

# Thrombose des sinus veineux endocrâniens et déficit acquis en antithrombine, protéines C et S au cours d'une chimiothérapie : observation clinique chez un jeune patient

*Cerebral sinovenous thrombosis and acquired antithrombin, protein C and S deficiency during chemotherapy in a young man : report of a case*

**V. Terrones Munoz<sup>1</sup>, A. Triffet<sup>1</sup>, P. Cauchie<sup>1,2</sup> et D. Brohée<sup>1</sup>**

Services <sup>1</sup>d'Oncologie, <sup>2</sup>de Biologie Clinique, C.H.U. de Charleroi, Site André Vésale, Montigny-le-Tilleul

## RESUME

La L-asparaginase, utilisée dans les schémas thérapeutiques de leucémie lymphoblastique aiguë, est responsable de complications thrombotiques dans 1 à 14 % des cas. La pathogenèse de cette complication est controversée ; la diminution d'antithrombine semble être un facteur déclenchant. Nous rapportons le cas d'un patient de 17 ans ayant développé une thrombophlébite cérébrale sur déficit acquis en antithrombine et en protéines C et S, au cours d'une chimiothérapie à base de L-asparaginase pour une leucémie lymphoblastique aiguë.

Nous discutons l'utilité d'une éventuelle substitution en antithrombine et l'intérêt de dépister des éventuelles thrombophilies associées en se basant sur les récentes données de la littérature médicale.

*Rev Med Brux 2008 ; 29 : 535-9*

## ABSTRACT

*L-asparaginase is commonly used in the chemotherapy regimens for acute lymphoblastic leukaemia. Its use is associated with thrombotic complications in 1 to 14 % of the cases. The pathogenesis of this complication is still unclear. However, the decrease of antithrombin seems to play an important role. We report a case of a 17-year old man with a acute lymphoblastic leukaemia, who developed a cerebral sinovenous thrombosis due to an acquired deficiency of antithrombin and protein C and S following L-asparaginase chemotherapy. We discuss the use of prophylactic supplements of antithrombin and the value of screening of thrombophilia based on the recent medical literature.*

*Rev Med Brux 2008 ; 29 : 535-9*

**Key words :** *acute lymphoblastic leukemia, L-asparaginase, antithrombin deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, cerebral sinovenous thrombosis, acquired thrombophilia*

## INTRODUCTION

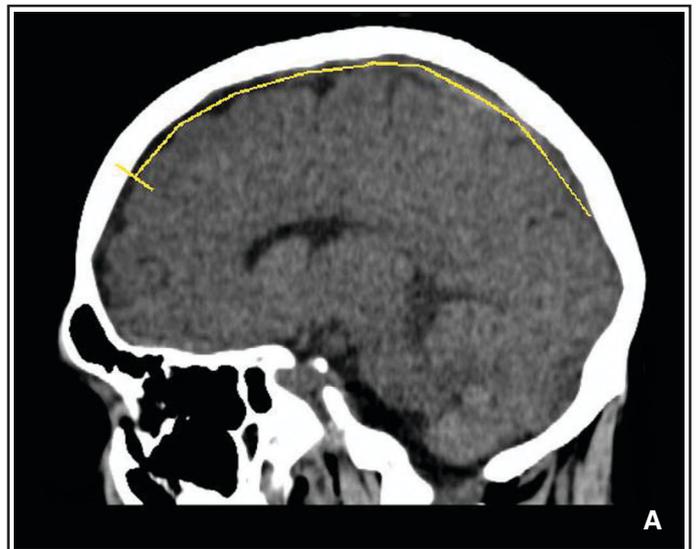
Les complications thromboemboliques sont la deuxième cause de mortalité chez les patients cancéreux<sup>1</sup>. Leur physiopathologie reste encore controversée. Les médicaments utilisés sont incriminés dans certains cas, par exemple L-asparaginase (L-asp), thalidomide, œstrogènes et érythropoïétines. Nous rapportons le cas d'un homme de 17 ans atteint d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) ayant développé

une thrombophlébite cérébrale suite à une diminution d'antithrombine (AT), des protéines C et S, secondaire au traitement à base de L-asp injectée lors de sa première cure de chimiothérapie.

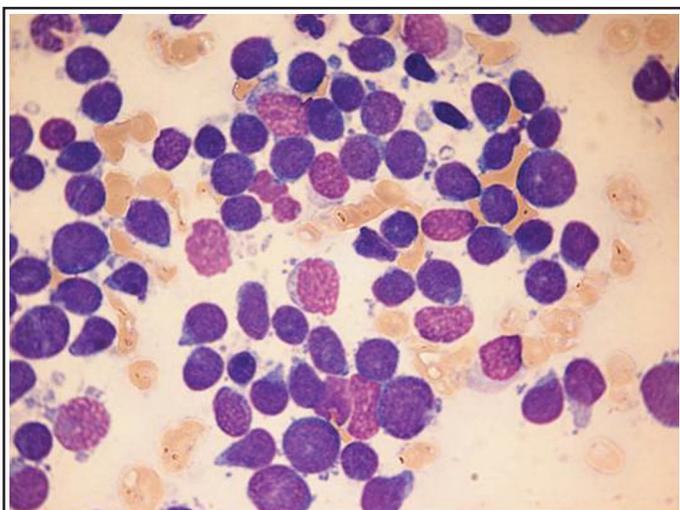
## OBSERVATION CLINIQUE

Un jeune homme de 17 ans, sans antécédent particulier, est admis pour fièvre et fatigue depuis 5 mois. Le patient est pyrétique (38,3 °C). L'examen

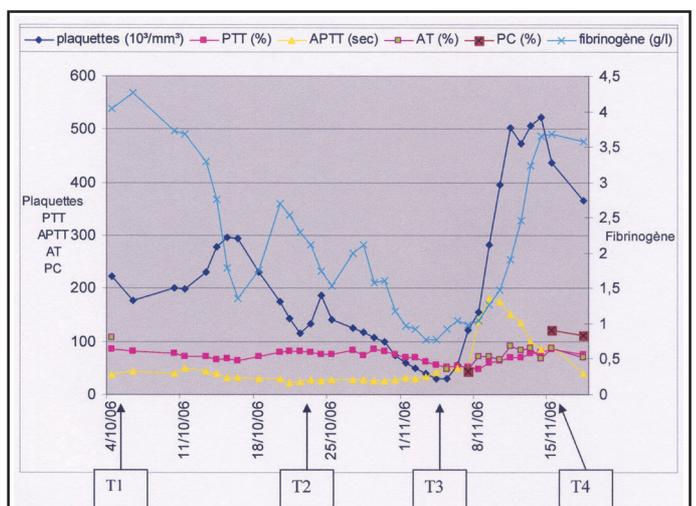
physique est normal. La biologie sanguine montre une hémoglobine à 6,8 g/dl (13-16 g/dl), des globules blancs à 3.350/mm<sup>3</sup> (4,5-11/mm<sup>3</sup>) avec 10 % de blastes et une augmentation de la lactate déshydrogénase à 560 mU/ml (240-480 mU/ml). Le myélogramme (figure 1) donne le diagnostic de leucémie lymphoblastique aiguë et la cytométrie, le phénotype B. Le chromosome de Philadelphie est négatif. Le patient reçoit une chimiothérapie d'induction associant méthylprednisolone, vincristine, cyclophosphamide et L-aspi. Après deux semaines de traitement, le patient développe fièvre et troubles neurologiques : hémiparésie brachio-faciale gauche, réflexe cutané plantaire gauche en extension et confusion. La biologie montre un léger syndrome inflammatoire avec une C-reative-protein à 1,7 mg/dl (< 1 mg/dl). Une antibiothérapie empirique par céfépime et amikacine est instaurée. Un scanner cérébral avec injection de produit de contraste est réalisé et montre une thrombophlébite du sinus longitudinal supérieur et des veines corticales frontales droites et pariétales gauches (figures 2A et 2B). Un bilan de coagulation montre une diminution des taux de plaquettes (121.000/mm<sup>3</sup>), d'AT (47 %), protéines C (43 %) et S (18 %). L'évolution des différents facteurs de la coagulation (sauf la protéine S qui n'a été dosée que lors du diagnostic de thrombose cérébrale) est illustrée à la figure 3. La recherche d'anticoagulant lupique, de facteur V de Leiden et de la mutation du gène de la prothrombine (G20210A variant) est négative. La chimiothérapie est suspendue et le patient bénéficie d'une anticoagulation à base d'héparine non fractionnée et de suppléments d'AT. L'état neurologique du patient s'améliore progressivement et se normalise après 10 jours. Le diagnostic retenu est une thrombophlébite cérébrale sur déficit acquis en AT, protéines C et S secondaire au traitement à base de L-aspi pour une LLA. Après discussion collégiale, il a été décidé de reprendre le même schéma chimiothérapeutique sous héparine de bas moléculaire tout en surveillant le taux d'AT. Malheureusement, le patient a développé une réaction allergique sévère à la L-aspi qui a finalement dû être supprimée du schéma de chimiothérapie. Après huit semaines d'hospitalisation, le patient a quitté



**Figures 2A et 2B :** Examen tomodensitométrique pratiqué sous injection de produit de contraste iodé. 2A : reconstruction sagittale ; 2B : reconstruction arciforme selon la ligne visible en 2A. L'examen démontre une hyperdensité spontanée au sein du sinus sagittal supérieur hautement suggestive de thrombophlébite de ce vaisseau.



**Figure 1 :** Présence de plus de 90 % de blastes au niveau de la moelle osseuse.



**Figure 3 :** Evolution des facteurs de la coagulation sanguine en fonction du temps. T1 : diagnostic de la LLA ; T2 : début du traitement par L-aspi ; T3 : apparition de l'hémiplégie ; T4 : disparition des troubles neurologiques.

l'institution en rémission complète. Les taux d'AT et protéine C se sont normalisés. La protéine S n'a pas été contrôlée. A plus d'un an de suivi, avec un traitement de maintenance, aucune récurrence leucémique ni épisode thrombotique n'ont été observés.

## DISCUSSION

L'incidence rapportée de complication thromboembolique lors de l'utilisation de la L-asp varie de 1,1 à 14,3 %<sup>2</sup>. Cette grande variabilité est probablement due aux différents schémas utilisés. En effet, les études rétrospectives rapportent les thromboses symptomatiques tandis que les études prospectives se basent sur un diagnostic radiologique et donc parfois des thromboses asymptomatiques<sup>3</sup>. Les thromboses symptomatiques et asymptomatiques ont une évolution à long terme assez semblable avec une incidence de syndrome post-thrombotique comparable<sup>4</sup>. Les thromboses cérébrales sont des manifestations plutôt rares et leur étiologie est variée ; les plus fréquentes sont : les thrombophilies constitutionnelles, les néoplasies, les infections locales, les traumatismes crâniens, la contraception orale, le *postpartum* et la grossesse. D'après certains auteurs<sup>5,6</sup>, les phénomènes thrombotiques des patients avec une LLA sous L-asp touchent le plus souvent les sinus cérébraux.

La L-asp est un agent de chimiothérapie utilisé dans les cancers lymphoïdes. Les cellules tumorales et spécialement les cellules lymphoïdes nécessitent une grande quantité de L-asparagine pour garder une croissance rapide. Les cellules utilisent à la fois la L-asparagine amenée par le sang périphérique et celle synthétisée par la L-asparagine synthetase intracellulaire. Les cellules cancéreuses ont peu, voire pas de asparagine synthétase et sont dépendantes de la L-asparagine exogène. En hydrolysant l'asparagine en L-aspartate et en ammoniacque, la L-asp inhibe la synthèse protéique des cellules leucémiques<sup>7</sup>. Les effets secondaires de la L-asp se divisent en deux catégories : l'hypersensibilité et les complications dues à l'inhibition systémique de la synthèse protéique<sup>7</sup>. La cascade de la coagulation, comme système à haute activité de synthèse protéique, en souffre. La L-asp diminue toutes les protéines de la cascade de la coagulation mais la résultante penche vers un état d'hyper-coagulabilité<sup>4</sup>. La physiopathologie de cette complication prothrombotique reste controversée. Les diminutions d'AT, de protéine C, de protéine S et de plasminogène sont considérées comme responsables des complications thromboemboliques. Certaines données actuelles suggèrent que c'est principalement le déficit acquis en AT qui augmente le risque de complication thromboembolique. Dans l'étude réalisée par Mitchell *et al.*<sup>8</sup>, les taux les plus bas d'AT ont été retrouvés chez les trois patients qui ont présenté une complication thrombotique. N'ayant pas trouvé de relation entre les concentrations des autres protéines de la coagulation et la survenue de complication thrombotique, ils en concluent que c'est principalement la diminution d'AT qui est responsable de ces complications. Par contre, d'autres auteurs n'ont pas

retrouvé de corrélation entre les taux d'AT dans les groupes avec ou sans complication thrombotique<sup>9</sup>. Quoiqu'il en soit, la coagulation est un phénomène complexe avec 2 systèmes anticoagulants (AT et protéine C/S) qui agissent de manière complémentaire et dans des circonstances physiologiques différentes. Dans notre cas clinique, un seul des déficits décrits (AT, protéine C ou protéine S) pourrait expliquer à lui seul la thrombose. De plus, notre patient a développé une thrombose veineuse cérébrale en période de thrombopénie.

L'AT est la plus importante protéine inhibitrice de la coagulation. Elle inactive plusieurs enzymes de la cascade notamment la thrombine et le facteur Xa. Son rôle dans la genèse de thrombose est bien établi. En effet, les déficits héréditaires en AT sont associés à un risque plus élevé de complication thromboembolique. En ce qui concerne les déficits acquis en AT, cette association est moins claire. L'activité de l'AT est augmentée par l'héparine et inversement, l'effet anticoagulant de l'héparine dépend de la présence d'AT. Donc, afin de traiter une complication thrombotique due à un déficit en AT, il faut administrer de l'héparine et penser à une supplémentation en AT.

Deux questions se posent : premièrement, est-ce que la substitution prophylactique en AT se justifie pour tous les patients recevant de la L-asp ? Et deuxièmement, existe-t-il des facteurs de risque supplémentaires influençant l'apparition des complications thrombotiques ?

Dans l'étude non randomisée réalisée par Pogliani *et al.*<sup>10</sup>, aucun des 8 patients ayant reçu un traitement prophylactique d'AT n'a développé de complication thrombotique durant sa chimiothérapie. L'AT diminuerait l'état d'hypercoagulabilité induit par la L-asp et rétablirait ainsi l'équilibre de la cascade hémostatique. La PARKAA Study<sup>11</sup>, première étude contrôlée randomisée investiguant la prophylaxie primaire de thrombose chez les enfants avec une leucémie lymphoblastique aiguë montre une tendance à la diminution de la prévalence de ces complications (36,7 % à 28 %) sans différence statistiquement significative. Néanmoins, les auteurs restent favorables à une prophylaxie primaire vu l'innocuité de cette protéine. L'extrapolation des résultats de cette étude à notre observation clinique est délicate sachant que 95,5 % des thromboses observées dans cette série étaient localisées au niveau du membre supérieur<sup>12</sup>. Hongo *et al.*<sup>13</sup> ont réalisé une étude rétrospective multicentrique sur l'incidence des complications thrombotiques et la fréquence d'utilisation d'un traitement prophylactique chez des enfants avec une leucémie lymphoblastique aiguë traitée par L-asp. Cette étude n'a décelé aucun effet de l'usage prophylactique de l'AT. La capacité des suppléments d'AT *in vivo* de prévenir l'activation de la coagulation due à la L-asp n'est pas prouvée. Gugliotta *et al.*<sup>14</sup> n'ont pas retrouvé de différence significative dans les taux des marqueurs *in vivo* de formation de fibrine entre le groupe recevant de la L-asp seule et celui recevant de la L-asp avec AT.

Sachant que tous les patients sous L-asp ne développent pas de thrombose, existe-t-il des facteurs de risque à dépister notamment les thrombophilies acquises et congénitales ? D'après Mauz *et al.*<sup>15</sup>, ce qui est important est l'association entre le type de protocole et la présence de thrombophilie congénitale. Les facteurs de risque prothrombotiques seuls ne peuvent expliquer la pathogenèse des complications thrombotiques. Ünal *et al.*<sup>16</sup> ont réalisé une étude génétique où 54 % des patients avec un cancer et une complication thrombotique avaient au moins un facteur de risque prothrombotique autre que le traitement. Chez 21 % de ces patients, le facteur de risque était un facteur V Leiden. Un des objectifs de la PARKAA Study était de déterminer si un lien existait entre les complications thrombotiques et la présence d'une thrombophilie, en l'occurrence, le facteur V Leiden, la variante G20210A du gène de la prothrombine et d'anticorps antiphospholipides. Mitchell *et al.*<sup>12</sup> ont montré qu'il existait uniquement une tendance à l'association entre thrombose et anticorps antiphospholipides. Ils en concluaient que le risque de thrombose était lié à des désordres acquis et/ou iatrogènes et/ou au processus de la maladie. Pour Nowak *et al.*<sup>17</sup>, la survie chez les patients ayant au moins un facteur de risque prothrombotique est diminuée par rapport à ceux sans facteur de risque. Une thrombose est retrouvée chez 46,5 % des patients avec un facteur de risque alors que seulement 2,2 % des patients sans facteur de risque prothrombotique ont développé une complication thrombotique. Une méta-analyse de Caruso<sup>18</sup> a montré qu'une thrombophilie augmente de 8 fois le risque de thrombose chez des enfants avec une LLA. Cette dernière a aussi démontré le rôle des cathéters veineux centraux dans la genèse des thromboses hors du système nerveux central. Les données actuelles concernant le dépistage des facteurs de risque sont contradictoires ou non contributives. Des études complémentaires sont à réaliser afin de déterminer l'utilité d'un dépistage systématique des thrombophilies congénitales ou acquises. La figure 4 reprend la prise en charge complète d'une thrombose veineuse cérébrale<sup>3</sup>. Il ne faut pas oublier que l'apparition d'une thrombose est due à la combinaison de différents facteurs de risque liés à l'hôte et à la maladie : les cellules néoplasiques, l'attitude thérapeutique (chimiothérapie, chirurgie, etc.), les corticoïdes, les accès veineux centraux, les thrombophilies, les infections et les différentes interactions entre tous ces paramètres<sup>3</sup>.

## CONCLUSION

Il existe une association entre les complications thrombotiques et le traitement à base de L-asp. La pathogenèse des troubles de la coagulation reste controversée : tous les facteurs hémostatiques sont diminués avec une résultante s'orientant vers un état d'hypercoagulabilité. D'après certains auteurs, la diminution d'AT est responsable des troubles de la coagulation ; cette protéine étant reconnue comme contrôleur de l'homéostasie. Mais, il ne faut pas négliger

1. Soins supportifs	
2. HBPM <sup>a</sup> deux fois par jour pendant 1 à 3 mois +/- suppléments d'AT <sup>b</sup>	
<b>Ré-exposition à L-asp</b>	
1. HBPM une fois par jour depuis le jour précédent la chimiothérapie jusqu'à la fin du traitement	
2. Suppléments d'AT <sup>b</sup>	
<b>Pendant une anti-coagulation</b>	
1. Maintenir un taux de plaquette > à 50 x 10 <sup>9</sup> /l	
2. Stopper HBPM ou antagoniser la warfarine avant une ponction lombaire	
<b>Dépistage des thrombophilies</b>	
Valeur incertaine	
A faire après arrêt de toute anti coagulation	
<hr/>	
<sup>a</sup> Pas d'évidence d'augmentation du risque de saignement chez les patients avec des infarctus hémorragiques. <sup>b</sup> Pas d'efficacité prouvée	
<hr/>	
<b>Figure 4 : Prise en charge des thromboses veineuses cérébrales<sup>3</sup>.</b>	

le rôle des protéines C et S qui agissent de manière complémentaire avec l'AT. L'administration d'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire pendant une semaine suivie d'un relais par anti-vitamine K (3 à 6 mois) est le traitement recommandé actuellement. L'addition de suppléments en AT reste à discuter au cas par cas en raison de l'absence d'étude probante et de son coût élevé. Des études complémentaires sont à réaliser afin de déterminer l'utilité d'un dépistage systématique des thrombophilies congénitales ou acquises.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA *et al.* : Thrombophilic complications of cancer : epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Hematol* 2003 ; 72 : 43-52
2. Nowak-Göttl U, Heinecke A, von Kries R, Nürnberger W, Münchow N, Junker R : Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia : impact of concomitant *Escherichia coli* asparaginase/prednisone administration. *Thromb Res* 2001 ; 103 : 165-72
3. Payne J, Vora A : Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2007 ; 138 : 430-45
4. Kuhle S, Spavor M, Massicotte P *et al.* : Prevalence of post-thrombotic syndrome following asymptomatic thrombosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Thromb Haemost* 2008 ; 6 : 589-94
5. Gugliotta L, Mazzucconi MG, Leone G *et al.* : Incidence of thrombotic complications in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia receiving L-asparaginase during induction therapy : a retrospective study. The GIMEMA Group. *Eur J Haematol* 1992 ; 49 : 63-6
6. Male C, Chait P, Andrew M, Hanna K, Julian J, Mitchell L : Central venous line-related thrombosis in children : association with central venous line location and insertion technique. *Blood* 2003 ; 101 : 4273-8
7. Narta UK, Kanwar SS, Azmi W *et al.* : Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 ; 61 : 208-21

8. Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, Vegh P, Andrew M : Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia : risk of thrombotic complication in L-asparaginase-induced antithrombin III deficiency. *Blood* 1994 ; 83 : 386-91
9. Pui CH, Chesney CM, Bergum PW *et al.* : Lack of pathogenic role of proteins C and S in thrombosis associated with asparaginase-prednisone-vincristine therapy for leukaemia. *Br J Haematol* 1986 ; 64 : 283-90
10. Pogliani EM, Parma M, Baragetti I *et al.* : L-asparaginase in acute lymphoblastic leukaemia treatment : the role of human antithrombin III concentrate in regulating the prothrombic state induced by therapy. *Acta Haematol* 1995 ; 93 : 5-8
11. Mitchell L, Andrew M, Hanna K *et al.* : Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving L-asparaginase for acute lymphoblastic leukaemia. *Thromb Haemost* 2003 ; 90 : 235-44
12. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K *et al.* : 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 ; 97 : 508-16
13. Hongo T, Okada S, Ohzeki T *et al.* : Low plasma levels of hemostatic proteins during the induction phase in children with acute lymphoblastic leukemia : a retrospective study by the JACLS. *Pediatr Int* 2002 ; 44 : 293-9
14. Gugliotta L, D'Angelo A, Mattioli Belmonte M *et al.* : Hypercoagulability during L-asparaginase treatment : the effect of antithrombin III supplementation *in vivo*. *Br J Haematol* 1990 ; 74 : 465-70
15. Mauz-Körholz C, Junker R, Göbel U, Nowak-Göttl U : Prothrombotic risk factor in children with acute lymphoblastic leukemia treated with delayed E. Coli asparaginase (COALL-92 and 97 protocols). *Thromb Haemost* 2000 ; 83 : 840-3
16. Unal S, Varan A, Yalçın B, Büyükpamukçu M, Gürgey A : Evaluation of thrombotic children with malignancy. *Ann Hematol* 2005 ; 84 : 395-9
17. Nowak-Göttl U, Wermes C, Junker R *et al.* : Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood* 1999 ; 93 : 1595-9
18. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A *et al.* : Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukaemia : a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006 ; 108 : 2216-22

**Correspondance et tirés à part :**

V. TERRONES MUNOZ  
 C.H.U. André Vésale  
 Service d'Oncologie  
 Route de Gozée 706  
 6110 Montigny-le-Tilleul  
 E-mail : vtterrone@ulb.ac.be

Travail reçu le 7 janvier 2008 ; accepté dans sa version définitive le 7 août 2008.