia; ASP, *Escherichia coli* asparaginase; CVL, central venous line; DEXA, dexamethasone; and PDN, prednisone.

Figure 4 : score prédictif du risque de développement de thrombose en cours de traitement de LAL à l'âge pédiatrique.(11)

Au total : malgré des discordances, les études s'accordent pour dire que plus les patients sont âgés plus ils présentent de risque de développer des thromboses en cours de traitement. Cette majoration du risque semble être particulièrement majorée au-delà de l'âge de 10 ans. La mise en place d'une thromboprophylaxie systématique chez ces patients pourrait être justifiée. En l'absence de consensus il est difficile de trancher pour les autres critères pris indépendamment. Cependant il semblerait que ce soit l'association de plusieurs facteurs de risque qui majorent le risque de thromboses. L'évaluation de la pertinence du score de risque de l'équipe de Mitchell (11) sur une large cohorte pédiatrique semble être un bon compromis pour identifier les patients à risque susceptibles de pouvoir bénéficier d'une thromboprophylaxie.

D. Thromboprophylaxie primaire

Le rationnel derrière l'introduction d'une thromboprophylaxie chez l'enfant présentant une LAL est de réduire la fréquence de survenue d'une TVC et ainsi prévenir le développement de complications neurologiques et séquelles à long terme. Son intérêt est difficile à évaluer compte tenu du fait de la faible incidence des leucémies de l'enfant et d'autre part de la rareté des événements thrombotiques dans cette population et le recours à une anticoagulation conventionnelle chez l'enfant reste débattue du fait d'une augmentation supposée du risque de saignement chez ces patients à haut risque de thrombopénie associée.

Le protocole GRAALL 2014 destiné à une population d'adultes âgés de plus de 18 ans recommande une administration d'héparine (fractionnée ou non) durant toute la phase d'induction comprenant de l'Asparaginase. Il recommande en sus une supplémentation en AT avec comme objectif un taux > 60%.

Le protocole français pédiatrique actuel (CAAL-F01) ne prévoit pas de thromboprophylaxie primaire.(21)

Dans notre enquête, neuf centres prescrivent une anticoagulation préventive en cas d'identification de facteurs de risque de thrombose (perturbation du bilan d'hémostase) et deux centres l'introduisent chez les patients plus âgés (respectivement > 10 ans et > 15 ans).

En l'absence de recommandations, de nombreuses approches différentes sont mises en place dans les centres d'hématologie pédiatrique basées sur les expériences individuelles et institutionnelles. Or, des études ont montré que certaines attitudes sont inefficaces voir dangereuses pour le patient. (18)(15)(21)

Plusieurs études ont étudié l'intérêt d'une thromboprophylaxie mais le manque de puissance ne leur a pas permis d'établir de recommandation.(22)

Récemment, l'équipe de Greiner en Suisse a publié les résultats d'un essai randomisé prospectif (THROMBOTECT) montrant un risque significativement plus bas de thrombose chez les enfants recevant une prophylaxie par substitution en antithrombine avec pour objectif un taux d'AT > 80% (1,9% de thrombose, $p < 0,001$) ou une anticoagulation par HBPM (3,5% de thrombose, $p = 0,011$) par rapport aux enfants recevant de faibles doses d'HNF (8% de thrombose). Il n'existait pas de différence significative concernant le risque hémorragique entre les 3 groupes de traitement.(20)

Dans une cohorte rétrospective D. Harvlev rapportent 41 enfants avec une LAL ayant reçu une prophylaxie par HBPM pendant les cures d'Asparaginase et n'ayant pas développé de thrombose ni VTE.(15)

Dans leur étude visant à valider un score de risque de thrombose prédictif, Mitchell et al ont montré qu'une thromboprophylaxie par HBPM réduit efficacement le risque de thrombose chez les patients à haut risque de thrombose (score > 2,5).(11)

L'essai TropicALL sera le premier essai contrôlé randomisé multicentrique ouvert en pédiatrie qui va évaluer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation des HBPM comme thromboprophylaxie dans les LAL pédiatriques. Les auteurs vont comparer l'utilisation d'une

thromboprophylaxie par HBPM 85 UI/kg/j en 1 injection versus aucune thromboprophylaxie soit les recommandations actuelles. L'efficacité du traitement sera jugée sur la survenue d'une thrombose et la survie globale.(23)

Un des inconvénients de l'utilisation de l'HBPM comme molécule prophylactique est la nécessité d'injection sous cutanée journalière. Dans l'étude THROMBOTECT de nombreux parents et enfants ont refusé l'inclusion puis le traitement lorsqu'ils étaient randomisés dans le groupe HBPM.(20) Il s'agit en effet d'une contrainte supplémentaire pour les enfants subissant déjà de nombreux geste et traitements invasif au cours du traitement de LAL. La pénibilité et la tolérance de l'injection sous cutanée quotidienne du traitement sera évaluée à l'aide d'un questionnaire dans l'essai TropicALL.(23)

L'apparition sur le marché pharmaceutique des anticoagulants oraux d'action directe (AOD) pourrait résoudre ce facteur limitant l'observance et l'adhésion au traitement en pédiatrie. L'essai randomisé multicentrique PREVAPIX va évaluer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation d'un anticoagulant oral d'action direct, l'Apixaban, comme prophylaxie anti thrombotique chez les enfants atteints de LAL.(24) Cette molécule a déjà fait preuve de son efficacité et de sa sécurité chez l'adulte atteint de cancer métastatique lors d'un essai de phase II avec une faible incidence de saignement rapporté et une diminution de la survenue de thrombose symptomatique par rapport à l'utilisation d'un placebo.(25)

Les héparines non Fractionnées (HNF) et les HBPM ont fait la preuve de leur efficacité et de leur sécurité en pédiatrie y compris chez les enfants porteurs de cancer. Les HBPM sont l'anticoagulation actuellement classiquement utilisé en cancérologie pédiatrique, mais requiert une administration par injection sous cutanée quotidienne. Les posologies, contre-indications et surveillances habituelles doivent être appliquées. Le recours à une anticoagulation utilisant les anti-vitamine K présente de nombreux inconvénients dans le contexte d'oncologie pédiatrique. En effet les anti-vitamine K interagissent très fortement avec le cytochrome P450 à l'origine d'une interférence avec le métabolisme de de nombreuses chimiothérapies et traitements de support, absorption aléatoire en raison des troubles digestifs et majoration du risque hémorragique en raison d'une demi-vie longue.

Il nous semble licite de proposer une thromboprophylaxie primaire par HBPM au cours des phases de traitement comprenant de l'Asparaginase chez les patients âgés de plus de dix ans.

E. Perturbation du bilan de coagulation en cours de traitement

Un contrôle du bilan de coagulation (TCA, TP, fibrinogène, ATIII) est recommandé dans le protocole CAAL-F01 à J1, J8, J12, J15, J19, J24, J33 +/- J40 de la phase d'induction, puis à J1 de chaque phase de traitement de l'induction jusqu'à l'intensification retardée. Ce protocole recommande une conduite à tenir en cas de perturbation du bilan de coagulation ou de survenue de complications liées à l'utilisation de l'Asparaginase.(21) Bien que l'ensemble des centres d'oncohématologie français traite leurs patients selon ce protocole, les attitudes des centres diffèrent lorsque le bilan de coagulation de contrôle pré Asparaginase est perturbé.

En cas d'hypofibrinogénémie inférieure à 0,5 g/L il est recommandé de reporter l'injection d'Asparaginase.(21) Si dix-huit centres suivent ces recommandations, deux centres choisissent de poursuivre sans délai la cure d'Asparaginase et un centre réalise une injection de PFC avant de réaliser l'administration de l'Asparaginase sans reconstrôler le bilan.

Le risque principal en cas d'hypofibrinogénémie est le risque hémorragique. Or poursuivre le traitement et réaliser l'administration d'Asparaginase va majorer le déficit en fibrinogène et ainsi le risque de survenue de complications associées à celui-ci. Prévenir cette complication en réalisant une administration de fibrinogène ou de PFC n'est pas recommandée dans le protocole CAAL-F01 et des études ont montré que cette attitude peut majorer le risque de thrombose.(18)(21)(26)

Si une étude chez l'adulte avait montré un effet bénéfique de la supplémentation en plasma frais congelé sur la survenue de thromboses chez l'adulte traité pour LAL (27), Klassen *et al.* ont mis en évidence l'effet inverse dans leur étude observationnelle rétrospective réalisée entre 1997 et 2012. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'effet du PFC sur les taux plasmatiques de fibrinogène et d'AT. Le PFC était administré pour des taux de fibrinogène < 1 g/l ou 0,6 g/l selon le protocole de traitement en place ou à la libre appréciation du praticien en cas de tendance au saignement. La dose de PFC recommandée était de 10ml/kg. Sur 205 patients inclus, 18 (8,8%) ont présenté un épisode thrombotique dont 3 (17%) une thrombose veineuse cérébrale. 82 patients (40%) ont reçu du PFC pendant le traitement. Les auteurs rapportent une incidence de thrombose significativement plus élevée chez les patients ayant reçu du PFC que ceux n'en ayant pas reçu (13% vs 6%, $p = 0,056$). (18)

Selon le protocole CAAL-F01, un taux bas d'ATIII ne contre-indique pas l'administration de l'Asparaginase. Le protocole prévoit la possibilité de réaliser une perfusion d'antithrombine (Aclotine®) pour corriger son taux afin de prévenir la survenue de complications thrombotiques. Le choix de cette supplémentation est laissé à la libre appréciation du praticien.

Le taux cible d'ATIII est compris entre 80 et 100%. L'administration d'une unité internationale par kilogramme (UI/kg) d'Aclotine permet d'augmenter le taux plasmatique d'ATIII de 2%. La dose injectée ne doit pas dépasser 400 UI/kg. La surveillance du taux plasmatique d'ATIII doit être poursuivie au moins une semaine après la dernière injection d'Asparaginase et jusqu'à correction des troubles.(21)

Près d'un quart des centres ayant répondu à notre enquête ne suivent pas les instructions fournies par le protocole CAAL-F01. En effet, quatre centres choisissent de ne pas réaliser de modification thérapeutique et un centre substitue le patient en Aclotine uniquement si le patient reçoit de l'héparine.

L'équipe de Mitchell a étudié l'efficacité et la sécurité d'une supplémentation en AT dans un essai contrôlé randomisé nommé PARKAA (Prophylactic Antithrombine Replacement in Kids with AAL treated with L-Asparaginase). Afin de maintenir un taux plasmatique d'AT > 80%, les enfants étaient substitués selon la formule suivante : Quantité en antithrombine substituée = (taux souhaité – taux mesuré) x poids / 1,4. Bien que cette étude ne fût pas assez puissante pour établir un effet significatif, les auteurs rapportent une tendance à la réduction du nombre de thromboses après supplémentation en AT (28% de thrombose dans le groupe supplémenté en AT vs 36,7% dans le groupe non supplémenté. OR 0,67, IC 0,3 – 2,3, p 0,43%). Les auteurs rapportent deux saignements mineurs dans le groupe de patients substitués en AT, non attribué à la substitution, et concluent à la sécurité de l'utilisation de l'Aclotine chez les enfants.(28)

Dans la cohorte de patients adultes CAPELAL, Huneau-Berger et al rapportent un bénéfice de la supplémentation des patients en AT. En effet, les patients substitués en AT ont significativement moins de retard d'administration et de suppression de cures d'asparaginase (53% vs 72%, p = 0,005) et le taux de survenue de thrombose est plus bas (4,8% vs 12,2%, p = 0,04).(29)

Comme réalisé par un des centres français, la supplémentation en AT III pour maintenir un taux supérieur à 60% est particulièrement importante en cas de traitement associé par HBPM. En effet les HBPM entraînent une inactivation du facteur X activé par l'intermédiaire de l'ATIII. Un déficit en ATIII dans ce contexte risque de diminuer l'efficacité du traitement et majorer le risque de thrombose.(18)

F. Poser le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale

Depuis l'ouverture du protocole de traitement français CAAL-F01 dans le centre d'oncohématologie pédiatrique du CHU de Nice en Novembre 2016, sur 28 patients inclus, nous avons rapporté deux cas de TVC secondaires à l'Asparaginase.

Le premier patient, un garçon, a présenté à l'âge de 5 ans une LAL B commune, non hyperleucocytaire au diagnostic, cortico-sensible à J8. Le caryotype montrait une pseudodiploïdie et l'analyse en FISH un réarrangement ETV6/RUNX1. Le statut neuro-méningé de ce patient était TLP + du fait d'une PL hémorragique au diagnostic. Il a été inclus dans le groupe de traitement B-SR du protocole CAAL-F01. Au cinquième jour de la consolidation numéro 1 il a été hospitalisé pour un syndrome fébrile associé à des céphalées et une asthénie. L'examen neurologique d'entrée était normal et le bilan infectieux négatif. Le patient a reçu une antibiothérapie probabiliste et un traitement symptomatique de la fièvre et des céphalées par paracétamol. Il est rentré à domicile après quatre jours d'hospitalisation avec un diagnostic de virose probable malgré une persistance de céphalées fluctuantes. Il a été admis en urgence quelques jours plus tard, au 12^{ème} jour de la consolidation, devant l'apparition d'un déficit du membre supérieur gauche, sans céphalée. La TDM cérébrale réalisée à l'entrée ne décelait pas d'anomalie, c'est l'IRM cérébrale qui a permis de mettre en évidence une thrombose du sinus latéral droit et partielle du sinus longitudinal supérieur et du sinus latéral gauche. Le bilan de coagulation réalisé au moment de l'accident était normal (TP 88%, TCA ratio 1,1, Fibrinogène 1,91 g/l, ATIII 72%). Le patient a reçu une anticoagulation curative par HBPM 100UI/kg/12 heures permettant une régression des symptômes et une reprise du traitement anti leucémique sous traitement anticoagulant.

Le deuxième patient, un garçon porteur d'une trisomie 21 constitutionnelle, a présenté une LAL à l'âge de 16 ans. Il s'agissait d'une LAL B, sans facteur de mauvais pronostic identifié en biologie moléculaire ni à la FISH. Le statut neurologique du patient était CNS1. Il a présenté en cours de consolidation un état de mal épileptique, dans un contexte d'apyrexie,

ayant nécessité une prise en charge en réanimation. Il présentait également une monoparésie du membre supérieur droit, sans autre déficit associé. L'IRM cérébrale réalisée a objectivé une thrombose veineuse corticale frontale antérieure gauche en regard du vertex associée à un œdème réactionnel. Le patient a reçu une anticoagulation curative par HBPM et une prophylaxie antiépileptique par Lévétiracétam. La symptomatologie a entièrement régressé et il a pu poursuivre son traitement anti-leucémique. Les cures d'Asparaginase ont été réintroduites dix jours après l'accident, sous couverture d'une anticoagulation curative.

Ces deux observations illustrent bien que les manifestations cliniques amenant au diagnostic d'une TVC sont variées et les retards diagnostiques possibles. Le spectre clinique est large, une thrombose du sinus veineux cérébral peut se révéler par des céphalées, une crise épileptique, un déficit neurologique focal, des troubles de conscience, une fièvre isolée prolongée, des signes d'hypertension intracrânienne ou des vomissements.

Puisque la rapidité d'initiation d'un traitement adapté est un facteur pronostic de la thrombose veineuse cérébrale, il est nécessaire de savoir évoquer rapidement le diagnostic. Tout signe neurologique survenant chez un enfant recevant de l'Asparaginase en cours de traitement de LAL doit faire suspecter une thrombose veineuse cérébrale. Comme observé par notre recueil de données, les cliniciens prenant en charge des enfants recevant de l'Asparaginase sont attentifs à la survenue de l'ensemble de ces signes et capables d'évoquer rapidement le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale.

La tomodensitométrie (TDM) est souvent le premier examen radiologique réalisé, car le plus rapide et accessible, cependant elle s'avère moins sensible que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) notamment pour l'évaluation du retentissement sur le tissu cérébral.(30)

Pour confirmer la suspicion clinique, évaluer le retentissement tissulaire et rechercher des complications associées à cet accident thrombotique l'examen d'imagerie recommandé en première intention est l'angio-IRM cérébrale avec injection de Gadolinium.(31) Elle permet de visualiser directement le thrombus, le vaisseau thrombosé (sinus ou veine), le retentissement parenchymateux.

Plus de la moitié des centres français (57%) disposent d'une angio-IRM en cas d'urgence, nuit et week-end compris. L'ensemble des autres centres bénéficie d'un accès permanent à un scanner cérébral en cas de forte suspicion diagnostique. Bien que moins

sensible, le scanner reste cependant un excellent outil diagnostique. Il permet de visualiser le thrombus (signe de la corde ou du triangle dense : hyperdensité spontanée linéaire ou triangulaire de la thrombose) et signe du delta vide : défaut de réhaussement intraluminal triangulaire au sein du sinus longitudinal). Il permet également d'éliminer une hémorragie sévère afin de débiter une anticoagulation au plus vite en cas de forte suspicion diagnostique.

G. Thrombose veineuse cérébrale : anticoagulation curative

L'intérêt d'introduire un traitement anticoagulant dans les TVC est de permettre la reperméabilisation de la veine en accélérant le processus de dégradation de la thrombose afin de lever l'obstacle, de limiter l'extension du thrombus et de permettre le développement d'une circulation collatérale. Le risque principal est le risque hémorragique. Des études chez l'adulte ont montré que la balance bénéfice-risque était en faveur d'une anticoagulation, y compris en cas d'hémorragie intracrânienne préexistante.(32)

Les différentes études rapportant l'utilisation d'anticoagulants chez l'enfant montrent qu'un niveau d'anticoagulation satisfaisant est difficile à obtenir avec l'héparine non fractionnée.(32)

Bien que les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ne bénéficient pas de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant, elles sont la stratégie thérapeutique de première intention dans la prise en charge des thromboses chez l'enfant recevant de la chimiothérapie pour LAL. En effet, la majorité des recommandations de prise en charge sont extrapolées de celles appliquées chez l'adulte. L'ACCP (American College of Chest Physician Evidence based Clinical Practice Guidelines for children) décrit les stratégies optimales de prise en charge des thromboses en pédiatrie et est considéré comme la référence. (33)

L'administration d'anticoagulants oraux dans un contexte néoplasique est controversée. En effet, l'utilisation de la voie orale chez ces patients est perturbée par les interactions médicamenteuses, la dénutrition, les vomissements et les dysfonctions hépatiques et rénales conduisant à des absorptions imprévisibles et rendant les anticoagulants oraux moins efficaces. Il est donc recommandé d'utiliser des HBPM dans les contextes néoplasiques. (33)

Basé sur ces différentes recommandations, le protocole CAAL-F01 suit cette tendance et suggère une anticoagulation curative par HBPM (21). 81% des centres français suivent ces recommandations puisque 17 centres introduisent une anticoagulation par HBPM en cas de survenue d'une TVC en cours de traitement de LAL.

Notre enquête nous a permis d'observer que huit centres choisissent de contre-indiquer l'introduction d'une anticoagulation en cas d'hémorragie sur l'imagerie diagnostic.

Dans la littérature la contre-indication de l'anticoagulation en cas d'hémorragie initiale est débattue. L'ACCP recommande une surveillance radiologique du thrombus 5 à 7 jours plus tard en cas d'hémorragie significative et l'introduction d'une anticoagulation uniquement en cas de majoration de celui-ci.(33) Après une revue de la littérature récente, la société française de neuropédiatrie (SFNP) ne retient plus le saignement intra parenchymateux initial comme une contre-indication à l'introduction d'une anticoagulation.(32)

Les modalités de maniement des HPMB chez l'enfant présentant une TVC (posologie initiale, surveillance et les adaptations thérapeutiques) sont détaillées dans les recommandations de la SFNP (tableau 1). (32)

La demi-vie des HBPM est de quatre heures. L'antidote en cas de surdosage ou hémorragie est le sulfate de protamine. Son efficacité est cependant limitée puisqu'on rapporte un effet dans 30 à 60% des cas.

		Activité anti-Xa (UI/ml)	Adaptation des doses
Enoxaparine (Lovenox®)	Initiation	–	> 2 mois : 100 UI/kg/12 h < 2 mois : 150 UI/kg/12 h Nouveau-né : 170 UI/kg/12 h Prématuré : 200 UI/kg/12 h
	Ajustement		
	À j1 et après chaque adaptation	> 1,20	Baisse de 25 %
	< 1 an : 2 h après la 3 ^e injection	1,0–1,20	Baisse de 10 %
	1–6 ans : 3 h après la 3 ^e injection	0,5–1,0	Pas de modification
> 6 ans : 4 h après la 3 ^e injection	0,4–0,5	Augmentation de 10 %	
	< 0,4	Augmentation de 25 %	
Tinzaparine (Innohep®)	Initiation	–	10–16 ans : 175 UI/kg/j 5–10 ans : 200 UI/kg/j 1–5 ans : 240 UI/kg/j
	Ajustement		
	À j1 et après chaque adaptation	> 1,20	Baisse de 25 %
	< 5 ans : 3 h après la 2 ^e injection	1,0–1,20	Baisse de 10 %
	> 5 ans : 4 h après 2 ^e injection	0,5–1,0	Pas de modification
	0,4–0,5	Augmentation de 10 %	
	< 0,4	Augmentation de 25 %	

Tableau 1 : mise en route et surveillance d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire
(32)

La durée d'anticoagulation recommandée dans les TVC par la SFNP est de trois à six mois. (32) En cas d'un facteur de risque thrombogène clairement établi et résolutif, la durée de l'anticoagulation peut être réduite pour une durée totale de 6 semaines à 3 mois.

Concernant la situation spécifique de TVC post Asparaginase, les études recommandent un traitement par HBPM à dose curative pendant un minimum de trois mois et jusqu'à une

amélioration significative de l'imagerie cérébrale. Puis, une poursuite de l'anticoagulation à visée prophylactique est recommandée jusqu'à la fin des phases de chimiothérapies comprenant de l'Asparaginase. (8)

Bien que peu étudiée dans des protocoles de recherche, l'anticoagulation est largement utilisée chez l'enfant présentant une TVC. La revue de la littérature réalisée par la SFNP montre que son utilisation n'est pas accompagnée de complications hémorragiques intracrâniennes ou systémiques significatives. Les principales situations favorisant le saignement sont les suivantes : hypertension intracrânienne, thrombopénie et sur dosage en anticoagulant. Les praticiens doivent donc être particulièrement vigilants à ces situations.(32)

Comme vu précédemment l'efficacité du traitement anticoagulant par HBPM est dépendante de l'AT III. Une surveillance rapprochée du taux d'ATIII et une supplémentation systématique en antithrombine en cas de taux inférieur à 60% est recommandée chez les patients recevant une anticoagulation par HBPM.(18)

H. Reprise du traitement anti-leucémique et prévention secondaire

Après la survenue d'une thrombose veineuse cérébrale en cours de traitement de LAL les médecins sont confrontés à un dilemme important : réexposer le patient à l'Asparaginase avec le risque de survenue d'une récurrence de la thrombose ou omettre le traitement par Asparaginase et risquer d'altérer le pronostic oncologique du patient.

En France, si 85% des centres réintroduisent l'Asparaginase après une TVC, trois centres décident de la supprimer définitivement du protocole de traitement de l'enfant malgré les recommandations du protocole CAAL-F01.

L'effet bénéfique de la déplétion en asparagine par l'utilisation de l'Asparaginase sur la survie sans événement (EFS) et le pronostic des patients n'est plus à prouver et l'Asparaginase est une molécule incontournable des protocoles de chimiothérapie de LAL.

Le protocole de traitement CAAL-F01 se base sur ces résultats et recommande une réintroduction de l'Asparaginase, sous prophylaxie par HBPM dès que l'état clinique et radiologique du patient s'est amélioré et le permet.(21) La réintroduction de l'Asparaginase sous couverture prophylactique est également recommandée par l'équipe de Vora dans leur revue *Thrombosis and Acute Lymphoblastic Leukemia* (31).

Plusieurs études ont montré qu'un simple retard d'administration de l'Asparaginase entraîne déjà une altération du pronostic des patients.

Dans sa cohorte de patients adultes CAPELAL, Hunault-Berger a montré que les patients recevant l'intégralité du traitement par Asparaginase ont une survie sans maladie significativement plus élevée que ceux pour lesquels l'administration d'Asparaginase a dû être retardée.(29) Ces résultats sont concordants avec ceux observés par l'équipe de Silverman. En effet les patients pédiatriques qui ne recevaient pas l'Asparaginase dans les temps prévus par le protocole, pour cause d'allergie ou d'effets secondaires, présentaient une moins bonne EFS. (6)

De plus, dans leur cohorte, Silverman *et al* confirment qu'un traitement insuffisant par Asparaginase est responsable d'une altération du pronostic de ces patients. Les auteurs rapportent une survie sans évènement (EFS) significativement plus basse chez les enfants n'ayant pas pu recevoir l'intégrité du traitement par Asparaginase par rapport à ceux ayant reçu l'intégrité du traitement (73% vs 90%, $p < 0,01$). (6)

Plusieurs études ont évalué la sécurité de la réintroduction de l'Asparaginase chez ces patients sous couverture anticoagulante prophylactique.

L'équipe de Qureshi rapporte, dans la cohorte UKALL-2003, 59 complications thrombotiques chez 1824 patients traités. 89% des patients ont reçu une anticoagulation par HBPM. 73% des patients ayant présenté une thrombose ont été réexposés à l'Asparaginase, dont 50% ayant présenté une TVC. Ils ont reçu une thromboprophylaxie secondaire par HBPM selon les recommandations du protocole (objectif d'activité anti Xa : 0,1 à 0,3 UI/ml). Aucune récurrence, ni complication hémorragique n'ont été observées chez ces patients.(34) L'équipe de Ghanem a également rapporté une réexposition à l'Asparaginase de 87% de leur patients ayant présenté une TVC, sous couverture anticoagulante par HBPM prophylactique à même posologie sans observer de récurrence ni saignement.(8)

En conclusion, afin de préserver le pronostic de ces enfants il est donc indispensable de réintroduire l'Asparaginase pour ceux qui n'ont pas encore bénéficié de la totalité de la dose au moment de l'accident thrombotique. Bien que le délai d'administration soit pronostique, la suspension du traitement par Asparaginase doit être maintenue jusqu'à résolution complète des symptômes cliniques et une amélioration significative de l'imagerie cérébrale. La réintroduction peut être envisagée dès régression des symptômes cliniques et amélioration de l'imagerie cérébrale. Elle doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

En revanche, afin de limiter les risques de récurrence et les complications qu'elles peuvent engendrer il convient de réintroduire l'Asparaginase sous couverture prophylactique secondaire, tout en s'assurant de ne pas prendre de risque hémorragique chez ces jeunes patients.

L'ensemble des phases de traitement comprenant de l'Asparaginase doit être couverte par un traitement anticoagulant à dose préventive afin de prévenir le risque de récurrence. L'anticoagulation doit être débutée un jour avant le début de la cure par Asparaginase et maintenue pendant les deux semaines suivant l'injection dans le cas d'une forme pégylée.(31)

La gestion du risque hémorragique chez les enfants sous traitement anticoagulant et à risque de thrombopénie profonde constitue un challenge.

80% des centres français choisissent d'augmenter le seuil plaquettaire durant cette période pour limiter le risque hémorragique. Cette attitude est en accord avec les recommandations de l'ACCP qui estime que l'anticoagulation chez les patients à risque de thrombopénie requiert une surveillance rapprochée pour éviter les complications hémorragiques. Notamment en maintenant un seuil plaquettaire supérieur à 30 000 voire à 50 000/mm³ ou en diminuant ou stoppant le traitement anticoagulant en période de thrombopénie profonde. (33)

Les ponctions lombaires protocolaires itératives constituent également un risque hémorragique nécessitant la mise en place de précautions. La plupart des centres prennent en compte ce risque hémorragique et suspendent le traitement anticoagulant vingt-quatre heures avant pour le réintroduire douze à vingt-quatre heures après le geste. Cependant un centre ne suspend pas le traitement anticoagulant.

Les ponctions lombaires constituent un geste à haut risque hémorragique et l'ACCP recommande une suspension du traitement anticoagulant vingt-quatre heures avant et un seuil plaquettaire supérieur à 50 000/mm³ pour la réalisation de celles-ci.(33)

V. CONCLUSION

La TVC est une complication rare du traitement des LAL à l'âge pédiatrique, mais dont les conséquences peuvent être sévères. Elle résulte d'une conjonction de plusieurs facteurs de risque comprenant l'administration conjointe d'Asparaginase et de corticoïdes dans une situation pro-coagulante oncologique s'associant parfois à la présence de facteurs de risque individuels (thrombophilie héréditaire).

Le pronostic des enfants développant une TVC en cours de traitement repose sur la rapidité de diagnostic et l'administration d'une anticoagulation adaptée en retardant le moins possible le protocole de chimiothérapie.

Malgré la nécessité d'une optimisation de la prévention des thromboses chez l'enfant présentant une LAL il existe peu d'études prospectives suffisamment larges pour permettre la rédaction de recommandations.

Nous avons souhaité évaluer les modalités de prise en charge des thrombophlébites cérébrales survenant en cours de traitement de LAL chez l'enfant dans l'ensemble des centres d'oncohématologie pédiatriques français. En l'absence de recommandations de prise en charge nationale à disposition, les pratiques sont hétérogènes, pouvant engendrer des prises en charges inadaptées associées à un risque d'altération du pronostic de ces enfants.

Une revue attentive de la littérature permet de suggérer une attitude harmonisée de prévention et prise en charge pour fournir aux praticiens une base solide d'informations sur laquelle s'appuyer pour développer une stratégie des soins adaptés aux particularités de ces patients.

Pour faciliter leur consultation et utilisation par les praticiens, les recommandations ont été résumées en annexe 3.

Ces données, issues de la littérature, nécessiteraient validées par un comité d'experts et confirmées par l'élaboration d'un essai randomisé afin d'en évaluer la faisabilité, l'efficacité et la sécurité de leur utilisation.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Gade IL, Brækkan S, Næss IA, Hansen J-B, Rosendaal F, Cannegieter S, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in hematological cancers: The Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) cohort. *Thromb Res.* 2017 Oct;158:157–60.
2. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCare-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):35–47.
3. Pui C-H, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 20;33(27):2938–48.
4. Athale UH, Chan AKC. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res.* 2003 Jan;111(3):125–31.
5. Caruso V. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood.* 2006 Oct 1;108(7):2216–22.
6. Silverman LB. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood.* 2001 Mar 1;97(5):1211–8.
7. Hijjiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016 Apr 2;57(4):748–57.
8. Ghanem KM, Dhayni RM, Al-Aridi C, Tarek N, Tamim H, Chan AKC, et al. Cerebral sinus venous thrombosis during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy: Risk factors and management. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Dec;64(12):e26694.
9. Athale U, Siciliano S, Thabane L, Pai N, Cox S, Lathia A, et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(6):792–7.
10. Mitchell LG, and the PARKAA Group. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: Results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer.* 2003 Jan 15;97(2):508–16.
11. Mitchell L, Lambers M, Flege S, Kenet G, Li-Thiao-Te V, Holzhauser S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood.* 2010 Jun

17;115(24):4999–5004.

12. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2007 Aug;138(4):430–45.

13. Athale UH, Laverdiere C, Nayiager T, Delva Y-L, Foster G, Thabane L, et al. Evaluation for inherited and acquired prothrombotic defects predisposing to symptomatic thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: a protocol for a prospective, observational, cohort study. *BMC Cancer* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 May 4];17(1).

14. Nowak-Göttl U, Ahlke E, Fleischhack G, Schwabe D, Schobess R, Schumann C, et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood*. 2003 Apr 1;101(7):2529–33.

15. Harlev D, Zaidman I, Sarig G, Weyl Ben Arush M, Brenner B, Elhasid R. Prophylactic therapy with enoxaparin in children with acute lymphoblastic leukemia and inherited thrombophilia during L-asparaginase treatment. *Thromb Res*. 2010 Aug;126(2):93–7.

16. Levy-Mendelovich S, Barg AA, Kenet G. Thrombosis in pediatric patients with leukemia. *Thromb Res*. 2018 Apr;164:S94–7.

17. Klaassen ILM, Lauw MN, Fiocco M, van der Sluis IM, Pieters R, Middeldorp S, et al. Venous thromboembolism in a large cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: Risk factors and effect on prognosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Apr;3(2):234–41.

18. Klaassen I, Zuurbier C, Hutten B, van den Bos C, Schouten A, Stokhuijzen E, et al. Venous Thrombosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on DCOG ALL-9 and ALL-10 Protocols: The Effect of Fresh Frozen Plasma. *TH Open*. 2019 Apr;03(02):e109–16.

19. Rank CU, Toft N, Tuckuviene R, Grell K, Nielsen OJ, Frandsen TL, et al. Thromboembolism in acute lymphoblastic leukemia: results of NOPHO ALL2008 protocol treatment in patients aged 1 to 45 years. *Blood*. 2018 May 31;131(22):2475–84.

20. Greiner J, Schrappe M, Claviez A, Zimmermann M, Niemeyer C, Kolb R, et al. THROMBOTECT – a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Haematologica*. 2019 Apr;104(4):756–65.

21. Protocol CAAL-F01.pdf.

22. Massicotte P, Julian JA, Gent M, Shields K, Marzinotto V, Szechtman B, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *Thromb Res*.

2003 Jan;109(2–3):101–8.

23. Klaassen ILM, Lauw MN, van de Wetering MD, Biemond BJ, Middeldorp S, Abbink FCH, et al. TropicALL study: Thromboprophylaxis in Children treated for Acute Lymphoblastic Leukemia with Low-molecular-weight heparin: a multicenter randomized controlled trial. *BMC Pediatr* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 May 5];17(1).
24. O'Brien S, Li D, Mitchell L, Hess T, Zee P, Yee D, et al. PREVAPIX-ALL: Apixaban Compared to Standard of Care for Prevention of Venous Thrombosis in Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)—Rationale and Design. *Thromb Haemost.* 2019 May;119(05):844–53.
25. Levine MN, Gu C, Liebman HA, Escalante CP, Solymoss S, Deitchman D, et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost.* 2012;10(5):807–14.
26. Nowak-Göttl U, Rath B, Binder M, Hassel J-U, Wolff J, Ritter J. Inefficacy of fresh frozen plasma in the treatment of L-asparaginase-induced coagulation factor deficiencies during ALL induction therapy.
27. Lauw MN, Van der Holt B, Middeldorp S, Meijers JCM, Cornelissen JJ, Biemond BJ. Venous thromboembolism in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia: Effect of fresh frozen plasma supplementation. *Thromb Haemost.* 2013 Apr;109(4):633–42.
28. Mitchell L, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Wu J, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia: Results of the PARKAA study. *Thromb Haemost.* 2003;90(08):235–44.
29. Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, Bulabois C-E, 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 Oct 1;93(10):1488–94.
30. Sebire G. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain.* 2005 Jan 5;128(3):477–89.
31. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2007 Aug;138(4):430–45.
32. Lebas A, Chabrier S, Tardieu M, Kossorotoff M. Traitement anticoagulant des thromboses veineuses cérébrales de l'enfant et du nouveau-né. Les recommandations de la Société française de neurologie pédiatrique (SFNP). *Arch Pédiatrie.* 2011 Apr;18(4):446–58.

33. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. *Chest*. 2012 Feb;141(2):e737S-e801S.
34. Qureshi A, Mitchell C, Richards S, Vora A, Goulden N. Asparaginase-related venous thrombosis in UKALL 2003- re-exposure to asparaginase is feasible and safe. *Br J Haematol*. 2010 May;149(3):410–3.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire

Question 1 : Dans quel centre exercez-vous ?

Question 2 : Quel est votre statut ?

- Interne
- CCA/Assistant
- PH
- MCU/PH
- PU/PH

Question 3 : Disposez-vous dans votre centre d'un protocole écrit de prise en charge des thrombophlébites cérébrales ?

- Oui
- Non

Question 4 : Quand réalisez-vous un bilan de thrombophilie chez les patients pris en charge pour LAL ?

- Systématiquement au diagnostic
- Chez les patients âgés de plus de 10 ans
- Uniquement en cas d'antécédents familiaux de thrombose
- Uniquement en cas d'antécédents personnels de thrombose non explorés
- En cas d'épisode de thrombose pendant le traitement de la LAL
- Avant mise sous anticoagulants
- Jamais
- Autre

Question 5 : Lorsque vous prescrivez un bilan de thrombophilie il comporte :

- Protéine C
- Protéine S
- Antithrombine III
- Facteur V Leiden
- Facteur II
- MTHFR
- Ac de type lupique
- Je ne prescrite jamais de bilan de thrombophilie
- Autre

Question 6 : Quand prescrivez-vous une anticoagulation prophylactique ?

- Systématiquement pour tous les patients traités par Asparaginase
- Pour les patients de plus de 10 ans
- Pour les patients de plus de 15 ans
- Chez les patients ayant des antécédents familiaux de thrombose

- Chez les patients ayant des facteurs de risque de thrombose
- Je ne prescrite jamais d'anticoagulation prophylactique
- Autre

Question 7 : Quels facteurs de risque de thrombose vous incite à prescrire d'emblée une anticoagulation prophylactique ?

Question 8 : Quels paramètres de coagulation contrôlez-vous avant chaque injection d'Asparaginase ?

- TP
- Fibrinogène
- AT III
- Je ne contrôle aucun paramètre de la coagulation avant chaque injection d'Asparaginase
- Autre

Question 9 : En cas d'hypofibrinogénémie < 0,5 g/l

- Vous décalez l'injection d'Asparaginase
- Vous réalisez une perfusion de PFC puis l'injection d'Asparaginase sans contrôle biologique
- Vous réalisez une perfusion de PFC et contrôlez le fibrinogène avant l'injection d'Asparaginase
- Vous réalisez une perfusion de Fibrinogène avant l'injection de l'Asparaginase
- Vous n'effectuez aucune modification thérapeutique
- Autre

Question 10 : En cas d'AT III < 60% :

- Vous décalez l'injection d'Asparaginase
- Vous réalisez une perfusion d'Acrotine et réalisez l'injection d'Asparaginase sans contrôle biologique
- Vous réalisez une perfusion d'Acrotine et contrôlez l'AT III avant injection d'Asparaginase
- Vous n'effectuez aucune modification thérapeutique
- Autre

Question 11 : Dans quelles situations cliniques évoquez-vous le diagnostic de thrombophlébite cérébrale chez un patient sous Asparaginase ?

Question 12 : De quel(s) examen(s) d'imagerie disposez-vous en urgence, y compris le week-end et la nuit ?

- Scanner
- IRM
- Angio-IRM
- Aucun

Question 13 : Y-a-t'il des circonstances où vous contre-indiquez l'anticoagulation curative ? Si oui, lesquelles ?

Question 14 : Quel type d'anticoagulation instaurez-vous en 1^{ère} intention une fois le diagnostic de thrombophlébite cérébrale posé ?

- Héparine non fractionnée
- Héparine de bas poids moléculaire
- Anti-vitamines K
- Anticoagulation orale d'action directe
- Vous n'instaurez aucun traitement anticoagulant

Question 15 : Quelle surveillance réalisez-vous après introduction du traitement anticoagulant ?

- Numération plaquettaire hebdomadaire
- Activité anti Xa
- Temps céphaline activée (TCA)
- Héparinémie
- IRM cérébrale à 1 mois de traitement
- IRM cérébrale à 3 mois de traitement
- Autre

Question 16 : En fonction de la surveillance instaurée, quel est votre objectif thérapeutique ? (activité anti Xa, TCA...)

Question 17 : Pendant combien de temps conservez-vous une anticoagulation curative ?

- 1 mois minimum
- 3 mois minimum
- 6 mois minimum
- Poursuite de l'anticoagulation curative jusqu'à reperméabilisation
- Je n'instaure pas d'anticoagulation curative

Question 18 : Autorisez-vous la reprise du traitement par Asparaginase après une thrombophlébite cérébrale ?

- Oui
- Non

Question 19 : A partir de quand autorisez-vous la reprise du traitement par Asparaginase après une thrombophlébite cérébrale ?

- 1 mois de traitement curatif
- 3 mois de traitement curatif
- Résolution des signes cliniques
- Normalisation de l'IRM
- Je contre-indique définitivement l'Asparaginase
- Autre

Question 20 : Lorsque vous reprenez le traitement par Asparaginase après un antécédent de thrombophlébite cérébrale :

- Vous prescrivez une anticoagulation prophylactique durant toute la durée de la chimiothérapie intensive
- Vous prescrivez une anticoagulation prophylactique durant toute la durée des phases de chimiothérapie comprenant de l'Asparaginase
- Vous prescrivez une anticoagulation prophylactique encadrant les injections d'Asparaginase
- Vous ne prescrivez pas d'anticoagulation prophylactique

Question 21 : Quelle est votre attitude concernant les ponctions lombaires protocolaires chez les patients recevant une anticoagulation ?

- Vous interrompez votre traitement anticoagulant 24 heures avant la réalisation d'une ponction lombaire
- Vous interrompez votre traitement anticoagulant 48 heures avant la réalisation d'une ponction lombaire
- Vous reprenez l'anticoagulation 12 heures après la réalisation d'une ponction lombaire
- Vous reprenez l'anticoagulation 24 heures après la réalisation d'une ponction lombaire
- Vous n'interrompez pas l'anticoagulation

Question 22 : Quel est votre seuil de transfusion plaquettaire chez les patients recevant une anticoagulation ?

- < 20 000 /mm³
- < 30 000 /mm³
- < 50 000 /mm³
- < 100 000 /mm³

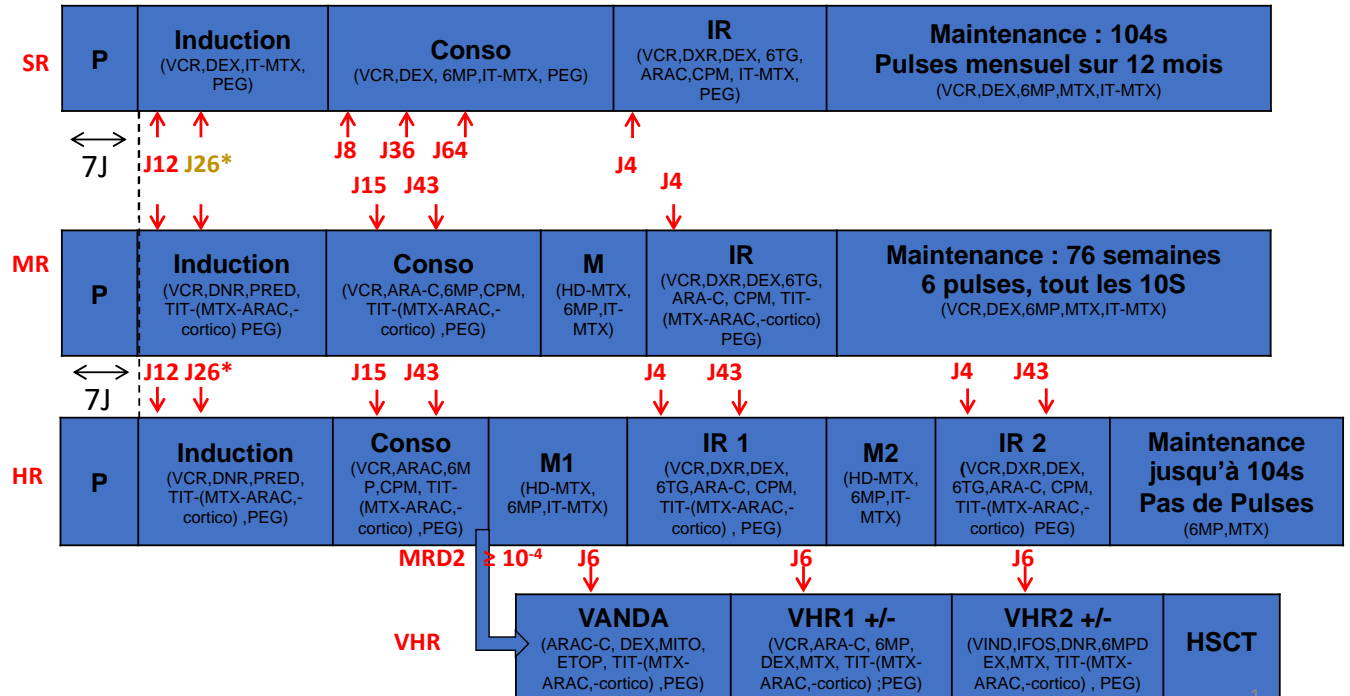
Question 23 : A propos de vos réponses au questionnaire

- Il s'agit de l'attitude commune à l'ensemble des praticiens de votre service
- Il s'agit de vos habitudes de prise en charge personnelle

Annexe 2 : Protocole CAALL F01 : schéma de traitement selon la stratification

1) Leucémie aigue lymphoblastique de type B

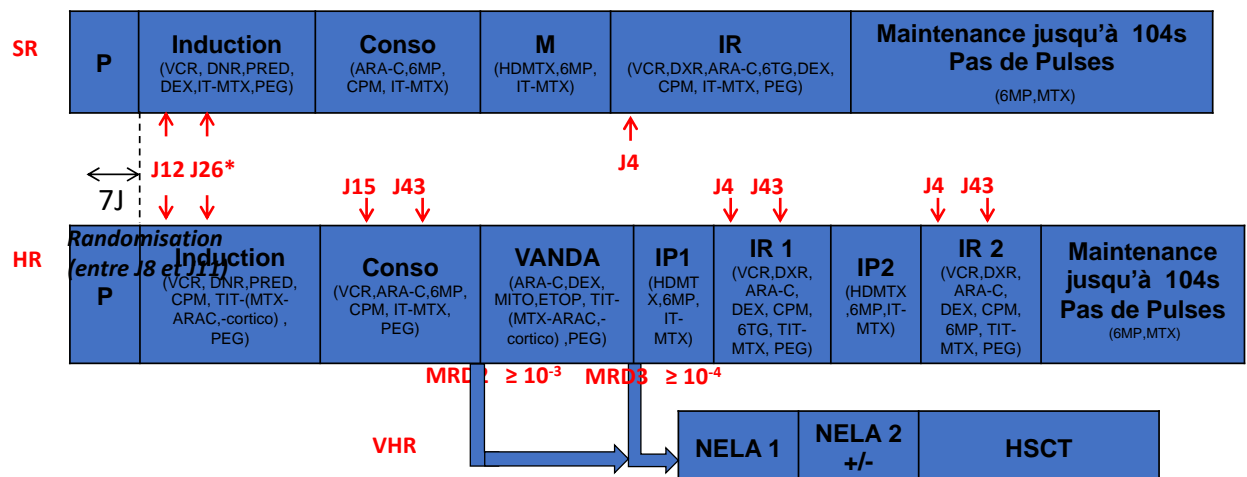
Randomisation
(entre J8 et J11)



Injection PEG-ASPA (1250 ou 2500 UI selon bras) : P: Prednisonne prephase; Conso: consolidation; IR: intensification retardée; M: cycles hautes doses de MTX; HSCT: Transplantation de cellules souches hématopoïétiques; VANDA/VHR1V/HR2: courses intensive pre-HSCT

*J26 : Injection PEG-ASPA uniquement dans le bras de randomisation 1250 UI et pour les patients HR/VHR 2500 UI

2) Leucémie aigue lymphoblastique de type T



Injection PEG-ASPA (1250 ou 2500 UI selon bras) : P: Prednisonne prephase; Conso: consolidation course; M: cycles hautes doses de MTX; IP: Phase intermediaire avec cycles hautes doses de MTX; IR: intensification retardée ; VANDA: Chimiothérapie intensive ; NELA: nelarabine course; HSCT: Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

*J26 : Injection PEG-ASPA uniquement dans le bras de randomisation 1250 UI et pour les patients HR/VHR 2500 UI

Annexe 3 : recommandations de prise en charge résumées

Recommandations : thrombose et leucémie aigue lymphoblastique

Bilan de thrombophilie

Pour tous les patients :

- Au diagnostic
- Avant tout traitement anticoagulant

TCA
TP
Fibrinogène
Anti thrombine III

Après survenue d'une TVC :

AT
Protéines C et S
Résistance à la protéine C
Mutation FV Leiden
Mutation G20210 A
Ac anti phospholipides

Thomboprophylaxie primaire recommandée chez les patients > 10 ans

Surveillance du bilan de coagulation en cours de traitement

TCA
TP
Fibrinogène
Anti thrombine III

Induction : J1, J8, J12, J15, J19, J24, J33 +/- J40
Puis J1 de chaque phase de traitement



Si Fibrinogène < 0,5 g/l

Reporter l'Asparaginase

Contre indication des
supplémentations
en PCF et fibrinogène

Si AT III < 60 %

Ne pas reporter l'Asparaginase

Supplémentation en Aclotine®
possible
1UI/kg augmente le taux de 2%. Max 400 UI/kg
surtout si traitement par HBPM

Attention : retarder le moins possible les injections d'asparaginase

Thrombose veineuse cérébrale

Urgence diagnostic et thérapeutique = facteur pronostic

1 : La suspecter devant

Tous signes neurologiques
Fièvre inexpliquée

2: Confirmer le diagnostic

- 1) Angio IRM ou IRM
- 2) TDM à défaut

**Et éliminer une CI au ttt :
hémorragie**

3 : Débuter le traitement anti coagulant

Une hémorragie intra cérébrale CI l'instauration de l'anticoagulation

Gestion du traitement anti-coagulant

Héparine de bas poids moléculaire

		Activité anti-Xa (UI/ml)	Adaptation des doses
Enoxaparine (Lovenox®)	Initiation	-	> 2 mois : 100 UI/kg/12 h < 2 mois : 150 UI/kg/12 h Nouveau-né : 170 UI/kg/12 h Prématuré : 200 UI/kg/12 h
	Ajustement		
	À j1 et après chaque adaptation	> 1,20	Baisse de 25 %
	< 1 an : 2 h après la 3 ^e injection	1,0-1,20	Baisse de 10 %
	1-6 ans : 3 h après la 3 ^e injection	0,5-1,0	Pas de modification
> 6 ans : 4 h après la 3 ^e injection	0,4-0,5	Augmentation de 10 %	
	< 0,4	Augmentation de 25 %	
Tinzaparine (Innohep®)	Initiation	-	10-16 ans : 175 UI/kg/j 5-10 ans : 200 UI/kg/j 1-5 ans : 240 UI/kg/j
	Ajustement		
	À j1 et après chaque adaptation	> 1,20	Baisse de 25 %
	< 5 ans : 3 h après la 2 ^e injection	1,0-1,20	Baisse de 10 %
	> 5 ans : 4 h après 2 ^e injection	0,5-1,0	Pas de modification
	0,4-0,5	Augmentation de 10 %	
	< 0,4	Augmentation de 25 %	

Poursuite du traitement à dose curative 3 à 6 mois

Risque hémorragique

Surveillance hebdomadaire
de la NFS

Maintien d'un seuil plaquettaire
> 30 à 50 000/mm³

Gestes invasifs (PL)

Poursuite chimiothérapie intrathécale

Suspension de l'anticoagulation

- 24 heures avant

- jusqu'à 12 heures après

Gestion du traitement anti leucémique après TVC

Reprise du traitement par Asparaginase = facteur pronostic

Conditions pour réintroduire l'Asparaginase :

- 1) Résolution complète des symptômes cliniques
- 2) Amélioration significative de l'imagerie
- 3) **Validation en RCP**

Thromboprophylaxie secondaire

Poursuite d'une anticoagulation prophylactique pendant toute la durée des phases de traitement comprenant de l'Asparaginase

HPBM 100UI/kg/j

VIII. RÉSUMÉ

Les leucémies aiguës lymphoblastiques représentent le cancer le plus fréquent de l'enfant. Au cours des dernières décennies, le taux de survie a augmenté considérablement, dépassant aujourd'hui 90% à 5 ans grâce à une meilleure compréhension des mécanismes de cancérogénèse et une optimisation des stratégies thérapeutiques. Cependant le pronostic de ces enfants est souvent contrebalancé par la survenue d'effets secondaires des traitements. Parmi eux, la survenue d'une thrombose veineuse du sinus veineux cérébral est l'un des plus sévère avec un taux de mortalité compris entre 8 et 13% et un risque élevé de survenue de séquelles à long terme.

Méthodes : Afin d'évaluer les prises en charges des thromboses veineuses cérébrales survenant en cours de traitement de leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant dans les centres français d'oncologie pédiatrique nous avons réalisé une étude observationnelle, transversale, descriptive, multicentrique nationale à l'aide d'un questionnaire informatisé.

Résultats :

71,4% des centres ont participé à l'étude. Deux tiers d'entre eux ne disposent pas de procédure locale de prise en charge des thromboses veineuses cérébrales. Les réponses obtenues concernant le dépistage des facteurs de risque, la prévention et la prise en charge thérapeutique des thromboses veineuses cérébrales en cours de traitement de leucémie aiguë pédiatrique sont très hétérogènes.

Conclusion : L'hétérogénéité des réponses obtenues s'explique par l'absence de recommandation et des données de la littérature discordantes. Cela engendre des retards de diagnostic et de prise en charge, voire des prises en charge inappropriées, susceptibles d'altérer le pronostic des patients. Du fait de la rareté de la pathologie et des difficultés à mettre en place des études prospectives en pédiatrie, aucune étude n'a évalué l'efficacité des différentes modalités d'anticoagulation et la sécurité de l'utilisation de celles-ci chez les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique.

Afin de réduire le risque de survenue de complications thrombotiques et son impact sur le pronostic et la qualité de vie des enfants traités pour leucémie aiguë lymphoblastique nous avons réalisé une revue de la littérature pour proposer stratégie des soins adaptée aux particularités de ces patients.