Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2022

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 16 septembre 2022 à Poitiers
par Hortense Patry

Facteurs de risque associés aux événements thromboemboliques veineux dans les tumeurs germinales

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Nicolas ISAMBERT

Membres :

Monsieur le Professeur Laurent MACCHI
Monsieur le Docteur Antoine BERGER
Madame le Docteur Claire JAMET
Madame le Docteur Armelle PILLET

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sheik EMAMBUX

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2021 - 2022

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation **(en disponibilité)**
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive **(retraite au 01/01/2022)**
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail **(en détachement)**
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie **(en mission 1an a/c du 12/07/2021)**
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignant d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Remerciements

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Nicolas ISAMBERT, chef de pôle et chef de service d'Oncologie médicale. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse et d'avoir su garder patience avec moi en tant que référente des internes lors de nos nombreuses réunions de concertation.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Laurent MACCHI, chef du service d'Hématologie biologique. Sans les biologistes, les cliniciens ne sont rien, même pour l'obtention de leur diplôme ! Un très grand merci d'avoir accepté mon invitation à faire partie de ce jury.

Monsieur le Docteur Antoine BERGER, chef de service d'Oncologie radiothérapique. Faire mon choix entre radiothérapie et oncologie médicale fut compliqué après 3 mois passés avec toi, mais mon manque de culture aurait été trop handicapant. Merci d'avoir presque réussi à me faire comprendre la physique et surtout d'être présent dans mon jury ce jour. Signé : ton labrador.

Madame le Docteur Claire JAMET, chef de service d'Oncologie à l'Hôpital de La Rochelle. Le semestre à La Rochelle fut très riche d'enseignements. J'ai beaucoup appris à vos côtés et j'ai hâte de revenir travailler avec vous en tant que Docteur Junior. J'espère pouvoir un jour réunir vos qualités, tant humaines que professionnelles. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Madame le Docteur Armelle PILLET, PH, oncologue médicale au CHU de Poitiers. Merci pour ton précieux enseignement, ta présence et ton aide en tant que chef. Nos échanges ragots et nos moments passés à refaire le PRC me manquent. Vivement nos discussions prostatas fritas !

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Sheik EMAMBUX, PHC, oncologue médical au CHU de Poitiers. Dès le 1e semestre ce fut une évidence : tu allais être mon directeur de thèse ! Et heureusement tu as accepté ma demande officielle. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as appris, ta disponibilité (malgré ta famille avec deux enfants en bas âge, tes consultations et j'en passe…) et le temps passé aux corrections. Je me réjouis de travailler bientôt à tes côtés et de bénéficier de ton expertise sur l'oncologie urologique.

A ma statisticienne,

Madame le Docteur Stéphanie Guidez, PH, hématologue oncologique au CHU de Poitiers. Merci beaucoup pour tout ce que tu as fait pour moi, tant sur la thèse que sur le plan professionnel. Tu m'as vraiment fait aimer l'hématologie et ce n'était pourtant pas gagné. Tu fais partie des chefs qui ont marqué mon internat, et dans le très bon sens du terme !

A ma famille,

A mes parents, sans qui rien n'aurait été possible. Comment vous remercier assez pour tout ce que vous avez fait (les pleins de courses et d'essence, les pleurs sans raison au téléphone, les conseils de maitre Yoda, les midis au Clos Saint Marc, le désherbage avec encore des pleurs et là je ne cite que la partie en rapport avec mes études), tout ce que vous nous avez appris et inculqué ? Médecine fut une vraie aventure, mais je suis sûre que ça a été encore plus éprouvant pour vous (surtout à 5h30 du matin). Tous les enfants n'ont pas la chance de naitre avec des parents comme vous, donc merci infiniment pour tout !!!

A mes bros, mes 2 repères ! Martin, toi-même tu sais, c'est grâce à toi que j'ai eu la P1 (merci déjà pour ça parce que sinon je ne serai pas là aujourd'hui) ! Merci d'être le grand frère qui nous recadre quand on en a besoin (souvent) et d'être toujours là pour tes deux Tanguy. Le temps nous a tous les trois fait grandir et nous a rapproché, et pour rien au monde je ne voudrais que notre relation présente change. Merci également de m'avoir fait confiance pour être la marraine du plus merveillleux des neveux ! A quand une nouvelle virée à deux au Futuroscope (ou ailleurs hein, la souche d'arbre me fait toujours un peu peur) ?
P'tit Walty, que de chagrins oubliés avec toi et Tarzan ! Tu as toujours su me comprendre sans me juger et être présent pour moi à ta façon (par la musique, le ping pong terrasse, les blagues nulles, le foot même si ce n'est pas encore ça…). Depuis l'enfance tu es mon modèle, alors merci pour tout.

A ma (belle) sœur Emilie, merci d'être toi, d'être toujours attentionnée et présente pour nous, même quand ton petit monstre t'épuise. Tu as su apporter la touche en plus qui manquait à cette famille, et en plus, la parité est enfin acquise grâce à toi ! Merci pour Côme et merci de m'avoir fait confiance pour être sa marraine.

A mon neveu/filleul, Côme, ma petite racaille ! Merci pour ces réveils à 6h (et encore, c'est tard ça), ces petits pleurs à la moindre frustration, mais surtout ces éclats de rire et cette bouille d'ange ! C'est fou à quel point on peut aimer quelqu'un qui vient à peine de débarquer dans notre vie. Tu vas mettre le monde à tes pieds (et tu nous as déjà tous mis à tes pieds).

A mamie Jeannine, c'est impossible de résumer tout ce que tu m'as apporté et comme tu me manques. Merci pour toutes ces vacances chez toi, les raisins secs que tu gardais toujours pour moi dans le placard, les câlins pour nous endormir… mais surtout merci pour toutes ces valeurs inculquées qui ne nous ont jamais quitté les garçons et moi, et qui font partie de qui nous sommes aujourd'hui.

A papi Claude, tu es loin d'avoir eu une vie simple et pourtant tu as toujours su garder ton œil pétillant et ton humour. Tu as été un réel exemple de courage et d'humanité pendant toutes ces années, alors merci pour ça.

A ma marraine, Dany, ces vacances chez toi petite avec Blandine et Thibault ne sont que des excellents souvenirs. Merci pour tes petits mots toujours très bien écrits et toutes tes petites attentions qui font chaud au cœur (ma collection de cartes est bien rangée dans ma chambre).

A mes amis,

La meute ! Comment ne pas commencer par mes louves de toujours (plus de 10 ans du quatuor, ça commence à faire long…) ?! **Caroline,** que de souvenirs partagés ensemble ! Depuis l'état de fœtus (check fœtus !) jusqu'à nos presque 30 ans (t'inquiète on n'a pas pris une ride) en passant par les championnats de France, le lycée, les vacances à Saint Palais, nos premières boites de nuit (peut-être même qu'on fera la dernière ensemble, vers 60 ans je pense), la P1… Tu as toujours été à mes côtés et je sais que ça durera encore trèèèès longtemps (on finira par faire des checks cercueils). **Mouche,** ma petite femme. Que dire de nos engueulades épiques et de nos désaccords parfaits qui ont fait trembler les deux autres louves et les murs des bâtisses ?! En vrai, ce sont juste des trop pleins d'amour !! J'espère un jour qu'il n'y aura plus que moi qui t'appellerai ma femme et que je serai bientôt témoin (Fafa, je te mets un petit coup de pression) !! Bon j'avoue, je sais plus qui doit être témoin de qui mais on s'arrangera. **Gneauchi,** heureusement que j'ai changé d'avis te concernant, je serais passée à côté d'une sacrée amitié ! Je ne compte pas le nombre de nos gloussements qui m'ont valu de changer de place voire même d'aller au coin (déjà la plus grande gueule de nous deux à l'époque, mais la plus victime aussi). Je pensais détester la vie parisienne mais avec toi, tout est plus drôle ! N'oublie pas que tu auras toujours une petite place dans mon lit (Gneau, tu viens te coucher ?) ;)

Mon Bob, bobby, bobbychou, notre amitié a été une évidence dès le 1e jour. Tu es ma confidente privilégiée, ma référente boulot et ragots, mon modèle en onco (j'étais presque partie sur un poème avec des vers de 10 syllabes, mais j'ai plus d'inspiration ^^). Comment te remercier pour tout ce que tu m'as apporté et que tu m'apportes encore au quotidien ? Le moindre ouin ouin et tu accours. Je te souhaite de trouver ton petit ilot de paradis avec tchouki et les mini tchouks (bruns et poilus), mais j'espère que ça ne sera pas trop loin de la mer quand même, et surtout de moi (la montagne ça craint !!!).
D'ailleurs parlons-en du **Tchouki,** le mec en or par excellence, la petite perle rare dans le lagon (je suis ta troisième femme donc je peux chanter tes louanges). Préviens-moi quand tu ouvriras ton resto à l'entrée des urgences, ça fera un carton (en revanche on va se calmer sur la viande petit carnivore). Tu as toujours une oreille attentive pour moi et c'est pour ça (entre autres) que tu es mon beauf préféré (t'as vu je l'ai bien écrit cette fois) !

LH bitch !!!! Boulie, L-A-U-R-E, Cam, Loulou et Banban ! Je ne sais même pas par où commencer tant on a partagé de moments de vie. Des champi de l'orgie jusqu'au doctorat, on a grandi ensemble, vécu nos meilleures années de vie ensemble (enfin j'espère que les meilleures des meilleures sont encore à venir) et vous avez fait de moi qui je suis aujourd'hui. Je ne suis pas tous les jours facile à vivre, souvent à la ramasse (Quoi ? Brechaut est ENCORE enceinte ?) mais vous avez su m'accepter (ma maman elle dit que je suis différent !) et être toujours présents. Alors merci pour tout.
PS : vous venez de la ville la plus moche au monde mais j'espère bientôt vous y rejoindre ;)

La crème (là c'est le moment où tu fais attention à n'oublier personne) **: Alice, Bastien, Camille T (et mon corps, vous ne formez qu'un), David, Edouard, Hasan, Hugo & Hugo, Julien, Juliette, Louis, Marion, Nassim, Pauline.** Sacrée bande d'idiots que voilà mais pour citer Jérôme Niel, qu'est-ce que je vous aime P***** !!! Ces années à Rouen furent INCROYABLES

et c'est grâce à vous tous. Malgré la distance et le temps, rien ne change entre nous. Chaque soirée, chaque vacance, chaque moment passés avec vous est un moment magique (surtout avec les lunettes de vitesse) et inoubliable !
PS : faudrait peut-être se presser sur les mariages, qu'on trouve de nouveaux prétextes pour faire la fête ensemble… Je dis ça comme ça, sans pression ;)

Ma mathou, mon petit rayon de soleil perso ! Présente à n'importe quel moment pour prendre soin de moi ! Un jour on réussira à faire des visio avec notre 1e ministre, j'ai nommé **Marie Sophie** (clairement non élue à la majorité ;)). La Rochelle fut un semestre de folie et c'est bien grâce à vous (merci aussi au troll et aux shooters de Vodka noisette), mais aussi à **Amandine, Rominou** (notre amour bien qu'impossible est si fort !) **et Mehdou.**

Laura et Victoria, mes deux pneumologues préférées ! Que de bières bues sur le port de LR en bonne compagnie (je sais Victoria, tu « n'aimes pas la bière » mais je ne m'avoue pas encore vaincue sur le sujet). Je vous souhaite tout le bonheur du monde (j'espère vous avoir mis la chanson dans la tête) et de nombreux autres verres à trois ;)

Mathilde (R ou M, à toi de choisir maintenant), **Marine et Laetitia,** les 3 coups de foudre du 1e semestre ! Vous êtes toutes les trois des incontournables de mon internat et les moments passés ensemble sont fous (lorsque je daigne sortir de ma tanière…). Mathilde tu es quelqu'un d'incroyable et je te souhaite le meilleur avec Yvan (en espérant que vous ne partiez pas trop longtemps à La Réunion, ça fait loin !). Marine on s'est vraiment découvertes pendant l'internat et j'en suis ravie. Alex gare à toi si tu ne prends pas soin d'elle. A quand un prochain concert toutes les trois ? (Promis on laissera la vodka noisette au Baron ;)). Laeti, depuis notre 1e rencontre j'ai compris que tu étais totalement folle (les trous de nez de l'inconnu le confirmeront) et alcoolique, mais tu es un petit rayon de soleil et ta bonne humeur déteint sur tous ceux qui t'entourent. Alors merci à toutes les trois.

Lélé et Bibichou, j'ai tellement ri avec vous deux ! Vous avez été des bouffées d'oxygène pendant des semestres pas toujours évidents (surtout avec toi Alice). Vous êtes totalement timbrées, ce qui est une qualité indispensable pour être quelqu'un de génial. On se revoit très vite sur le dancefloor d'un JAP ou d'un tonus (en espérant que vous restiez dans le SIAIMP pour toujours !!!).

El noyau : Clém, Chacha, Anna, non mais quel boulot !!! La réa fut entre de trèèèès bonnes mains pendant ces 6 mois (sauf les jours de gueule de bois de la Charlène, sorry). Je pensais ne plus avoir besoin de rencontrer de nouvelles personnes, et puis je suis tombée sur vous : le coup de foudre (amical bien sûr, restons correctes) ! Nos petites soirées débrief qui partaient rapidement et très souvent sur de grosses soirées traquenards me manquent terriblement. On se refait ça bientôt sur Poitpoit avec évidemment, les lendemains de soirée au bord de la piscine pour débriefer (désolée les collocs, je m'invite).

Tom, mon petit couillon de chirurgien préféré, non je ne t'ai pas oublié. En même temps, tu me suis depuis la P2 et j'ai l'impression que ça n'est pas fini, on est à la limite du harcèlement hein ! Heureusement que tu es là quand même pour m'aider à m'orienter dans Paris (grâce à toi je comprends enfin le code postal ^^) et surtout pour m'aider à prendre des

décisions rationnelles et adultes, ce qui je l'avoue, n'est pas mon fort. Promis un jour je m'intéresserai à l'onco gynéco et on montera notre clinique ensemble ;)

The last but not the least, mes cointernes !
Elo et JB, vous m'avez permis de vivre le meilleur voyage de ma vie et avec la meilleure compagnie qui soit. Vous êtes deux personnes incroyables et votre couple l'est également (je ne peux pas vous mettre en couple préféré sinon Bob va être jalouse) ! Tahiti c'est loin mais j'espère bien qu'on restera (trèèèèèès) longtemps en contact ;)

Arnaud, mon petit chouchou, toujours présent pour me faire remonter la pente et pour me défendre. Quand je pense que nos débuts furent compliqués, crois-moi, tu n'as plus du tout à faire tes preuves maintenant, vu le sommet que mon amour a atteint pour toi (Ne fais pas lire ça à **Agnès** STP ^^). Tu as décidé de partir pile quand je reviens, mais on se retrouve par la suite pour 3 mois de pure folie et de ralage à gogo ;).

Clélie et Yassine, mes deux compères du 1e semestre. Bon, vous m'avez tous les deux lâchés pour la radiothérapie mais je ne vous en tiens pas rigueur ^^. A très vite pour le DJ, on va faire vrombir les platines du PRC (et on pourra ressortir nos tutus comme ça ;)) !!!

Alix, Clémence, chaque moment avec vous est un pur bonheur. Je vous souhaite de réussir dans tous les domaines, et Clémence habitue toi à être appelée chef, ça commence dès mai !

Paul, Mathieu et Matthieu (désolée si j'ai commis une faute dans l'orthographe de vos prénoms, mais je suis excusée de par ma passion pour les Mat(t)hieu), **Claire-Lou, Clara, Marjorie, Benoit** (big bro)**, Margaux, Nicolas et Camille** (vous n'êtes plus vraiment internes mais vous restez jeunes alors ce n'est pas grave). Vous m'avez fait découvrir l'onco, ce que c'est d'être interne et surtout vous avez réussi à supporter mon petit caractère de cochon, donc respect ! J'espère que la saison du fromagethon va rouvrir cet hiver !

Je remercie également tous les chefs du PRC, en plus de ceux déjà cités, avec une mention spéciale pour **Karine** qui a été la première cheffe de tout mon internat et qui m'a donnée goût à l'oncologie avec son dynamisme (c'est un euphémisme) et sa bonne humeur.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai pu rencontrer au cours de l'internat, je pense bien sûr à **l'équipe d'hématologie du PRC, l'équipe d'oncologie de La Rochelle, l'équipe de réanimation de La Rochelle et l'équipe de Gustave Roussy**. Il y a eu son lot de hauts et de bas, mais grâce à vous tous je n'ai jamais regretté d'avoir choisi cette voie.

Merci également à tous ceux que j'ai pu rencontrer et que j'ai oublié de nommer (5 pages de remerciements c'est déjà trop !)

Enfin, le dernier remerciement revient au **Covid-19,** sans qui je n'aurai pu écrire une majeure partie de cette thèse.

PLAN :

I. Introduction.....p. 9
A. Evénements thromboemboliques et cancers : .....p. 10
1. Physiopathologie
2. Les raisons de s'intéresser aux thromboses dans la maladie néoplasique
3. Scores prédictifs
4. Anticoagulation préventive et curative : recommandations
B. Tumeurs germinales et thromboses : .....p. 21
1. Prise en charge des tumeurs germinales
2. Chimiothérapie des tumeurs germinales et thromboses
3. Facteurs de risque identifiés de thrombose dans les tumeurs germinales
C. Objectifs .....p. 29
II. Méthodes .....p. 30
A. Population étudiée .....p. 30
B. Recherche des patients/recueil des données .....p. 30
C. Analyses statistiques .....p. 32
III. Résultats .....p. 33
A. Description de la population .....p. 33
B. Evénements thrombotiques .....p. 40
C. Analyse univariée et multivariée.....p. 42
D. Performance des scores de Khorana et Protecht .....p. 44
E. Analyse de survie .....p. 45
IV. Discussion .....p. 47
V. Conclusion .....p. 49

Annexes .....p. 50
Bibliographie .....p. 51
Résumé et mots clés .....p. 58
Serment .....p. 59

I. Introduction

La relation entre évènements thrombo-emboliques et cancer est décrite depuis longtemps avec la première série de cas reliant thromboses et cancers publiée par Armand Trousseau en 1865.

Environ 10 à 20% des patients présentant un évènement thrombo-embolique veineux sans facteur déclenchant ont un diagnostic de cancer dans l'année suivant cet épisode. (1,2) Le risque de développer une thrombose veineuse est multiplié par 4 chez un patient atteint d'un cancer comparé à la population générale, et multiplié par 6,5 si ce patient bénéficie d'une chimiothérapie, toujours comparé à la population générale. (2) Parmi les évènements thrombo-emboliques, les thromboses veineuses sont les plus fréquents : thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP). Néanmoins, la littérature retrouve chez les patients atteints d'un cancer jusqu'à 25% de thromboses artérielles dont les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi) et les infarctus du myocarde.(2)

La maladie thrombo-embolique (MTE) est aujourd'hui encore la 2e cause de décès chez les patients suivis pour une néoplasie, juste derrière la pathologie néoplasique elle-même et au même niveau que les infections (3,4). Le taux de survie à 1 an des patients avec cancer ayant présenté une thrombose est de 12%, alors qu'il est de 36% chez des patients ayant un cancer mais sans thrombose identifiée. (5)

Le pronostic des tumeurs germinales est l'un des meilleurs à l'heure actuelle en oncologie. La survie globale à 5 ans dans les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) métastatiques est respectivement de 96% pour les bons pronostics, 89% pour les pronostics intermédiaires et 67% pour les mauvais pronostics (6). La survie globale à 5 ans dans les séminomes métastatiques est de 95% pour les bons pronostics et de 88% pour les pronostics intermédiaires. Les chances de rémission complète sont donc élevées, même à un stade métastatique (7).

Malheureusement, de nombreux patients présentent des complications thrombo-emboliques au cours de leur prise en charge, grevant ainsi leur chance de guérison et leur qualité de vie à court et à long terme.

Cette association entre thrombose et tumeur germinale a déjà fait l'objet de recherches sans toutefois arriver à des conclusions franches quant aux facteurs de risque liant ces deux maladies. Les indications à mettre en place une anticoagulation préventive restent donc toujours incertaines malgré les tentatives d'élaboration de scores prédictifs de thrombose.
Cette étude rétrospective et descriptive a pour objectif d'identifier les possibles facteurs de risque de thrombose veineuse dans les tumeurs germinales.

Nous aborderons dans une première partie les possibles mécanismes physiopathologiques qui font du cancer une maladie pro-thrombotique, puis nous aborderons dans un deuxième temps les facteurs de risque identifiés dans la littérature concernant les thromboses dans les tumeurs germinales. Dans une 2e partie nous nous intéresserons aux résultats dans notre cohorte puis nous discuterons des possibles répercussions thérapeutiques de ces résultats.

A. Evénements thromboemboliques et cancer

1. Physiopathologie

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux. On distingue classiquement l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. Ces trois temps sont initiés simultanément dès que le processus d'hémostase est enclenché.

La formation d'un caillot sanguin débute par l'activation plaquettaire. Celle-ci est initiée par l'hémostase primaire *(figure 1)* et donc par la mise à nu du sous endothélium via la brèche vasculaire qui a été créée. Le Facteur Von Willebrand (FvW) est exprimé par le sous endothélium. Lorsqu'il est exprimé du fait de la lésion vasculaire, il va se fixer aux plaquettes via la glycoprotéine GPIb-IX-V, ce qui va modifier la morphologie des plaquettes et les activer. Ce changement de forme va permettre à la GPIIb-IIIa exprimée par les plaquettes de fixer le fibrinogène, responsable de ponts entre les plaquettes et donc de l'agrégation plaquettaire.
Cette modification conformationnelle va également permettre aux plaquettes de libérer leurs granules de sécrétion, ce qui va engendrer la libération d'agonistes solubles qui vont eux-mêmes entretenir l'activation et l'agrégation plaquettaire. Parmi ces agonistes on peut citer l'ADP, la thromboxane A2 et la thrombine.

Ces réactions permettent aux plaquettes activées d'exprimer à leur surface des phospholipides qui vont initier la 2e étape de l'hémostase : la coagulation.

Cette activation plaquettaire est inhibée à l'état physiologique par la prostacycline PGI2 qui est exprimée par le sous endothélium non lésé, par l'AMP cyclique et par le monoxyde d'azote.

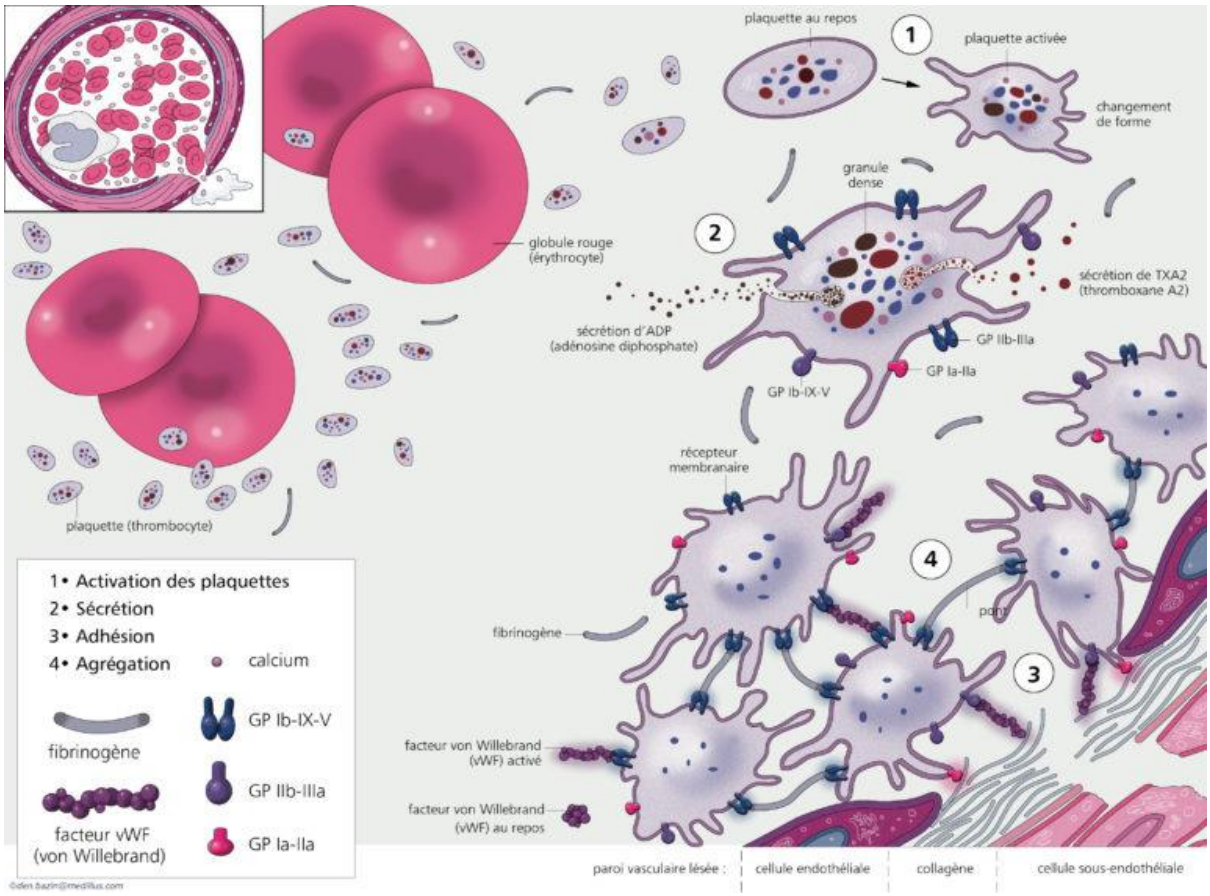

Figure 1. Représentation de l'hémostase primaire. (8)

Afin de consolider le clou plaquettaire formé, la cascade de coagulation doit débuter *(figure 2)*. Pour cela, deux voies sont possibles : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. La voie extrinsèque débute par la libération par le sous endothélium lésé du facteur tissulaire (FT). Ce dernier va se fixer au facteur VII (FVII) circulant et ainsi le rendre actif (FVIIa). La présence de phospholipides provenant des cellules vasculaires lésées et des plaquettes activées, va permettre au complexe FT-FVIIa d'activer le Facteur X en Facteur Xa (FXa). Ce FXa va se lier au Facteur V et aux phospholipides, formant ainsi le complexe prothrombinase capable d'activer la prothrombine (Facteur II) en thrombine (Facteur IIa). C'est cette thrombine qui va transformer le fibrinogène soluble en monomères de fibrine instables. Ces monomères vont par la suite être stabilisés par le Facteur XIII qui devient actif grâce à la Thrombine (FIIa).

La voie intrinsèque fait quant à elle appel à l'exposition du collagène endothélial suite à la brèche vasculaire. Ce dernier va activer le Facteur XII en Facteur XIIa (FXIIa) qui va lui-même activer le Facteur XI. Le Facteur XIa va activer à son tour le Facteur IX en IXa, et c'est celui-ci qui, en présence du Facteur VIIIa et de phospholipides, pourra activer la FX en FXa et ainsi rejoindre la voie commune de coagulation.

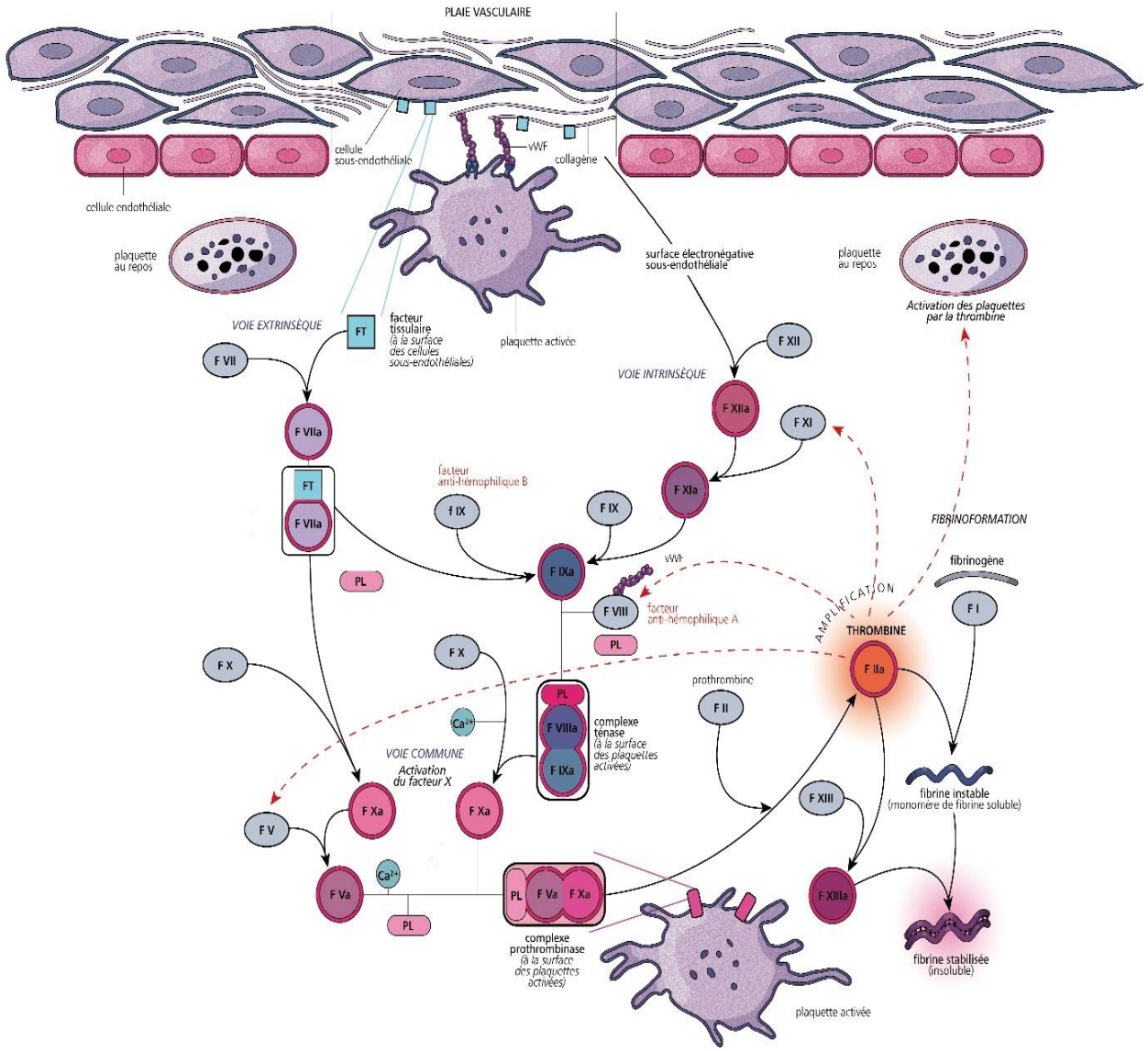

Figure 2. Cascade de la coagulation. (9)

La fibrinolyse est le troisième temps de l'hémostase et vise à éliminer le caillot formé. Celle-ci fait intervenir différents activateurs du plasminogène : le tPA, le FXII et l'urokinase. Ces 3 activateurs vont transformer le plasminogène naturellement présent dans le caillot en plasmine. C'est cette plasmine qui va détruire la fibrine en produits de dégradation de la fibrine (PDF) auxquels appartiennent les D-Dimères.

Afin de ne pas initier une fibrinolyse trop précoce, l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) est libéré lors de l'activation plaquettaire et inhibe l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et l'urokinase, empêchant ainsi la destruction trop prématurée du caillot sanguin.

Il existe 3 systèmes d'inhibiteurs physiologiques de la coagulation empêchant la formation inappropriée de caillot sanguin :

- L'antithrombine qui inhibe la thrombine mais également le FXa
- Le couple Protéine C – protéine S : la thrombomoduline est exprimée par les cellules endothéliales et va venir se lier à la thrombine. Ce complexe va activer la protéine C

en protéine Ca qui, en se liant à la protéine S, va être capable d'inactiver le FVa et le FVIIIa
- L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) qui inhibe le FVIIa

Tous ces systèmes concourent à établir une homéostasie parfaite entre un état anticoagulant et pro coagulant. Cette homéostasie est perturbée lorsqu'un cancer est présent, faisant de cette maladie une maladie pro thrombotique.

La triade de Virchow (10) est connue depuis le 19e siècle et désigne les trois facteurs concourant à la formation d'une thrombose veineuse : l'hypercoagulabilité, la stase veineuse et la dysfonction endothéliale. Ces 3 facteurs peuvent être retrouvés pendant le processus néoplasique (2) :

Un état d'hypercoagulabilité est induit par une hyperactivité plaquettaire. Il a été démontré in vitro une activation plaquettaire par les cellules tumorales via le relargage d'ADP, de thromboxane A2 et de thrombine (11). Il a également été observé dans plusieurs cancers une concentration plus importante de microparticules plaquettaires exprimant le FT et des phospholipides (12). Ces microparticules pourraient également favoriser l'angiogenèse ainsi que la formation de métastases (13). Les cellules tumorales expriment également des facteurs pro thrombogènes tel que le FT et des facteurs de la cascade de coagulation (14), induisant ainsi un état pro thrombogène, le facteur tissulaire étant l'élément déclenchant initial de la voie extrinsèque de la coagulation.

Une protéase dénommée Cancer Procoagulant (CP) est retrouvée dans les tissus cancéreux et dans le sérum des patients atteints d'un cancer, mais pas dans les tissus différenciés sains. Son rôle d'activateur direct du FX a été démontré in vitro (15). De plus, en présence du FV, cet enzyme peut engendrer trois fois plus de formation de thrombine (16) qu'un processus normal de coagulation.

Enfin, une baisse d'activité des facteurs anticoagulants a été rapportée dans plusieurs études. Par exemple, une baisse de l'activité du t-PA a été rapportée ainsi qu'une incidence plus importante de résistance à la protéine C activée chez des patients atteints d'un cancer comparés à des volontaires sains (17). De plus, des taux élevés de facteurs inhibiteurs de la fibrinolyse comme le PAI-1 ont été retrouvés dans le sang de patients suivis pour une néoplasie non traitée (18), démontrant ainsi la perte de l'équilibre entre facteurs pro et anti-coagulants dans les maladies cancéreuses.

Cet état d'hypercoagulabilité a également été démontré dans les nombreuses études ayant étudié les taux de fibrinogènes et de produits de dégradation de la fibrine incluant les D-Dimères, dont le taux élevé est la preuve d'une fibrinolyse accrue du fait d'un excès d'activation de la coagulation (19,20).

Un taux plus important de FvW a été décrit depuis longtemps dans les cancers, ceci pouvant refléter **une détérioration de l'endothélium** inhérent aux cancers, mais cela peut également contribuer à cet état d'hypercoagulabilité en favorisant l'adhésion des plaquettes entre elles et au sous endothélium. De même, l'objectivation d'une concentration plus importante de

thrombomoduline soluble chez les patients atteints d'un cancer, pourrait être le reflet d'une perte de cet anticoagulant naturel à la surface de l'endothélium (21).

Le taux de cytokines pro inflammatoires telles que l'Interleukine 1 (IL-1) et le Tumor Necrosis Factor (TNF) est également plus important lorsqu'un cancer est présent. Ces cytokines pourraient être à l'origine de la transformation pro thrombotique de l'endothélium car elles inhibent l'activité fibrinolytique endothéliale, favorisent l'expression d'IL-1 et de FvW par l'endothélium et diminuent l'expression de la thrombomoduline par ce même endothélium (22).

La néo angiogenèse nécessaire à la croissance tumorale pourrait également être liée au risque thrombotique accru dans les cancers. En effet, la surexpression de FT par les cellules tumorales serait corrélée à la production du Vascular Endothelial Cell Growth Factor (VEGF) et à la densité tissulaire en micro vaisseaux (23). In vitro, ce VEGF induit une hyperperméabilité par action directe sur les cellules endothéliales (24) et favorise l'activation et l'adhésion plaquettaire (25).

La stase veineuse peut être expliquée par une hyperviscosité plasmatique (26) liée à une majoration de l'agrégation des globules rouges (27) qui induirait une hypoxie dans la microcirculation favorisant ainsi la formation de thrombose. Cette hyperviscosité pourrait aussi être liée à une formation aberrante des vaisseaux en lien avec la néo-angiogenèse tumorale, ces néovaisseaux anormaux perturbant le flux sanguin. Du fait d'une altération de l'état général et de possibles limitations fonctionnelles en lien avec la néoplasie, les patients atteints d'un cancer se mobilisent moins, ce qui majore la stase veineuse.
Enfin, les compressions vasculaires par les masses cancéreuses induisent également un ralentissement du flux sanguin, pouvant être à l'origine de ce sur-risque thrombotique.

Cet état procoagulant propre à la tumeur pourrait jouer un rôle déterminant dans la diffusion métastatique des cellules cancéreuses, comme l'ont démontré plusieurs études anatomopathologiques qui retrouvent de la fibrine et des amas plaquettaires dans et au pourtour de la tumeur (28).

Outre la maladie cancéreuse en soit, d'autres éléments de la prise en charge sont impliqués dans ce risque thrombotique. Celui-ci est 2,2 fois plus élevé lorsqu'une chimiothérapie est mise en place par rapport à l'absence de chimiothérapie. (29) Certaines de ces chimiothérapies sont plus à risque de thrombose que d'autres, parmi celles-ci on peut citer notamment le Cisplatine (30). Plusieurs mécanismes pourraient être à l'origine de ces thromboses induites par les thérapeutiques dont une toxicité vasculaire directe, une activation plaquettaire, une expression de FT par les macrophages et les monocytes, une diminution des protéines fibrinolytiques et une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF) par les cellules tumorales *(figure 3)*.

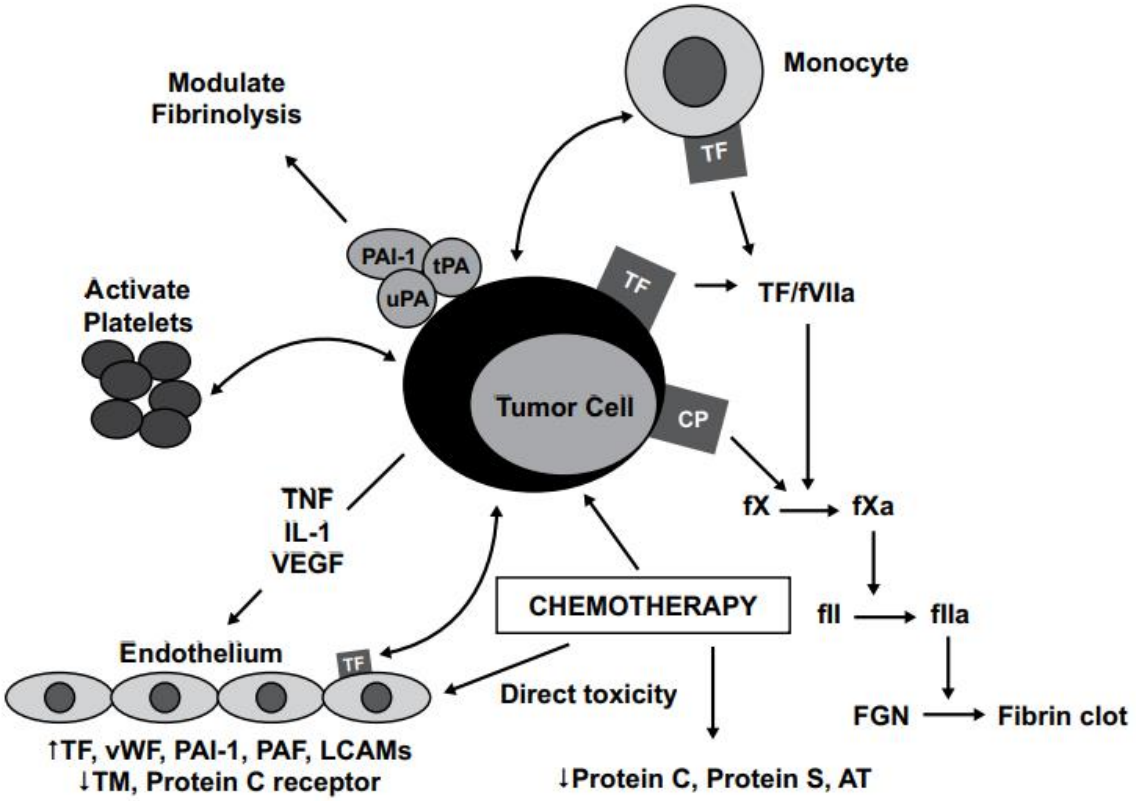

Figure 3. Physiopathologie des thromboses liées aux chimiothérapies (3)
AT : Antithrombine, CP : Cancer Procoagulant, FGN : Fibrinogène, LCAMs : Molécules d'Adhésion Leucocytaires , TF : Facteur tissulaire, TM : Thrombomoduline, IL-1 : Interleukine-1, TNF : tumor necrosis factor, PAF : Facteur d'Activation Plaquettaire, ; t-PA : Activateur Tissulaire du Plasminogène, u-PA : Urokinase, VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor, vWF : Facteur Von Willebrand, PAI-1 : Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène 1

Les soins de support peuvent également engendrer un accroissement du risque de thrombose : le risque relatif de thrombose est augmenté de 57% lorsque de l'Erythropoïétine (EPO) est utilisée (31).

De même, les transfusions en globules rouges et en plaquettes sont associées à une majoration du risque thrombotique : l'incidence des thromboses chez des patients avec cancer hospitalisés recevant une transfusion érythrocytaire ou plaquettaire est de 7.2%, alors qu'elle n'est que de 3.7% chez les patients avec cancer hospitalisés n'en recevant pas (32). Ceci pourrait être expliqué par un relargage massif de fer dont la toxicité vasculaire par stress oxydatif est prouvée (33), un relargage de plaquettes activées et de microparticules plaquettaires contenues dans les transfusions, et enfin par une majoration de la viscosité sanguine.

Les cathéters centraux dont les chambres implantables ont également été identifiés comme des facteurs de risque : l'incidence des TVP en lien avec ces cathéters est d'environ 3-4% (34). Les différentes études ayant évalué l'intérêt d'une anticoagulation préventive lorsqu'une chambre implantable est présente ont toutes été négatives (34,35).

Enfin la chirurgie carcinologique est également à haut risque thromboembolique. En l'absence d'anticoagulation prophylactique, le risque de développer une thrombose veineuse profonde

en post opératoire est deux fois plus important chez les patients avec cancer que chez les patients sans cancer (36). La mise en place d'une anticoagulation prophylactique en post-opératoire immédiat est bien admise de nos jours, mais celle-ci doit être prolongée jusqu'à 4 semaines, les patients atteints d'un cancer étant susceptibles de développer un événement thrombo-embolique même en post-opératoire tardif (37).

2. Les raisons de s'intéresser aux thromboses dans la maladie néoplasique

Les conséquences à court et à long terme des thromboses veineuses sont bien connues : récidive de la thrombose, retard des thérapeutiques, syndrome post thrombotique, hypertension artérielle pulmonaire, complications hémorragiques des anticoagulants, diminution de la qualité de vie, décès lié à la thrombose ou aux complications des thérapeutiques.

L'apparition d'une thrombose veineuse au cours d'une maladie tumorale est donc un facteur déterminant de mauvais pronostic. Une étude publiée par Khorana et al. en 2017 (4) retrouvait un taux de décès annuel chez les patients suivis pour un cancer 2,7 fois plus important après une thrombose artérielle, et 47 fois plus important après une thrombose veineuse, comparé à la population générale américaine. Une étude danoise comparant des patients avec un cancer et ayant présenté une thrombose veineuse avec des patients avec un cancer sans événement thrombotique retrouvait un taux de survie à 1 an de 12% chez les patients ayant eu une thrombose versus 36% chez les patients sans thrombose. De plus, un diagnostic de cancer posé dans l'année suivant une thrombose veineuse était associé à une maladie plus avancée et à un pronostic péjoratif (5). L'apparition d'une thrombose veineuse au cours de la 1e année d'une maladie cancéreuse est un facteur de risque indépendant de décès, avec un risque relatif de 3,7, quel que soit le type de cancer et son stade (38).

Le risque d'une récidive de la thrombose est également plus élevé lorsqu'il y a un maladie cancéreuse active. Le risque d'une nouvelle hospitalisation dans les 3 mois pour un nouvel épisode de thrombose veineuse est 3 fois plus grand chez les patients atteint d'un cancer que chez ceux qui n'en ont pas (39). Le risque cumulé à 12 mois d'une récidive thrombo-embolique est de 20,7% chez les patients avec un cancer alors qu'il n'est que de 6,8% si le patient n'a pas de cancer (40). On retrouve par ailleurs dans cette même étude italienne un risque hémorragique plus important lié aux traitements anticoagulants lorsqu'un cancer actif est présent : à 1 an, l'incidence d'un saignement majeur était de 12,4% chez les patients avec cancer alors qu'elle était de 4,9% lorsqu'il n'y en a pas (40). Une étude américaine (41) vient confirmer ce risque de récidive thrombotique (17%) et ce sur-risque hémorragique suite aux traitements anticoagulants (13%).

Cette étude souligne également le coût financier de tels épisodes. En effet, la durée médiane d'hospitalisation pour initier l'anticoagulation était de 11 jours, soit un coût médian de 20 065$. Il a également été prouvé que le cout médical sur une année d'un patient présentant une thrombose veineuse au cours de son cancer pulmonaire (84 187$) est 40% plus élevé que chez le même patient n'ayant pas présenté d'évènement thrombotique (56 818$) (42). A l'heure actuelle où les économies en matière de santé sont de plus en plus importantes, on

peut imaginer l'importance de prévenir ce genre de complication onéreuse tant sur le plan médical qu'en terme financier.
Enfin, malgré des recommandations de plus en plus nombreuses, peu de patients suivis pour un cancer bénéficient d'un traitement anticoagulant prophylactique. L'étude ENDORSE de 2008 (43) rapporte que seulement 37% des patients traités pour une néoplasie active reçoivent une anticoagulation prophylactique. Parmi les raisons pour ce faible taux, on peut citer la difficulté à identifier les patients à haut risque thrombotique ou encore la crainte de la complication hémorragique.

3. Scores prédictifs

Le risque thrombotique au cours d'une maladie tumorale est surtout élevé lors des trois premiers mois, puis diminue après la 1e année de suivi (44). De même, le risque thrombotique est plus élevé lorsque la maladie cancéreuse est avancée. Afin d'identifier les patients les plus à risque de thrombose, plusieurs études ont essayé de produire des scores afin de mettre en place une prophylaxie adaptée dès le début de la prise en charge.

Le premier score à avoir été développé est le score de Khorana (45) en 2008 *(tableau 1)*. Cette étude a été réalisée sur une cohorte observationnelle, prospective et multicentrique (ANC Study Group Registry) en la divisant en deux groupes : une cohorte permettant d'identifier les facteurs de risque associés aux thromboses veineuses (n= 2701) et une cohorte permettant de valider le score établi à partir de l'analyse multivariée des facteurs de risque retrouvés (n=1365). Tous les patients étaient sur le point de débuter une nouvelle ligne de chimiothérapie, que ce soit la 1e ligne ou une ligne ultérieure.

5 variables ont ainsi été identifiées comme prédictives du risque thrombotique : le site primitif, la numération plaquettaire, leucocytaire et le taux d'hémoglobine, et enfin l'Indice de Masse Corporelle (IMC). 3 catégories de risque ont pu être établies en fonction du nombre de variables présentes chez un patient :

- Bas risque : score 0
- Risque intermédiaire : Score 1-2
- Haut risque : Score ≥ 3

Dans les deux cohortes, l'incidence des événements thrombo-emboliques étaient d'environ 2% et les ¾ de ces événements ont eu lieu lors des 2 premiers cycles de la chimiothérapie. La variable site primitif a été divisée en trois catégories dans le score final : les 'très haut risque' (pancréas et estomac) où le taux de thromboses veineuses est plus de 3 fois supérieur au taux dans la population de l'étude, les 'haut risque' (poumon, lymphome, cancers gynécologiques, vessie, tumeurs germinales) où ce taux était supérieur à la moyenne et les 'autres cancers' où le taux est égal ou inférieur à la moyenne.

Les valeurs diagnostiques de ce score ont été testées dans la cohorte d'identification des facteurs et la cohorte de validation avec respectivement : une Valeur Prédictive Positive (VPP) de 7,1% et de 6,7%, une Valeur Prédictive Négative (VPN) de 98,5% dans les deux cohortes, une Sensibilité (Se) de 40% et de 35,7%, et une Spécificité (Sp) de 88% et 89,6%.

Tableau 1. Score de Khorana :

Caractéristiques du patient	**Score**
Site primitif : - Très haut Risque (Pancréas, Estomac) - Haut Risque (Poumon, Lymphome, Gynécologiques, Vessie, Testicules)	 2 1
Numération plaquettaire pré-chimiothérapie ≥ 350 G/L	1
Hémoglobine < 10 g/dL ou utilisation d'EPO	1
Numération leucocytaire pré-chimiothérapie ≥ 11 G/L	1
IMC ≥ 35 kg/m²	1
Catégories de risque : - **Bas risque : score 0** - **Risque intermédiaire : Score 1 - 2** - **Haut risque : Score ≥ 3**	

Dans la cohorte de validation, le taux d'événements thromboemboliques dans la catégorie bas risque était de 0.3%, dans la catégorie risque intermédiaire de 2% et dans la catégorie haut risque de 6.7%.

Il est à noter que dans la population hospitalisée pour un problème médical aigu sans néoplasie sous-jacente, il est communément admis de mettre en place une anticoagulation prophylactique alors que le taux de thrombose dans cette population est compris entre 5 et 15% (46,47).

L'anticoagulation prophylactique dans la population identifiée comme à haut risque par le score de Khorana pourrait donc tout à fait être justifiée.

Un 2e score établi à la suite du score de Khorana est le score PROphylaxis of ThromboEmbolism during CHemoTherapy (Protecht), *(tableau 2).* Les auteurs ont pris en compte le risque majoré de thrombose lorsque le patient est soumis à une chimiothérapie par sels de platine ou par Gemcitabine. Ainsi le score Protecht comprend les 5 mêmes variables que le score de Khorana, mais y ajoute la variable « traitement par Cisplatine ou Carboplatine ou Gemcitabine » qui vaut 1 point, l'association sel de platine – Gemcitabine valant deux points.

Dans une analyse post-hoc (48) réalisée sur le groupe Placebo de l'étude Protecht, les auteurs ont essayé d'évaluer ce score en le comparant au score de Khorana et d'évaluer l'effet du traitement anticoagulant Nadroparine prophylactique sur l'incidence des thromboses en fonction des deux scores. Sur 378 patients, 11.9% et 32.8% ont été évalués comme à haut risque respectivement par le score de Khorana et le score Protecht. Sur 15 événements thromboemboliques, 33.3% et 66.7% ont eu lieu dans les groupes à haut risque selon le score de Khorana et le score Protecht respectivement. Le score Protecht semble donc améliorer la capacité à identifier les patients à haut risque thrombotique.

Tableau 2. Score Protecht :

Caractéristiques du patient	**Score**
Site primitif : - Très haut Risque (Pancréas, Estomac) - Haut Risque (Poumon, Lymphome, Gynécologiques, Vessie, Testicules)	 2 1
Numération plaquettaire pré-chimiothérapie ≥ 350 G/L	1
Hémoglobine < 10 g/dL ou utilisation d'EPO	1
Numération leucocytaire pré-chimiothérapie ≥ 11 G/L	1
IMC ≥ 35 kg/m²	1
Chimiothérapie par Carboplatine ou Cisplatine ou Gemcitabine	1
Association d'un sel de platine et de la Gemcitabine	2
Catégories de risque : - **Risque intermédiaire bas : score 0 - 2** - **Haut risque : score ≥ 3**	

Le 2e objectif de cette étude portait sur l'efficacité de la Nadroparine dans les groupes identifiés à haut risque par les deux scores. Le taux d'événements thrombo-emboliques chez les patients identifiés à haut risque par le score de Khorana était de 4.5% (3/70) dans le groupe Nadroparine, et de 11.1% (5/45) dans le groupe placebo, soit un nombre de patients à traiter à 15. En utilisant le score Protecht, le taux de thrombose veineuse chez les patients à haut risque était de 2.2% (5/225) dans le groupe Nadroparine, et de 8.1% (10/124) dans le groupe placebo, soit un nombre de patients à traiter à 17. La réduction du risque relatif d'événements thrombotiques dans les patients à haut risque ayant bénéficié de la Nadroparine comparés à ceux ayant eu le placebo, était de 62% en suivant le score de Khorana, et de 73% en suivant le score Protecht.

L'analyse de ces scores permet d'envisager un bénéfice à la mise en place d'une thrombo-prophylaxie chez les patients identifiés à haut risque. Cependant, l'une des limites de ces études est le peu de patients dans ces populations concerné par une tumeur germinale, ces dernières étant relativement rares. On peut donc se questionner sur la validité de l'extrapolation de ces scores à la population qui nous intéresse.

4. Anticoagulation préventive et curative : recommandations

Jusqu'à récemment, les molécules de référence étaient les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) tant en prophylaxie qu'en curatif. Concernant la **prophylaxie** de la thrombose veineuse en lien avec le cancer, l'efficacité des HBPM prophylactiques a d'abord été démontrée dans les cancers pancréatiques avancés (49). Par la suite, les essais se sont intéressés aux cancers pulmonaires et ont trouvé là aussi un intérêt à la prophylaxie primaire (50). A noter que ces différentes études n'ont pas retrouvé de majoration du risque de saignement avec l'introduction d'HBPM.

Malgré l'identification de deux localisations primitives où la prophylaxie primaire montrait un intérêt, l'indication à mettre en place une anticoagulation préventive dans les autres cancers restait incertaine jusqu'à la publication du score de Khorana. Avec l'identification d'une population à haut risque d'événement thrombotique, les études comme Protecht (48) ou Save-Onco (51) ont pu clairement démontrer le bénéfice d'une prophylaxie primaire dans

cette population. Une méta-analyse de 2016 (52) retrouvait une diminution du risque de thrombose symptomatique de 50% chez des patients avec un cancer avancé ou métastatique. Le problème des HBPM est qu'elles nécessitent une injection quotidienne voire biquotidienne en fonction des molécules, rendant leur observance contraignante et diminuant la qualité de vie des patients. L'arrivée des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) a permis d'éliminer cette problématique. En effet, deux études ont évalué l'efficacité et la sureté de ces médicaments en prophylaxie primaire dans le cancer :

- L'étude AVERT (53) qui a testé l'Apixaban 2,5mg deux fois par jour contre placebo chez les patients avec un score de Khorana ≥ 2 (soit un risque intermédiaire à haut). On retrouve dans cette étude une diminution du risque de thrombose veineuse de 49% dans le groupe Apixaban avec une incidence de saignement grave plus important que dans le groupe placebo mais sans être significatif
- L'étude CASSINI (54) a quant à elle testé le Rivaroxaban 10mg une fois par jour contre placebo chez des patients avec un score de Khorana ≥ 2. Le Rivaroxaban n'a pas permis de diminuer l'incidence des thromboses veineuses ou de décès dans l'analyse principale. Cependant, dans une analyse prévue à l'avance portant uniquement sur la période où le traitement a été reçu, cet AOD a permis de diminuer de 60% l'incidence de ces deux événements.

Les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 concernant la prophylaxie primaire chez les patients atteints de cancer font donc état de ces avancements. Ainsi, les patients présentant un score de Khorana ≥ 2 avant de débuter une chimiothérapie peuvent bénéficier d'une prophylaxie par Apixaban, Rivaroxaban ou HBPM, en tenant compte du risque de saignement, de la fonction rénale et des potentielles interactions médicamenteuses particulièrement importantes avec les AOD. Les recommandations de l'ITAC (International Initiative for Thrombosis and Cancer) vont dans le même sens.

L'anticoagulation curative à la suite d'une thrombose veineuse avérée peut faire appel à plusieurs molécules.

La méta-analyse la plus récente (55) conclut à la supériorité des HBPM par rapport aux AVK, avec un réduction du risque de récidive de 40%, sans diminution des hémorragies majeures. Cependant, les saignements non majeurs sont significativement moins fréquents sous HBPM. L'essai CLOT (56) est le seul à avoir démontré une supériorité de la Daltéparine par rapport aux AVK, les traitements ayant été administrés pendant 6 mois.

Quatre études ont étudié les AOD chez les patients atteints d'un cancer, chacune ayant comparé un des AOD à la Daltéparine à 200UI/kg/j pendant le 1e mois, puis à 150 UI/kg/j :

- L'étude HOKUSAI (57) a démontré la non-infériorité de l'Edoxaban à 60mg/j sur un critère combiné alliant récidives thromboemboliques veineuses et hémorragies majeures (HR 0.97), chaque traitement étant administré au minimum pendant 6 mois. Après analyses séparées, on observait une réduction non significative du risque de récidive thromboembolique (HR 0.71) et une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure (HR 1.77). L'excès de saignements majeurs sous Edoxaban survenait presque exclusivement chez les patients suivis pour un cancer gastro-intestinal dans une analyse post-hoc (58).

- L'étude SELECT-D (59) retrouve une diminution significative du risque de récidive thrombo-embolique veineuse avec le Rivaroxaban à la posologie de 15mg deux fois par jour pendant 3 semaines puis 20 mg/j, avec un HR à 0.43. En revanche, on retrouve une fréquence accrue mais non significative du risque de saignements majeurs avec le Rivaroxaban (HR 3.76), principalement d'origine gastro-intestinale et urologique.
- L'étude ADAM-VTE (60) n'a pas retrouvé de supériorité de l'Apixaban concernant l'incidence des saignements majeurs (0% dans le bras Apixaban, 1.4% dans le bras Daltéparine). Cependant, le critère secondaire portant sur les récidives thromboemboliques veineuses était significativement réduit dans le bras Apixaban (HR 0.09)
- Enfin, l'étude CARAVAGGIO (61) a démontré la non-infériorité de l'Apixaban à 6 mois sur le risque de récidive thromboembolique veineux (HR 0.63), sans augmentation significative du risque d'hémorragie majeure (HR 0.82).
- L'Apixaban était administré à la dose de 10 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis 5 mg deux fois par jour dans les deux dernières études.

La Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) associée à d'autres sociétés savantes ont publié en 2021 des recommandations de bonne pratique concernant cette prise en charge. Il est ainsi recommandé de traiter les malades ayant un cancer actif et une TVP ou une EP par
- HBPM sans relais par AVK
- Apixaban
- Edoxaban (non disponible en France)
- Rivaroxaban (sauf cancer digestif ou uro-génital)

Il est également recommandé d'évaluer l'indication du traitement après 6 mois, et de l'interrompre si le cancer n'est plus actif (absence de maladie tumorale détectable, y compris par l'existence d'un biomarqueur, et absence de traitement anticancéreux depuis plus de 6 mois, y compris de l'hormonothérapie), et en l'absence de récidive thromboembolique veineuse pendant les 6 premiers mois de traitement anticoagulant.

B. Tumeurs germinales et thrombose

Comme déjà évoqué, les tumeurs germinales sont des tumeurs avec un bon pronostic en général, même à un stade métastatique. Les chimiothérapies à base de sel de platine ont permis de révolutionner la prise en charge de ces cancers, souvent au détriment de la qualité de vie des patients et parfois même au prix d'effets indésirables élevés. Les essais thérapeutiques actuels dans les tumeurs germinales s'intéressent toujours à l'amélioration de la survie, mais mettent de plus en plus l'accent sur la désescalade thérapeutique et sur la mise en place de soins de support adaptés, dont l'anticoagulation préventive, dans la prise en charge des patients. Dans cette partie, nous verrons dans un premier temps les thérapeutiques recommandées dans la prise en charge des tumeurs germinales, puis le lien entre les chimiothérapies utilisées et la majoration du risque thrombotique, et enfin, les facteurs de risque de thrombose dans les tumeurs germinales identifiées dans la littérature.

1. Prise en charge des tumeurs germinales

Les Tumeurs Germinales (TG) regroupent deux entités histopathologiques différentes : les Tumeurs Germinales Séminomateuses (TGS) et les Tumeurs Germinales Non Séminomateuses (TGNS).
Les TGNS regroupent différents sous types histologiques pouvant être isolés ou associés au sein d'une même tumeur : Tumeur Vitelline, Choriocarcinome, Carcinome Embryonnaire et Tératome.
Les recommandations de prise en charge qui vont suivre sont toutes issues de L'Association Française d'Urologie (AFU) (62), actualisées pour 2020-2022.
Les modalités d'administration des différents protocoles de chimiothérapie seront résumées en *annexe 1.*

a) Classification TNM, stades AJCC et stadification métastatique IGCCCG

Lors de la prise en charge d'une tumeur germinale il est essentiel de classer correctement la pathologie car c'est de cette classification que vont dépendre les traitements.
Afin de traiter le patient de façon appropriée, il faut disposer de 3 éléments déterminants :

- Le dosage des marqueurs (LDH, hCG et AFP) en pré et post orchidectomie
- Un scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien (TAP)
- Une échographie testiculaire bilatérale

Les *tableaux 3, 4 et 5* reprennent la classification TNM, les stades AJCC et la classification IGCCCG , cette dernière concernant les maladies métastatiques.

Tableau 3. Classification TNM

pT : Tumeur primitive	
- pTX	- La tumeur ne peut être évaluée
- pT0	- Pas de tumeur retrouvée
- pTis	- Néoplasie testiculaire in situ
- pT1	- Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme sans invasion vasculaire ou lymphatique
○ pT1a	○ < 3 cm (applicable uniquement pour les séminomes)
○ pT1b	○ ≥ 3 cm (applicable uniquement pour les séminomes)
- pT2	- Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec invasion vasculaire ou lymphatique, OU avec extension à la vaginale
- pT3	- Tumeur envahissant le cordon spermatique avec ou sans invasion vasculaire ou lymphatique
- pT4	- Tumeur envahissant le scrotum avec ou sans invasion vasculaire ou lymphatique
N : Ganglions lymphatiques rétropéritonéaux	
- NX	- Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
- N0	- Pas de métastase ganglionnaire

- N1	- Masse ganglionnaire ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension OU ≤ 5 adénopathies toutes ≤ 5 cm
- N2	- Masse ganglionnaire > 2 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension OU > 5 adénopathies toutes ≤ 5 cm OU extension extra-ganglionnaire de la tumeur
- N3	- Masse ganglionnaire > 5 cm dans sa plus grande dimension
M : Métastases à distance	
- MX	- Les métastases à distance ne peuvent être évaluables
- M0	- Pas de métastases à distance
- M1	- Métastases à distance
○ M1a	○ Atteinte ganglionnaire non rétropéritonéale ou métastase(s) pulmonaire(s)
○ M1b	○ Autres métastases
S : Marqueurs tumoraux sériques	
- SX	- Marqueurs non disponibles ou non faits
- S0	- Marqueurs dans la normale
- S1	- LDH < 1.5 x N et hCG < 5000 mUI/mL et AFP < 1000 ng/mL
- S2	- LDH 1.5-10 x N ou hCG 5000-50 000 mUI/mL ou AFP 1000-10 000 ng/mL
- S3	- LDH > 10 x N ou hCG > 50 000 mUI/mL ou AFP > 10 000 ng/mL

LDH : Lactate Déshydrogénase, hCG : Gonadotrophine Chorionique humaine, AFP : Alpha Foeto-Protéine

Tableau 4. Stades AJCC

Stade	T	N	M	S
0	pTis	N0	M0	S0-SX
I	pT1-4	N0	M0	S0-3
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2-4	N0	M0	S0
IS	Tout T	N0	M0	S1-3
II	Tous T	N1-3	M0	S0-1
IIA	Tous T	N1	M0	S0-1
IIB	Tous T	N2	M0	S0-1
IIC	Tous T	N3	M0	S0-1
III	Tous T	Tous N	Tout M	S0-3
IIIA	Tous T	Tous N	M1a	S0-1
IIIB	Tous T	N1-3	M0	S2
	Tous T	Tous N	M1a	S2
IIIC	Tous T	N1-3	M0	S3
	Tous T	Tous N	M1a	S3
	Tous T	Tous N	M1b	Tous S

Tableau 5. Classification IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) pour les tumeurs germinales métastatiques

Groupe	Type	Critères
Bon pronostic	TGNS (56% des cas) PFS à 5 ans : 90% OS à 5 ans 96%	Tous les critères : - Primitif testiculaire ou rétropéritonéal - Pas de métastases viscérales non pulmonaires - AFP < 1000 ng/mL - hCG < 5000 UI/L - LDH < 1.5 x N
	TGS (90% des cas) PFS à 5 ans : 89% OS à 5 ans : 95%	Tous les critères : - Tous sites primitifs - Pas de métastases viscérales non pulmonaires - AFP normale quels que soient les taux d'hCG et de LDH
Pronostic intermédiaire	TGNS (28% des cas) PFS à 5 ans : 78% OS à 5 ans : 89%	Tous les critères : - Primitif testiculaire ou rétropéritonéal - Pas de métastases viscérales non pulmonaires - AFP 1000 – 10 000 ng/mL ou - hCG 5000 – 50 000 UI/L ou - LDH 1.5 – 10 x N
	TGS (10% des cas) PFS à 5 ans : 79% OS à 5 ans : 88%	Tous les critères : - Tous sites primitifs - Présence de métastases viscérales non pulmonaires - AFP normale quels que soient les taux d'hCG et de LDH
Mauvais pronostic	TGNS (16% des cas) PFS à 5 ans : 54% OS à 5 ans : 67%	Un seul des critères : - Primitif médiastinal - Présence de métastases viscérales non pulmonaires - AFP > 10 000 ng/mL ou - hCG > 50 000 UI/L ou - LDH > 10 x N
	TGS	Pas de patient classé dans cette catégorie pronostique

PFS : Progression Free Survival (Survie sans progression), OS : Overall Survival (Survie globale)

b) Prise en charge des stades localisés (stades I)

Plusieurs traitements peuvent être proposés dans le cadre de la prise en charge du séminome de stade I : surveillance, chimiothérapie adjuvante par Carboplatine ou radiothérapie. Le risque global de rechute à 5 ans est de 17,7% mais ce risque peut augmenter jusqu'à 32% en cas de présence de deux facteurs de risque : la taille tumorale > 4cm et l'invasion du rete testis Chez un patient compliant, la surveillance est l'option recommandée. Sinon, une attitude adaptée au risque peut être discutée avec un cycle adjuvant de Carboplatine. La radiothérapie

lombo-aortique n'est pas recommandée en première intention devant le risque de second cancer.

Concernant les TGNS, le risque de récidive est évalué en fonction de l'envahissement vasculaire. En effet, le risque de récidive varie de 14 à 44% selon la présence ou non de cette atteinte.
Un stade I sans envahissement lymphovasculaire présente un risque de rechute faible et la surveillance semble licite. Dans le cas contraire, une chimiothérapie adjuvante par un cycle de BEP (Bléomycine, Etoposide, Cisplatine) est préconisée.

c) Prise en charge des séminomes et des tumeurs germinales non séminomateuses métastatiques ganglionnaires (IIA-IIB)

Les options thérapeutiques restent débattues entre la radiothérapie lombo-aortique et iliaque ou la chimiothérapie, avec la plupart des experts préconisant une chimiothérapie par 3 BEP ou 4 EP (sans Bléomycine) au stade IIB ou si la tumeur est non séminomateuse (en fonction de l'élévation ou non des marqueurs). Les deux traitements ont un taux de survie sans rechute autour de 90%.

d) Prise en charge des stades métastatiques (IIC-III)

La classification IGCCCG va permettre de classer les patients métastatiques en 3 groupes : les bons pronostics, les pronostics intermédiaires et les mauvais pronostics.
Schématiquement, le traitement des séminomes métastatiques peut se résumer ainsi :

- Séminome de bon pronostic : 3 cures de BEP ou 4 cures d'EP
- Séminome de pronostic intermédiaire : 4 cycles de BEP ou de VIP s'il existe une contre-indication à la Bléomycine

Concernant la prise en charge des masses résiduelles dans le cadre d'une tumeur séminomateuse, il convient dans un premier temps de les évaluer par une TDM (Tomodensitométrie) 2 mois minimum après la fin de la chimiothérapie. En cas de masse < 3cm, la tumeur est considérée non-viable. En cas de masse > 3cm avec un TEP (Tomographie par Emission de Positons au 18-Fluoro-Désoxy-Glucose) positif, l'indication chirurgicale est posée.

Concernant les TGNS métastatiques, les bons pronostics seront traités par 3 cycles de BEP ou 4 cycles d'EP si la Bléomycine est contre indiquée. Les pronostics intermédiaires seront traités par 4 cycles de BEP.
La prise en charge des mauvais pronostics a été modifiée récemment avec l'essai de phase 3 du GETUG-13 (63). Cette étude a permis d'identifier deux sous-groupes en fonction des marqueurs réalisés entre J18 et J21 : ceux avec une décroissance favorable et ceux sans décroissance favorable.

- Si la baisse des marqueurs est évaluée comme favorable, le patient doit bénéficier de 4 cures de BEP

- Si cette baisse n'est pas favorable, une chimiothérapie dose-dense devra alors être mise en place avec 2 cures de T-BEP-Oxali (Taxol-Bleomycine-Etoposide-Cisplatine-Oxaliplatine) puis 2 cures de Cisplatine-Bléomycine-Ifosfamide.

La chirurgie des masses résiduelles est primordiale après la séquence de chimiothérapie et l'évaluation est réalisée par un scanner. La présence d'une masse résiduelle de plus de 1cm de petit axe imposera la réalisation de cette chirurgie.

e) Chimiothérapies de rattrapage

Lors d'une rechute ou devant une maladie réfractaire, le traitement recommandé comprend un triplet de chimiothérapie associant le cisplatine, l'Ifosfamide et une 3ème molécule (Vinblastine, Paclitaxel ou Gemcitabine). La place de la chimiothérapie intensive (avec auto-greffe) reste discutée. Nous ne discuterons pas des indications de ces chimiothérapies de rattrapage, mais il reste important de garder en tête d'adresser le patient à un centre de référence afin qu'il bénéficie d'une expertise adaptée et qu'il puisse avoir accès à des essais cliniques innovants.

2. Chimiothérapie des tumeurs germinales et thromboses

Comme nous l'avons vu juste avant, les sels de platine sont l'élément central de la prise en charge des tumeurs germinales, et plus particulièrement le Cisplatine. L'arrivée de cette chimiothérapie a révolutionné le pronostique de ces tumeurs, mais au prix d'une toxicité cardiovasculaire importante pouvant être en partie à l'origine du risque plus élevé de thromboses artérielles et veineuses.

Néanmoins, le Cisplatine n'est pas la seule molécule à pouvoir être incriminée ; la Bléomycine ayant une toxicité cardiovasculaire connue également. Plusieurs études ont montré des dommages endothéliaux in vitro suite à l'injection de Bléomycine et de Cisplatine (64). Par ailleurs, l'apparition d'un phénomène de Raynaud, après administration de Bléomycine ou de Cisplatine, peut toucher jusqu'à 37% des patients soumis à ces molécules (65).

Plusieurs études ont décrit un risque 2 fois plus important de développer une maladie cardiovasculaire à long terme après un traitement pour une tumeur germinale (66,67). Une des hypothèses pour expliquer ces complications cardiovasculaires est celle de lésions vasculaires induites par la chimiothérapie. En effet, une étude de 2005 a retrouvé une majoration plasmatique du taux de FvW chez des patients traités pour un cancer testiculaire par une chimiothérapie à base de Cisplatine (68). Pour rappel, le facteur Willebrand est détectable dans le plasma lorsqu'une lésion vasculaire existe, et participe à l'initiation de l'hémostase primaire via l'activation et l'adhésion plaquettaire. Cette même étude a également retrouvé un épaississement de la média et de l'intima de l'artère carotide à distance de l'injection de Cisplatine. Cet épaississement était deux fois plus important que l'épaississement physiologique chez un patient du même âge sans antécédent de chimiothérapie par Cisplatine.

Une étude portant sur les cancers de vessie a retrouvé une incidence des thromboses dans l'année de 19.8% chez les patients traités par du Cisplatine alors qu'elle n'était que de 11.6% chez les patients non traités par une telle chimiothérapie (IC 1.17-1.75) (69). De même, dans une étude chinoise de 2015, on retrouvait le Cisplatine comme facteur de risque indépendant de développer une thrombose veineuse chez des patients traités pour un cancer pulmonaire à petites cellules (70).

Une accumulation de Cisplatine dans l'organisme, quantifiable dans les urines plusieurs années après l'administration de la chimiothérapie, pourrait être responsable des événements cardiovasculaires à long terme. Une étude de Gerl et al. (71) retrouvait en effet une excrétion urinaire de Cisplatine 100 à 1000 fois plus importante chez des patients exposés au Cisplatine 5 à 16 ans avant par rapport à des contrôles non exposés.

Ces études sont surtout en faveur d'une toxicité artérielle de la chimiothérapie avec des conséquences sur les vaisseaux pouvant expliquer les cas rapportés d'AVC ischémique et d'infarctus du myocarde sous Cisplatine. Cependant, la chimiothérapie n'explique pas à elle seule le taux élevé de thromboses veineuses retrouvé chez les patients avec tumeur germinale car la majorité d'entre eux est soumise à une chimiothérapie par Cisplatine sans toutefois développer d'événement thrombo-embolique veineux.

3. Facteurs de risque identifiés de thrombose dans les tumeurs germinales

Entre 8 et 23% des patients traités pour une tumeur germinale développeront une thrombose veineuse (72,73). Cette incidence élevée a motivé de nombreux auteurs à identifier des facteurs de risque d'événements thrombo-emboliques afin de définir ceux chez qui une thromboprophylaxie pourrait être justifiée.

Une étude rétrospective de 2011 (30) identifiait certains facteurs associés au développement d'une thrombose chez des patients en cours de traitement par Cisplatine : l'âge, le Karnofsky Performance Status (KPS), la présence d'un cathéter central et le score de Khorana. Cependant, cette étude a inclus tous les patients sous Cisplatine, peu importe le primitif, et uniquement 39/932 présentaient une tumeur germinale.

L'étude de Heidegger portant uniquement sur les tumeurs germinales (74) a retrouvé un haut volume tumoral avec un stade ≥ IIC comme facteur de risque de thrombose. Par ailleurs, cette étude a également testé la validité du score de Khorana chez ces patients avec tumeur germinale, sans toutefois arriver à une conclusion favorable. En effet, seulement 2 des 26 patients ayant développé une thrombose étaient évalués comme à haut risque (score ≥ 3).

Un essai bi centrique (75) s'est surtout focalisé sur l'association entre une atteinte ganglionnaire rétropéritonéale > 5 cm (N3) et l'apparition d'une thrombose. En se basant sur une cohorte expérimentale canadienne pour déterminer la valeur prédictive de cette atteinte ganglionnaire, et sur une cohorte anglaise pour valider cette valeur, les auteurs ont réussi a démontré une association entre cette atteinte ganglionnaire majeure et le risque de développer une thrombose. Par ailleurs, d'autres facteurs ont également été testés dans ces cohortes, et on retrouve l'hospitalisation, une numération plaquettaire pré-chimiothérapie ≥

350 G/L, une numération leucocytaire ≥ 11 x10*9/L, une classification en pronostique intermédiaire ou mauvais par l'IGCCCG ainsi qu'un haut risque selon le score de Khorana, comme associés au risque de présenter un événement thrombo-embolique veineux. En 2005, une étude française (76) retrouvait comme facteurs de risque de thrombose une élévation des LDH et une surface corporelle > 1.9m² chez les patients en cours de traitement par Cisplatine pour une tumeur germinale. La présence d'un de ces deux facteurs entrainait une probabilité de développer une thrombose entre 17 et 26%. L'absence de ces deux facteurs représentait une probabilité comprise entre 0 et 4% de présenter un événement thrombo-embolique.

Plusieurs des facteurs de risque cités plus haut ont été validés dans un essai italien rétrospectif de 2018 (77). Ainsi, leur analyse multivariée retrouvait un stade ≥ IIC, l'augmentation des LDH, la neutropénie fébrile et le cathéter central comme associés à un plus haut risque de développer une thrombose veineuse. Il est intéressant de noter également que la survie globale des patients ayant présenté une thrombose était significativement diminuée comparée à ceux qui n'avaient pas présenté ce type d'événement.

L'étude de Weijl et al. (73) retrouvait quant à elle deux facteurs de risque de thrombose dans les tumeurs germinales : la prémédication par plus de 80mg de Dexaméthasone et la présence de métastases hépatiques.

Enfin, une étude allemande de 2013 (78) identifiait deux groupes à risque : les patients avec une histologie de séminome, des adénopathies rétropéritonéales et/ou une augmentation des LDH qui étaient plus à risque de thrombose avant de débuter la chimiothérapie, et les patients à risque de développer une thrombose pendant la chimiothérapie qui étaient ceux avec un cathéter veineux central ou avec des adénopathies sus-claviculaires.

La littérature identifie donc certains facteurs comme clairement liés au risque thrombotique, tandis que ce lien reste incertain pour d'autres. La fiabilité du score de Khorana est également remise en question dans plusieurs de ces études. Bien qu'une méta-analyse (79) s'intéressant à tous types de cancer retrouve qu'il peut être utilisé pour sélectionner les patients ambulatoires à haut risque de thrombose, elle précise également que la plupart des thromboses ont lieu en dehors du groupe considéré à haut risque. La place de ce score dans la prise en charge des tumeurs germinales reste donc à établir.

Beaucoup des études sus-citées ne se sont intéressées qu'aux événements thrombotiques veineux. Parmi celles qui prenaient également en compte les événements artériels, ces derniers étaient rares (1 à 2 événements par étude).

Quelques études se sont intéressées à l'anticoagulation prophylactique dans les tumeurs germinales, mais là encore, la littérature diverge. Deux études de 2016 prouvaient qu'il est difficile encore à l'heure actuelle de produire des recommandations claires concernant la thromboprophylaxie dans les tumeurs germinales. L'étude allemande de Solari et al. a inclus des patients ayant tous bénéficié d'une thromboprophylaxie la 1e semaine de chaque cycle par Lovenox 4000UI. (72) Seulement la moitié a par la suite bénéficié d'une extension de cet anticoagulation pendant 21 jours après la dernière chimiothérapie. L'analyse finale n'a pas

retrouvé de différence statistique concernant l'incidence des thromboses dans ces deux groupes (environ 25% de thrombose dans chaque groupe). La seconde étude (80) visait à valider 2 facteurs de risque déjà identifiés de thrombose : l'élévation des LDH et la surface corporelle > 1.9m², et à évaluer l'impact d'une anticoagulation prophylactique par HBPM chez les patients présentant un ou les deux facteurs de risque. L'analyse finale retrouve que seule l'augmentation des LDH > 1.5N est associée à un plus haut risque de thrombose, ainsi que la présence d'adénopathies rétropéritonéales. En ce qui concerne l'anticoagulation, on retrouve une diminution de 50% de l'incidence des événements thrombo-emboliques chez les patients ayant bénéficié des injections d'HBPM, sans augmentation du risque de saignement.

L'étude de Haugnes et al. (81) concernait une population de 506 patients recevant une chimiothérapie à base de Cisplatine pour une tumeur germinale métastatique et l'incidence de thrombose était de 13,6%. La thromboprophylaxie ne réduisait pas le risque de thrombose mais augmentait significativement le risque de saignement (14,5% versus 1,1%, p<0,001). A l'inverse, une analyse rétrospective multicentrique de 2020 (82) retrouvait une balance bénéfice-risque en faveur de l'anticoagulation prophylactique pour les tumeurs germinales métastatiques. Cette étude décrivait également un risque thrombotique important avant et pendant la chimiothérapie, mais pas après. Le deuxième point clé de cet essai était l'identification comme seul facteur de risque de thrombose de l'utilisation d'un accès veineux central.

C. Objectifs

Bien qu'il soit généralement admis qu'une partie des patients atteints d'une tumeur germinale bénéficierait de la mise en place d'une anticoagulation préventive, l'absence d'essais randomisés contrôlés et de recommandations officielles conduisent les médecins à se fier à leur expérience clinique et à leurs habitudes de centre pour décider ou non de mettre en place cette prophylaxie.

Notre étude rétrospective s'intéresse aux facteurs de risque de thromboses dans une population de patients avec une tumeur germinale et traités au CHU de Poitiers. Identifier ces facteurs de risque nous permettra d'améliorer notre pratique clinique et surtout de proposer secondairement une étude prospective et randomisée pour évaluer l'intérêt d'une thromboprophylaxie chez ces patients.

En tant qu'objectifs secondaires, nous rapportons également les valeurs intrinsèques des scores de Khorana et Protecht dans notre cohorte, ainsi que l'analyse de survie de nos patients.

II. Méthodes

A. Population étudiée

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique concernant les patients présentant une tumeur germinale dont le diagnostic a été réalisé entre juin 2009 et novembre 2020.

Les critères d'inclusion étaient :
- Patient âgé ≥ 15 ans
- Preuve histologique d'une tumeur germinale du testicule, du rétro-péritoine ou un primitif médiastinal
- Maladie au stade localisé (stade I) ou métastatique (> ou égal à II)
- Suivi partiel ou total au CHU de Poitiers

Les critères d'exclusion étaient :
- Patient âgé < 15 ans
- Primitif autre que tumeur germinale

B. Recherche des patients/recueil des données

Nous avons réalisé une recherche avec les termes « tumeur maligne d'un testicule », « tumeur maligne d'un rétropéritoine », « tumeur maligne d'un testicule descendu », « tumeur du médiastin », « tumeur maligne du testicule ectopique » et « tumeur maligne du rétropéritoine » dans la classification commune des actes médicaux (CCAM) du CHU de Poitiers, via la codification CIM-10 (classification internationale des maladies, 10ème édition) du département d'information médicale (DIM).

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps aux caractéristiques personnelles du patient au diagnostic : l'OMS, l'âge, l'IMC et la surface corporelle (< ou ≥ 1.9m²), la présence ou non d'un tabagisme actif ou sevré, une éventuelle intoxication au cannabis, la présence de Facteurs de Risque (FdR) cardiovasculaires (HTA, Diabète, Dyslipidémie, Surpoids/Obésité, Antécédents personnels d'AVC ischémiques ou d'Infarctus du Myocarde, Antécédents familiaux de maladie cardiaque précoce, tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans) en les séparant en 3 catégories : 0-1 FdR, 2 FdR et > 2 FdR, la présence de troubles de la coagulation connus et les antécédents personnels de maladie thrombo-embolique veineuse.

La deuxième partie du recueil concernait la maladie tumorale au diagnostic : l'histologie (TGS ou TGNS), le sous-type histologique si la tumeur était une TGNS (Carcinome Embryonnaire, Tumeur Vitelline, Tératome, Choriocarcinome), le site primitif (testiculaire ou rétropéritonéal ou médiastinal), la taille du primitif testiculaire (< 40 mm ou ≥ 40 mm), l'envahissement du rete testis, la présence d'emboles vasculaires, la présence ou non de métastases ganglionnaires et leur taille (diamètre < 1.5cm ou 1.5-5 cm ou > 5 cm), la présence de métastases et leur site (hépatique, pulmonaire, cérébral, autres), le nombre de sites

métastatiques (< 3 ou ≥ 3 sites), le stade (I, IS, II ou III), le pronostic selon la classification IGCCCG (bon, intermédiaire ou mauvais) si la maladie était métastatique d'emblée, les marqueurs pré orchidectomie et en post orchidectomie (S0, S1, S2 ou S3).

Par la suite, nous avons recueilli les caractéristiques biologiques des patients afin de pouvoir calculer les scores de Khorana et Protecht avant le début du traitement : l'hémoglobine (< 10 g/dL ou ≥ 10 g/dL), les plaquettes (< 350 G/L ou ≥ 350 G/L), les leucocytes (< 11G/L ou ≥ 11 G/L), l'albumine (< 35 g/L, 35-45 g/L ou > 45 g/L) et enfin la clairance rénale (≥ 90 mL/min, 60-89 mL/min, 30-59 mL/min, 15-29 mL/min ou < 15 mL/min). Par ailleurs, nous avons délibérément choisi de définir le risque intermédiaire haut à partir d'un score de 2 selon le score de Khorana. En effet, le fait d'avoir une tumeur germinale met automatiquement le patient dans la catégorie intermédiaire qui comprend la présence de 1 ou 2 facteurs de risque. De plus, nous avons vu antérieurement que les essais portant sur les indications des AOD prenaient en compte un score de Khorana à partir de la catégorie « intermédiaire haut » (≥ 2 facteurs de risque).

Concernant les scores de Khorana et Protecht, nous avons pris en compte celui qui était au plus proche de la thrombose, c'est-à-dire que pour les thromboses ayant eu lieu lors de la récidive de la tumeur germinale, nous avons pris les scores calculés avant de débuter le traitement pour cette même récidive, et non les scores du diagnostic initial.

Les modalités des traitements suivants ont aussi été recueillies: la réalisation d'une radiothérapie, d'une chimiothérapie et si oui, le type de chimiothérapie (BEP, EP, VIP, Carboplatine AUC 7, autres), le nombre de cycles de chimiothérapie, la réalisation d'une chimiothérapie dose-dense selon le GETUG 13, la normalisation des marqueurs au 1e jour du 2e cycle, la pose d'une chambre implantable, la présence de masse résiduelle > 1 cm, la réalisation d'une chirurgie des masses résiduelles et si elle a été réalisée, la présence de résidu tumoral sur la pièce opératoire.
Nous nous sommes également interrogés sur les soins de support mis en place : l'administration d'une corticothérapie équivalente à ≥ 80 mg de Dexaméthasone, la survenue de saignement, la réalisation de transfusion (en globules rouges et en plaquettes), la survenue d'une neutropénie fébrile et si oui à quel cycle, l'administration de G-CSF (Facteur de Stimulation des Colonies de Granocytes), la présence d'une anticoagulation avant de débuter le traitement spécifique de la maladie cancéreuse, et si oui, quel type d'anticoagulation (préventive ou curative et avec quelle molécule anticoagulante).

Concernant les événements thrombotiques, les données suivantes ont été recueillies : la survenue ou non d'un événement thrombo-embolique et son site (Thrombose Veineuse Profonde (TVP), Embolie Pulmonaire (EP), thrombose artérielle, thrombose de PAC, thrombose de la Veine Cave Supérieure (VCS), autres sites de thrombose), la date de survenue par rapport au diagnostic de tumeur germinale (en nombre de jours) et par rapport au début de la chimiothérapie (< 1 mois après C1J1, 1-3 mois, 3-6 mois ou > 6 mois après C1J1), l'anticoagulation mise en place après le diagnostic de thrombose (aucune, HBPM prophylactique, HBPM curative, AOD, AVK), la durée d'hospitalisation suite au diagnostic de thrombose (0 jour, 1-4 jours, 5-10 jours, > 10 jours), la durée totale d'anticoagulation (< 3 mois, 3-6 mois ou > 6 mois), la récidive d'un événement thrombo-embolique et son site,

l'anticoagulation avant et après la récidive, la durée d'anticoagulation pour la récidive de la thrombose ainsi que le nombre de jours d'hospitalisation.

Enfin, nous avons colligé les données suivantes : la récidive ou non de la tumeur germinale, le site de récidive (rétropéritonéal ou autres), le traitement mis en place pour la prise en charge de la récidive (chimiothérapie et ses modalités, autogreffe, chirurgie ou autre), la mise en place ou non d'une anticoagulation lors de la récidive de la tumeur germinale, le score de Khorana et le score Protecht avant de débuter le nouveau protocole de traitement et enfin, le statut du patient aux dernières nouvelles (vivant ou décédé) ainsi que la cause du décès s'il y avait lieu.

C. Analyses statistiques

Analyse descriptive : étude de la moyenne, de la médiane, de l'écart type pour les variables quantitatives ; description des variables quantitatives par des pourcentages.

Les analyses univariées ont été réalisées avec un modèle linéaire généralisé pour les variables qualitatives et régression linéaire simple pour les variables quantitatives. Les variables significatives à cette étape seront ensuite introduites dans le modèle. Les variables avec un $p<0.2$ ont été intégrées dans le modèle multivarié. En raison d'un nombre important de variables sélectionnées après analyse univariée et des facteurs de confusion potentiels, une analyse factorielle multiple a été réalisée pour déterminer le choix des variables du modèle final.

Les courbes de survie ont été obtenues à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier et comparé à l'aide du test du Log Rank.

Pour l'ensemble des analyses, le risque alpha de première espèce était fixé à 5%.

Toutes les analyses ont été ´réalisées à l'aide de la version 4.1.1 du logiciel R.

III. Résultats

A. Description de la population

Sur 217 dossiers correspondants à notre recherche, seuls 159 ont été inclus. 10 dossiers ont été exclus par manque de données, 48 dossiers ont été exclus car ils ne concernaient pas des tumeurs germinales *(figure 4)*.

Les caractéristiques de la population incluse sont résumées dans le *tableau 6*. Il est important de noter qu'aucun patient n'avait eu d'événement thrombo-embolique veineux par le passé, et aucun ne présentait de trouble de la coagulation connu. La majorité des patients avait un score de Khorana intermédiaire faible (71,7%) et un score Protecht bas risque (72,3%).

Les caractéristiques des tumeurs à l'inclusion sont recensées dans le *tableau 7*.
La majorité des patients avait un diagnostic de séminome (58,5%). De même, la majorité des patients ont été diagnostiqués à un stade localisé (stade I ou IS), ce qui est corrélé au nombre important de marqueurs S0 en post opératoire. Moins de 20% étaient d'emblée métastatiques au diagnostic. Parmi ceux-ci, 8 présentaient des métastases hépatiques, 16 des métastases pulmonaires, 1 des métastases cérébrales, 2 des adénopathies de Troisier, 4 des adénopathies médiastinales et 1 des métastases osseuses. Seulement 8 patients avaient plus de 3 sites métastatiques au diagnostic. Le rétropéritoine était le premier site de récidive dans notre cohorte. La plupart des récidives ont été traitées avec de la chimiothérapie, majoritairement en tant que seule thérapeutique (53.8%), mais chez 7 patients, conjointement avec une autre modalité de traitement (autogreffe, chirurgie, radiothérapie). La chimiothérapie de rattrapage la plus utilisée était le BEP, venaient ensuite le TIP puis l'EP.

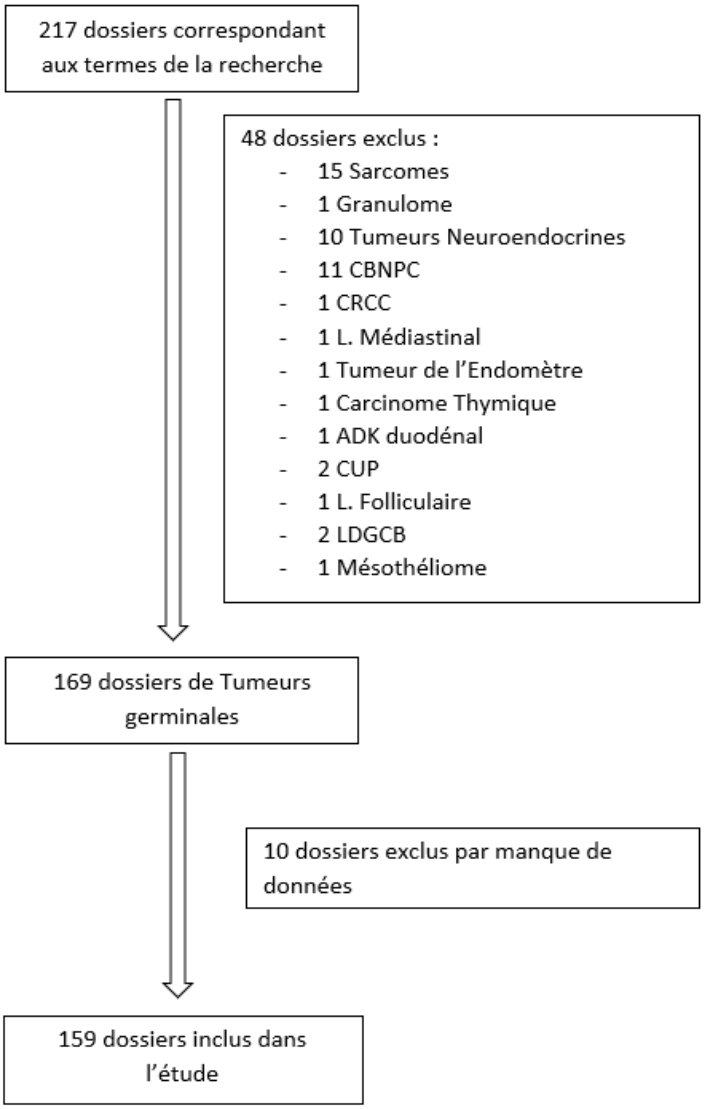

Figure 4. Flow-Chart

CBNPC : Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules, CRCC : Carcinome Rénal à Cellules Claires, L. : lymphome, ADK : Adénocarcinome, CUP : Cancer of Unknown Primary, LDGCB : Lymphome Diffus à Grandes Cellules B.

Tableau 6. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques du patient	**Résultats**
Age *	36 ans [16-70 ans]
OMS - 0 - 1 - 2 - 3 - 4	 - 128/159 (80.5%) - 25/159 (15.7%) - 4/159 (2.5%) - 1/159 (0.6%) - 1/159 (0.6%)
IMC - < 18,5 - 18,5-25 - 25-30 - 30-40 - > 40 - Données manquantes	 - 1/159 (0.6%) - 93/159 (58.5%) - 48/159 (30.2%) - 13/159 (8.2%) - 2/159 (1.3%) - 2/159 (1.3%)
Surface corporelle - < 1.9 m² - ≥ 1.9 m² - Données manquantes	 - 65/159 (40.9%) - 92/159 (57.8%) - 2/159 (1.3%)
Tabagisme - Actif - Sevré - Non-fumeur - Intoxication au cannabis	 - 42/159 (26.4%) - 29/159 (18.2%) - 88/159 (55.3%) - 8/159 (5%)
Facteurs de risque cardio-vasculaires (nombre) - 0-1 - 2 - > 2	 - 125/159 (78.6%) - 21/159 (13.2%) - 13/159 (8.2%)
Plaquettes pré-traitement - < 350 G/L - ≥ 350 G/L - Données manquantes	 - 134/159 (84.3%) - 12/159 (7.5%) - 13/159 (8.2%)
Hémoglobine pré-traitement - < 10 g/dL - ≥ 10 g/dL - Données manquantes	 - 8/159 (5.0%) - 138/159 (86.8%) - 13/159 (8.2%)
Leucocytes pré-traitement - < 11 G/L - ≥ 11 G/L - Données manquantes	 - 126/159 (79.2%) - 20/159 (12.6%) - 13/159 (8.2%)
LDH pré-traitement - Normaux (S0) - Elevés (S1, S2, S3) - Données manquantes	 - 96/159 (60.3%) - 61/159 (38.4%) - 2/159 (1.3%)
hCG pré-traitement - Normaux (S0) - Elevés (S1, S2, S3)	 - 87/159 (54.7%) - 70/159 (44.0%)

- Données manquantes	- 2/159 (1.3%)
AFP pré-traitement - Normaux (S0) - Elevés (S1, S2, S3) - Données manquantes	 - 103/159 (64.8%) - 54/159 (33.9%) - 2/159 (1.3%)
Albumine pré-traitement - < 35 g/L - 35-45 g/L - > 45 g/L - Données manquantes	 - 6/159 (3.8%) - 76/159 (47.8%) - 63/159 (39.6%) - 14/159 (8.8%)
Clairance rénale pré-traitement - ≥ 90 mL/min - 60-90 mL/min - 30-60 mL/min - < 30 mL/min - Données manquantes	 - 111/159 (69.8%) - 30/159 (18.9%) - 4/159 (2.5%) - 1/159 (0.6%) - 13/159 (8.2%)
Score de Khorana avant le 1e traitement - Intermédiaire faible (1) - Intermédiaire haut (2) - Haut (≥ 3) - Non calculable par manque de données	 - 114/159 (71.7%) - 23/159 (14.5%) - 9/159 (5.6%) - 13/159 (8.2%)
Score Protecht avant le 1e traitement - Bas risque (0-2) - Haut risque (≥ 3) - Non calculable par manque de données	 - 115/159 (72.3%) - 31/159 (19.5%) - 13/159 (8.2%)

* : la médiane est représentée

Tableau 7. Caractéristiques des tumeurs germinales.

Caractéristiques de la tumeur germinale	**Résultats**

Type et sous types histologiques
- TGS
- TGNS
  ○ Carcinome embryonnaire
  ○ Tératome
  ○ Choriocarcinome
  ○ Tumeur vitelline
- Donnée manquante
	
	- 93/159 (58.5%)
	- 65/159 (40.9%)
	  ○ 49/65 (75.4%)
	  ○ 25/65 (38.5%)
	  ○ 8/65 (12.3%)
	  ○ 22/65 (33.8%)
	- 1/159 (0.6%)

Site du primitif : - Testicule - Médiastin - Rétropéritonéal	 - 155/159 (97.5%) - 3/159 (1.9%) - 1/159 (0.6%)
Taille du primitif testiculaire - < 40 mm - ≥ 40 mm - Données manquantes	 - 71/155 (45.8%) - 82/155 (52.9%) - 2/155 (1.3%)
Envahissement du rete testis (primitif testiculaires) - Oui - Non - Données manquantes	 - 70/155 (45.2%) - 80/155 (51.6%) - 5/155 (3.2%)
Emboles vasculaires (primitif testiculaire) - Oui - Non - Données manquantes	 - 59/155 (38.1%) - 91/155 (58.7%) - 5/155 (3.2%)
Stades AJCC au diagnostic - I - IS - II - III	 - 85/159 (53.5%) - 4/159 (2.5%) - 44/159 (27.7%) - 26/159 (16.3%)
Classification IGCCCG si stade III ou IS - Bon - Intermédiaire - Mauvais	 - 9/30 (30%) - 9/30 (30%) - 12/30 (40%)

Métastases ganglionnaires au diagnostic + taille
- Non
- Oui
  ○ < 1.5 cm
  ○ 1.5-5 cm
  ○ > 5 cm
	
	- 97/159 (62.6%)
	- 62/159 (38.9%)
	  ○ 16/62 (25.8%)
	  ○ 28/62 (45.2%)
	  ○ 18/62 (29.0%)

Nombre de sites métastatiques au diagnostic (parmi les stades III) - < 3 - ≥ 3	 - 18/26 (69.2%) - 8/26 (30.8%)
Marqueurs post orchidectomie - S0	 - 114/159 (71.7%)

- S1 - S2 - S3 - Données manquantes	- 25/159 (15.7%) - 6/159 (3.8%) - 6/159 (3.8%) - 8/159 (5.0%)
Normalisation des marqueurs au C2J1 (pour les patients > S0) - Oui - Non	 - 19/35 (51.4%) - 18/35 (48.6%)
Récidive de la tumeur germinale - Oui - Non	 - 26/159 (16.4%) - 133/159 (83.6%)
Site de la récidive - Rétropéritonéal - Autres	 - 15/26 (57.7%) - 12/26 (46.2%)
Traitement de la récidive - Chirurgie - Chimiothérapie - Autogreffe - Radiothérapie - Surveillance	 - 5/26 (19.2%) - 22/26 (84.6%) - 3/26 (11.5%) - 3/26 (11.5%) - 1/26 (3.8%)
Score de Khorana à la récidive de la tumeur germinale - Intermédiaire faible (1) - Intermédiaire haut (2) - Haut (≥ 3) - Non calculable par manque de données	 - 16/26 (61%) - 2/26 (7.7%) - 5/26 (19.2%) - 2/26 (7.7%)
Score Protecht à la récidive de la tumeur germinale - Bas risque (0-2) - Haut risque (≥ 3) - Non calculable par manque de données	 - 16/26 (61%) - 7/26 (26.9%) - 2/26 (7.7%)

Les données concernant la prise en charge thérapeutique sont résumées dans le *tableau 8*.

Tableau 8. Caractéristiques des traitements administrés.

Caractéristiques des traitements	Résultats
Traitement en 1e ligne - Surveillance - Radiothérapie - Chimiothérapie o BEP seul o EP seul o BEP + EP o Carboplatine AUC 7 o Autres chimiothérapies	 - 7/159 (4.4%) - 10/159 (6.3%) - 142/159 (89.3%) o 43/142 (30.3%) o 27/142 (19.0%) o 21/142 (14.8%) o 47/142 (33.1%) o 4/142 (2.8%)
Réalisation du GETUG-13 (Chimiothérapie dose dense)	- 7/142 (4.9%) sur la population ayant reçu une chimiothérapie - 7/159 (4.4%) sur la population générale
Nombre de cycles reçus en 1e ligne*	- 2.5 cycles reçus par patient [1-8]
Pose de PAC	- 82/142 (57.7%)
Transfusion de CGR pendant les traitements - Oui - Non	 - 8/159 (5%) - 151/159 (95%)
Transfusion de Plaquettes pendant les traitements - Oui - Non	 - 6/159 (3.8%) - 153/159 (96.2%)
Utilisation d'EPO pendant les traitements	- 4/159 (2.5%)
Neutropénie fébrile au cours de la 1e ligne de chimiothérapie	- 7/142 (4.9%)
Présence de masses résiduelles > 1cm à la fin des traitements de 1e ligne - Oui - Non	 - 21/159 (13.2%) - 138/159 (86.8%)
Chirurgie des masses résiduelles après la 1e ligne - Oui - Non	 - 17/21 (81%) - 4/21 (19%)
Anticoagulation avant le 1e traitement réalisé - Non - Préventive - Curative	 - 146/159 (91.8%) - 7/159 (4.4%) - 6/159 (3.8%)

* : la moyenne a été calculée

La chimiothérapie la plus fréquemment utilisée dans notre étude est le Carboplatine. Tous les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie ont également bénéficié de l'administration de Dexaméthasone ≥ 80mg en prévention des nausées et d'une prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile par G-CSF. Plus de la moitié des patients ayant reçu une chimiothérapie ont eu la mise en place d'une chambre implantable. 12 patients sur les 82 (14.6%) ont bénéficié de cette pose au moment ou après le 2e cycle de chimiothérapie. Les autres patients l'ont eu avant la réalisation du 1e cycle. Aucun des patients ayant eu une cure de Carboplatine

en adjuvant n'a bénéficié de la pose d'une chambre implantable. Les neutropénies fébriles ont toutes eu lieu pendant les deux premiers cycles de chimiothérapie. Aucune de ces neutropénies n'a entrainé le décès de patient. La chirurgie des masses résiduelles a concerné 17 patients sur 21 ayant une masse résiduelle.
4 patients n'ont pas bénéficié de cette chirurgie malgré la présence de masses persistantes : trois patients en raison de résidus trop volumineux pour être opéré avec une maladie qui échappait aux traitements médicaux réalisés, un patient en raison d'une tumeur de type séminomateuse (rémission complète à distance de la fin du traitement).

B. Évènements thrombotiques

Le *tableau 9* recueille les caractéristiques des événements thromboemboliques.

Tableau 9. Caractéristiques des événements thrombo-emboliques dans notre cohorte.

Caractéristiques des thromboses	**Résultats**
Incidence	- 37/159 (23.3%)
Délai par rapport au diagnostic de tumeur germinale *	- 84 jours [-25 ; 651]

Sites des thromboses
- TVP
- EP
- VCS
- PAC
- Artériel
- Autres
  o Veine cave inférieure
  o Veine rénale
  o Oreillette droite
  o Tronc veineux inominé
	
	- 10/37 (27%)
	- 12/37 (32.4%)
	- 4/37 (10.8%)
	- 17/37 (45.9%)
	- 0/37
	- 9/37 (24.3%)
	  o 3/9 (33%)
	  o 2/9 (22%)
	  o 3/9 (33%)
	  o 1/9 (11%)

Mode de découverte de la thrombose - Symptomatique - Fortuit	 - 15/37 (40.5%) - 22/37 (59.5%)
Anticoagulation pré-thrombotique - Non - Préventive - Curative	 - 34/37 (91.9%) - 3/37 (8.1%) - 0/37
Score de Khorana - Intermédiaire faible (1) - Intermédiaire fort (2) - Haut risque (≥ 3)	 - 21/37 (56.8%) - 7/37 (18.9%) - 9/37 (24%)
Score Protecht - Bas risque (0-2) - Haut risque (≥ 3)	 - 22/37 (59.5%) - 15/37 (40.5%)
Histologie des tumeurs - TGS - TGNS	 - 12/37 (32.4%) - 25/37(67.6%)
Stades des tumeurs - I	 - 6/37 (16.2%)

- IS
- II
- III
  ○ Bon pronostic IGCCCG
  ○ Pronostic intermédiaire
  ○ Mauvais pronostic
	- 0/37
	- 18/37 (48.6%)
	- 13/37 (35.1%)
	  ○ 4/13 (30.8%)
	  ○ 1/13 (7.7%)
	  ○ 8/13 (61.5%)

Durée d'anticoagulation - < 3 mois - 3-6 mois - > 6 mois	 - 3/37 (8.1%) - 15/37 (40.5%) - 19/37 (51.4%)
Récidive de la thrombose - Oui - Non	 - 4/37 (10.8%) - 33/37 (89.2%)

* : la médiane a été calculée
TVP : Thrombose Veineuse Profonde, EP : Embolie Pulmonaire, VCS : Veine Cave Supérieure, PAC : Port A Cath

6 patients bénéficiaient d'une anticoagulation curative avant de débuter leur 1e ligne de traitement en raison du diagnostic de thrombose précédant le diagnostic de tumeur.
Huit patients ont reçu une thromboprophylaxie avant de débuter leur traitement par chimiothérapie. Parmi eux, trois (37.5%) ont développé une thrombose.
Nous n'avons observé aucune thrombose artérielle parmi les évènements recueillis.

23,3% (n=37) des patients de notre cohorte ont présenté un évènement thrombo-embolique dans les mois précédents ou dans les 9 mois suivant le diagnostic de la maladie initiale ou de la récidive néoplasique. 4 (10%) de ces événements ont eu lieu lors de la récidive de la tumeur germinale.
Les plus fréquentes de ces thromboses étaient les thromboses de chambre implantable (45,9%), suivies des embolies pulmonaires (32,4%). A noter que deux des thromboses de PAC étaient associés à une infection de la chambre implantable. 24 de ces thromboses veineuses n'avaient lieu qu'à un seul endroit (64.9%). Parmi les 13 événements qui ont eu lieu à plusieurs endroits de façon concomitante, 6 comprenaient une embolie pulmonaire et une TVP (dont un cas qui s'étendait également à la veine cave inférieure). La thrombose de PAC lorsque concomitante à une autre thrombose, était le plus souvent associée à une thrombose de la veine cave supérieure.

Toutes les thromboses ayant eu lieu lors de la récidive de la tumeur germinale (4 événements thrombotiques) étaient liées à des scores de Khorana de probabilité intermédiaire faible et à des scores Protecht de faible risque. Une exception est à noter : un patient a récidivé sa thrombose alors qu'il était sous HBPM curatif et que ses deux scores le classaient comme à haut risque thrombotique.

Tous les patients ayant présenté une thrombose veineuse étaient sous chimiothérapie à base de sel de platine sauf un patient dont le primitif médiastinal avait été opéré et était considéré comme en rémission.

L'anticoagulation curative choisie après le diagnostic thrombo-embolique était une HBPM à chaque fois. Seulement 5 patients ont par la suite bénéficié d'un relais par un autre anticoagulant, 3 par AVK, 2 par AOD.

17 patients sur les 37 ayant présenté un événement thrombotique n'ont pas été hospitalisés pour cette thrombose (45.9%). 7 patients ont été hospitalisés moins de 5 jours, 10 patients entre 5 et 10 jours et 3 patients plus de 10 jours mais un contexte septique était lié à la thrombose et nécessitait une antibiothérapie intra-veineuse.

La récidive d'un événement thromboembolique a concerné 4 patients sur les 37. Parmi ces thromboses, l'une a été une TVP, 2 des EP et la dernière se localisait au niveau de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite. 3 de ces patients étaient alors sous anticoagulation curative par HBPM et parmi eux, 2 l'ont poursuivie avec majoration de la dose de 35%. Le 3e patient a bénéficié d'un relais par HNF. Le dernier patient n'était pas sous anticoagulant car on était très à distance du 1e épisode thrombotique.

C. Analyses univariée et multivariée

Les résultats de l'analyse univariée sont résumés dans le *tableau 10*.
Plusieurs facteurs ont été associés de façon significative au risque de développer une thrombose veineuse tels que le type histologique, le site primitif, la présence de métastases ganglionnaires rétropéritonéales, la présence de métastases pulmonaires et hépatiques un score de Khorana à haut risque, un score Protecht à haut risque, la présence d'un PAC et la présence de masse résiduelle à la fin de la chimiothérapie. Il est à noter que la taille de la métastase ganglionnaire rétropéritonéale n'était pas associée à la survenue d'une MTEV.

Tableau 10. Analyse univariée.

Facteurs de risque analysés	**Valeur p**
IMC	p = 0.9
Tabagisme actif	p = 0.86
Nombre de facteurs de risque cardiovasculaires (≥ 2)	p = 0.07
Type histologique (TGS vs TGNS)	p < 0.001 en faveur TGNS
Sous type histologique si TGNS - Tumeur vitelline - Carcinome embryonnaire - Tératome - Choriocarcinome	 - p = 0.7 - p = 0.08 - p = 0.22 - p = 0.4
Site primitif - Testiculaire - Rétropéritonéal - Médiastinal	 - p = 0.04 - p = 0.9 - p = 0.1
Taille du primitif (≥ 4 cm)	p = 0.40
Envahissement du rete testis	p < 0.2
Présence d'emboles vasculaires	p < 0.001
Présence de métastases ganglionnaires rétropéritonéales	p < 0.001
Taille des métastases ganglionnaires (≥ 5 cm)	p = 0.30
Stade AJCC (II-III)	p < 0.001
Classification IGCCCG	p < 0.2
Sites métastatiques - Hépatiques - Pulmonaires - Autres	 - p = 0.02 - p < 0.001 - p = 0.25
Nombre de sites métastatiques	p = 0.016
Marqueurs post chirurgicaux ≥ S1 - AFP ≥ S1 - hCG ≥ S1 - LDH ≥ S1 (1.5N)	p < 0.001 - p < 0.001 - p = 0.04 - p = 0.02
Haut risque selon le score de Khorana	p = 0.002
Haut risque selon le score Protecht	p < 0.001
Présence d'un PAC	p < 0.001
Délai entre le diagnostic et la réalisation de la chimiothérapie > 38 jours	p < 0.001
Chimiothérapie selon GETUG-13	p = 0.01
Présence de masse résiduelle	P = 0.001
Chirurgie des masses résiduelles	p = 0.46
Anticoagulation prophylactique avant la chimiothérapie	p < 0.001
Numération plaquettaire pré-chimiothérapie (≥ 350 G/L)	p = 0.001
Numération leucocytaire pré-chimiothérapie (≥ 11 G/L)	p < 0.001

Taux d'hémoglobine pré-chimiothérapie (< 10 g/dL)	p = 0.02

Les données de l'analyse multivariée sont résumées dans le *tableau 11*.
Après élimination des facteurs confondants, 3 facteurs sont associés à un risque augmenté de thrombose veineuse : une histologie de TGNS, la présence de métastases ganglionnaires rétropéritonéales et la réalisation d'une anticoagulation prophylactique. Un facteur semble protecteur : des marqueurs post orchidectomie S2.

Tableau 11. Données de l'analyse multivariée.

Facteurs de risque analysés	**Résultats (Hazard Ratio ; p)**
Histologie non séminomateuse	2.10 ; p = 0.036
Emboles vasculaires	- 0.02 ; p = 0.985
Métastases ganglionnaires	2.17 ; p = 0.029
Métastases hépatiques	0.16 ; p = 0.871
Métastases pulmonaires	1.50 ; p = 0.133
Marqueurs post orchidectomie - S1 - S2 - S3	 - -0.34 ; p = 0.733 - -2.56 ; p = 0.024 - -1.07 ; p = 0.286
Score de Khorana à haut risque	0.01 ; p = 0.989
Score Protecht à haut risque	1.65 ; p = 0.099
Délai entre le diagnostic et la réalisation de la chimiothérapie (> 38 jours)	-0.41 ; p = 0.681
Présence d'un PAC	0.88 ; p = 0.881
Présence de masse résiduelle	-0.22 ; p = 0.829
Anticoagulation prophylactique avant la chimiothérapie	2.33 ; p = 0.019

D. Performance des scores de Khorana et Protecht

Le *(tableau 12)* recueille les caractéristiques des scores Protecht et de Khorana chez les patients considérés comme à haut risque de thrombose par ces deux scores.

Avec une prévalence de MTEV de 23%, le score de Khorana à haut risque a une meilleure valeur prédictive positive que le score Protecht à haut risque (87% versus 51%). La valeur prédictive négative est quasi-identique.
La sensibilité des deux scores reste faible, inférieure à 50%.

Tableau 12. Caractéristiques des scores de Khorana et Protecht chez les patients considérés à haut risque.

	Score de Khorana	**Score Protecht**
Sensibilité % (IC)	19 [13-26]	44 [37-52]
Spécificité % (IC)	99 [98-100]	86 [81-92]
VPP %	87	51
VPN %	79	82

E. Analyse de survie

La médiane de survie n'a pas été atteinte, 90% des patients étant toujours en vie à 15 ans *(figure 5)*. Les 11 décès ayant eu lieu dans notre cohorte font suite à la progression de la maladie cancéreuse, excepté un qui est imputable à la Bléomycine (Syndrome Hémolytique et Urémique atypique faisant suite à son administration).

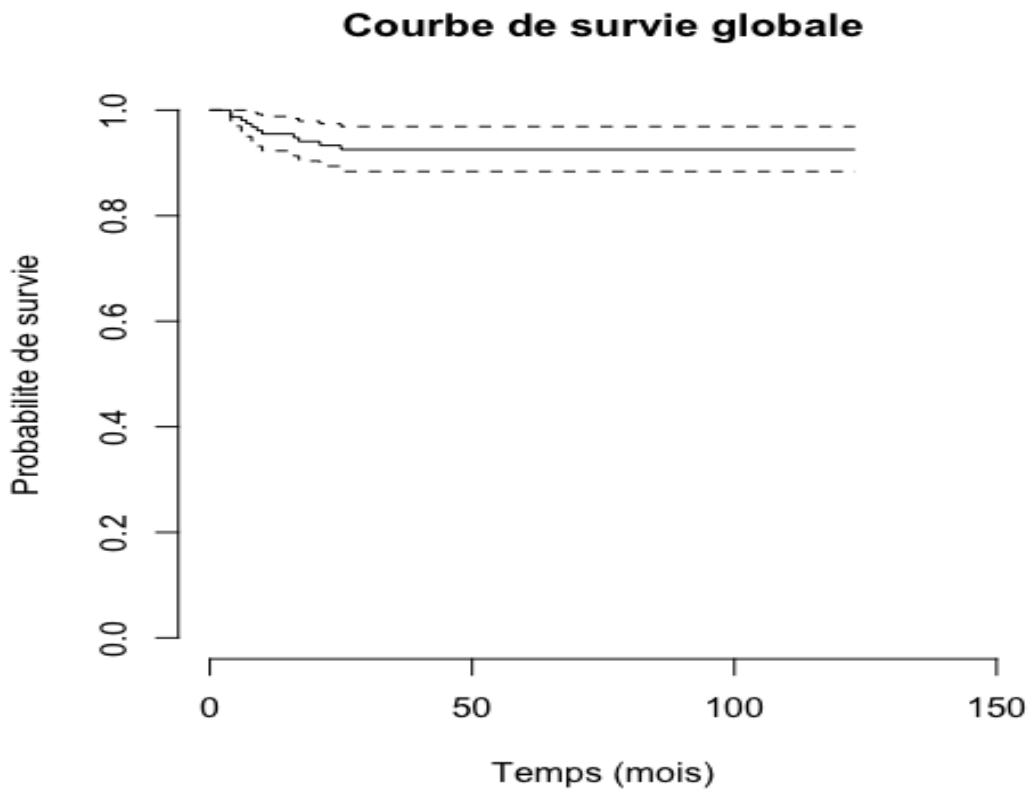

Figure 5. Courbe de survie globale (Kaplan-Meier)

Le développement d'une thrombose n'était pas associé significativement à un risque majoré de décès (p=0,82) dans notre cohorte *(figure 6)*. Cependant, on peut observer une tendance

à une moins bonne survie globale lors de la survenue d'un événement thromboembolique : la survie globale (SG) à 5 ans est de 94.5% si le patient n'a pas présenté d'événement, versus 86% si survenue d'un tel événement. L'impact sur la survie semble d'autant plus marqué dans les deux premières années du diagnostic : SG à 9 mois : 97% vs 92%, SG à 12 mois 97% vs 89% et SG à 24 mois : 95% vs 86%.

Le site de la thrombose (VCS versus autres localisations) était un facteur de risque associé à la survie ($p < 0.001$). Cependant, il y avait très peu de patients dans chaque groupe (n= [4-12]). Avec la même réserve concernant le nombre de patients, la récidive d'un événement thromboembolique impactait significativement la survie, la médiane passant de 104 mois à 38 mois ($p = 0.025$) en présence de la récidive thrombotique.

La mise en place d'une anticoagulation préventive avant de débuter les traitements n'entraine pas de différence significative sur la survie des patients. Cependant, il est à noter qu'uniquement 8 patients ont bénéficié de cette prophylaxie. La durée de l'anticoagulation curative après la survenue d'une thrombose veineuse n'influence pas la survie des patients, la majorité des patients ayant bénéficié de 6 mois d'anticoagulation.

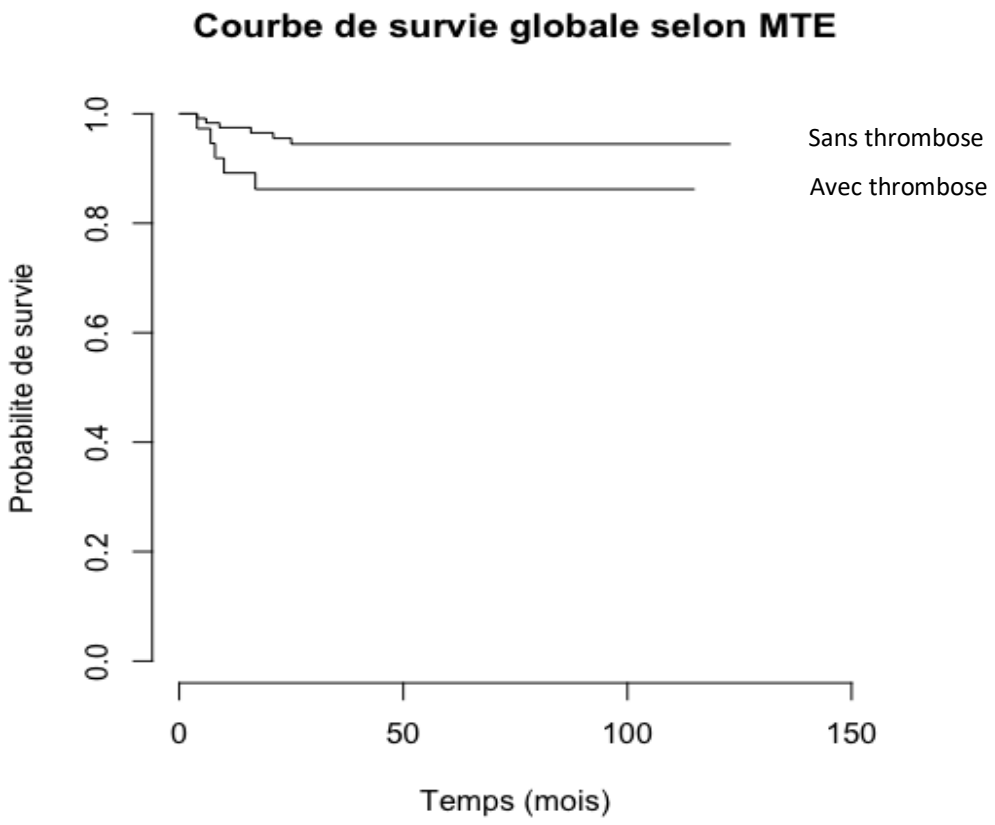

Figure 6. Courbes de survie en fonction de la survenue d'une thrombose, p = 0.82 (Kaplan-Meier).

IV. Discussion

Le taux d'événements thromboemboliques retrouvé dans notre cohorte (23.3%) est en accord avec ceux de la littérature (72–74). Dans cette cohorte, 4 événements ont eu lieu avant le diagnostic tumoral, et 4 ont eu lieu lors de la récidive de la tumeur germinale, mais nous avons pris en compte le nombre de jours par rapport au diagnostic initial, ce qui augmente considérablement notre médiane calculée entre le diagnostic de tumeur germinale et l'apparition de la thrombose. On peut tout de même retenir que la période la plus à risque d'événements thromboemboliques est les trois mois qui encadrent le diagnostic de tumeur germinale (délai médian de 84 jours dans notre cohorte). Dans la cohorte multicentrique la plus importante à ce jour (83), l'incidence cumulée de MTEV chez les hommes avec une tumeur germinale métastatique était de 11%, dont < 1% conduisait au décès. Les évènements thromboemboliques apparaissaient juste avant ou pendant les 90 jours du début de la chimiothérapie. Dans notre cohorte, aucun décès n'était imputable à la survenue de la thrombose et celle-ci n'était pas associée significativement à la survie globale.

L'analyse multivariée retrouve donc 3 facteurs significativement associés au risque de développer une thrombose : l'histologie de TGNS, la présence de métastases ganglionnaires et l'anticoagulation préventive. Les marqueurs post orchidectomie élevés (S2) sembleraient diminuer le risque de MTEV. La présence de métastases ganglionnaires rétropéritonéales semble donc être un facteur pourvoyeur de MTEV (80). Néanmoins, nous n'avons pas pu démontrer que les métastases ganglionnaires rétropéritonéales > 5 cm étaient un facteur de risque de MTEV, comme démontré par Srikanthan et al. (75). Notre analyse était limitée par leur faible nombre (n=18). Concernant l'histologie de TGNS, nous retrouvons plutôt la classification IGCCCG intermédiaire/mauvais comme étant associée à la survenue de MTEV dans la littérature (84). Les mauvais pronostics sont exclusivement dus aux TGNS. Il est étonnant de retrouver l'anticoagulation préventive comme associée à un risque significativement augmenté de thrombose. Cependant, seulement 8 patients ont bénéficié de cette anticoagulation, ce qui entraine un manque de puissance important. Il est à noter que seulement 6 de ces 8 patients ont reçu une anticoagulation préventive de façon optimale, c'est-à-dire avec une injection quotidienne de Lovenox 4000UI. Parmi ces 8 patients, trois (37.5%) ont développé une thrombose. Ces deux patients ne bénéficiaient pas d'une anticoagulation prophylactique correctement menée, car les injections n'avaient lieux que les 5 premiers jours de chaque cycle de BEP. Le troisième patient a présenté une thrombose de PAC 9 mois après son diagnostic, alors qu'il bénéficiait d'une chimiothérapie selon GETUG-13, cette thrombose étant liée à une infection de chambre implantable. Le même raisonnement concernant le manque de puissance peut être appliqué aux marqueurs S2 post orchidectomie qui seraient protecteur. En effet, seulement 6 patients de notre cohorte présentaient ce taux de marqueur.

La majorité de nos patients ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de sels de platine. Cette dernière n'a donc pas été prise en compte dans les possibles facteurs de risque associés au développement d'une thrombose. On notera que sept patients ont bénéficié d'une intensification selon GETUG-13, et parmi eux, 5 ont présenté une thrombose. Cette situation

est le reflet qu'une maladie plus grave au diagnostic est associée à un risque plus important d'événements thromboemboliques veineux.

Avec la limite importante d'une analyse rétrospective unicentrique, cette étude permettait d'évaluer la validité dans les tumeurs germinales de ces deux scores prédictifs de thrombose, que sont le score de Khorana et le score Protecht. Les caractéristiques intrinsèques des scores prédictifs de thrombose ne sont pas suffisantes pour que l'on puisse s'appuyer sur eux pour identifier nos patients à haut risque thrombotique. La sensibilité de ces deux tests étant à chaque fois inférieure à 50%, elle est insuffisante pour détecter ces patients. La VPN de ces deux tests est satisfaisante, mais cette valeur a pu être influencée par la faible prévalence des thromboses dans les tumeurs germinales en général. Sur 10 patients identifiés à haut risque selon le score de Khorana, 9 ont effectivement développés une thrombose, 28 patients ont donc été identifiés à tort comme à faible risque ou intermédiaire haut. De même, 25 patients ont été identifiés à haut risque selon le score Protecht, mais seulement 14 d'entre eux ont développé une thrombose, laissant 23 patients mal identifiés. Enfin, on peut noter que le score de Khorana semble être plus performant que le score Protecht, mais sa faible sensibilité ne permet pas de le retenir comme une aide à l'identification des patients les plus à risque. Les valeurs intrinsèques (sensibilité et spécificité) sont plus importantes que les valeurs extrinsèques (VPP et VPN) lors d'un test de dépistage comme celui-ci. De plus, l'analyse multivariée ne retrouve pas la classification à haut risque selon ces deux scores comme significativement associée au risque de développer une thrombose veineuse. Pour rappel, les deux scores ont été développés dans une population générale atteinte d'un cancer et ne sont pas spécifiques des tumeurs germinales. Il pourrait être utile pour la suite de construire de nouveaux scores prédictifs, spécifiques des tumeurs germinales. Les micro-ARNs non codants pourraient aussi être utilisés dans ces modèles (85).

La survie semble peu impactée dans notre cohorte par la survenue d'un événement thromboembolique. Cependant, malgré un recueil s'étalant sur 11 ans, nous n'avons pu inclure que 159 patients, les tumeurs germinales étant un événement rare dans la population générale des hommes jeunes. La survenue d'une thrombose dans cette population étant également un événement peu fréquent, il est probable que notre cohorte unicentrique présente un manque de puissance pour démontrer un lien significatif entre survie et thrombose. Malgré un faible nombre de patients, le site de thrombose au niveau de la VCS et la récidive de thrombose sont des facteurs de risque associés à la survie globale. L'apparition d'une thrombose au niveau de la VCS est souvent liée à la présence d'un cathéter. Cependant, la présence d'une chambre implantable n'était pas un FDR de MTEV dans notre cohorte. L'essai publié par Fankhauser en 2021 (82) retrouve comme seul facteur de risque thrombotique l'utilisation d'un cathéter central. Ce facteur est retrouvé plusieurs fois dans la littérature, ainsi que dans notre cohorte en analyse univariée, même si l'association n'est pas significative dans l'analyse multivariée. De plus, la chambre implantable est le site le plus fréquent de thrombose dans notre étude. Il semble donc licite d'éviter au maximum la pose de ce dispositif chez nos patients.

Une des limites de cette étude est son caractère rétrospectif. Elle entraine donc un biais de sélection inhérent à ce type d'étude. Elle ne prend pas en compte les changements de pratique qui sont survenus au cours des dernières années et au fur et à mesure de la

publication d'études permettant d'identifier des facteurs de risque de thrombose. Selon Fankhauser et al. (82), en prenant en compte la réduction du risque relatif de MTEV de 30-60% dans les cancers solides, la thromboprophylaxie entrainerait une réduction du risque absolu de MTEV de 5-10% à 2-5%, mais avec comme corollaire une augmentation du risque de saignement de <1% à 2-3%. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement anticoagulant curatif. Nous n'avons malheureusement pas de données concernant le risque hémorragique chez ces patients, durant leur traitement anticoagulant (83). C'est une autre limite de notre étude.

Dans plusieurs centres en France, l'anticoagulation prophylactique est maintenant souvent introduite lorsque le stade IGCCCG est de mauvais pronostic, la surface corporelle est > 2m², les LDH sont élevés (> 1.5N) et/ou s'il existe une masse rétropéritonéale de haut volume (> 4cm). Le bénéfice de cette anticoagulation n'est cependant pas démontré. Les experts européens(86)) préconisent plutôt une approche au cas par cas, avec une analyse de la balance bénéfice-risque. La pose d'un cathéter veineux central est déconseillée. Les facteurs de risque de saignement à prendre en compte sont les suivants : saignement actif ou intermittent, les métastases cérébrales et le taux de bHCG élevé (évoquant un choriocarcinome). La prophylaxie peut être effectuée par un AOD ou une HBPM, en prenant en considération le risque d'interaction médicamenteuse. Enfin, les données sur ce sujet sont en majorité rétrospectives et sur de petites cohortes, il est donc nécessaire de réaliser un essai prospectif randomisé afin de valider les différentes données acquises. C'est dans cet optique que le GETUG (Groupe d'Etude des Tumeurs UroGénitales) va prochainement ouvrir un essai de phase III, GIG-T, comparant une thromboprophylaxie par HBPM chez les patients pris en charge pour une tumeur germinale métastatique de bon pronostic et de pronostic intermédiaire.

V. Conclusion

Notre étude rétrospective, unicentrique et descriptive a permis d'identifier essentiellement deux facteurs de risque associés de façon significative à la survenue d'une MTEV, l'histologie TGNS et la présence de métastases ganglionnaires rétropéritonéales. Les scores prédictifs de thrombose Khorana et Protecht ne semblent pas être des outils efficaces pour dépister les patients à risque thrombotique dans notre cohorte. Il semble cependant important de définir un score spécifique aux tumeurs germinales afin d'identifier plus clairement les patients à risque. L'impact de la survenue d'un événement thromboembolique sur la survie n'est pas statistiquement significatif dans notre cohorte, en lien sans doute avec un manque de puissance, mais il semble important de poursuivre la recherche dans ce sens afin d'impacter le moins possible la survie et la qualité de vie de nos patients.

Annexes .

Annexe 1. Protocoles de chimiothérapie

- BEP : J1 = J21
    - Bléomycine 30mg IV à J1, J8 et J15
    - Etoposide 100mg/m² IV de J1 à J5
    - Cisplatine 20 mg/m² IV de J1 à J5

- EP : J1 = J21
    - Etoposide 100mg/m² IV de J1 à J5
    - Cisplatine 20mg/m² IV de J1 à J5

- VIP : J1 = J21
    - Etoposide 75-100mg/m² IV de J1 à J5
    - Cisplatine 20 mg/m² IV de J1 à J5
    - Ifosfamide 1.2 g/m² IV de J1 à J5

- TIP : J1 = J21
    - Paclitaxel 175 mg/m² IV à J1
    - Ifosfamide 1.5 g/m² IV de J2 à J5
    - Cisplatine 25 mg/m² IV de J2 à J5

- CIP : J1 = J21
    - Gemcitabine 1000 mg/m² IV à J1 et J5
    - Ifosfamide 1200 mg/m² IV de J1 à J5
    - Cisplatine 20 mg/m² IV de J1 à J5

- T-BEP-Oxali : J1 = J21
    - Paclitaxel 175 mg/m² IV à J1
    - Bléomycine 30 mg/m² IV à J1, 8, 15
    - Etoposide 100mg/m² IV de J1 à J5
    - Cisplatine 20 mg/m² IV de J1 à J5
    - Oxaliplatine 130 mg/m² IV à J10

- Cisplatine-Ifosfamide-Bléomycine :
    - Cisplatine 100 mg/m² IV à J1
    - Ifosfamide 2g/m² IV à J10, 12, 14
    - Bléomycine 25mg IV de J10 à J14

Bibliographie

1. Chao CH, Wang HY, Kao CH. Occult cancer and thromboembolism: current epidemiology and its practical implications. Pol Arch Intern Med. 28 sept 2018;128(9):539-44.

2. Blann AD, Dunmore S. Arterial and Venous Thrombosis in Cancer Patients. Cardiol Res Pract. 2011;2011:1-11.

3. Streiff MB. Association between cancer types, cancer treatments, and venous thromboembolism in medical oncology patients. Clin Adv Hematol Oncol HO. juin 2013;11(6):349-57.

4. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost. 2007;5(3):632-4.

5. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med. 21 déc 2000;343(25):1846-50.

6. Gillessen S, Sauvé N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mai 2021;39(14):1563-74.

7. Beyer J, Collette L, Sauvé N, Daugaard G, Feldman DR, Tandstad T, et al. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mai 2021;39(14):1553-62.

8. Physiologie de l'hémostase [Internet]. MHEMO. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: https://mhemo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/

9. coagulation-plasmatique-corr.jpg (Image JPEG, 4163 × 3171 pixels) - Redimensionnée (20%) [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: https://mhemo.fr/wp-content/uploads/2019/10/coagulation-plasmatique-corr.jpg

10. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. Blood Rev. sept 2009;23(5):225-9.

11. Grignani G, Jamieson GA. Platelets in tumor metastasis: generation of adenosine diphosphate by tumor cells is specific but unrelated to metastatic potential. Blood. avr 1988;71(4):844-9.

12. Tesselaar MET, Romijn FPHTM, Van Der Linden IK, Bertina RM, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity in cancer patients with and without thrombosis. J Thromb Haemost. 2009;7(8):1421-3.

13. Varon D, Shai E. Role of platelet-derived microparticles in angiogenesis and tumor progression. Discov Med. déc 2009;8(43):237-41.

14. Zacharski LR, Memoli VA, Ornstein DL, Rousseau SM, Kisiel W, Kudryk BJ. Tumor cell procoagulant and urokinase expression in carcinoma of the ovary. J Natl Cancer Inst. 4 août 1993;85(15):1225-30.

15. Szajda SD, Darewicz B, Gorzel M, Zalewska B, Skrzydlewski Z, Kudelski J, et al. [Cancer procoagulant (CP)]. Przegl Lek. 2005;62(3):169-72.

16. Gordon SG, Mielicki WP. Cancer procoagulant: a factor X activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue. Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb. mars 1997;8(2):73-86.

17. De Lucia D, De Vita F, Orditura M, Renis V, Belli A, Conte M, et al. Hypercoagulable state in patients with advanced gastrointestinal cancer: evidence for an acquired resistance to activated protein C. Tumori. déc 1997;83(6):948-52.

18. Nand S, Fisher SG, Salgia R, Fisher RI. Hemostatic abnormalities in untreated cancer: incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complications. J Clin Oncol [Internet]. 22 sept 2016 [cité 2 déc 2021]; Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.1987.5.12.1998

19. Mitter CG, Zielinski CC. Plasma levels of D-dimer: a crosslinked fibrin-degradation product in female breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 1991;117(3):259-62.

20. Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, McManus A, Randall K, Rose P. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism. J Clin Pathol. sept 2010;63(9):818-22.

21. Lindahl AK, Boffa MC, Abildgaard U. Increased plasma thrombomodulin in cancer patients. Thromb Haemost. 1 févr 1993;69(2):112-4.

22. Kemik O, Sumer A, Kemik AS, Hasirci I, Purisa S, Dulger AC, et al. The relationship among acute-phase response proteins, cytokines and hormones in cachectic patients with colon cancer. World J Surg Oncol. 28 sept 2010;8:85.

23. Abdulkadir SA, Carvalhal GF, Kaleem Z, Kisiel W, Humphrey PA, Catalona WJ, et al. Tissue factor expression and angiogenesis in human prostate carcinoma. Hum Pathol. avr 2000;31(4):443-7.

24. Hippenstiel S, Krüll M, Ikemann A, Risau W, Clauss M, Suttorp N. VEGF induces hyperpermeability by a direct action on endothelial cells. Am J Physiol. mai 1998;274(5):L678-684.

25. Verheul HM, Jorna AS, Hoekman K, Broxterman HJ, Gebbink MF, Pinedo HM. Vascular endothelial growth factor-stimulated endothelial cells promote adhesion and activation of platelets. Blood. 15 déc 2000;96(13):4216-21.

26. von Tempelhoff GF, Heilmann L, Hommel G, Pollow K. Impact of rheological variables in cancer. Semin Thromb Hemost. oct 2003;29(5):499-513.

27. von Tempelhoff GF, Nieman F, Heilmann L, Hommel G. Association between blood rheology, thrombosis and cancer survival in patients with gynecologic malignancy. Clin Hemorheol Microcirc. 2000;22(2):107-30.

28. Kwaan HC, Lindholm PF. Fibrin and Fibrinolysis in Cancer. Semin Thromb Hemost. juin 2019;45(4):413-22.

29. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. J Thromb Haemost JTH. mars 2006;4(3):529-35.

30. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 sept 2011;29(25):3466-73.

31. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA. 27 févr 2008;299(8):914-24.

32. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. Arch Intern Med. 24 nov 2008;168(21):2377-81.

33. Zacharski LR. Hypercoagulability preceding cancer. J Thromb Haemost. 2005;3(3):585-8.

34. Couban S, Goodyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 juin 2005;23(18):4063-9.

35. Karthaus M, Kretzschmar A, Kröning H, Biakhov M, Irwin D, Marschner N, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. févr 2006;17(2):289-96.

36. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. Haematologica. mai 1999;84(5):437-45.

37. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Engl J Med. 28 mars 2002;346(13):975-80.

38. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. Arch Intern Med. 27 févr 2006;166(4):458-64.

39. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore). sept 1999;78(5):285-91.

40. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 15 nov 2002;100(10):3484-8.

41. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, Avritscher EBC, Kurtin D, Hamblin L, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. Arch Intern Med. 9 août 2004;164(15):1653-61.

42. Connolly GC, Dalal M, Lin J, Khorana AA. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. Lung Cancer Amst Neth. déc 2012;78(3):253-8.

43. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. The Lancet. 2 févr 2008;371(9610):387-94.

44. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA. 9 févr 2005;293(6):715-22.

45. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 15 mai 2008;111(10):4902-7.

46. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation. 17 août 2004;110(7):874-9.

47. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med. 9 sept 1999;341(11):793-800.

48. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. Intern Emerg Med. juin 2012;7(3):291-2.

49. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 juin 2015;33(18):2028-34.

50. Thein KZ, Yeung SCJ, Oo TH. Primary thromboprophylaxis (PTP) in ambulatory patients with lung cancer receiving chemotherapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). Asia Pac J Clin Oncol. juin 2018;14(3):210-6.

51. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for Thromboprophylaxis in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer. N Engl J Med. 16 févr 2012;366(7):601-9.

52. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 1 déc 2016;2016(12):CD008500.

53. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med. 21 févr 2019;380(8):711-9.

54. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. N Engl J Med [Internet]. 20 févr 2019 [cité 4 déc 2021]; Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814630

55. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. Thromb Res. sept 2015;136(3):582-9.

56. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 10 juill 2003;349(2):146-53.

57. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 15 févr 2018;378(7):615-24.

58. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, van Es N, Beyer-Westendorf J, Carrier M, et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. Thromb Haemost. août 2018;118(8):1439-49.

59. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 juill 2018;36(20):2017-23.

60. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. J Thromb Haemost JTH. févr 2020;18(2):411-21.

61. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med. 23 avr 2020;382(17):1599-607.

62. Urofrance | Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU - actualisation 2020–2022: tumeurs germinales du testicule - Urofrance [Internet]. [cité 14 mai 2022]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2020-2022-tumeurs-germinales-du-testicule/

63. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiak J, Geoffrois L, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. déc 2014;15(13):1442-50.

64. Dirix LY, Libura M, Libura J, Vermeulen PB, De Bruijn EA, Van Oosterom AT. In vitro toxicity studies with mitomycins and bleomycin on endothelial cells. Anticancer Drugs. oct 1997;8(9):859-68.

65. Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, Kennedy BJ. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. Ann Intern Med. sept 1981;95(3):288-92.

66. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 avr 2003;21(8):1513-23.

67. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. avr 2000;18(8):1725-32.

68. Nuver J, Smit AJ, van der Meer J, van den Berg MP, van der Graaf WTA, Meinardi MT, et al. Acute Chemotherapy-Induced Cardiovascular Changes in Patients With Testicular Cancer. J Clin Oncol. 20 déc 2005;23(36):9130-7.

69. Gupta A, Long JB, Chen J, Gross CP, Feldman DR, Steingart RM. Risk of Vascular Toxicity with Platinum Based Chemotherapy in Elderly Patients with Bladder Cancer. J Urol. janv 2016;195(1):33-40.

70. Lee YG, Lee E, Kim I, Lee KW, Kim TM, Lee SH, et al. Cisplatin-Based Chemotherapy Is a Strong Risk Factor for Thromboembolic Events in Small-Cell Lung Cancer. Cancer Res Treat. oct 2015;47(4):670-5.

71. Gerl A, Schierl R. Urinary excretion of platinum in chemotherapy-treated long-term survivors of testicular cancer. Acta Oncol Stockh Swed. 2000;39(4):519-22.

72. Solari L, Krönig M, Ihorst G, Drognitz K, Heinz J, Jilg CA, et al. High Rates of Thromboembolic Events in Patients with Germ Cell Cancer Undergoing Cisplatin-Based Polychemotherapy. Urol Int. 14 avr 2016;96(4):399-405.

73. Weijl NI, Rutten MFJ, Zwinderman AH, Keizer HJ, Nooy MA, Rosendaal FR, et al. Thromboembolic Events During Chemotherapy for Germ Cell Cancer: A Cohort Study and Review of the Literature. J Clin Oncol. 10 mai 2000;18(10):2169-78.

74. Heidegger I, Porres D, Veek N, Heidenreich A, Pfister D. Predictive Factors for Developing Venous Thrombosis during Cisplatin-Based Chemotherapy in Testicular Cancer. Urol Int. 2017;99(1):104-9.

75. Srikanthan A, Tran B, Beausoleil M, Jewett MAS, Hamilton RJ, Sturgeon JFG, et al. Large Retroperitoneal Lymphadenopathy As a Predictor of Venous Thromboembolism in Patients With Disseminated Germ Cell Tumors Treated With Chemotherapy. J Clin Oncol. 20 févr 2015;33(6):582-7.

76. Piketty AC, Fléchon A, Laplanche A, Nouyrigat E, Droz JP, Théodore C, et al. The risk of thrombo-embolic events is increased in patients with germ-cell tumours and can be predicted by serum lactate dehydrogenase and body surface area. Br J Cancer. 17 oct 2005;93(8):909-14.

77. Paffenholz P, Grein K, Heidegger I, Nestler T, Grabbert M, Salem J, et al. Predictors of thrombosis in testicular cancer during platinum-based chemotherapy. World J Urol. sept 2019;37(9):1907-16.

78. Honecker F, Koychev D, Luhmann AD, Langer F, Dieckmann KP, Bokemeyer C, et al. Venous thromboembolic events in germ cell cancer patients undergoing platinum-based chemotherapy. Onkologie. 2013;36(11):663-8.

79. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Haematologica. juin 2019;104(6):1277-87.

80. Gizzi M, Oberic L, Massard C, Poterie A, Le Teuff G, Loriot Y, et al. Predicting and preventing thromboembolic events in patients receiving cisplatin-based chemotherapy for germ cell tumours. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2016;69:151-7.

81. Haugnes HS, Negaard HF, Jensvoll H, Wilsgaard T, Tandstad T, Solberg A. Thromboembolic Events During Treatment with Cisplatin-based Chemotherapy in Metastatic Testicular Germ-cell Cancer 2000-2014: A Population-based Cohort Study. Eur Urol Open Sci. oct 2021;32:19-27.

82. Fankhauser CD, Tran B, Pedregal M, Ruiz-Morales JM, Gonzalez-Billalabeitia E, Patrikidou A, et al. A Risk-benefit Analysis of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Metastatic Germ Cell Tumours Undergoing First-line Chemotherapy. Eur Urol Focus. 1 sept 2021;7(5):1130-6.

83. Fankhauser CD, Sweeney CJ, Connors JM. Re: Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-risk Ambulatory Patients with Cancer. Eur Urol. mars 2020;77(3):388-90.

84. Bezan A, Posch F, Ploner F, Bauernhofer T, Pichler M, Szkandera J, et al. Risk stratification for venous thromboembolism in patients with testicular germ cell tumors. PloS One. 2017;12(4):e0176283.

85. Myklebust MP, Thor A, Rosenlund B, Gjengstø P, Karlsdottir Á, Brydøy M, et al. Serum miR371 in testicular germ cell cancer before and after orchiectomy, assessed by digital-droplet PCR in a prospective study. Sci Rep. 2 août 2021;11(1):15582.

86. Fankhauser CD, Oldenburg J, Albers P, Algaba F, Bokemeyer C, Boormans JL, et al. Recommendations to Balance Benefits and Risks Of Thromboprophylaxis and to Avoid Central Venous-access Devices During First-line Chemotherapy in Men with Metastatic Germ Cell

Tumors: The European Association Of Urology Testicular Cancer Panel Position in 2021. Eur Urol. juill 2021;80(1):4-6.

Facteurs de risque associés aux événements thromboemboliques veineux dans les tumeurs germinales.

Introduction : Les tumeurs germinales sont les tumeurs les plus fréquentes de l'homme jeune. La très bonne survie globale de ces patients nous incite à mieux identifier les facteurs pouvant grever le pronostic, dont les thromboses veineuses. Notre étude unicentrique et rétrospective a cherché à identifier ces facteurs de risque d'événements thromboemboliques veineux, à établir la validité des scores de Khorana et Protecht, ainsi qu'à évaluer l'impact sur la survie de la survenue d'une thrombose veineuse chez nos patients atteints d'une tumeur germinale.

Matériel et Méthode : Plusieurs données ont été recueillies pour chaque patient avec un diagnostic de tumeur germinale : les caractéristiques intrinsèques du patient, de la maladie tumorale et des traitements réalisés, et enfin, de la maladie thrombotique lorsqu'elle survenait. Nous avons par la suite réalisé une analyse univariée puis multivariée afin d'identifier les facteurs de risque de thrombose. Enfin, nous nous sommes intéressés aux valeurs des scores prédictifs de thrombose et à l'effet sur la survie globale de la survenue d'un tel événement.

Résultats : 159 patients ont eu le diagnostic de tumeur germinale entre juin 2009 et novembre 2020 et ont pu être inclus dans notre cohorte. 23% des patients ont présenté une thrombose veineuse. L'analyse multivariée a permis de retrouver 4 facteurs liés au risque thromboembolique : l'histologie de TGNS (OR 2.10, p= 0.036), la présence de métastases ganglionnaires (OR 2.17, p= 0.029), des marqueurs post orchidectomie élevés (S2) (OR -2.26, p=0.024) et l'anticoagulation prophylactique (OR 2.33, p=0.02). Les caractéristiques des scores prédictifs dans notre cohorte sont, respectivement, pour le score de Khorana : Se 19%, Sp 99%, VPP 87%, VPN 79%, et pour le score Protecht : Se 44%, Sp 86%, VPP 51%, VPN 82%. La survenue d'une thrombose dans notre cohorte n'impacte pas significativement la survie (p = 0.08).

Discussion : Deux des facteurs de risque identifiés dans notre cohorte ont déjà été identifiés dans la littérature (TGNS et métastases ganglionnaires). Les scores prédictifs de Khorana et Protecht ne semblent pas être suffisamment performants dans notre cohorte. Il est nécessaire cependant d'établir un score prédictif de thrombose spécifique aux tumeurs germinales.

Conclusion : Trop peu de patients ont bénéficié d'une anticoagulation préventive pour démontrer un bénéfice de l'introduction de cette thérapeutique sur la survie. Néanmoins, il est nécessaire de valider cette indication de façon prospective avec des études randomisées, afin d'impacter le moins possible la survie et la qualité de vie de nos patients.

Mots clés : tumeur germinale, événements thromboemboliques veineux, score de Khorana, score Protecht, anticoagulation prophylactique, survie globale.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !