

## Troubles de l'hémostase dans le myélome multiple

Il existe un double risque de troubles de l'hémostase dans le myélome multiple : un risque de thrombose veineuse et un risque hémorragique, tous deux d'origine multifactorielle.

Ces risques dépendent du patient (terrain basal), du contexte tumoral et, dans le myélome, de mécanismes spécifiques dus à la protéine monoclonale, aux cellules myélomateuses et au traitement. Les nouveaux agents thérapeutiques sont en effet associés soit à un risque thrombotique élevé (- Imids : thalidomide et lénelidomide), soit à un risque hémorragique (bortézomib). D'où les difficultés de prévention et de traitement.

### Versant thrombotique : MTEV et myélome multiple

Dans les cancers, les thromboses veineuses profondes (TVP) sont la 2<sup>e</sup> cause de décès et, devant une 1<sup>ère</sup> TV idiopathique, le risque relatif de cancer est multiplié par un facteur 3 à 7 dans les 2 ans, dépendant du type et de l'âge de la tumeur.

L'incidence de survenue d'un événement thrombo-embolique veineux est, dans les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS), de 0,9 pour 1000 et dans le MM de 3,1 pour 1000. Comme dans tous les cancers, le risque est majeur la première année suivant le diagnostic : RR = 8,4 (IC 95% 5,7-12,2) dans les MGUS et RR = 11,6 (IC 95% 9,2-14,5) dans le MM.

Les thromboses sont principalement des TV des membres inférieurs (gauche > droit), des embolies pulmonaires (EP), des TV des membres supérieurs (< 5% des TVP) ou de localisation atypique (TV de la veine cave) ; les CIVD sont rares.

### Mécanismes thrombogènes

#### 1. Terrain propre au patient : facteurs de risque

Age > 40 ans, obésité, cancer évolutif, thrombophilie congénitale...

#### 2. Terrain tumoral : état d'hypercoagulabilité permanent

La libération de molécules procoagulantes par les cellules tumorales, les dysfonctions des interactions cellulaires entre cellules tumorales et endothélium ou plaquettes, et les micro-particules circulantes riches en facteur tissulaire (FT) et phospholipides (PL), contribuent à l'état d'hypercoagulabilité.

#### 3. Etat prothrombotique dû au myélome

Il résulte des effets de la protéine monoclonale (Ig totale ou chaînes légères libres) : hyperviscosité, interaction avec la fibrinolyse, activité auto-anticorps, et des effets des cellules myélomateuses.

#### Effets dus à la protéine monoclonale

##### 1 Hyperviscosité

Le syndrome d'hyperviscosité survient si IgM > 40 g/l ; IgG > 50g/l ; IgA > 70 g/l, avec une fréquence d'environ 6 %. Les symptômes évocateurs sont une altération de l'état général, des signes neurologiques (nausées, vertiges, paresthésies, troubles de la vision) et vasculaires (épistaxis, hémorragies cutanées, occlusion rétinienne, thromboses vasculaires). Il s'agit d'une urgence oncologique, de mauvais pronostic car il existe un risque de défaillance multiviscérale.

##### 2 Hypofibrinolyse et anomalies de la fibrinogenèse (63-71% des MM)

La protéine monoclonale interfère avec la polymérisation de fibrine ; le caillot de fibrine constitué est anormal et persiste car mal reconnu par les acteurs de la fibrinolyse.

##### 3 Activité autoanticorps

Elle est non spécifique (*lupus-anticoagulant like*, IgG kappa et IgM lambda, chaînes légères) ou spécifique (anti-protéine S, anti-protéine C, mais pas d'autoanticorps anti-antithrombine décrits à ce jour).

#### Effets dus aux cellules myélomateuses

Les plasmocytes myélomateux libèrent de l'IL6 qui active le promoteur des gènes codant des molécules inflammatoires et procoagulantes : fibrinogène, CRP, FVIII, WVF, FT, PAI-1.

En outre, chez 9 à 23 % des patients ayant un MM, se développe une résistance à la protéine C activée (RPCa) acquise (mutation FV Leiden absente) dont les mécanismes sont une augmentation du FVIII, une diminution des PS et/ou PC, du TFPI et de la thrombomoduline (TM) amplifiée par les IMiDs : thalidomide et lénelidomide (trop de facteurs à détruire pour la PCa, d'où une RPCa).

#### 4. Chimiothérapie anti-tumorale

Le risque thrombotique global dû à la chimiothérapie anticancéreuse est corrélé aux doses et au temps de traitement. L'incidence de TVP sous traitement du MM est < 5 % en cas de chimiothérapie conventionnelle ou de traitement par IMiDs en monothérapie ; elle est en revanche élevée en cas de traitement associant un IMiD et la dexaméthasone (8 – 26 %), ou un IMiD et une chimiothérapie classique (17 à 58 %). Le bortezo-

mib (Velcade®) n'entraîne aucun risque thrombotique.

Le risque thrombotique des IMIDs est surtout élevé la première année de traitement (pic d'incidence dans les 60 premiers jours ; 80 % des TVP surviennent dans les 6 mois) et ce risque est plus élevé dans les myélomes nouvellement diagnostiqués. Il n'est pas potentialisé par la pose de cathéter car ces médicaments sont administrés *per os*. Les mécanismes sont une augmentation de la génération de thrombine, du facteur Willebrand, et de l'activité du FT. Des polymorphismes génétiques (SNP) ont été associés à une augmentation du risque de TVP : CHEK1, XRRC5, LIG1, ERCC6, NFKB1, TNFRSF17, CASP3.

### Traitement et prévention de la MTEV au cours du MM

Il n'y pas de consensus mais de nombreuses recommandations de bonne pratique (AFSSAPS nov 2009, guide « myélome multiple » HAS décembre 2010, Chest...)

La prévention sous IMIDs n'est pas systématique en cas de monothérapie, mais l'est si les IMIDs sont associés :

- **sous thalidomide** : HBPM (6 premiers mois ; doses à adapter chez l'insuffisant rénal) puis aspirine (80-100 mg/j),
- **sous lénelidomide** : HBPM ou aspirine d'emblée.

Sous IMIDs, les oestrogénostatifs (contraceptifs ou traitement substitutif de la ménopause) doivent être évités ; en cas d'association à l'EPO, celle-ci doit être arrêtée si l'Hb est >12 g/dl (majoration du risque thrombotique).

### Versant hémorragique

La fréquence des hémorragies au cours du MM varie selon les études (de 7 à 33 %) et selon le type d'immunoglobuline (Ig) monoclonale : IgG (15 % des patients ont une tendance hémorragique), IgA (40 %), IgM (60 %), IgD (myélome très rare mais risque hémorragique +++). Le décès survient dans 3 % des cas par hémorragie massive. Les hémorragies sont surtout cutanéomuqueuses ou bien cérébrales / rétinienne.

### Mécanismes hémorragiques

Ils sont multifactoriels et se potentialisent :

- **FR dus au patient** : acquis (anti-agrégant plaquettaire ? Insuffisance rénale ? Pathologie hépatique ?) ou constitutionnels (Coagulopathies héréditaires ? Tendance hémorragique antérieure inexpliquée ?)
- **FR dus au terrain tumoral** : thrombopénie par invasion médullaire. Les thrombopénies sont observées dans 6 à 15 % des cas de MM au diagnostic ; elles sont généralement modérées (50-100 G/l) et répondent bien aux corticoïdes.
- **FR dus au MM** :
  - *Syndrome d'hypermiscosité* : dû à l'Ig monoclonale, pouvant faire saigner. Ce sont surtout des hémorragies des microvaisseaux (buccales, génitales, gastro-intestinales, rétinienne, épistaxis) dont la symptomatologie dépend du taux de l'Ig monoclonale. Le traitement est la plasmaphérèse en urgence.

- *Dysfonction plaquettaire* : par thrombopathie (la liaison de l'Ig monoclonale aux plaquettes diminue leur adhésion) traitée par corticoïdes ou plasmaphérèse ; ou thrombocytose : rare dans le MM, mais fréquente 50 % dans le POEMS syndrome.
- *Activité auto-Ac de l'Ig monoclonale* : ce sont surtout des ACC de type antipolymérase (pouvant induire un risque thrombotique mais aussi hémorragique en interférant avec la fibrinoformation), plus rarement des ACC de type anti-facteur (anti-II et anti-VIII), ou ayant une activité *heparin-like*.
- *Syndrome de Willebrand acquis (AVWS)*, révélé par des tests biologiques de Willebrand perturbés, en l'absence d'antécédents familiaux ou personnels. Ces anomalies sont corrigées après traitement anti-tumoral.

Les AVWS sont secondaires à un syndrome lymphoprolifératif chronique dans 50 % des cas (plus souvent un MGUS qu'un MM). Le mécanisme peut résulter d'une activité auto-Ac anti-facteur Willebrand de l'Ig monoclonale, d'une absorption du VWF sur les cellules myélomateuses, d'une augmentation de la dégradation du VWF ou d'une diminution de la synthèse du VWF. Le plus souvent, il s'agit d'une maladie de Willebrand de type 2 (qualitative : diminution de l'activité VWF plus importante que l'antigène avec ratio  $\leq 0,7$ ).

### ■ FR dus au traitement anti-tumoral

Le risque de thrombopénie majeure (grade 3 : plaquettes entre 10 et 50 G/l ou grade 4 : < 10 G/l) est élevé sous traitement par bortezomib (Velcade®).

Une thrombopénie survient dans 30 % des cas (tous grades : 43 %) ; elle est cyclique : les plaquettes diminuent de J1 à J11 (nadir), puis réaugmentent et se normalisent de J12 à J21 (période de repos). Les tests d'agrégation montrent une diminution de la réponse à l'ADP. Sous traitement, une surveillance de la numération plaquettaire est requise avant et pendant les cures : la cure n'est pas débutée si les plaquettes sont < 70 G/l et le traitement est arrêté si les plaquettes sont < 30 G/l. Une transfusion de plaquettes peut être nécessaire.

Le bortezomib a en outre un effet anti-thrombotique par le biais d'une augmentation de la TM endothéliale et de l'efficacité de la réponse à la protéine C (inhibition augmentée de la coagulation).

### Marqueurs biologiques hémorragiques

Les tests d'hémostase sont souvent perturbés, de manière spécifique à chaque anomalie :

- Temps de saignement, temps d'occlusion allongés : thrombopénie, AVWS ?
- Temps de thrombine (TT) allongé, temps de reptilase (TR) allongé : ACC de type anti-polymérase ?
- TT allongé, TR normal : ACC *heparin-like* ?

### Conclusion

La connaissance des mécanismes thrombotiques et hémorragiques myélomateux permet d'envisager le développement de marqueurs prédictifs et de nouvelles voies thérapeutiques.

D'après une communication de Laurence Pellegrina, Biomnis lyon.

