

Thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer

N. Charbonnier (Vaucresson)

Pourquoi envisager une thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer ?

Si l'on compare le risque d'ETV dans différentes situations médicales (patients hospitalisés, chirurgie orthopédique, antécédent d'ETV et thromboprophylaxie secondaire) où il se situe entre 3 et 10 %, le risque d'ETV plus élevé chez les patients atteints de cancer, 10 à 20 %, n'est pas toujours pris en compte (tableau I) [5].

Comme l'a montré N. Kuderer dans sa présentation, une étude menée auprès de 5 687 patients atteints de cancer montre que le risque d'ETV est corrélé au score de Khorana, qu'il augmente au cours des 9 mois qui suivent le diagnostic et est associé à une augmentation du risque de décès [12] (figure 8).

Faut-il instaurer une thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer, suivis et traités en ambulatoire ?

N. Kuderer a rappelé les données de la méta-analyse qu'elle a conduite auprès de patients atteints de cancer, ayant reçu une thromboprophylaxie et ayant été inclus dans des essais cliniques randomisés (anticoagulants oraux directs (AOD) versus placebo) dont le critère principal était la survenue d'un ETV [13]. Chez les patients traités par AOD, les résultats avaient mis en évidence une réduction du risque d'ETV à 6 mois, avec un HR de 0,514 ($p = 0,005$), mais aussi une augmentation significative du risque de saignements majeurs (HR = 1,990 ; $p = 0,023$) (figure 9, p. 8).

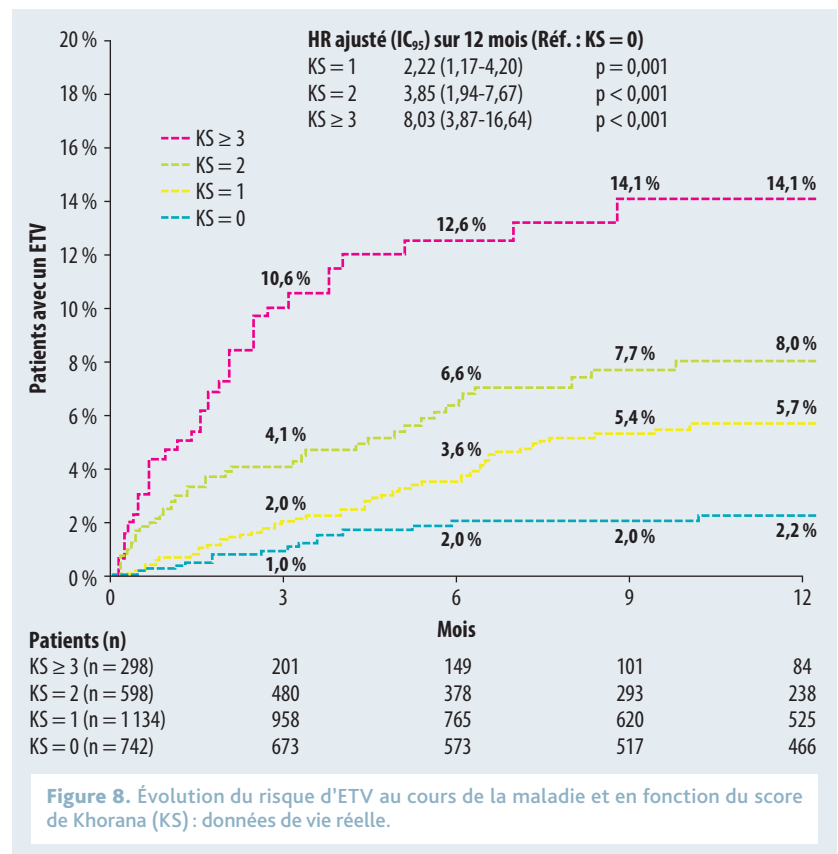
La majorité des essais cliniques menés avec les AOD ayant exclu les patients à haut risque de saignements, le risque de saignements sous AOD doit être pris en compte en pratique clinique.

Les patients atteints d'un cancer urologique ou digestif présentent un risque élevé de saignements. D'autres facteurs peuvent augmenter le risque de saignements chez les patients atteints de cancer : les traitements antiplaquetaires, l'existence d'une thrombopénie sévère ($< 50 \times 10^9/L$), d'une maladie métastatique, d'une tumeur primitive non réséquée, les périodes postopératoires, les dénutri-

Tableau I. Thromboprophylaxie dans différents groupes de patients.

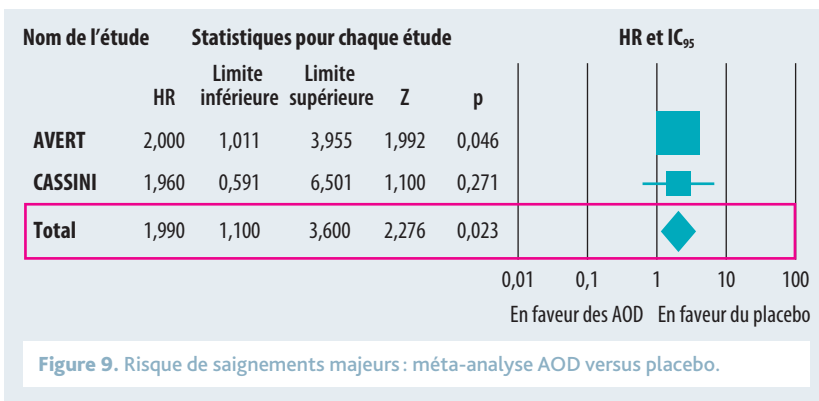
Groupe de patients	Taux d'ETV symptomatiques sans prophylaxie	Prophylaxie
Patients hospitalisés (raison médicale)	< 3 %	Oui
Chirurgie orthopédique	< 5 %	Oui
Antécédents d'ETV idiopathique, prophylaxie secondaire	< 10 %*	Oui
Patients atteints de cancer et à très haut risque	10-20 %*	

* Après 6 mois.



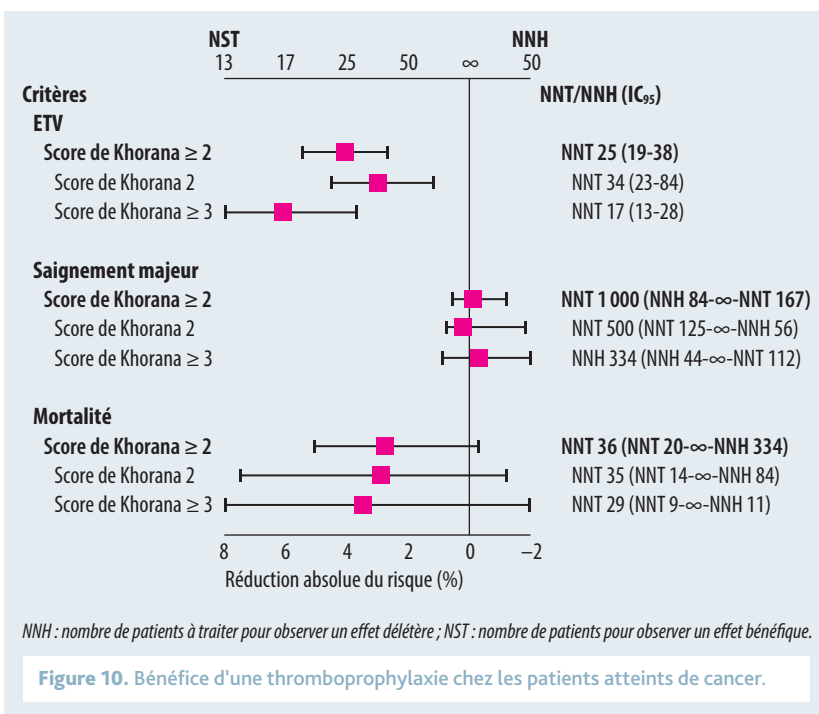
tions, notamment en vitamine K, et les insuffisances rénales et/ou hépatiques.

La méta-analyse menée par F. Mulder et al. visait à comparer l'efficacité et la tolérance des AOD à celles des HBPM administrées à 2 607 patients atteints de cancer [14]. Les résultats suggéraient que le



risque d'ETV était plus faible avec les AOD qu'avec les HBPM (RR = 0,68 ; IC₉₅ : 0,39-1,17 ; p = 0,48). Inversement, le risque de saignements majeurs et de saignements non majeurs mais cliniquement significatifs était plus élevé dans le groupe traité par AOD que dans le groupe ayant reçu une HBPM (RR = 1,36 ; IC₉₅ : 0,55-3,35 p = 0,31 et RR = 1,74 ; IC₉₅ : 0,64-4,77 ; p = 0,14, respectivement). La mortalité était comparable dans les 2 groupes (RR = 0,96 ; IC₉₅ : 0,68-1,36 ; p = 0,24).

Cette question de la thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer a fait ensuite l'objet d'un débat animé entre F. Klok et A. Khorana. F. Klok a évoqué les limites des données obtenues dans ce domaine et les résultats parfois contradictoires



des essais randomisés. Il a aussi rappelé que le risque de saignements semble plus élevé dans la pratique que dans les essais cliniques (les patients à risque exclus des études) et a souligné l'intérêt d'améliorer les scores prédictifs d'ETV existants, à l'aide de biomarqueurs notamment.

A. Khorana a discuté ensuite 4 questions majeures dont les réponses montrent l'intérêt d'une thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer et traités en ambulatoire :

➤ **Doit-on prévenir le risque d'ETV lié à un cancer ? Oui**, car la survenue d'un ETV ou d'un ETA augmente le risque d'hospitalisations et de décès et peut induire une interruption ou un retard du traitement anticancéreux [15, 16].

➤ **Peut-on prévenir le risque d'ETV lié à un cancer ? Oui**, car plusieurs études, et notamment la méta-analyse d'A. Khorana et al., ont démontré un **bénéfice chez des patients atteints de cancer ayant reçu une prophylaxie par HBPM (PROTECTH, SAVE-ONCO) et par AOD (AVERT, CASSINI), avec une réduction du risque d'ETV de l'ordre de 60 %** [17-23].

➤ **Peut-on prévenir le risque d'ETV lié à un cancer en toute sécurité ? Oui**, et la méta-analyse menée par F. Bosch et al. a confirmé l'existence d'une **balance risque-bénéfice favorable d'une thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer qui présentent un score de Khorana ≥ 2**, avec une réduction du risque d'ETV et de décès sans augmentation du risque de saignements [24] (figure 10).

Une thromboprophylaxie peut-elle être envisagée dans la pratique clinique ? L'étude de A. Li et al. a démontré un coût-bénéfice favorable et plusieurs équipes ont mis en place une organisation spécifique (processus de décision, filière de soins) pour pouvoir proposer une thromboprophylaxie aux patients atteints de cancer qui pourraient en bénéficier [25].

La thromboprophylaxie par AOD présente un bénéfice-risque globalement favorable chez les patients à haut risque ou à très haut risque d'ETV évalué à partir du score de Khorana (score ≥ 3), avec un impact discuté sur la survie. Cette prophylaxie par AOD est contre-indiquée chez les patients à haut risque de saignements comme les patients atteints de cancer digestif ou de cancer urologique, et elle doit faire l'objet de prudence en raison du risque d'interactions médicamenteuses et des effets indésirables qu'elle peut induire (nausées, vomissements) [14]. Par ailleurs, chaque AOD présentant un profil pharmacocinétique différent, le choix du traitement est orienté au cas par cas.

Références bibliographiques

1. Connors J. COVID-19 associated thrombosis—a year later. *ICTHIC 2021*; lecture.
2. Smadjja DM. COVID-19 is an acquired vascular hemopathy. *ICTHIC 2021*; lecture.
3. Nopp S et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(7):1178-91.
4. Costanzo S et al. Heparin treatment in COVID-19 patients is associated with reduced in-hospital mortality: findings from an observational multicenter study in Italy and a meta-analysis of 11 studies. *ICTHIC 2021*;OC-03.
5. Pabinger I. *ICTHIC 2021*; lecture
6. Grilz E et al. Relative risk of arterial and venous thromboembolism in persons with cancer vs. persons without cancer—a nationwide analysis. *Eur Heart J* 2021;42(23):2299-307.
7. Ay C et al. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost* 2017;117(2):219-30.
8. Mulder F et al. Risk of venous thromboembolism in cancer patients: a cohort study. *ICTHIC 2021*. OC-05.
9. Frere C et al. Incidence, predictors and clinical outcomes of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed pancreatic ductal adenocarcinoma: results of the prospective BACAP-VTE study. *ICTHIC 2021*;OC-04.
10. Farge D et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20(10):e566-e581.
11. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;117(7):1334-49.
12. Khorana AA et al. Cancer associated thrombosis and mortality in patients with cancer stratified by Khorana score risk levels. *Cancer Med* 2020;9(21):8062-73.
13. Li A et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019;17(12):2141-51.
14. Mulder FJ et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2010;136(12):1433-41.
15. Khorana AA et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):632-4.
16. Khorana AA et al. Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:101-8.
17. Agnelli G et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10(10):943-9.
18. Verso M et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med* 2012;7(3):291-2.
19. Agnelli G et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699-708.
20. Khorana AA et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. *Thromb Res* 2017;151:89-95.
21. Carrier M et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):711-9.
22. Khorana AA et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):720-8.
23. Khorana AA et al. Assessing full benefit of rivaroxaban prophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer: thromboembolic events in the randomized CASSINI trial. *TH Open* 2020;4(2):e107-e112.
24. Bosch FTM et al. Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients with a high Khorana score: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2020;4(20):5215-25.
25. Li A et al. Cost-effectiveness analysis of low-dose direct oral anticoagulant (DOAC) for the prevention of cancer-associated thrombosis in the United States. *Cancer* 2020;126(8):1736-48.
26. Kakkar AJ et al. VTE management: emerging insights from the GARFIELD VTE registry. *ICTHIC 2021*;PL-23.
27. Hannevik TL et al. Apixaban as treatment for cancer-associated venous thrombosis - The CAP study. *ICTHIC 2021*;OC-16.
28. Munoz AJ et al. Anticoagulation in cancer patients: advantages and disadvantages. *ICTHIC 2021*;PL-22.
29. Girard B et al. Rivaroxaban versus dalteparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: the CASTA DIVA Trial. *ICTHIC 2021*; abstr. OC-17.
30. Lyman GH et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment for patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5:927-74.
31. Lee A. *Ann Intern Med* 2021 (sous presse).
32. Lyman GH, Kuderer NM. Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2020;191(suppl1): S79-S84.