Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Phlébologie ANNALES VASCULAIRES 2022, 75, 1, p. 29-39

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE Phlébologie

Thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer du pancréas traités en ambulatoire.

Thromboprophylaxis in patients with of pancreatic cancer treated on an outpatient basis.

Benzimra M., Raymond E.

Résumé

Contexte : La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est plus fréquente et plus grave chez les patients atteints de cancer que dans la population générale.
Le cancer du pancréas est grevé d'un pronostic sombre, avec une survie à 5 ans, tout stade confondu de 8 %.
C'est le cancer qui présente le plus de risque de survenue d'évènement thromboembolique veineux (ETEV).
L'usage d'une thromboprophylaxie par Héparine de bas poids moléculaires réduit de manière significative la survenue des ETEV chez les patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique.
The International initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC), ainsi que *l'American Society of Clinical Oncology (ASCO)* recommandent respectivement depuis 2016 et 2019 l'usage d'une thromboprophylaxie chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique traité par chimiothérapie en ambulatoire.
L'objectif de notre étude est de faire un état des lieux sur les modalités d'usage de cette thromboprophylaxie dans cette indication et d'analyser les dernières données scientifiques sur le sujet, notamment avec l'arrivée des *Anticoagulants Oraux Directs (AOD)* en cancérologie.

Méthodes : Étude « en vie réelle » épidémiologique, monocentrique, observationnelle, descriptive et rétrospective réalisée au sein du Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph. (GHPSJ)
Le critère de jugement principal consistait à évaluer la prévalence de la prescription d'une thromboprophylaxie au décours de l'hospitalisation, dont le codage ···›

Summary

Background information: *Venous thromboembolic disease (VTE) is more frequent and severe in cancer patients than in the general population.*

Pancreatic cancer has a poor prognosis, with a 5-year survival rate of 8 % at any stage.

It is the cancer with the highest risk of occurrence of venous thromboembolic events (VTE).

The use of low molecular weight heparin thromboprophylaxis significantly reduces the occurrence of VTE in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer.

The International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) have recommended the use of thromboprophylaxis in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with outpatient chemotherapy since 2016 and 2019 respectively.

The objective of our study is to review the current situation regarding the use of this thromboprophylaxis in this indication and to analyze the latest scientific data on the subject, particularly with the arrival of Direct Oral Anticoagulants (DOA) in oncology.

Methods of operation: *Epidemiological, monocentric, observational, descriptive and retrospective "real life" study carried out within the Paris Saint-Joseph Hospital Group. (GHPSJ)*

The primary endpoint was to assess the prevalence of thromboprophylaxis prescribed during hospitalization, the primary coding of which was primary pancreatic tumor in patients treated on an outpatient basis with chemotherapy. ···›

1. *Pr Raymond Eric. Chef de service d'oncologie. Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph.*
2. *Dr Michael Benzimra. Médecin vasculaire. Paris.*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

principal était tumeur primitive du pancréas chez des patients traités en ambulatoire par chimiothérapie. Les résultats secondaires analysés ont porté sur l'évaluation du risque thromboembolique et hémorragique, ainsi que sur le spectre des ETEV survenant chez cette population.

Résultats : 68 patients hospitalisés pour diagnostic de cancer du pancréas, 20 patients ont été inclus et seulement 3 (soit 15 % des patients) ont bénéficié d'une thromboprophylaxie par HBPM.
Tous ces patients ont bénéficié d'une évaluation de leur risque thrombo-embolique, avec réévaluation systématique du risque hémorragique.
Tous les patients ayant reçu une anticoagulation préventive ont été classé au moins à risque intermédiaire de survenue d'ETEV, selon le score de Khorana.
Parmi les 15 patients ayant fait un ETEV concomitant au diagnostic de cancer
– 7 avaient une embolie pulmonaire,
– 2 une thrombose veineuse des membres inférieurs,
– 6 une thrombose veineuse digestive.

Discussion : La thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer du pancréas fait défaut malgré des recommandations à haut niveau de preuve : seulement 15 % de patients ont bénéficié d'une anticoagulation préventive d'après notre étude.
Avec 15 ETEV concomitants au diagnostic, notre étude souligne que l'incidence de la MTEV est élevée dans les mois suivant le diagnostic.
Les AOD bien que théoriquement prometteurs en curatif comme en prophylaxie, par leur commodité d'usage, sont encore à l'étude chez les patients atteints de cancer du fait de la grande vulnérabilité de ces patients.
Les études AVENT et CASSINI ayant évalué respectivement l'edoxaban et le rivaroxaban sont concordantes et montrent une réduction de survenue ETEV au prix d'une augmentation des saignements surtout chez les patients ayant des cancers digestifs.
L'objectif est d'améliorer les scores d'évaluation du risque thromboembolique et hémorragique, afin d'avoir des populations chez qui l'on pourrait imaginer utiliser différentes molécules anticoagulantes, à différents dosages, afin de mieux prévenir le risque embolique avec un risque hémorragique minimum.

Mots-clés : *Thromboprophylaxie, cancer du pancréas, ambulatoire, Anticoagulants Oraux directs.*

The secondary outcomes analyzed included the assessment of thromboembolic and hemorrhagic risk, as well as the spectrum of VTEs occurring in this population.

Results: *68 patients hospitalized for pancreatic cancer diagnosis, 20 patients were included and only 3 (or 15 % of patients) received LMWH thromboprophylaxis.*

All these patients received a thromboembolic risk assessment, with a systematic re-evaluation of the bleeding risk.

All patients who received preventive anticoagulation were classified as at least at intermediate risk of VTE according to Khorana's score.

Of the 15 patients who had a VTE concomitantly diagnosed with cancer
– 7 had a pulmonary embolism,
– 2 a venous thrombosis of the lower limbs,
– 6 a digestive venous thrombosis.

Discussion: *Thromboprophylaxis in patients with pancreatic cancer is lacking despite high level of evidence recommendations: only 15 % of patients received preventive anticoagulation according to our study.*

With 15 VTEs concomitant to the diagnosis, our study highlights that the incidence of VTE is high in the months following diagnosis.

Although ODAs are theoretically promising in both curative and prophylaxis, their convenience of use is still being studied in cancer patients because of their high vulnerability.

The AVENT and CASSINI studies evaluating edoxaban and rivaroxaban respectively are consistent and show a reduction in VTE occurrence at the cost of increased bleeding, especially in patients with digestive cancers.

The objective is to improve thromboembolic and hemorrhagic risk assessment scores, in order to have populations in which one could imagine using different anticoagulant molecules, at different doses, in order to better prevent embolic risk with minimal hemorrhagic risk.

Keywords: thromboprophylaxis, pancreatic cancer, outpatient, direct oral anticoagulants.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Introduction

Il existe une relation dangereuse et réciproque entre cancer et maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

- Le cancer est un facteur de risque indépendant de survenue et de récidive d'évènement thromboembolique veineux (ETEV) [1].
- La survenue d'un premier ETEV est associé dans 20 % des cas à un cancer [2].
- L'incidence de la MTEV est 4 à 7 fois plus fréquente chez les patients atteints de cancer [3-4].
- La survenue d'un ETEV dans l'année suivant le diagnostic de cancer est un facteur de mauvais pronostic [5, 6, 7].
- La MTEV constitue la deuxième cause de décès chez les patients atteints de cancer [8].

La prise en charge de cette association impose une réflexion pluridisciplinaire tant en structure hospitalière qu'en médecine de ville, et représente un enjeu de santé publique. L'incidence cumulée de survenue ETEV chez les patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie en ambulatoire est de l'ordre de 5 à 10 % [9].

Alors qu'une thromboprophylaxie primaire par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) à doses élevées, est recommandée en cas d'hospitalisation chez les patients atteints de cancer ayant une mobilité réduite (grade1b) ou devant subir une intervention chirurgicale carcinologique (grade1a), il n'y a pas de consensus chez les patients traités par chimiothérapie en ambulatoire [10].

Pour autant certaines sociétés savantes, telles que « The International initiative on Thrombosis and Cancer » (ITAC) ou l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2019 préconisent la mise en place d'une thromboprophylaxie primaire notamment chez les patients atteints d'un Adénocarcinome du Pancréas (AP) localement avancé ou métastatique traités par chimiothérapie en ambulatoire [11, 10].

- Plusieurs méta-analyses et essais cliniques ont montré une diminution significative de la survenue d'ETEV grâce à l'usage d'une HBPM chez les patients atteint de cancer [12-20].
- Selon les essais FRAGEM,CONKO-004, PROTECHT et FRAGMATIC, il y a un bénéfice d'autant plus significatif pour les cancers du pancréas et du poumon localement avancés ou métastatiques [21-23].
- Dans CONKO-004, étude de phase II, les auteurs concluent qu'une anticoagulation préventive par HBPM pendant douze semaines, produit une réduction significative des ETEV, sans augmenter pour autant le risque hémorragique.
- D'où les recommandations de grade 1B de 2013 et reprises en 2016 rédigées par « The International initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC-CME) » préconisant une thromboprophylaxie par HBPM chez les patients atteints de cancer du pancréas localement avancé ou métastatique avec un faible risque hémorragique, relevant d'une chimiothérapie en ambulatoire [10].

L'enjeu est donc d'éviter la survenue d'ETEV, sans augmenter significativement les saignements chez les patients atteints de cancers et en particulier du pancréas, dès le diagnostic que ce soit en milieu hospitalier ou extrahospitalier.

L'élaboration d'un score pour identifier les patients à haut risque de thrombose ayant un cancer est complexe, tant il existe une diversité de facteurs de risques.

- Ces critères de sélections des patients à risque de survenue d'ETEV sont différents, d'une recommandation à l'autre.
- Les principaux facteurs de risques liés spécifiquement à la maladie, sont le stade tumoral et le type de cancer.
- En dehors des hémopathies malignes, les cancers le plus à risque de survenue d'ETEV sont les cancers du pancréas, du cerveau du poumon et de l'ovaire [8, 24].
- L'AP est grevé d'un pronostic sombre avec une survie à 5 ans tout stade confondu de 8 % et de 3 % si métastatique. En plus d'être le cancer le plus thrombogène, son incidence est en constante progression d'après l'Agence Internationale de la recherche sur le cancer.

Prévenir la MTEV chez les patients atteints de cancer et a fortiori atteints d'un AP constitue une piste thérapeutique nécessaire.

- Les cancers localement avancés et métastatiques sont plus à risque d'ETEV que les cancers localisés.
- Indépendamment du type de cancer, les traitements anti-tumoraux, qu'il s'agisse de la chirurgie, de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou de certaines thérapies ciblées comme les antiangiogéniques, augmentent tous le risque d'ETEV [25, 26].
- *Khorana et al* ont mis au point un modèle prédictif de survenue d'ETEV au cours du cancer permettant d'identifier les patients traités par chimiothérapie en ambulatoire avec un haut risque thromboembolique veineux [26].
  Le patient est à haut risque dès que le score est supérieur à deux, ce qui lui confère un risque thrombotique de presque 7 %.
  Le fait d'être atteint d'un AP classe le patient d'emblée comme étant à risque intermédiaire de survenue d'ETEV.
  Bien que ce score soit validé, toutes les sociétés savantes ne préconisent pas son utilisation en pratique courante pour décider ou non de la mise en route d'une thromboprophylaxie.

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux sur les modalités d'usage d'une thromboprophylaxie chez les patients atteints d'un AP localement avancé ou métastatique, traités en ambulatoire par chimiothérapie,

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

à partir des résultats d'un étude pilote de 2018 qui avait pour objectif d'analyser la mise en pratique des guidelines de l'ITAC.

Matériel et méthodes

Type d'étude

Étude « en vie réelle » épidémiologique, monocentrique, observationnelle, descriptive et rétrospective réalisée de Juin à Septembre au sein du Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph. (GHPSJ).

Population étudiée

Ont été sélectionnés les patients âgés de 18 ans ou plus ayant un AP localement avancé ou métastatique, c'est à dire non opérable et documenté par une histologie.

Tous les patients concernés devaient être traités par chimiothérapie en ambulatoire.

Ont été exclus :
- tous les patients auxquels un traitement chirurgical a été proposé, tous ceux dont l'altération de l'état général ne permettait pas un traitement oncologique spécifique, c'est-à-dire relevant d'une prise en charge exclusivement par des soins de confort au domicile ou en unité de soins palliatifs,
- tous ceux dont le type histologique du cancer était autre qu'un adénocarcinome,
- tous ceux nécessitant une anticoagulation curative c'est à dire ceux ayant un traitement anticoagulant au long cours, quelle que soit l'indication et ceux ayant fait un ETEV au moment du diagnostic.

Modalités de recueil des données

L'objectif a été d'obtenir un échantillon représentatif de patients, atteints d'un AP localement avancé ou métastatique, nécessitant un traitement ambulatoire par chimiothérapie.

Ce afin d'analyser l'application des guidelines de l'ITAC-CME concernant l'initiation d'une thromboprophylaxie au décours du diagnostic de cancer.

L'évaluation de la mise en place d'une anticoagulation préventive au décours du diagnostic a été évaluée par l'analyse du traitement de sortie d'hospitalisation, que l'on a recueillie par le compte-rendu d'hospitalisation (CRH) ou par l'ordonnance de sortie rédigée informatiquement.

Les patients sélectionnés ont été hospitalisés entre la mi-avril 2016 et juin 2017. Ils devaient être hospitalisés une fois les dernières recommandations de l'ITAC écrites. Les patients pouvaient avoir été hospitalisés dans n'importe quel service de l'hôpital.

Pour avoir accès à l'ensemble des patients correspondants à nos critères d'inclusion, nous avons demandé au service du codage du GHPSJ, la liste de tous les patients ayant eu pour diagnostic principal un cancer du pancréas entre mi-avril 2016 et juin 2017.

Le codage utilisé était le C259 : « tumeur maligne du pancréas, sans précision ».

À partir de cette liste de patient, nous avons pu recueillir l'ensemble des informations médicales nécessaires à l'étude de chacun d'entre eux via le *logiciel médical Dxcare*. Grace au nom du patient, on a pu consulter l'intégralité du dossier médical informatisé, ainsi que le CRH associé et les ordonnances de sortie correspondantes.

Nous avons vérifié les dates d'hospitalisation de chaque patient, ainsi que l'histologie de leur cancer et l'absence de traitement anticoagulant au long cours avant le diagnostic.

Nous avons analysé le compte-rendu de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire afin d'exclure tous les patients ne relevant pas d'une chimiothérapie ambulatoire, comme par exemple ceux pour qui une chirurgie a été décidée ou encore ceux ne pouvant bénéficier d'une chimiothérapie.

Pour l'ensemble des patients répondant aux critères d'inclusion, pour qui n'apparaissait pas d'anticoagulation, l'explication justifiant l'absence d'anticoagulation, telle qu'une contre-indication, a été recherchée dans le CRH.

De même quand une anticoagulation figurait dans le traitement de sortie d'hospitalisation on a vérifié que celle-ci avait été initiée pendant l'hospitalisation et que le motif de l'anticoagulation figurait dans le dossier médical ou le CRH.

Seuls les patients ayant fait l'objet d'une anticoagulation préventive et pour lesquels la raison avait été mentionnée, ont été comptabilisés comme ceux ayant reçu le traitement, respectant ainsi les recommandations.

Notre critère de jugement principal a été le pourcentage de patients bénéficiant d'une anticoagulation préventive par HBPM, initiée au décours d'une l'hospitalisation entre avril 2016 et Juin 2017, période durant laquelle le diagnostic de cancer a été établi.

Les critères secondaires retenus étaient l'évaluation du risque thromboembolique et hémorragique par les médecins.

Résultats

Patients bénéficiant d'une anticoagulation préventive

68 dossiers médicaux de patients hospitalisés pour la prise en charge d'une tumeur du pancréas, ont été recensés et analysés.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Parmi les patients exclus :
- 5 patients étaient mal codés, c'est-à-dire que le cancer avait été diagnostiqué au cours d'hospitalisations antérieures et le codage avait été réutilisé à tort pour une hospitalisation de suivi. Parmi ces patients certains n'avaient pas encore l'histologie alors que la codification indiquait déjà « tumeur du pancréas ».
- 10 patients ont été exclus car ont bénéficié de soins de confort exclusifs, soit 14,7 % d'entre-eux.
- 10 patients ont été exclus car ont été traités par chirurgie, soit 14,7 % d'entre-eux.
- Par ailleurs 8 patients avaient un cancer dont l'histologie n'était pas un adénocarcinome,
- tandis que chez 15 patients avaient été diagnostiqué un ETEV qui avait nécessité une anticoagulation curative pendant au moins 6 mois.

Uniquement 20 patients ont été finalement sélectionnés et inclus, soit 29 % **(Figure 1)**.

Sur ces 20 patients inclus :
- 3 patients ont bénéficié d'une thromboprophylaxie, soit 15 % d'entre-eux.
- Pour tous ces patients, l'anticoagulation préventive figurait systématiquement dans le traitement de sortie d'hospitalisation.
- Pour tous les patients ayant reçu une anticoagulation préventive l'indication a été retrouvée dans le dossier médical.
- Tous ces patients ont bénéficié d'une évaluation de leur risque thrombo-embolique.
- La thromboprophylaxie utilisée pour tous les patients était des héparines de bas poids moléculaire, type Tinzaparine pour une durée d'au moins 30 jours, avec réévaluation systématique du risque hémorragique.

ETEV et cancer du pancréas

Les 15 patients ayant un fait un ETEV au diagnostic correspondaient :
- soit aux patients dont la prise en charge de l'ETEV a conduit à la découverte du cancer,
- soit aux patients ayant fait un ETEV au décours immédiat du diagnostic de cancer.
- Sur ces 15 patients
- 7 avaient une embolie pulmonaire,
- 2 une thrombose veineuse des membres inférieurs,
- 6 une thrombose veineuse digestive (1 thrombose porte et 5 thromboses mésentériques).

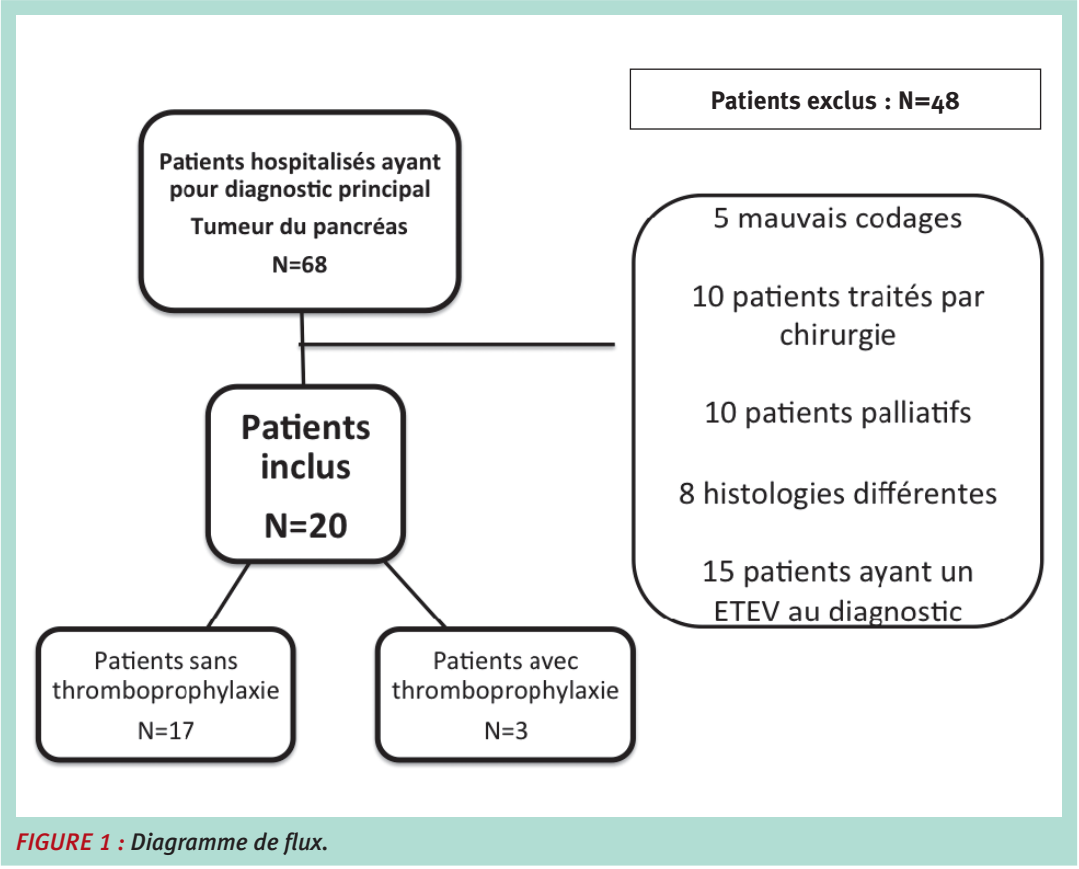


FIGURE 1 : Diagramme de flux.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

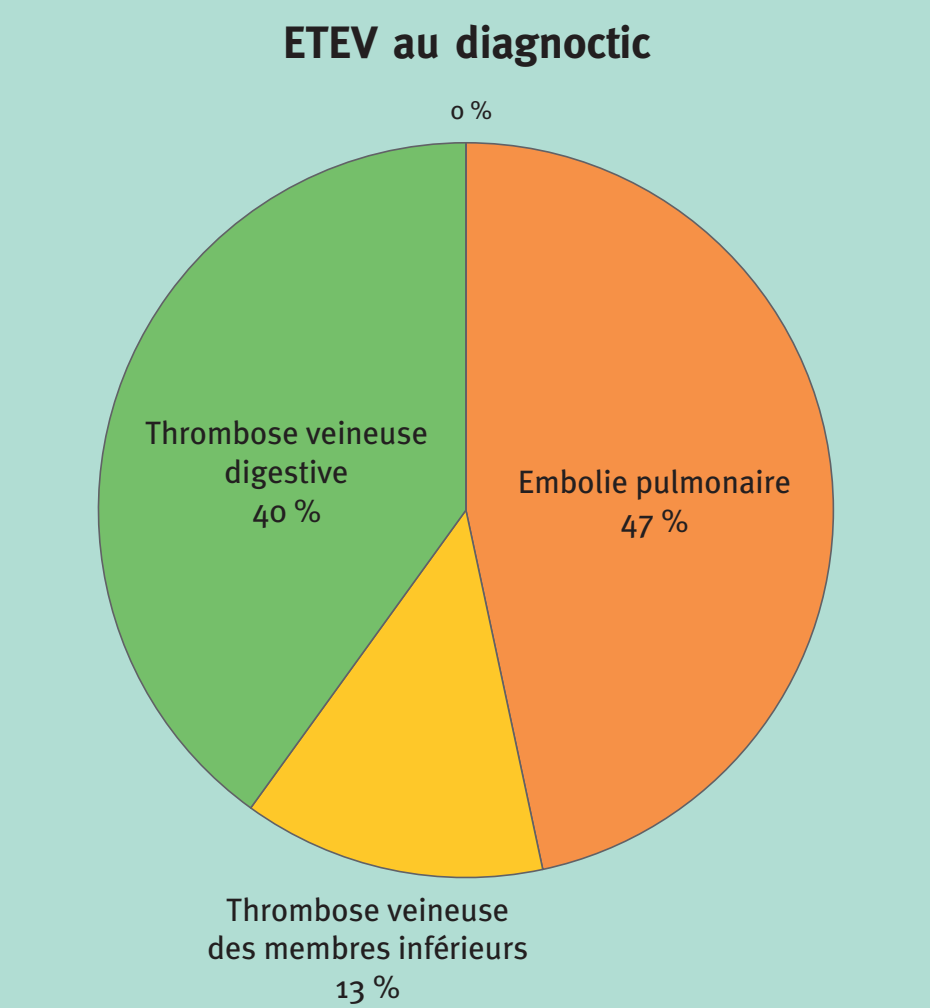


FIGURE 2 : Répartition des différents d'ETEV selon la localisation.

L'analyse de l'intégralité des dossiers des patients n'ayant pas reçu d'anticoagulation préventive a montré qu'aucun ne présentait de thrombopénie. (Thrombopénie = taux de plaquettes < 100 plaquettes, /nL).

N'ont été mentionnées dans le dossier aucune contre-indication ou encore évaluation du risque hémorragique.

À l'inverse quand une anticoagulation préventive a été initiée, celle-ci l'a été par le même opérateur dans le service d'oncologie. Quand celle-ci a été introduite, l'évaluation du risque thrombo-embolique était accompagnée de l'utilisation du score de Khorana.

2 patients avaient un score égal à 2, ce qui les classait à risque intermédiaire de survenue d'ETEV et 1 patient avait un score à 3 soit à risque élevé.

10 patients, soit 50 % des patients étaient hospitalisés en oncologie.

Discussion

La thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer du pancréas fait défaut malgré des recommandations à haut niveau de preuve, avec seulement 15 % de patients ayant bénéficié d'une anticoagulation préventive d'après notre étude.

Anticoagulation préventive chez les patients atteints de cancers .

- En 2014, l'étude Carmen a montré que l'adhésion aux recommandations concernant la thromboprophylaxie secondaire dans le cancer était sous optimale [27].
- Notre étude montre qu'il en est de même pour le traitement préventif.
- Bien que le cancer soit reconnu comme un facteur de risque majeur de MTEV, d'autant plus s'il s'agit d'un AP

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Caractéristiques des patients	Absence de thromboprophylaxie N=17	Thromboprophylaxie N=3	Tous les patients N=20
Âge, années (moyenne)	67.7	61	66.7
Genre masculin	9	2	11
STADE TUMORAL Loco régional Métastatique	 2 15	 1 2	 3 17
Karnofsky Performans Status (%) 60-70 80-100	 5 12	 1 2	 6 14
IMC, Kg/M²	21.5	23.2	21.9
Thrombopénie	0	0	0
SERVICE D'HOSPITALISATION Oncologie Gastro-entérologie Médecine Interne	 8 5 4	 2 1 0	 10 6 4
Stratification du risque thrombo-embolique	0	3	3
Évaluation du risque hémorragique	0	3	3
CHIMIOTHÉRAPIE Folfirinox Gemzar Autre	 9 6 2	 2 1 0	 11 7 2

TABLEAU 1 : Caractéristiques de la population.

métastatique, en pratique courante cette complication potentiellement fatale, n'est pas assez prévenue.

Huit méta-analyses et six essais cliniques ont établi des comparaisons relatives à l'usage d'une anticoagulation préventive par HBPM chez les patients atteints d'un cancer traités en ambulatoire par chimiothérapie versus placebo.

- Six méta-analyses ont montré en moyenne une réduction relative d'environ 45 % du risque de survenue d'ETEV avec une réduction encore plus importante pour des groupes spécifiques de patients ayant un cancer du pancréas et du poumon, soit respectivement de 70 et 50 % [12-18].
- Cinq de ces méta-analyses ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation significative du nombre d'événements hémorragiques majeurs.
- En revanche les études montrent une augmentation significative des évènements hémorragiques mineurs.

L'anticoagulation préventive concernant le cancer du pancréas et du poumon a fait preuve de son efficacité avec une certaine sécurité au point d'être recommandée dans les guidelines internationales rédigés par l'ITAC-CME.

- Alors que la thromboprophylaxie primaire permet de diminuer le risque de survenue d'ETEV, aucune étude ne montre une augmentation de la survie, globale ou de la survie sans progression de la maladie.
- Certaines études ont montré qu'en réduisant le risque de survenue d'un ETEV, des hospitalisations itératives seraient évitées, ainsi que des périodes d'arrêt de chimiothérapie pouvant impacter le pronostic.

Éviter une phlébite ou une embolie pulmonaire permet de diminuer le risque hémorragique du traitement anticoagulant curatif ainsi que d'éviter les complications d'éventuels poses de filtres caves.

- Les ETEV altèrent la qualité de vie des patients atteints de cancer et sont à l'origine d'un surcout économique, non négligeable.

Au regard de l'ensemble de ces données, des études sont encore nécessaires afin de mieux définir les modalités de cette thromboprophylaxie, de façon à mieux sélectionner les patients pouvant tirer un meilleur bénéfice de cette anticoagulation préventive. *Cette réflexion s'inscrit dans un travail pluridisciplinaire liant l'Oncologie et la Médecine Vasculaire.*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Cinétique du risque thromboembolique au cours du cancer

Horsted et al ont montré que le cancer du pancréas est le cancer associé à la plus grande incidence d'ETEV, et ce d'autant que la maladie est métastatique [24, 28].

15 patients ont été exclus de notre étude soit 22 %, car ils présentaient un ETEV au diagnostic, preuve du pouvoir thrombogène de ce cancer. *Ce résultat soutient l'idée que le risque thromboembolique veineux est très élevé dans le mois suivant le diagnostic de cancer.*

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que l'incidence de la MTEV est la plus élevée dans les mois suivant le diagnostic. Dans *l'étude de Blom* et al ainsi que dans celle de *Walker et al*, le risque de survenue d'ETEV dans le cancer augmente pendant les 3 à 6 premiers mois puis diminue [3, 29].

Il s'agit donc d'une maladie des premiers mois. Cette association mortelle entre MTEV et cancer d'autant plus quand il s'agit du pancréas relève donc autant d'une prise en charge curative que préventive, et ce dès le diagnostic.

Évaluation du risque thromboembolique

Pour identifier les patients à haut risque thromboembolique, Khorana et al ont mis au point un score qui a été validé dans plusieurs études, sur une population atteinte par tout type de cancer.

La performance de ce score a été évaluée par une étude rétrospective spécifiquement dans le cancer du pancréas, sur une population homogène de patients [30].

Les patients identifiés par ce score de Khorana, comme étant à risque thromboembolique élevé et intermédiaire ne peuvent être correctement distingués d'après cette étude.

- La classification par ce score des patients n'est pas aussi discriminante dans cette indication.
- En effet l'incidence cumulée a deux ans de survenue d'ETEV est plus élevée pour le groupe de patients ayant un risque intermédiaire versus ceux u groupe ayant un risque élevé, 15 % versus 10 %.
- Cette étude confirme l'incidence très élevée de survenue ETEV chez les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique, environ 14 %.
- Ce score de Khorana ne peut donc être utilisé dans cette population.

Cette étude souligne le potentiel bénéfice d'une thromboprophylaxie chez certains patients atteints d'un cancer du pancréas au vu du risque de survenue d'ETEV.

D'autres scores ont été proposés pour évaluer au mieux ce risque thromboembolique et mieux sélectionner les patients qui bénéficieraient le plus d'une thromboprophylaxie.

Ont été comparés les scores :

- de Khorana,
- Vienne,
- PROTECHT et CONKO dans une cohorte prospective [31-34].

Les patients à risque élevé étaient significativement associés à la survenue d'un ETEV pour les scores de Vienne et PROTECHT, mais restent insuffisamment performants pour l'usage de la pratique clinique.

Bien que les recommandations préconisent l'usage d'une thromboprophylaxie chez les patients atteints d'un cancer du pancréas ou du poumon localement avancé ou métastatique, il n'en demeure pas moins complexe, en pratique courante, à l'échelle individuelle de sélectionner les patients qui bénéficieraient le plus de cette thromboprophylaxie.

Recommandation pour une population sur sélectionnée

La population de notre étude, reste très sélectionnée. On a pu constater que cette recommandation de l'ITAC, qui reste une suggestion de grade 1b, ne concernait qu'une minorité de patients atteints de cancer.

En effet seuls les cancers du pancréas et du poumon sont concernés, or il s'agit de cancers très agressifs, souvent diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique.

Seuls certains patients relèvent donc d'une chimiothérapie ambulatoire ce qui limite le nombre de patients potentiellement candidats à une thromboprophylaxie [9]. Dans notre étude, même en ayant sur-sélectionné les patients, pour être en accord avec les recommandations, seulement 20 patients ont pu être inclus, avec près de 15 % d'entre eux nécessitant une prise en charge palliative.

Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD), une alternative aux HBPM ?

Les HBPM ont montré leur supériorité par rapport aux Antivitamine K (AVK) dans le traitement curatif des ETEV chez les patients atteints de cancer [35]. Les essais cliniques sont univoques, les HBPM diminuent le risque de récidive sans augmenter le risque hémorragique. La prolongation du traitement par piqures sous-cutanées, après 3 à 6 mois, tant que le cancer est actif ou que le patient reçoit un traitement anti-cancéreux soulève le problème de l'acceptation par le malade.

Les anticoagulants oraux directs (AOD), potentiellement moins contraignants pour le malade et le médecin, ont montré leur non-infériorité par rapport aux AVK dans plusieurs indications notamment dans la MTEV [36-39].

- Le faible pourcentage de patients ayant un cancer dans la population sélectionnée pour les essais cliniques à l'origine de leur utilisation de mise sur le marché n'ont pas permis de valider leur utilisation chez les patients ambulatoires atteints de cancer.
- Les analyses en sous-groupes, bien que peu extrapolables sur le plan scientifique, suggéraient que les AOD sont non-inferieur aux AVK [40-41].

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

– Les AOD présentent des interactions médicamenteuses, soit par le biais de la glycoprotéine P, soit par le biais du cytochrome P450.

L'association de médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P, comme certaines chimiothérapies peuvent provoquer une hausse du taux plasmatique de l'anticoagulant, accroissant le risque d'accident hémorragique.

Leur élimination étant principalement rénale cela entraine des difficultés avec des risques hémorragiques chez les insuffisants rénaux, soit plus de 50 % des patients atteints de cancer.

– Les résultats des premières études évaluant les AOD dans la MTEV chez les patients atteints de cancer sont parus en 2019.
– Deux études en prophylaxie primaire, AVENT er CASSINI comparant respectivement apixaban et rivaroxaban versus placebo [42, 43].
  - Dans AVENT il y avait deux tiers des patients qui avaient un score de Khorana strictement supérieur à 2, alors que dans CASSINI il y avait plus de 50 % de cancers du pancréas, donc des patients relativement plus à risque de thrombose veineuse.
  - Les résultats sont concordant dans les deux études, les AOD diminuent le taux de survenue d'ETEV au prix d'une augmentation d'évènements hémorragiques surtout dans la population de patients ayant un cancer digestif.
  - Cette tendance se confirme dans les premiers essais thérapeutiques comparant AOD et HBPM dans le traitement de la MTEV chez des patients atteints de cancer [44-45]
  - Ces résultats restent encourageants et confirment ce qu'on pensait : les AOD sont aussi efficaces voire plus efficaces après 6 mois d'anticoagulation, mais plus à risque de saignement chez les patients à risque hémorragique et ayant un cancer digestif.

L'objectif de demain est d'identifier les patients à risques thrombotiques relevant d'une thromboprophylaxie et chez qui l'on pourrait choisir entre HBPM et AOD en fonction d'une évaluation précise du risque hémorragique et thrombotique à l'aide de scores plus discriminants.

Limites de l'étude

Le caractère mono-centrique de notre étude et l'effectif réduit de patients sur lequel elle repose, tous ayant fait l'objet d'une hospitalisation, invite à réaliser des travaux complémentaires.

Si possible de manière prospective, dans le but de faire un état des lieux encore plus significatif de la réalité, en ce qui concerne l'usage d'une anticoagulation préventive chez les patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique.

Conclusion

L'anticoagulation préventive chez les patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique et traités par chimiothérapie en ambulatoire fait défaut.

Alors que la MTEV est la deuxième cause de mortalité du cancer, que la survenue d'ETEV constitue un facteur de mauvais pronostique, les dernières recommandations concernent encore un trop faible effectif de patients et sont insuffisamment appliquées.

Il est donc important de chercher des pistes d'amélioration pour la prévention de la MTEV en cancérologie.

L'amélioration de la performance des outils d'évaluation du risque thrombo-embolique, la précision des modalités d'usage des AOD et l'identification des patients pouvant le plus en bénéficier, ainsi que la sensibilisation de l'ensemble des médecins (oncologues, médecins vasculaires et généralistes) pourraient aider à mieux prévenir cette complication.

La recommandation de l'ITAC qui reste une suggestion de grade 1b, ne concernait qu'une minorité de patients.

Bibliographie

1. Descourt R, Jezequel P, Couturaud F, Leroyer C, Girard P. [Venous thromboembolism and cancer]. Rev Pneumol Clin. 2008 Dec;64(6):282-9.
2. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. Haematologica. 2008 Feb;93(2):273-8.
3. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA. 2005 Feb 9;293(6):715-22.
4. Lévesque H. [Occult cancer and venous thromboembolism: which screening in patients with inaugural deep vein thrombosis?]. Pathol Biol (Paris). 2008 Jun;56(4):205-10.
5. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M, RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. Thromb Res. 2013 Jan;131(1):24-30.
6. 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. 2006 Feb 27;166(4):458-64.
7. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med. 2000 Dec 21;343(25):1846-50.
8. 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). 1999 Sep;78(5):285-91.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

9. 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. 2019 Jun;104(6):1277-87.
10. 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. Lancet Oncol. 2016 Oct;17(10):e 452-66.
11. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2019 Aug 5;JCO1901461.
12. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, Shpilberg O, Sulkes A, Gafter-Gvili A. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies - systematic review and meta-analysis. Acta Oncol Stockh Swed. 2014 Sep;53(9):1230-7.
13. Phan M, John S, Casanegra AI, Rathbun S, Mansfield A, Stoner JA, et al. Primary venous thromboembolism prophylaxis in patients with solid tumors: a meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2014;38(2):241-9.
14. Akl EA, Kahale LA, Hakoum MB, Matar CF, Sperati F, Barba M, et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 11;9:CD006652.
15. Sanford D, Lazo-Langner A. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials: reply. J Thromb Haemost JTH. 2014 Sep;12(9):1574-5.
16. Che DH, Cao JY, Shang LH, Man YC, Yu Y. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin use for cancer treatment: a meta-analysis. Eur J Intern Med. 2013 Jul;24(5):433-9.
17. 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. 2012 Feb 16;366(7):601-9.
18. 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. 2016 01;12:CD008500.
19. Zhang J, Zhang Y-L, Ma K-X, Qu J-M. Efficacy and safety of adjunctive anticoagulation in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Thorax. 2013 May;68(5):442-50.
20. Tun NM, Guevara E, Oo TH. Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb. 2016 Apr;27(3):270-4.
21. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2012 Jun;48(9):1283-92.
22. 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. 2015 Jun 20;33(18):2028-34.
23. Macbeth F, Noble S, Evans J, Ahmed S, Cohen D, Hood K, et al. Randomized Phase III Trial of Standard Therapy Plus Low Molecular Weight Heparin in Patients With Lung Cancer: FRAGMATIC Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016 Feb 10;34(5):488-94.
24. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2012;9(7):e 1001275.
25. Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2006 Feb;17(2):297-303.
26. 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 JTH. 2007 Mar;5(3):632-4.
27. Sevestre M-A, Belizna C, Durant C, Bosson J-L, Vedrine L, Cajfinger F, et al. Compliance with recommendations of clinical practice in the management of venous thromboembolism in cancer: the CARMEN study. J Mal Vasc. 2014 May;39(3):161-8.
28. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood. 2013 Sep 5;122(10):1712-23.
29. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2013 Apr;49(6):1404-13.
30. van Es N, Franke VF, Middeldorp S, Wilmink JW, Büller HR. The Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. Thromb Res. 2017 Feb;150:30-2.
31. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten H-M, Mahé I, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. Haematologica. 2017;102(9):1494-501.
32. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008 May 15;111(10):4902–7.
33. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. Blood. 2010 Dec 9;116(24):5377-82.
34. 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. 2012 Jun;7(3):291-2.
35. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Aug 18;314(7):677-86.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

36. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009 Dec 10;361(24):2342-52.

37. Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. Lancet Haematol. 2014 Oct;1(1):e 37-46.

38. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Oct 10;369(15):1406-15.

39. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):799-808.

40. 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. 2018 Feb 15;378(7):615-24.

41. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. J Thromb Haemost JTH. 2015 Dec;13(12):2187-91.

42. 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. 2019 21;380(8):711-9.

43. 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. 2019 21;380(8):720-8.

44. 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. 2018 10;36(20):2017-23.

45. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. Lancet Haematol. 2016 Aug;3(8):e379-387.