

## 2<sup>ème</sup> Newsletter 2019, avril 2019

---

Chers amis, nous poursuivons l'année par une newsletter en pathologie veineuse, suite à la publication de plusieurs articles sur la prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer.

Les patients présentant un cancer en cours de traitement ou non sont à risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Si la prophylaxie antithrombotique est souvent prescrite pour une courte durée dans des conditions à risque, le bénéfice absolu pour une indication à long terme est incertain.

Nous avons sélectionné 2 études récentes, et nous avons également choisi de refaire un point sur l'état actuel des recommandations dans la MTEV associée au cancer.

[1. L'étude AVERT, publiée en février 2019 dans le New England Journal of Medicine, l'apixaban en prévention thromboembolique chez des patients atteints de cancer.](#)

[2. L'étude CASSINI, publiée également en février 2019 dans même journal, évaluant l'intérêt du Rivaroxaban en prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients ambulatoires à risque élevé atteints de cancer.](#)

[3. Etat actuel des recommandations à propos de la prise en charge thérapeutique de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer.](#)

### 1. Etude AVERT : Evaluation de l'apixaban en prévention des événements thromboemboliques chez des patients atteints de cancer.

*Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med 2019;380:711–9. doi:10.1056/NEJMoa1814468. [1]*

**Lien :** <https://www.nejm.org>

#### **Objectif :**

En raison du risque thromboembolique accru en cas de cancer, l'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt d'une **prescription préventive d'apixaban** à faible dose, dans la prévention des événements thromboemboliques, chez une population de **patients atteint de cancer**.

#### **Méthodes :**

Cette étude, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évalue l'apixaban 2,5 mg (2x par jour) dans une population de patients atteints de cancer, avec un score thromboembolique modéré, évalué par le score de Khorana  $\geq 2$ . Le critère principal d'efficacité était l'apparition d'un premier événement thromboembolique (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde). Les événements hémorragiques majeurs étaient enregistrés comme critère de sécurité.

Score d'évaluation du risque thromboembolique chez le patient cancéreux, dit score de Khorana [2,3]. Les patients inclus avaient un score  $\geq 2$ .

	Point(s)
Siège du cancer	
Très haut risque : estomac, pancréas	2
Haut risque : poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule	1
Plaquettes avant chimiothérapie > 350 000/mm <sup>3</sup>	1
Hémoglobine < 10 gr/dl ou utilisation d'érythropoïétine	1
Leucocytes avant la chimiothérapie > 11 000/mm <sup>3</sup>	1
IMC > 35	1

### **Résultats :**

563 patients inclus dans une analyse en intention de traiter, d'âge moyen de 61 ans, avec principalement des cancers gynécologiques (25,8%), lymphomes (25,3%) et cancer du pancréas (13,6%). Les patients étaient répartis en groupe apixaban (288) et placebo (275), avec un suivi moyen de 6 mois. Les événements thromboemboliques veineux étaient significativement plus faibles sous apixaban : 12 événements dans le groupe apixaban (4,2%) vs. 28 sous placebo (10,2%),  $p < 0.01$ . Ce résultat est bien sûr contrebalancé par l'augmentation modérée des événements hémorragiques majeurs, à 10 événements (3,5 %) sous apixaban vs. 5 (1,8 %) sous placebo ( $p = 0.046$ ).

### **Conclusion :**

Chez les patients atteints de cancer et débutant une chimiothérapie, l'apixaban à 2,5 mg x2/jour permet de diminuer l'incidence des événements thromboemboliques veineux mais au prix d'une élévation modérée des événements hémorragiques.

## 2. Etude CASSINI : Evaluation du Rivaroxaban en prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients ambulatoires à risque élevé atteints de cancer

Alok A. Khorana, M.D., Gerald A. Soff, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Ph.D., et al., Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:720-728. Doi : 10.1056/NEJMoa1814630

Lien : <https://www.nejm.org>

### **Objectif :**

Evaluer l'efficacité et la sécurité de la thromboprophylaxie par Rivaroxaban chez des patients atteints d'une tumeur solide ou d'un lymphome ayant un score de Khorana  $\geq 2$  (même score que dans l'étude AVEERT) et qui commençaient un nouveau traitement systémique du cancer.

### **Méthodes :**

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle chez des patients souffrant de cancer, ayant une espérance de vie de plus de 6 mois, et qui démarraient un nouveau traitement systémique anticancéreux. Seuls les individus ayant un score Khorana  $\geq 2$  à étaient inclus dans l'étude.

Les patients ne présentant aucune thrombose veineuse profonde au dépistage ont été randomisés pour recevoir quotidiennement soit **10 mg de rivaroxaban** soit un placebo **pendant 6 mois**. Une visite de suivi était prévue au bout de 2 mois, 4 mois, 6 mois ou à la fin de l'étude.

Le critère principal d'évaluation est un critère composite constitué du **diagnostic d'une thrombose veineuse profonde proximale ou distale des membres inférieurs ou des membres supérieurs, ou d'une embolie pulmonaire, ou du décès par MTEV**.

Les analyses ont été réalisées sur l'ensemble de la période de suivi (6 mois) ainsi qu'une période restreinte à la période de traitement (4,3 mois). Le principal critère d'évaluation de la sécurité était la survenue d'une hémorragie majeure.

### **Résultats :**

Le cancer le plus fréquent dans la population étudiée était le cancer pancréatique (32,6%). Au total, 54,5% avait une maladie métastatique. La durée moyenne du traitement était de 4,3 mois. Sur les 6 mois de suivi, le critère principal d'évaluation a été observé chez 25/420 patients (6,0 %) du groupe Rivaroxaban et chez 37/421 (8,8 %) du groupe placebo (**RR : 0,66 ; IC 95 % [0,40 à 1,09] ; p = 0,10**). Les analyses portant uniquement sur la période de traitement montrent que le critère principal d'évaluation est survenu chez 2,6% des sujets sous Rivaroxaban et 6,4% de ceux sous placebo (HR 0,40 [0,20, 0,80]).

Au cours des 6 mois, de suivi, 20,0% des individus sous Rivaroxaban et 23,8% sous placebo sont décédés (HR 0,83 [0,62-1,11]). Des saignements majeurs ont été notifiés chez 2,0% (n=8) des patients sous Rivaroxaban et 1,0% (n=4) de ceux sous placebo, sans différence significative de risque : HR de 1,96 [0,59-6,49].

### **Conclusion :**

Chez les patients ambulatoires à risque élevé atteints d'un cancer, le traitement par **le rivaroxaban n'a pas été plus efficace que le placebo pendant la période de 6 mois**.

En revanche, pendant la période de traitement (4,3 mois) le rivaroxaban a entraîné une incidence beaucoup plus faible de ces événements, avec une faible incidence de saignements graves. La principale limitation est le fort taux de sujets ayant arrêté prématurément le suivi (43,7% des patients sous rivaroxaban et 50,2% des contrôles).

### 3. Etat actuel des recommandations à propos de la prise en charge thérapeutique de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer.

#### **1er article de recommandation (SPLF, Société de Pneumologie de Langue Française) : Traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer – 2019**

*Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. Revue des Maladies Respiratoires. 1 févr 2019;36(2):249 8 [4]*

**Lien :** <https://www.em-consulte.com>

On retient qu'il est recommandé de traiter les patients par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sans relais par AVK pendant les six premiers mois. En cas d'intolérance aux HBPM, il est suggéré un anticoagulant oral direct plutôt qu'un AVK sauf en cas de cancer digestif ou urologique.

Après 6 mois de traitement anticoagulant, La poursuite du traitement anticoagulant lorsque est recommandée le cancer est actif (y compris dans le cas de la poursuite d'une hormonothérapie).

Après le 6ème mois :

Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà de 6 mois, il est suggéré de prendre en compte les éléments suivants pour le choix de la classe d'anticoagulants à utiliser :

- l'activité du cancer (en concertation avec l'équipe oncologique)
- le risque de rechute du cancer en cas de rémission
- le traitement du cancer en cours
- le type de traitement anticoagulant dans les 6 premiers mois
- la tolérance au traitement anticoagulant dans les 6 premiers mois
- la survenue d'une récurrence thromboembolique veineuse dans les 6 premiers mois
- la préférence du patient.

Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà du 6ème mois, il est suggéré de :

=> poursuivre l'HBPM quand un traitement par chimiothérapie est poursuivi et que le traitement par HBPM est bien toléré, efficace et bien accepté par le patient

=> ou de remplacer l'HBPM par un anticoagulant oral (AVK ou AOD) quand le traitement par HBPM est mal accepté ou mal toléré (notamment en raison des hématomes aux points de ponction) ou si le traitement antitumoral ne comporte pas de chimiothérapie (hormonothérapie, thérapie ciblée).

Traitement des récurrences thromboemboliques veineuses sous traitement anticoagulant :

Devant une récurrence thromboembolique sous traitement, il est suggéré de documenter la récurrence par un examen d'imagerie, notamment en cas d'épisode de MTEV de découverte fortuite, et de prendre en compte le type de récurrence (TVP ou EP), sa gravité et le risque hémorragique.

Devant une récurrence thromboembolique :

=> Sous traitement par AVK, il est suggéré de remplacer l'AVK par une HBPM à dose curative.

=> Sous HBPM, si la dose d'HBPM est inférieure à la dose curative, il est suggéré de revenir à une posologie curative, et d'augmenter la dose d'HBPM de 25 % si l'HBPM était déjà donnée à dose curative.

## **2ème article de recommandation : Prophylaxie de la MTEV chez les patients atteints de cancer - 2016**

*Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. The Lancet Oncology. oct 2016;17(10):e452-66. [5]*

**Lien :** <https://www.thelancet.com>

### En milieu chirurgical

L'utilisation des HBPM en 1 injection par jour ou de l'héparine calcique en 3 injections par jour sont recommandées à la dose prophylactique la plus élevée pour prévenir la MTEV post opératoire. Cette prophylaxie médicamenteuse doit être débutée 12 à 2 heures avant l'intervention et être poursuivie au moins 7 à 10 jours. La pose de filtre cave n'est pas recommandée.

### En milieu médical

La prophylaxie par HBPM, héparine calcique ou fondaparinux est recommandée chez les patients atteints de cancer hospitalisés et à mobilité réduite. Chez les patients traités par chimiothérapie, la prophylaxie systématique n'est pas recommandée

Une prophylaxie primaire pharmacologique peut être indiquée chez les patients avec un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique ayant un faible risque hémorragique.

Chez les patients atteints de myélome multiple et traités par thalidomide ou lenalidomide en association avec des corticoïdes et/ou une chimiothérapie (doxorubicine), une prophylaxie de la MTEV est recommandée.

### Prophylaxie de la thrombose veineuse sur cathéter central

L'utilisation d'anticoagulants n'est pas recommandée dans la prophylaxie de la thrombose veineuse sur cathéter central. Le cathéter doit être insérés du côté droit, dans la veine jugulaire, l'extrémité distale du cathéter doit se situer à la jonction veine cave supérieure oreillette droite.

Guillaume Goudot, Lina Khider, Joseph Emmerich, Emmanuel Messas

### Références :

- 1 Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, *et al.* Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019;**380**:711–9. doi:10.1056/NEJMoa1814468
- 2 Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, *et al.* Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;**111**:4902–7. doi:10.1182/blood-2007-10-116327
- 3 Laroche J-P. Stratification du risque thrombotique chez le patient cancéreux. *J Mal Vasc* 2011;**36**:78–9. doi:10.1016/j.jmv.2010.12.111
- 4 Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, *et al.* [Recommendations of good practice for the management of thrombotic venous disease in adults. Short version]. *Rev Mal Respir* 2019;**36**:249–83. doi:10.1016/j.rmr.2019.01.003
- 5 Farge D, Bounameaux H, Brenner B, *et al.* International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016;**17**:e452–66. doi:10.1016/S1470-2045(16)30369-2