

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prévention thrombo-embolique veineuse par APIXABAN versus HBPM  
chez les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne pour un myélome multiple: une  
étude monocentrique rétrospective contrôlée**

Présentée et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> Juin 2022  
au Pôle Recherche  
par **Guillaume ESCURE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Thierry FACON**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER**

**Madame le Docteur Nathalie TRILLOT**

**Monsieur le Docteur Justin COURTIN**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Salomon MANIER**

---

# **Avertissement**

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres aux auteurs.

*« La médecine est un art au carrefour de plusieurs sciences. » (Georges Canguilhem)*

## Sigles et abréviations

ADCC : “*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity*”  
ADCP : “*Antibody Dependent Cellular Phagocytosis*”  
AG : anesthésie générale  
AIT : accident ischémique transitoire  
AMI : acte médical infirmier  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
AOD : anticoagulant oral direct  
AOMI : artérite oblitérante des membres inférieurs  
AP-1 : activator protein 1  
ASE : agent stimulant l'érythropoïèse  
ATCD : antécédent  
AVC : accident vasculaire cérébral  
AVK : anti-vitamine K  
BNP : « *brain natriuretic peptide* »  
CDC : “*Complement Dependent Cytotoxicity*”  
CHIP : “*Clonal Haematopoiesis of Indeterminate Potential*”  
CIVD : coagulation intra-vasculaire disséminée  
CRBN : céréblon  
DDIT4 : “*DNA-damage-inducible transcript 4*”  
DFG : débit de filtration glomérulaire  
D-VRd : daratumumab bortezomib lenalidomide dexaméthasone  
ECOG : performance status selon l’“*Eastern Cooperative Oncology Group*”  
eIF2-alpha : facteur d'initiation eukaryote 2  
EP : embolie pulmonaire  
FANV : fibrillation atriale non valvulaire  
FDR : facteur de risque  
FDR1 : facteur de risque intercurrent  
G-CSF : “*Granulocyte Colony Stimulating Factor*”  
GM-CSF : “*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*”  
HBPM : héparine de bas poids moléculaire  
HTA : hypertension artérielle

HNF : héparine non fractionnée  
IDE : infirmière diplômée d'état  
Ig : immunoglobuline  
IFD : indemnité forfaitaire de déplacement  
IKZF1 et 3 : "*Ikaros Zinc Finger Protein 1 et 3* »  
IL-6 : interleukine 6  
IMC : indice de masse corporelle  
IMID : agent immunomodulateur  
IMWG : « *International Myeloma Working Group* »  
INR : "*International Normalized Ratio*"  
IP : inhibiteur du protéasome  
ISS : "*International Scoring System*"  
ISTH : « *International Society on Thrombosis and Haemostasis* »  
ITAC : « *International Initiative on Thrombosis and Cancer* »  
LAM3 : leucémie aigüe myéloïde de type 3  
LDH : lactate déshydrogénase  
LTREG : lymphocyte T régulateur  
MAU : majoration acte unique  
MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée (« *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* »)  
MI : membre inférieur  
MM : myélome multiple  
MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse  
mTOR : "*Mammalian Target of Rapamycin*"  
NC : non connu  
NET : "*Neutrophil Extracellular Trap* »  
NFkB : « *Nuclear Factor Kappa B* »  
NYHA : « *New York Heart Association* »  
OMS : organisation mondiale de la santé  
OS : survie globale (« *overall survival* »)  
PAI-1 : "*Plasminogen Activator Inhibitor 1*"  
PAM : pression artérielle moyenne  
PAS : pression artérielle systolique  
PNN : polynucléaire neutrophile

PS : « *Performance Status* »

PFS : survie sans progression (« *Progression Free Survival* »)

Rd : lénalidomide dexaméthasone

R-ISS : «*Revised International Scoring System*»

SAPL : syndrome des anti-phospholipides

SCA : syndrome coronarien aigu

sPESI : index de sévérité de l'embolie pulmonaire simplifié

TNF : «*Tumor Necrosis Factor*»

TPO : thrombopoïétine

TVP : thrombose veineuse profonde

TVS : thrombose veineuse superficielle

VRd : bortézomib lénalidomide dexaméthasone

vWF : facteur Von Willebrand

## Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements .....	Erreur ! Signet non défini.
Sigles et abréviations .....	4
Sommaire.....	7
INTRODUCTION.....	9
1. Le myélome multiple (MM) .....	9
2. La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).....	10
2.1. Définition .....	10
2.2. Incidence et facteurs de risque .....	10
2.3. Clinique .....	11
2.4. Examens paracliniques.....	11
2.5. Pronostic .....	14
2.6. Stratégie thérapeutique.....	15
3. Cancer et thrombose .....	16
4. Myélome multiple et thrombose .....	19
4.1. Généralités et mécanismes physiopathologiques.....	19
4.2. Prédiction du risque thrombo-embolique .....	20
5. Traitements du myélome multiple d'intérêt dans notre étude .....	23
5.1. Daratumumab (DARZALEX®).....	23
5.2. Lénalidomide (REVLIMID®).....	23
5.3. Bortézomib (VELCADE®).....	23
5.4. Dexaméthasone (NEOFORDEX®) .....	24
6. IMiDs et risque thrombotique.....	24
6.1. Physiopathologie – Données cliniques .....	24
6.2. IMiDs en association et risque thrombotique.....	26
6.3. Prévention du risque thrombo-embolique sous lénalidomide .....	27
7. Apixaban (ELIQUIS®) et thromboprophylaxie .....	29
7.1. Apixaban (ELIQUIS®) .....	29
7.2. Utilisation en prophylaxie chez les patients atteints de cancer.....	30
7.3. Utilisation en prophylaxie dans le MM.....	32
8. Présentation du projet d'étude .....	36
MATERIEL ET METHODES.....	38
1. Type de l'étude .....	38
2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	39
3. Objectifs et critères de jugement .....	42
4. Recueil des données .....	42
5. Analyse statistique .....	43
6. Cadre réglementaire .....	43
RESULTATS.....	44

<b>1. Description de la population d'étude .....</b>	<b>44</b>
1.1. Paramètres généraux.....	44
1.2. Scores de risque hémorragique et thrombotique .....	48
<b>2. Critère de jugement principal .....</b>	<b>49</b>
<b>3. Critère de jugement secondaire .....</b>	<b>51</b>
<b>4. Analyse en sous-groupe .....</b>	<b>51</b>
4.1. Taux de thrombose veineuse et scores de risque thrombotique.....	51
4.2. Apixaban et sous-groupes de haut risque thrombotique .....	52
4.3. Facteurs de risque de thrombose veineuse en population globale .....	53
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>56</b>
1. Discussion des résultats principaux.....	56
2. Discussion de la méthode .....	58
3. Discussion des scores de risques utilisés .....	59
4. Perspectives – impact médico-économique .....	60
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>62</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>63</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>64</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>65</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>71</b>
1. Annexe I - Posologies recommandées pour l'apixaban (ELIQUIS®) .....	71
2. Annexe II - Exposition à des facteurs de risque cardiovasculaires, thrombotiques et hémorragiques.....	72
3. Annexe III - Antécédents cardiovasculaires .....	73



# INTRODUCTION

## 1. Le myélome multiple (MM)

Le **myélome multiple (MM)** est une hémopathie lymphoïde chronique B maligne, représentant 1% des cancers en France (soit environ 5500 nouveaux cas par an) avec un âge médian au diagnostic de 69 ans et un ratio homme/femme de 1.1 **(1)**. Il se caractérise par le développement d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse. La maladie est précédée par la présence d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (« *monoclonal gammopathy of undetermined significance* », (MGUS)) avec un taux de transformation en MM de l'ordre de 1% par an et par patient.

Dans sa forme la plus classique, le MM associe des cytopénies en lien avec l'envahissement médullaire, une atteinte osseuse par lyse osseuse pouvant se compliquer d'une hypercalcémie et d'éventuelles fractures, ainsi que la présence d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale dans le sérum et/ou les urines pouvant être à l'origine d'une insuffisance rénale aigüe ou de symptômes en lien avec l'hyperviscosité plasmatique.

Aujourd'hui, **cinq classes médicamenteuses** sont principalement utilisées en association dans le traitement du MM : les agents immunomodulateurs (IMiDs), les inhibiteurs du protéasome (IPs), les agents alkylants, les glucocorticoïdes, et les anticorps monoclonaux anti-CD38 qui semblent l'innovation thérapeutique la plus significative des dix dernières années mettant en jeu les cellules immunitaires du microenvironnement tumoral.

Le MM demeure une pathologie incurable avec des rechutes survenant de plus en plus tardivement, en dépit des avancées thérapeutiques qui augmentent progressivement les taux de survie sans progression (« *progression free survival* », PFS) et de survie globale (« *overall survival* », OS). Une des explications à l'incurabilité de cette pathologie est liée à l'évolution clonale des cellules tumorales, sous différentes pressions de sélection dont l'administration de traitements, l'influence du microenvironnement tumoral, ou encore la compétition inter-clonale.

## 2. La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)

### 2.1. Définition

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est une entité dont les deux manifestations cliniques sont la thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou l'embolie pulmonaire (EP).

### 2.2. Incidence et facteurs de risque

C'est une pathologie fréquente avec une incidence annuelle de 1 à 2 pour 1000 habitants par an, et grave avec une mortalité à 3 mois de 5 à 10%. Le nombre d'hospitalisations pour MTEV en 2019 en France était de 120 000 dont 55 000 (46%) pour embolie pulmonaire pour un nombre total de décès lié à l'embolie pulmonaire de 12 000 soit un taux de décès 22% (d'après Santé Publique France).

Il s'agit dans la majorité des cas d'une maladie multifactorielle avec de nombreux facteurs identifiés, acquis ou héréditaires, transitoires ou persistants, certains mineurs et d'autres majeurs car majorant fortement le risque de récurrence à l'arrêt du traitement (**Tableau 1**) (**2**). La formation d'une thrombose implique en effet trois mécanismes principaux qui constituent la triade décrite par Rudolf Virchow en 1856 (**3**) : stase veineuse, lésion pariétale et hypercoagulabilité. Il convient de noter qu'à l'issue de nombreuses études ni le tabagisme ni la présence d'une dyslipidémie ne sont impliqués dans la pathogénie de la MTEV.

	FDR TRANSITOIRES	FDR PERSISTANTS
<b>FDR MINEURS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traumatisme d'un MI non plâtré avec mobilité réduite <math>\geq 3</math> jours &lt; 2 mois</li> <li>- Immobilisation &lt; 3 jours pour motif médical aigu &lt; 2 mois</li> <li>- Voyage &gt; 6h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie inflammatoire chronique intestinale ou articulaire</li> <li>- Thrombophilie non majeure : déficit en protéine C, protéine S, mutation du facteur V Leiden (hétérozygote ou homozygote), Mutation prothrombine (hétérozygote ou homozygote).</li> </ul>
<b>FDR MAJEURS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chirurgie avec AG &gt; 30 min &lt; 3 mois</li> <li>- Fracture d'un MI &lt; 3 mois</li> <li>- Immobilisation &gt;3 j pour motif médical aigu &lt; 3 mois</li> <li>- Contraception œstro-progestative</li> <li>- Grossesse et post-partum</li> <li>- Traitement hormonal de la ménopause &lt; 3 mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer actif</li> <li>- Thrombophilie majeure : déficit en anti-thrombine, syndrome des antiphospholipides</li> </ul>

**Tableau 1** : Facteurs de risque de MTEV d'après Sanchez et al. (**4**)  
(AG : anesthésie générale, FDR : facteurs de risque, MI : membre inférieur)

### 2.3. Clinique

Le diagnostic pour le clinicien n'est jamais aisé du fait d'une symptomatologie variable sans aucun signe spécifique. Le diagnostic de MTEV peut être évoqué devant des symptômes évocateurs d'EP comme la douleur thoracique, dyspnée, la tachycardie régulière, ou l'état de choc hémodynamique avec signes d'insuffisance cardiaque droite ou encore de TVP comme la douleur, l'œdème et le caractère inflammatoire d'un membre inférieur.

### 2.4. Examens paracliniques

Leur réalisation sera hiérarchisée selon le niveau de probabilité clinique (**Tableau 2** et **Tableau 3**) et la gravité du tableau du patient (**Figure 1**, **Figure 2** et **Figure 3**). Afin de déterminer la probabilité clinique, il est possible d'utiliser le score de Wells (**5**), le score de Genève (**6**) pour l'EP ou bien le score de Wells (**7**) pour la TVP .

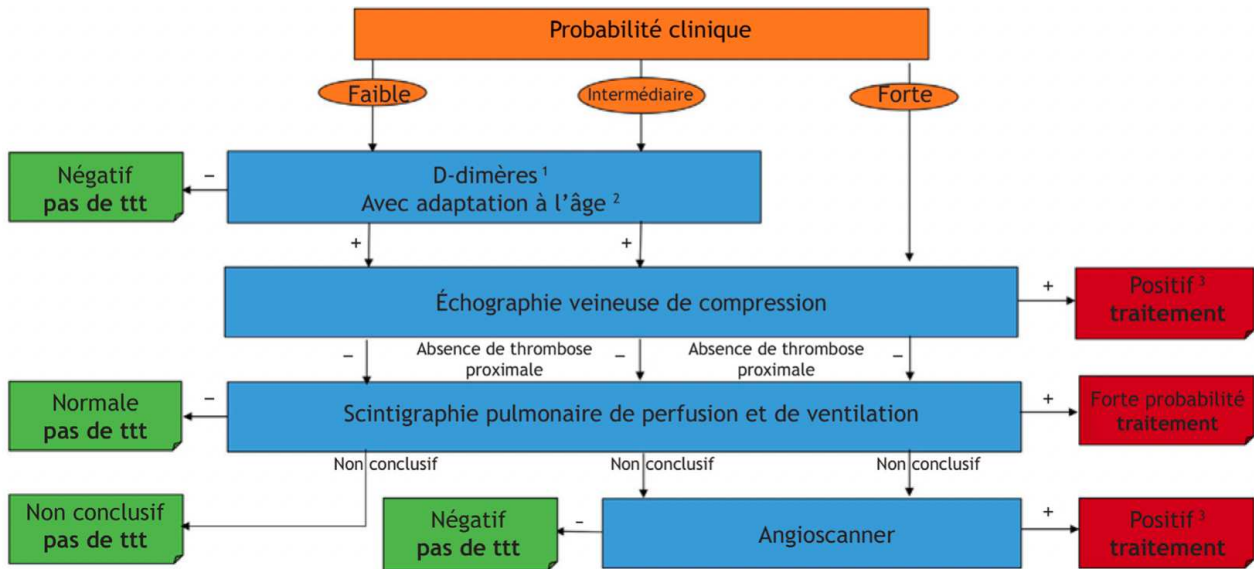
En cas de probabilité non forte d'EP, un **dosage de D-dimères** négatif sur prélèvement sanguin périphérique permet d'éliminer le diagnostic. A noter que les D-dimères peuvent être augmentés en situation de cancer évolutif ou d'infection, limitant leur valeur prédictive positive dans ces situations. En cas de probabilité clinique forte, ou intermédiaire avec dosage de D-Dimères positif, il convient de réaliser directement un **angioscanner thoracique**, sous réserve de l'absence de contre-indication (allergie produit de contraste iodé et insuffisance rénale sévère), ou une **scintigraphie de ventilation perfusion pulmonaire** le cas échéant. Enfin, **l'échographie doppler des membres inférieurs** est l'examen de choix devant une suspicion de TVP et viendra confirmer une embolie pulmonaire si le patient présente des symptômes thoraciques évocateurs et une TVP proximale à l'examen.

Score de WELLS		Score de GENÈVE simplifié	
ATCD personnels d'EP ou TVP	+ 1,5	Âge > 65 ans	+ 1
Chirurgie - immobilisation <4 semaines	+ 1,5	ATCD personnel d'EP ou TVP	+ 1
Cancer actif	+ 1	Chirurgie ou immobilisation	+ 1
Hémoptysie	+ 1	Cancer actif	+ 1
FC > 100 /min	+ 1,5	Hémoptysie	+ 1
Signes de TVP	+ 3	Douleur spontanée mollet	+ 1
Diagnostic alternatif moins probable que le diagnostic d'EP	+ 3	FC 75-94 /min	+ 1
		FC ≥ 95 /min	+ 1
		Signes cliniques de TVP (œdème / douleur provoquée)	+ 1
<u>Probabilité clinique :</u>		<u>Probabilité clinique :</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Faible</b> (0 – 1)</li> <li>• <b>Intermédiaire</b> (2 – 6)</li> <li>• <b>Forte</b> (≥ 7)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Faible</b> (0 – 1)</li> <li>• <b>Intermédiaire</b> (2 – 4)</li> <li>• <b>Forte</b> (≥ 5)</li> </ul>	

**Tableau 2** : Scores de probabilité clinique d'EP de Wells et de Genève simplifié

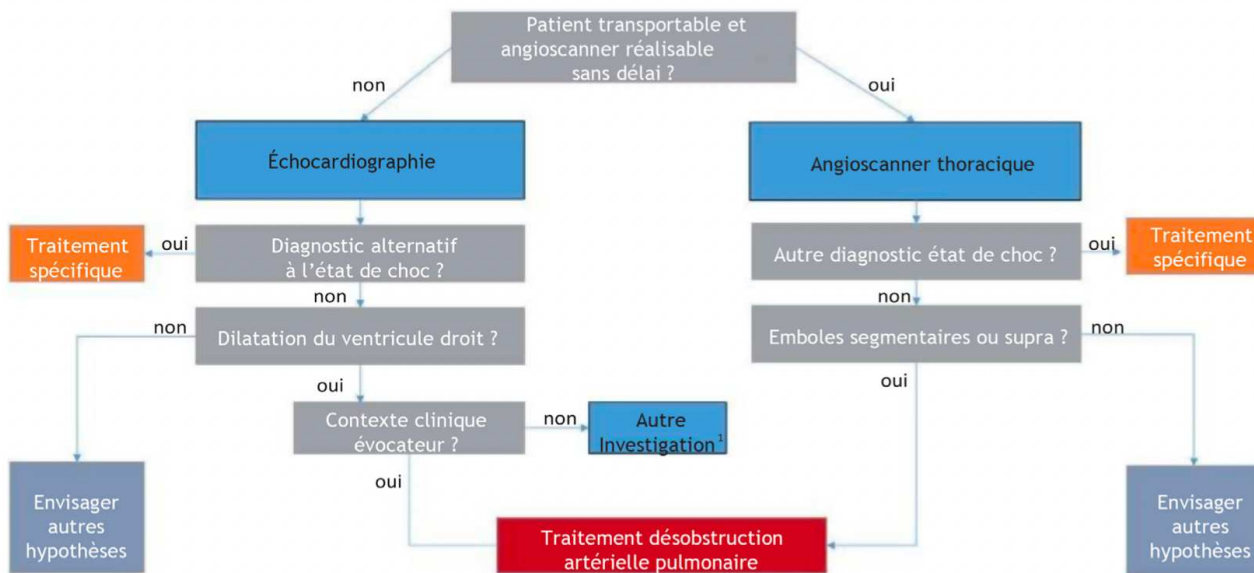
Score de WELLS	
Cancer actif ou dernier traitement < 6 mois	+ 1
Paralysie ou parésie ou plâtre d'un membre inférieur	+ 1
Alitement > 3 jours ou chirurgie majeure < 4 semaines	+ 1
Douleur sur trajet veineux	+ 1
Œdème de tout le membre inférieur	+ 1
Circonférence du mollet atteint > 3 cm par rapport au mollet controlatéral	+ 1
Œdème prenant le godet du côté symptomatique	+ 1
Circulation veineuse collatérale superficielle	+ 1
Diagnostic alternatif au moins aussi probable que le diagnostic de TVP	-2
<u>Probabilité clinique :</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Probabilité faible</b> (0 – 1)</li> <li>• <b>Probable</b> (≥ 2)</li> </ul>	

**Tableau 3** : Score de probabilité clinique de TVP de Wells



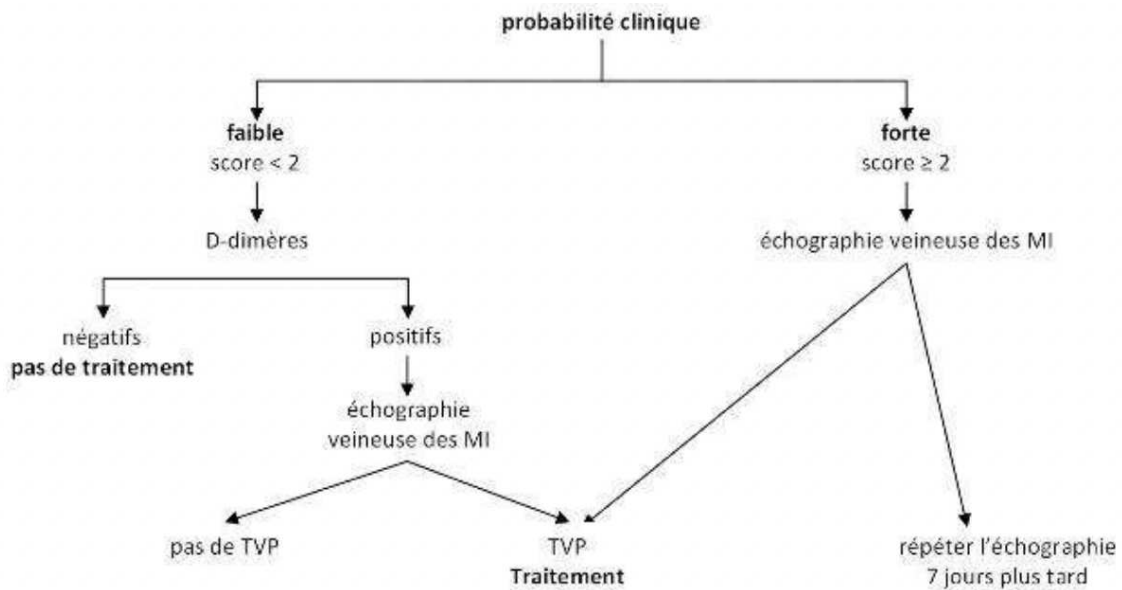
1. Avec une technique ELFA ou turbidimétrique et si le patient n'est pas anticoagulé. Si une autre technique est utilisée, le test D-dimères est applicable qu'en cas de probabilité clinique faible et sans adaptation à l'âge.
2. Adaptation à l'âge : test considéré négatif si résultat  $< \text{âge} \times 10 \mu\text{g/L}$  après 50 ans
3. L'échographie est considérée positive si elle met en évidence un thrombus proximal (tronc tibio-fibulaire ou supra)
4. En cas de faible probabilité clinique et de scintigraphie pulmonaire non conclusive (probabilité faible ou intermédiaire selon PIOPED), considérer le diagnostic comme exclu. En faible probabilité clinique et de scintigraphie de haute probabilité, envisager la réalisation d'un examen de confirmation

**Figure 1 : Algorithme diagnostique devant une suspicion d'EP à risque faible ou intermédiaire de mortalité (d'après Sanchez et al. (4))**



1. Lorsque le contexte clinique n'est pas évocateur, une autre hypothèse pouvant expliquer le tableau clinique comme chez un patient insuffisant respiratoire chronique, il est suggéré de réaliser d'autres investigations (échographie veineuse, angioscanner thoracique si l'état hémodynamique le permet...) afin de confirmer le diagnostic

**Figure 2 : Algorithme diagnostique devant une suspicion d'EP à risque élevé de mortalité (d'après Sanchez et al (4))**



**Figure 3 :** Algorithme diagnostique devant une suspicion de TVP (issu du collège des enseignants de pneumologie d'après l'ESC 2019 (8))

## 2.5. Pronostic

L'évaluation de la gravité de la MTEV repose sur la recherche de critères d'EP grave à travers l'évaluation clinique de la pression artérielle, de signes d'insuffisance cardiaque droite ou encore de la fonction respiratoire. L'évaluation paraclinique repose sur la recherche échographique de signes de dysfonction ventriculaire droite (VD/VG > 0,9 ou hypokinésie du VD par exemple) ou encore d'une élévation des biomarqueurs cardiaques troponine T ou NT pro-BNP ou BNP (« *brain natriuretic peptide* »). L'index de sévérité de l'EP simplifié (sPESI) (6) permet de classifier les patients suivant leur probabilité de décès à 30 jours avec un risque faible de l'ordre de 1% si sPESI = 0, un risque intermédiaire de l'ordre de 3 à 25% si sPESI ≥ 1 et enfin un risque élevé si présence d'un choc hémodynamique avec une mortalité > 25% signant une EP grave (**Tableau 4**).

ITEM	SCORE ASSOCIÉ
Âge > 80 ans	+1
Saturation en oxygène < 90%	+1
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	+1
Fréquence cardiaque > 110 /min	+1
Cancer	+1
Insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique	+1

**Tableau 4 :** Score sPESI

## 2.6. Stratégie thérapeutique

Le traitement de la MTEV repose sur **l'instauration d'un traitement anticoagulant efficace** avec pour principal objectif de prévenir la récurrence. La fibrinolyse est uniquement réservée aux EP graves avec état de choc et est suivie de la mise en place d'une anticoagulation efficace. La durée du traitement est variable suivant la présence de facteurs identifiés transitoires ou persistants et peut s'étendre de 6 semaines à une possible indication à vie.

Les traitements anticoagulants recommandés sont les **anticoagulants oraux directs (AOD), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou non fractionnée (HNF) avec éventuel relai par traitement anti-vitamine K (AVK) ou encore le fondaparinux**. Les AOD sont recommandés en 1<sup>ère</sup> intention car ils ont fait la preuve d'une efficacité comparable et d'un niveau de sécurité d'utilisation supérieur au traitement conventionnel par HBPM relayé par AVK en contexte de cancer actif ou non. Leur utilisation est simple, par voie orale et sans nécessité de contrôle biologique, uniquement si la clairance de la créatinine est  $\geq 30$  mL/min (selon Cockcroft et Gault). Trois AOD disposent d'une AMM dans l'indication curative d'une MTEV : rivaroxaban, apixaban et edoxaban (non disponible en France).

Les HBPM sont des polysaccharides sulfates dont l'activité anticoagulante s'exerce de façon indirecte via la liaison à l'anti-thrombine, ce qui entraîne un changement de conformation et accélère la capacité d'inactivation des enzymes de la coagulation par cet inhibiteur. Elles sont administrées par voie sous-cutanée et peuvent être utilisées si la clairance de la créatinine est  $\geq 30$  mL/min (selon Cockcroft et Gault) du fait de leur élimination rénale.

La stratégie thérapeutique repose sur les recommandations de l' « *European Society of Cardiology* » (ESC) de 2019 (**Figure 4**) (8)

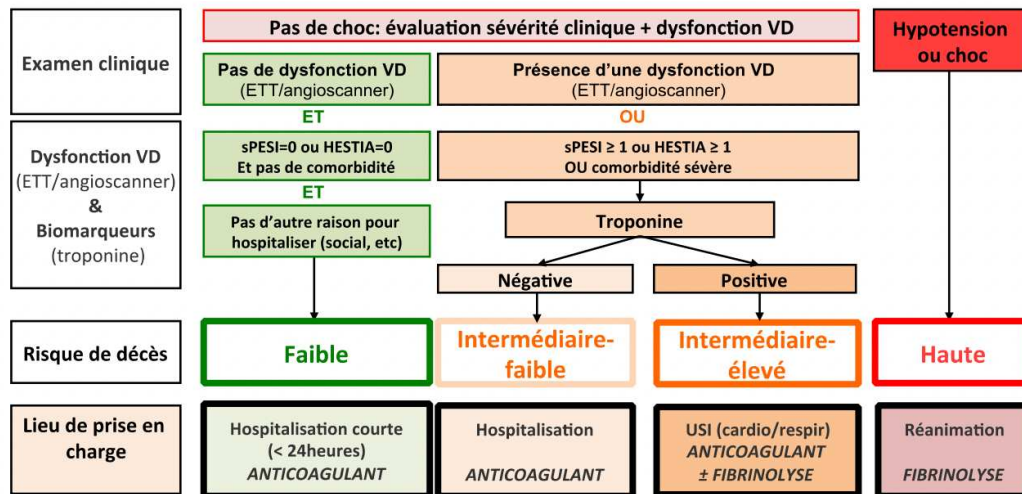


Figure 4 : Stratégie thérapeutique d'après l'ESC 2019 (8)

### 3. Cancer et thrombose

La MTEV représente la deuxième cause de décès lié au cancer avec un risque relatif de présenter un épisode de MTEV de l'ordre de 4 à 7 fois supérieur au risque standard (9). La physiopathologie de la thrombose dans le cancer est complexe. En effet, aux facteurs précédemment décrits (2.2 **Incidence et facteurs de risque**), se surajoutent des facteurs de risque liés à la tumeur comme le type tumoral ou le stade de la maladie mais aussi des facteurs liés aux thérapeutiques anticancéreuses utilisées (10). Il semble par ailleurs qu'il faille apporter une pondération entre chacun des facteurs de risque suivant leur risque relatif de MTEV associé (11).

Concernant les **facteurs liés à la tumeur**, son développement peut favoriser la stase sanguine suivant le site anatomique où elle se trouve par compression des vaisseaux environnants. Par ailleurs, les douleurs provoquées peuvent entraîner une réduction de la mobilité des patients et ainsi du drainage veineux (9). Dans le cas particulier du MM, l'on peut également citer l'hyperviscosité plasmatique potentiellement impliquée dans le processus thrombotique.

Concernant les **facteurs liés aux traitements**, certains types de cancers nécessitent par exemple des interventions chirurgicales lourdes associées à des durées d'alitement variables. D'autre part, certaines drogues exercent par elles-mêmes un effet pro-coagulant (traitement hormonal, agents anti-angiogéniques comme le bevacizumab, agents stimulant



l'érythropoïèse, agents immunomodulateurs). Enfin, compte-tenu de la veinotoxicité de certains médicaments, un certain nombre de patients bénéficient de la pose de cathéters veineux centraux (port-à-cathéter ou cathéter veineux central tunnelisé ou PICC-LINE) qui viennent perturber le retour veineux physiologique (10).

Certains mécanismes semblent partagés entre différents types histologiques (10,12) et permettent d'expliquer le caractère volontiers plus thrombogène de certains cancers comparés à d'autres. Chez l'animal et l'humain, il a été démontré l'association entre la survenue d'une thrombose et la présence d'une hyperleucocytose secondaire à la sécrétion d'interleukine 6 (IL-6), de « granulocyte colony stimulating factor » (G-CSF) et « granulocyte macrophage colony stimulating factor » (GM-CSF) par les cellules tumorales chez des patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules (13). L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles pourrait augmenter le risque thrombotique via la formation de « *neutrophil extracellular traps* (NETs) » (14) tandis que le surrisque thrombotique en lien avec la monocytose serait lié à la sécrétion de facteur tissulaire procoagulant (15). Une association entre la thrombocytose et l'augmentation du risque thrombotique est également décrite ; elle serait secondaire à la production hépatique de thrombopoïétine (TPO) en lien avec la sécrétion d'IL-6 par les cellules tumorales notamment du cancer de l'ovaire chez l'humain (16). Les patients atteints de cancer pourraient également présenter une hypofibrinolyse avec des taux plasmatiques de PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) plus élevés comme dans le cancer du pancréas (17,18) ou encore la production de taux plus importants de microvésicules riches en facteur tissulaire susceptibles d'activer la voie extrinsèque de la cascade de la coagulation (19).

Afin de stratifier les patients suivant leur risque individuel de présenter une MTEV, des scores ont été développés comme par exemple le **score de Khorana (20)** développé à partir d'une cohorte de patients ambulatoires atteints de tumeurs solides et d'hémopathies malignes au diagnostic et qui classe les patients en trois catégories suivant leur niveau de risque de présenter une MTEV dans les deux mois et demi suivant l'initiation d'un traitement par chimiothérapie : risque faible (0.3% de patients présenteront un évènement thrombo-embolique dans les 2,5 mois), risque intermédiaire (2%) et haut risque (6,7%).

Par la suite, de nouveaux scores développés à partir de celui de Khorana ont essayé d'améliorer son pouvoir discriminant et d'incorporer des critères additionnels comme de

potentiels biomarqueurs (D-dimères ou P-sélectine soluble) avec le **score de Vienna CATS (21)**, l'utilisation de sels de platine ou de la gemcitabine avec le **score PROTECHT (22)** ou encore le « *Performance Status* » (PS) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) avec le **score CONKO** au lieu de l'utilisation de l'indice de masse corporelle (IMC) **(23)** (**Tableau 5**). Les études sur lesquelles sont basées ces scores ont inclus majoritairement des patients atteints de tumeurs solides et avaient des durées de suivi variables. Leur pouvoir discriminant apparaît fluctuant suivant les publications et les types tumoraux considérés, comme l'a montré une récente étude sur 876 patients **(24)**. Il est probable que les facteurs de risques varient suivant les types histologiques et que les effectifs de patients soient trop faibles pour identifier les facteurs propres à chaque type histologique dans ces travaux.

ITEM	Khorana (20)	Vienna CATS (21)	PROTECHT (22)	CONKO (23)
Tumeurs à très haut risque (pancréas, estomac)	+ 2	+ 2	+ 2	+ 2
Tumeurs à haut risque (poumon, lymphome, vessie ou testicule)	+ 1	+ 1	+ 1	+ 1
Taux d'hémoglobine avant chimiothérapie < 10 g/dL ou utilisation d'agents stimulants l'érythropoïèse (ASE)	+ 1	+ 1	+ 1	+ 1
Leucocytose > 11 000/mm <sup>3</sup> avant chimiothérapie	+ 1	+ 1	+ 1	+ 1
Thrombocytose ≥350 000/mm <sup>3</sup> avant chimiothérapie	+ 1	+ 1	+ 1	+ 1
IMC > 35 kg/m <sup>2</sup>	+ 1	+ 1	+ 1	
D-Dimères > 1,44 µg/L		+ 1		
P-sélectine soluble > 53,1 ng/mL		+ 1		
Chimiothérapie avec gemcitabine			+ 1	
Chimiothérapie avec sels de platine			+ 1	
Performance status OMS ≥ 2				+ 1

**Tableau 5** : Comparaison des items des scores de prédiction de risque de MTEV

## 4. Myélome multiple et thrombose

### 4.1. Généralités et mécanismes physiopathologiques

Les patients atteints d'hémopathies malignes présentent un surrisque thrombotique. Celui-ci est le plus élevé chez les patients atteints de leucémie aigüe lymphoblastique traités par la L-asparaginase en raison d'un déficit en anti-thrombine 3, les patients atteints de leucémie aigüe promyélocytaire (LAM3) en lien avec la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) ou encore les patients atteints de MM traités par IMiDs avec pour ces trois catégories un risque supérieur à 10% durant les 6 premiers mois suivant le diagnostic en l'absence de prévention adaptée **(25)**.

Les patients atteints de MM présentent un surrisque de présenter une MTEV de l'ordre de 4 à 7,5 fois en comparaison à des individus sains appariés sur l'âge et le sexe. Le surrisque semble plus important durant la première année suivant le diagnostic et chez les patients exposés aux IMiDs **(26)** ; à noter que ce surrisque est également présent dès le stade de MGUS d'isotype IgG et IgA dans une moindre mesure. En dépit de la réduction de la mortalité liée au MM, les patients atteints de MM au diagnostic présentant un épisode thrombo-embolique veineux ont 3 fois plus de risque de décès dans l'année suivant le diagnostic que les patients n'en ayant pas présenté, d'après des données publiées avant la mise en place d'une thromboprophylaxie **(27)**.

A ce jour, nous ne disposons pas de biomarqueurs permettant d'identifier l'état d'hypercoagulabilité chez les patients atteints de MM et les divers mécanismes physiopathologiques qui le sous-tendent sont toujours débattus. L'hypercoagulabilité serait liée notamment à une interaction entre le composant monoclonal et plaquettes engendrant un état de dysfonction plaquettaire avec une adhésion augmentée **(27)** ainsi qu'une résistance à la protéine C activée **(28,29)**. Par ailleurs, la sécrétion d'IL-6 et de « *tumor necrosis factor* » (TNF) par les plasmocytes tumoraux entraîne une néoangiogénèse au sein de la moelle osseuse, qui expliquerait ainsi l'augmentation de la production de facteur VIII et de facteur von Willbrand (vWF) **(30)**. *In fine*, l'état pro-coagulant des patients atteints de MM résulterait à la fois d'un état d'**hypercoagulabilité plasmatique et d'activation endothéliale**, comme retrouvé récemment par *Fotiou et al.* **(31)**.

#### 4.2. Prédiction du risque thrombo-embolique

Afin de chercher à prévenir l'apparition d'évènements thrombo-emboliques, plusieurs scores ont été développés dans le MM. L'applicabilité du score de Khorana semble relativement faible compte-tenu du peu de patients atteints de MM inclus dans la population à partir de laquelle il a été construit, et des résultats de l'étude de *Sanfilippo et al.* (32) mettant en évidence un pouvoir discriminant médiocre dans cette pathologie. D'après les données publiées et suite à l'utilisation large des IMiDs, l'« *International Myeloma Working Group* (IMWG) » a édité en 2008 des recommandations (33) permettant de stratifier les patients entre bas et haut risque thrombotique justifiant de stratégies de thromboprophylaxie différentes, sans avoir par la suite validé ce score sur une cohorte prospective (**Tableau 6**)

CATEGORIE	ITEMS
<b>FDR individuels</b>	- Obésité (IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> ) - Episode thrombo-embolique veineux antérieur - Présence d'un cathéter veineux central ou pacemaker
<b>Maladie associée</b>	- Cardiopathie - Maladie rénale chronique - Diabète - Infection aigüe < 3 mois - Immobilisation > 3 jours et < 3 mois
<b>Chirurgie</b>	- Chirurgie générale < 3 mois - Anesthésie quelle qu'elle soit < 3 mois - Trauma
<b>Médicaments</b>	- Erythropoïétine
<b>Thrombophilie</b>	- Thrombophilie connue
<b>FDR liés au myélome</b>	- Myélome au diagnostic - Hyperviscosité clinique
<b>FDR liés au traitement du myélome</b>	- Dexaméthasone haute dose ( $\geq$ 480 mg par mois) - Doxorubicine - Polychimiothérapie
<p>Suivant le nombre de FDR identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq</math> 1 FDR : aspirine faible dose (81 – 325mg) une fois par jour</li> <li>• <math>\geq</math> 2 FDR : HBPM (équivalent énoxaparine 40mg par jour) ou AVK (warfarine avec « international normalized ratio » (INR) cible entre 2 et 3)</li> </ul>	

**Tableau 6 : Score IMWG des facteurs de risque de thrombose dans le MM (33)**

Par la suite en 2019, ont été publiés deux scores de prédiction du risque thrombo-embolique veineux. Le **score IMPEDE-VTE** par *Sanfilippo et al. (34)* est basé sur des données rétrospectives issues du registre des cancers des vétérans américains soit 4446 patients atteints de MM au diagnostic pendant les 6 premiers mois d'un traitement par chimiothérapie (bendamustine, bortezomib, cisplatine, cyclophosphamide, doxorubicine, etoposide, lenalidomide, melphalan, et thalidomide) et il a été validé sur une cohorte de validation de 4256 patients à partir de la base de données Medicare. Le **score SAVED** par *Li et al. (35)* basé sur des données rétrospectives issues de la base de données Medicare soit 2397 patients de plus de 65 ans atteints de MM au diagnostic pendant au moins les 6 premiers mois d'un traitement ayant recours à un IMiD et a été validé sur une cohorte de validation de 1251 patients à partir des données du registre des cancers des vétérans américains.

Le score SAVED (**Tableau 7**) permettait l'identification d'un groupe à haut risque représentant 30% des patients atteints de MM avec un risque cumulatif d'incidence de MTEV à 6 mois d'environ 11-12% tandis que le score IMPEDE-VTE (**Tableau 8**) permettait l'identification d'un groupe de haut risque représentant environ 10% des patients avec un risque cumulatif d'incidence à 6 mois > 15%. Les différences observées entre les deux scores sont vraisemblablement dues au fait que les patients recrutés afin d'établir le score SAVED étaient tous traités par IMiDs, ce qui n'était pas le cas avec le score IMPEDE-VTE. Par ailleurs, une étude ancillaire à la publication de l'essai SAVED a utilisé les critères de risque thrombotique de l'IMWG, ce qui a permis de retrouver un taux d'incidence de MTEV à 3 et 6 mois de 5% et 9% respectivement dans le groupe de haut risque et de 5 et 8% respectivement dans le groupe de bas risque dont les effectifs étaient respectivement de 1023 (43%) et 1374 (57%) patients (HR = 1,41 ; p = 0,07). Ces nouveaux scores, notamment SAVED, semblent donc plus adaptés du fait de la pondération de certains facteurs, de la prise en compte de l'âge, de l'ethnie et du sexe. Enfin, ils reposent sur des populations de patients traités avec les nouvelles drogues dont les IMiDs. A noter que le score IMPEDE-VTE attribuait des points négatifs si les patients bénéficiaient d'un traitement prophylactique de la MTEV, ce qui n'est pas le cas dans le score SAVED.

ACRONYME	ITEM	POINTS
<u>S</u> urgery	Chirurgie (< 90 jours)	+ 2
<u>A</u> sian	Race asiatique	- 3
<u>V</u> TE	ATCD thrombo-embolique veineux	+ 3
<u>E</u> ighty	Âge ≥ 80 ans	+ 1
<u>D</u> examethasone	Dexaméthasone	
	- Dose de 120-160mg par cycle - Dose > 160 mg par cycle	+ 1 + 2
<p>Suivant le nombre de points :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bas risque si &lt; 2</li> <li>• Haut risque si ≥ 2</li> </ul>		

**Tableau 7 : Score SAVED (35)**

ACRONYME	ITEMS	SCORE
<u>I</u> mmunomodulatory	Agent immunomodulateur (IMiDs)	+ 4
Body <u>M</u> ass index	IMC 25 ≥ kg/m <sup>2</sup>	+ 1
<u>P</u> elvic, hip, femur fracture	Fracture du bassin, hanche ou fémur	+ 4
<u>E</u> rythropoiesis-stimulating agent	Utilisation ASE	+ 1
<u>D</u> oxorubicin	Doxorubicine	+ 3
<u>D</u> examethasone	Dexaméthasone	
	- Faible dose - Forte dose	+2 + 4
<u>E</u> thnicity/Race	Ethnie/race asiatique ou iles du Pacifique	- 3
<u>V</u> enous thromboembolism	ATCD thrombo-embolique veineux	+ 5
<u>T</u> unneled line	Cathéter tunnelisé ou voie veineuse centrale	+ 2
<u>E</u> xisting thromboprophylaxis	Thromboprophylaxie par AVK (warfarine) ou HBPM à dose curative	- 4
	Thromboprophylaxie par aspirine ou HBPM à dose préventive	- 3
<p>Suivant le nombre de points :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bas risque si ≤ 3 points</li> <li>- Risque intermédiaire si 4 – 7 points</li> <li>- Haut risque si ≥ 8 points</li> </ul>		

**Tableau 8 : Score IMPEDE-VTE (34)**

## 5. Traitements du myélome multiple d'intérêt dans notre étude

### 5.1. Daratumumab (DARZALEX®)

Le daratumumab est un **anticorps humanisé anti-CD38** de type IgG1 administré par voie intraveineuse et sous-cutanée. Il est supposé que le daratumumab agit par deux mécanismes distincts avec d'une part divers mécanismes de cytotoxicité : « *antibody dependent cellular cytotoxicity* » (ADCC) par la fixation de cellules immunitaires porteuses du CD16 sur le fragment Fc $\gamma$ RIIIA de l'anticorps, de « *complement dependent cytotoxicity* » (CDC) et « *antibody dependent cellular phagocytosis* (ADCP). D'autre part, il a été démontré que le daratumumab induisait une augmentation des ratio lymphocytaires CD8+/CD4+ (LT<sub>8</sub>/LT<sub>4</sub>) et CD8+/LT régulateurs (LT<sub>8</sub>/LT<sub>REG</sub>), associée à une augmentation du nombre de LT mémoires et diminution du nombre de LT naïfs, en lien avec l'émergence d'un clone T anti-tumoral, et la diminution de cellules à activité immunosuppressive (LT<sub>REG</sub>, « *myeloid-derived suppressive cells* » (MDSCs)) (36).

### 5.2. Lénalidomide (REVLIMID®)

Le lénalidomide est un **agent immunomodulateur (IMiD)** de deuxième génération administré par voie orale, avec une activité anti-tumorale importante dans le MM qui procède d'une interaction avec le système ubiquitine-protéasome. Les IMiDs ont la capacité de se fixer, d'une part, à l'ubiquitine ligase céréblon (CRBN) et, d'autre part, aux facteurs de transcription impliqués dans la différenciation plasmocytaire IKZF1 et IKZF3 (« *Ikaros zinc finger protein 1 and 3* »), induisant leur dégradation par le système de l'ubiquitine protéasome. Ceci est responsable de son activité anti-tumorale directe. Le lénalidomide exerce indirectement une activité immunomodulatrice via l'activation de la prolifération et différenciation des LT<sub>4</sub> et des LT<sub>8</sub> en lien avec la dégradation d'IKZF3 qui est un facteur de transcription réprimant l'expression du gène de l'interleukine 2 (IL-2) (37).

### 5.3. Bortézomib (VELCADE®)

Le bortézomib appartient à la classe des **inhibiteurs du protéasome de 1<sup>ère</sup> génération** et peut être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Il permet d'inhiber spécifiquement l'activité chémotrypsine-like de la sous unité 26S du protéasome. Le protéasome est un complexe enzymatique multiprotéique dont la fonction principale est l'homéostasie protéique cellulaire via la dégradation de protéines mal repliées ou altérées. L'accumulation intra-cytoplasmique de protéines majore le stress du réticulum

endoplasmique, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose via notamment la voie « *nuclear factor kappa B* » NFκB (38).

#### 5.4. Dexaméthasone (NEOFORDEX®)

La dexaméthasone est un **glucocorticoïde de synthèse** avec une activité six fois supérieure à celle de la prednisone et pouvant être administrée par voie orale ou intraveineuse. Son utilisation dans le traitement du MM est ancienne et procède de sa fixation aux récepteurs cytoplasmiques aux glucocorticoïdes ce qui provoque leur dimérisation et l'entrée dans le noyau. Le complexe formé agit comme un facteur de transcription qui va activer des gènes comme l'annexine I ou la MAPK phosphatase 1 (« *Mitogen-Activated Protein Kinases* ») et réprimer l'expression de NFκB (« *Nuclear Factor Kappa B* ») ou AP-1 (« *activator protein 1* »). Dans le MM, son activité se traduit par l'apoptose des plasmocytes tumoraux (augmentation de l'expression de gènes pro-apoptotiques, diminution de l'expression de gènes anti-apoptotiques, activation de la caspase 3) mais aussi la diminution de la synthèse protéique via la phosphorylation du facteur d'initiation eucaryote 2 alpha (eIF2-alpha) et l'induction de « *DNA-damage inducible transcript 4* » (DDIT4) ou d'un inhibiteur de « *mamalian target of rapamycin* » (mTOR) (39).

## 6. IMiDs et risque thrombotique

### 6.1. Physiopathologie – Données cliniques

Il existe un surrisque thrombotique bien documenté concernant l'utilisation des IMiDs dont le mécanisme n'est pas tout à fait compris. Cette classe thérapeutique induirait, dans les 60 premiers jours après l'instauration du traitement, une élévation transitoire des facteurs VIII et vWF (40), une résistance acquise à la protéine C activée (41,42) ainsi qu'une réduction du niveau de thrombomoduline soluble (43). Le stress vasculaire induit par les glucocorticoïdes pourrait expliquer l'augmentation du risque thrombotique lors qu'ils sont utilisés en association avec les IMiDs (44). Certains polymorphismes pourraient également participer à expliquer ce surrisque (45).

Concernant le thalidomide, des travaux ont montré que son utilisation en monothérapie n'était pas associée à un surrisque thrombotique avec un incidence annuelle de MTEV d'environ 3 à 4% (46,47) chez des patients au diagnostic de MM. En revanche, **son utilisation combinée à la dexaméthasone augmentait considérablement le risque**



**thrombotique veineux** dans la même population. *Rajkumar et al. (48)* ont étudié de manière prospective l'adjonction du thalidomide à la dexéthasone à forte dose versus l'utilisation de la dexaméthasone à forte dose seule et ont retrouvé un surrisque thrombotique de 17% vs 3% respectivement ( $p = 0,001$ ) sans thromboprophylaxie.

Compte-tenu de l'efficacité de l'association thalidomide-dexaméthasone, le lénalidomide développé par la suite a été utilisé d'emblée en association à la dexaméthasone. *Dimopoulos et al. (49)* ont étudié la combinaison lénalidomide-dexaméthasone à forte dose versus dexaméthasone à forte dose dans une population de patients atteints de MM au diagnostic sans thromboprophylaxie avec un suivi médian de 16,4 mois. Ils ont retrouvé une incidence de 11,4% versus 4,6% respectivement, confirmant le surrisque thrombotique en association. Par ailleurs, la dose de dexaméthasone est un facteur de risque thrombotique majeur avec une incidence de MTEV multipliée par deux entre l'association à la dexaméthasone à forte dose versus l'association à la dexaméthasone à faible dose.

Afin de comparer le risque thrombotique des deux médicaments, l'on peut s'appuyer sur une récente étude rétrospective réalisée à partir de la base de donnée MEDICARE ( $n = 2397$ ) (**50**) qui retrouve un taux de thrombose veineuse et artérielle à 12 mois de 10% et 5% respectivement avec le lénalidomide et le thalidomide, sans recours à une thromboprophylaxie chez la majorité des patients (89,2% vs 81,5% avant correction respectivement). Les données de l'article montrent que **plus de la moitié des évènements thrombotiques veineux et artériels surviennent dans les 4 premiers mois de traitement**. En effet, après un suivi de 12 mois, les délais médians de survenue d'une TVP et/ou d'une EP étaient de 47 jours [26-126] et de 83 jours [38 – 133] respectivement, et de 53 jours [22 – 126] et 135 jours [88 – 192] pour les syndromes coronariens aigus (SCA) et accident vasculaires cérébraux (AVC). Ces données sont confirmées par l'analyse des évènements thrombo-emboliques des études cliniques MYELOMA IX et XI (patients en 1ère ligne de traitement sans thrombo-prophylaxie) (**51**) qui survenaient dans leur quasi-intégralité durant les 6 premiers mois. Les résultats de l'étude FIRST (**52**), où les patients bénéficiaient d'une thromboprophylaxie par aspirine faible dose (70-100mg/J) ou par HBPM à dose préventive s'ils avaient présenté un épisode de MTEV dans les cinq années précédant l'inclusion, étaient semblables. Cependant, le risque thrombotique artériel chez les patients atteints de MM traités par IMiDs reste sujet à débat (**53**) et l'augmentation potentielle du risque induite par les IMiDs est difficile à caractériser devant la faible

fréquence des évènements et la présence de facteurs confondants notamment les facteurs de risque cardiovasculaire chez ces patients avec une médiane d'âge de 69 ans au diagnostic.

**Dans la suite de ce travail, nous nous intéresserons essentiellement à la 2<sup>ème</sup> génération d'IMiDs soit au lénalidomide et au risque thrombo-embolique veineux.** Il s'est imposé dans le traitement du MM du fait d'une meilleure efficacité, sous réserve de l'absence de stratification sur les facteurs d'agressivité de la maladie, et d'un profil de toxicité indéniablement plus favorable à son utilisation prolongée, à savoir des effets secondaires de grade 3-4 essentiellement hématologiques (14,6% vs 0,6%,  $p < 0,001$ ) alors que le thalidomide associé à la dexaméthasone semblait donner d'avantage de neuropathies périphériques (10,4% vs 0,9%,  $p < 0,001$ ) ; le taux d'évènements thrombo-emboliques veineux de grade 3-4 étant non significativement supérieur dans le groupe traité par thalidomide (15,3% vs 9,2%,  $p = 0,058$ ) **(54)** avec un probable biais temporel important lié à l'évolution des thérapeutiques utilisées en association avec les IMiDs. En effet, les doses de dexaméthasone utilisées étaient alors bien supérieures dans le groupe thalidomide dexaméthasone (73,7% vs 31,6%,  $p < 0,001$ ) et le thalidomide était volontiers associé avec des molécules de chimiothérapie (endoxan, melphalan, doxorubicine ...) reconnues par la suite comme de potentiels facteurs de risque de MTEV.

## 6.2. IMiDs en association et risque thrombotique

L'utilisation en association de la triplette de traitement bortézomib lénalidomide dexaméthasone (VRd) a été étudiée dans l'étude IFM 2009 **(55)** en monothérapie chez des patients atteints de MM au diagnostic et éligibles à une intensification thérapeutique. Elle permettait l'obtention d'un taux de réponse globale (« *overall response rate* (ORR) ») de 98% et d'une survie médiane sans progression (« *progression free survival* ») de 50 mois. Par la suite, un schéma de traitement, pour les patients fragiles (« *frails* ») au diagnostic d'un MM et non éligibles à une intensification, a été publié sous le nom de VRd « *lite* » **(56)**. Enfin, plus récemment, ont été publiés les excellents résultats de l'adjonction du daratumumab à la triplette VRd (D-VRd) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement de patients éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (essai GRIFFIN) **(57)** avec une ORR à 99% et une PFS à 36 mois à 78,1% **(58)**.

Aucun surrisque thrombotique n'a été rapporté après adjonction d'autres drogues à la plateforme de traitement Rd, que ce soit dans la combinaison VRd dans l'essai SWOG (59) comparant Rd à VRd, ou bien dans l'essai GRIFFIN (58) avec la combinaison D-VRd comparé à VRd.

### 6.3. Prévention du risque thrombo-embolique sous lénalidomide

Les recommandations de l'IMWG de 2008 visaient à définir une stratégie de thromboprophylaxie en fonction du niveau de risque thrombotique de chaque patient (bas et haut risque) suite au recours de plus en plus large aux IMiDs, du fait notamment d'un profil de toxicité plus favorable avec le lénalidomide (33). Elles suggèrent pour les patients à bas risque ( $\leq 1$  facteur de risque) d'utiliser l'aspirine à faible dose (81-325mg par jour) et pour les patients à haut risque ( $\geq 2$  facteurs de risque) d'utiliser les HBPM à dose préventive (à la posologie équivalente de 40mg/j d'énoxaparine) ou les AVK à dose curative (de type warfarine avec un objectif d'INR entre 2 et 3).

Par ailleurs, pour les patients traités par lénalidomide en monothérapie, l'IMWG propose de ne pas mettre en place de thromboprophylaxie. En revanche, il est recommandé d'initier de l'aspirine à faible dose s'il est associé à la dexaméthasone faible dose, au melphalan ou à la doxorubicine si aucun autre facteur de risque est retrouvé. Enfin, si le patient présente  $\geq 2$  facteurs de risque, il devrait recevoir un traitement par HBPM à dose préventive ou AVK à dose curative comme les autres patients.

Des équipes ont comparé les diverses molécules proposées dans le cadre de la recommandation de l'IMWG comme par exemple celle de *Larocca et al.* (60). Ils ont réalisé une étude ancillaire à un essai de phase 3 incluant des patients au diagnostic d'un MM âgés de moins de 65 ans traités par 4 cycles de 28 jours de lénalidomide dexaméthasone en induction puis un recueil de cellules souches précédé d'une cure d'endoxan de mobilisation (4g/m<sup>2</sup>) enfin les patients étaient randomisés en deux bras qui différaient par le traitement consolidation reçu : soit autogreffe conditionnée par melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>) soit consolidation par 6 cycle de melphalan, prednisone et lénalidomide (MPR). Les patients étaient également randomisés pour recevoir dès le diagnostic une thromboprophylaxie par 100mg/j d'aspirine par voie orale ou bien de 40mg/j d'énoxaparine par voie sous-cutanée. La prophylaxie était administrée durant toute la durée de l'induction et le recueil de cellules souches. Cependant, les patients randomisés dans le bras autogreffe arrêtaient la

prophylaxie avant le conditionnement tandis que les patients randomisés pour la consolidation par MPR poursuivaient la prophylaxie sous traitement. La prophylaxie était arrêtée si les patients présentaient un épisode de MTEV, une thrombose artérielle ou tout autre évènement cardio-vasculaire ou évènement hémorragique ou si leur taux de plaquettes descendaient en dessous de  $50\ 000/\text{mm}^3$ . Durant les 6 premiers mois suivant la randomisation, l'incidence d'évènements thrombo-emboliques de grade 3/4 était de 2,27% (4/176) dans le groupe aspirine et de 1,20% (2/166) dans le groupe HBPM ( $p = 0,452$ ), sans aucun évènement thrombotique artériel rapporté. Le temps médian entre l'instauration du traitement et la thrombose était de 1,3 mois. Les résultats semblent appuyer les recommandations de l'IMWG avec l'utilisation de l'aspirine faible dose et de l'HBPM à dose préventive. **L'HBPM semble plus efficace que l'aspirine sans que la différence soit significative** probablement du fait que la thrombose est un évènement rare dans cette population de patients (< 65 ans) et du manque de puissance de l'étude. Aucun évènement hémorragique majeur n'est survenu excepté un évènement hémorragique digestif mineur dans le groupe HBPM. A noter que l'utilisation prophylactique de ces molécules n'élimine pas le risque thrombotique de ces patients atteints de MM.

Une autre équipe (*Palumbo et al.*, (61)) a comparé des stratégies de thromboprophylaxie par aspirine faible dose, HBPM à dose préventive ou AVK faible dose dans une population de patients traités par des associations diverses comportant du thalidomide et de la dexaméthasone chez des patients au diagnostic de MM avec une médiane d'âge de 61 ans. Il n'a également pas été retrouvé de différences significatives en termes d'efficacité ou de toxicité.

Il n'y a pas eu d'actualisation des recommandations depuis cette publication et elles s'appliquent encore dans les essais cliniques actuels.

## 7. Apixaban (ELIQUIS®) et thromboprophylaxie

### 7.1. Apixaban (ELIQUIS®)

L'apixaban fait partie d'une nouvelle classe thérapeutique disponible en France depuis 2009 appelée anticoagulants oraux directs (AOD). Son mécanisme d'action est lié à l'inhibition du facteur X activé (anti-Xa). Les AOD représentent une alternative aux AVK et aux héparines (HBPM et HNF).

Ces molécules ont l'avantage d'être disponibles par voie orale et donc de dispenser les patients d'injections d'HBPM répétées, vectrices potentiellement de douleurs, et d'un risque de non observance thérapeutique. Par ailleurs, ces molécules sont moins coûteuses et dispensent d'un passage quotidien d'une infirmière au domicile pour l'administration le plus souvent. De plus, il n'est pas nécessaire de réaliser de surveillance biologique contrairement aux héparines (numération plaquettaire) et aux AVK (INR).

L'apixaban dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) depuis 2012 dans le cadre de la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et au moins un facteur de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), âge supérieur ou égal à 75 ans, hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque symptomatique (classe « *New York Heart Association* » (NYHA) supérieur ou égale II) ainsi que dans le traitement de la TVP et de l'EP, et la prévention de leur récurrence chez l'adulte.

En effet, les résultats de l'essai AMPLIFY **(62)** ont démontré la non-infériorité de l'apixaban dans le traitement curatif de la MTEV par rapport au traitement énoxaparine/warfarine (RR = 0,8390 ; IC 95 % [0,5965-1,1802]), sans démontrer sa supériorité (p = 0,3128). L'apixaban a par ailleurs réduit le risque d'hémorragies majeures versus énoxaparine/warfarine après 6 mois de traitement de 1,13 % (RR = 0,307 ; IC 95 % [0,1728 ; 0,5452] ; p < 0,0001). Par la suite, l'essai AMPLIFY-EXT **(63)** retrouvait que l'efficacité de l'apixaban était supérieure au placebo, avec une diminution de 7,79 % (IC 95 % [5,26 ; 10,32]) du risque de récurrence(s) sous forme de TVP ou d'EP ou du risque de décès toutes causes à 12 mois (RR = 0,33 ; IC 95 % [0,22 ; 0,48] ; p < 0,0001), sans majoration du risque hémorragique observée. Les posologies recommandées actuellement sont résumées dans l'**Annexe I**.

Parmi les AOD, l'apixaban présente une demi-vie plutôt courte (12-15h) nécessitant une administration orale bi-quotidienne et peut être utilisée à dose préventive jusqu'à une clairance évaluée à 30 mL/min sans adaptation de dose ni surrisque hémorragique. La littérature rapporte une meilleure tolérance de cet AOD notamment en comparaison avec le rivaroxaban avec moins de saignements digestifs comme rapporté dans l'essai français NAXOS où l'apixaban était prescrit dans un contexte de FANV hors contexte de cancer actif **(64)**. Les critères gériatriques de Beers **(65)** préfèrent par ailleurs l'utilisation en population gériatrique (> 75 ans) de l'apixaban plutôt que le rivaroxaban ou du dabigatran. Enfin une quantité très faible est métabolisée par CYP3A4 évitant ainsi les potentielles interactions médicamenteuses **(66,67)**. Cette molécule est donc particulièrement intéressante chez les patients atteints de MM, avec une médiane d'âge au diagnostic de 69 ans et un risque important d'insuffisance rénale.

#### 7.2. Utilisation en prophylaxie chez les patients atteints de cancer

Le développement de l'utilisation des AOD chez les malades atteints de cancer a été prudent du fait de l'exclusion de ces patients dans les études de mise sur le marché des drogues, mais aussi parce qu'ils sont à plus haut risque de MTEV, de saignements et de décès potentiellement reliés. Par ailleurs, il avait été démontré par le passé que l'utilisation des HBPM (daltéparine) était aussi sûre et plus efficace que les AVK, soit le traitement anticoagulant oral de référence à l'époque (étude CLOT) **(68)**. Ce risque hémorragique semblait d'autant plus important que les patients souffraient de cancers gastro-intestinaux (cancer du pancréas compris) et qu'il pouvait exister des interactions médicamenteuses entre certaines drogues anti-cancéreuses et les AVK. Enfin, il convient de noter que la voie d'administration pouvait elle-même être compromise par la toxicité gastro-intestinale de certains traitements ou encore des chirurgies gastro-oesophagiennes **(69)**. Différentes études en ouvert ont comparé les différents AOD disponibles à la daltéparine chez les patients atteints de cancer actif et ont mis en évidence un risque hémorragique semblable à celui de la daltéparine, variable entre les AOD et les types tumoraux considérés. Seules les études étudiant l'apixaban seront exposées par la suite.

**L'étude CARAVAGGIO (70)** a démontré la non infériorité de l'apixaban à dose curative versus les HBPM dans le traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancers, à l'exclusion des patients atteints de tumeurs cérébrales primitives ou de métastases cérébrales, des cancers cutanés basocellulaires ou à cellules squameuses, et des patients atteints de leucémie aigüe. A noter que les patients atteints d'hémopathies malignes représentaient uniquement 5,7% (33/576) du bras apixaban et 9% (52/579) du bras HBPM et qu'il n'y avait que peu de cancers gastro-intestinaux.

**L'étude CANVAS (71)** a retrouvé une non infériorité des AOD (rivaroxaban, apixaban, edoxaban et dabigatran) versus HBPM en termes de récurrence de MTEV chez les patients atteints de cancer ainsi qu'en termes de tolérance sur une population de 638 patients dont des patients atteints de tumeurs solides, lymphome, MM et leucémie lymphoïde chronique.

Nous nous intéresserons uniquement par la suite à son indication dans la prophylaxie thrombo-embolique veineuse.

**L'étude AVERT (72)** est la seule étude publiée à ce jour étudiant l'apixaban à dose préventive dans la thromboprophylaxie de la MTEV. La drogue était comparée à un placebo et les patients inclus étaient ambulatoires, atteints d'un cancer avec un score de Khorana  $\geq 2$  soit intermédiaire à élevé, et devaient initier très prochainement un traitement par chimiothérapie. La durée de suivi était de 180 jours et l'étude a inclus 547 patients avec une médiane d'âge de 61 ans dans les deux groupes, dont respectivement 7 et 8 patients atteints de MM dans les bras apixaban (2,4%) et placebo (2,8%). Il était constaté un taux de survenue de MTEV plus faible (hazard ratio, 0.41; 95% confidence interval [CI], 0.26 to 0.65;  $p < 0.001$ ) et un taux d'évènements hémorragiques plus important dans le bras apixaban versus placebo (HR, 2.00; 95% CI, 1.01 to 3.95;  $P=0.046$ ). A noter que l'étude excluait les patients atteints de leucémie aigüe et de carcinomes basocellulaires ou à cellules squameuses, et qu'entre 22 et 23% des patients de chaque bras était traités par un anti-agrégant plaquettaire.

**Actuellement, nous ne disposons pas d'études évaluant l'apixaban dans la prévention thrombo-embolique veineuse versus HBPM chez les patients atteints de cancers.**

### 7.3. Utilisation en prophylaxie dans le MM

A ce jour, trois études publiées ont étudié l'utilisation de l'apixaban dans le cadre de la prévention thrombo-embolique sous IMiDs chez les patients atteints de MM. Ces trois études avaient une durée de suivi de 6 mois, incluaient de manière prospective ou rétrospective des patients atteints de MM au diagnostic ou en rechute ou réfractaire, traités par un régime contenant un IMiD (thalidomide, lénalidomide et pomalidomide suivant les études). Les critères d'inclusion variaient entre les travaux mais s'accordaient autour de l'absence de traitement anticoagulant en cours lors de l'inclusion et un taux de plaquettes suffisant (au moins > 50 G/L). Les évènements hémorragiques étaient gradés suivant les recommandations de l' « *International Society on Thrombosis and Haemostasis* » (ISTH 2005) (73) et l'ensemble des évènements thrombo-emboliques artério-veineux étaient rapportés. Les principaux résultats sont décrits dans le **Tableau 9**.

**L'étude MYELAXAT (74)** est une étude prospective multicentrique ayant inclus 104 patients traités par des régimes divers contenant du lénalidomide ou du thalidomide avec un âge moyen de 68,8 ans dont > 75% de patients étaient en rechute (le lénalidomide disposant alors uniquement d'une AMM en rechute). Les patients devaient satisfaire un taux de plaquettes > 75 G/L, ne recevoir aucun traitement anticoagulant ni anti-agrégant plaquettaire, avoir une clairance de la créatinine (selon Cockcroft et Gault) > 30 mL/min et un PS selon l'« *Eastern Cooperative Oncology Group* » (ECOG) ≤ 2. A noter qu'une évaluation systématique par échographie-doppler était réalisée pour chaque patient au screening, à 15j, 1 mois, 3 mois et 6 mois afin de dépister les thromboses asymptomatiques. Les patients en cours d'induction par MPT (n=11) ont tous poursuivi l'apixaban pour 6 mois tandis que chez les patients en rechute traités par Rd, l'apixaban a été arrêté pour progression du MM (n = 9) ou toxicité du traitement (n = 3). Aucun évènement thrombotique artériel ou veineux n'est rapporté. A noter la survenue d'un évènement hémorragique majeur (épistaxis sévère nécessitant une transfusion) chez un patient avec un taux de plaquettes à 100 G/L.

**Storror et al. (75)** ont réalisé une étude rétrospective monocentrique ayant inclus 70 patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne par des régimes divers contenant du lénalidomide ou du thalidomide pour > 75% d'entre eux avec un âge médian de 66 ans. Les critères étaient peu stringents puisqu'il s'agissait de patients avec un taux de plaquettes > 50 G/L, une clairance de la créatinine (selon Cockcroft et Gault) > 15mL/min et sans traitement anticoagulant en cours. A noter que les patients traités par anti-agrégants plaquettaires étaient donc inclus.



Il n'a pas été observé d'évènement thrombo-embolique veineux avec cependant un accident vasculaire cérébral ischémique à C1J9 de traitement par Rd chez une patiente sans comorbidités cardio-vasculaires et un syndrome coronarien aigu ST – à C1J23 d'un traitement par VTD chez un homme sans antécédent coronarien connu, alors qu'il avait arrêté le thalidomide et l'apixaban depuis 21 jours. A noter la survenue d'un évènement hémorragique majeur de type méléna durant le 4<sup>ème</sup> cycle de MPT en regard d'un taux de plaquettes à 21 G/L, avec nécessité d'une transfusion sans lésions retrouvées lors de l'endoscopie.

**Cornell et al. (76)** ont effectué une étude prospective monocentrique ayant inclus 50 patients traités par des régimes divers contenant du lénalidomide ou du pomalidomide et à divers moments de la séquence thérapeutique (induction, consolidation, maintenance) avec un âge médian de 63 ans, avec un nombre médian de 2 lignes antérieures (0 – 8). Les critères d'inclusion étaient l'absence d'antécédent thrombo-embolique veineux, l'absence de traitement par un traitement anticoagulant, un taux de plaquettes > 100 G/L, une clairance de la créatinine > 25 mL/min (selon Cockcroft et Gault), l'absence de traitement anti-agrégant excepté l'aspirine < 165 mg/jour qui était toléré, un score ECOG ≥ 2. Il n'a pas été observé d'évènements thrombotiques artériels ou veineux. A noter la survenue de trois évènements hémorragiques non graves (ecchymoses et épistaxis).

	<b>Pegourie et al., 2019 (74) (MYELAXAT)</b>	<b>Storrar et al., 2018 (75)</b>	<b>Cornell et al., 2020 (76)</b>
<b>Année de recrutement</b>	06/2014 – 06/2016	11/2014 – 12/2016	03/2018 – 07/2018
<b>IMiDs utilisés</b>	Thalidomide (n=11 ; 10,6%) Lénalidomide (n = 93 ; 89,4%)	Lenalidomide (n=15, 21%) Thalidomide (n=55, 79%)	Lénalidomide (n=29, 58%) Pomalidomide (n=21, 42%)
<b>Centre(s)</b>	Multicentrique	Monocentrique	Monocentrique
<b>Nature</b>	<b>Prospective</b>	<b>Rétrospective</b>	<b>Prospective</b>
<b>Randomisation</b>	Non	Non	Non
<b>Nombre de patients inclus</b>	<b>104</b>	<b>70</b>	<b>50</b>
<b>Hommes / Femmes</b>	56 (51,8%) / 52 (48,2%)	45 (64%) / 25 (36%)	25 (50%) / 25 (50%)
<b>Âge (années)</b>	69,8 (+/-7,8 ans, moyen)	66 (43-86, médian)	63 (51-74, médian)
<b>Durée de suivi</b>	6 mois	6 mois	6 mois
<b>Schémas de traitement utilisés</b>	MPT (1 <sup>ère</sup> ligne) Rd (2 <sup>ème</sup> ligne et plus)	CTd (n = 19) VTd (n = 27) Rd (n = 3) CCRd (n = 8) MPT (n = 9) RCd (n = 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Régimes d'induction</b> 1<sup>ère</sup> ligne (n = 2) : VRd(n = 2)</li> <li>• <b>Régimes à la rechute</b> (n = 18): DPd (n = 5), DRd (n = 1), EloRd (n = 3), EloPd (n = 1), PCd (n = 1), IRDd(n = 2), IPd (n = 2), KRd (n = 1), KPd (n = 2)</li> <li>• <b>Régimes de consolidation</b> (n = 10) : VRd (n = 2), IRd (n = 1), VPd (n = 1), KRd (n = 3), KPd (n = 3)</li> <li>• <b>Maintenance</b> (n = 20): Rd (n = 6), R (n = 8), Pd (n = 4), P (n = 2)</li> </ul>
<b>Lignes antérieures et effectif</b>	0 (n=11, 10,6%) <b>1 (n=79, 76,3%)</b> 2 ou + (n=14, 13,1%)	<b>0 (n=70, 100%)</b>	<b>2 (0 – 8) en médiane</b>

	<b>Pegourie et al., 2019 (74) (MYELAXAT)</b>	<b>Storrar et al., 2018 (75)</b>	<b>Cornell et al., 2020 (76)</b>
<b>Critères d'inclusion (non exhaustifs)</b>	Pq > 75 G/L CICr > 30 mL/min Pas de TAC Pas de TAP ECOG ≤ 2	Pq > 50 G/L CICr > 15 mL/min Pas de TAC	Pq > 100 G/L CICr > 25 mL/min Pas de TAC Pas de TAP (aspirine > 165mg/j, prasugrel, clopidogrel, ticagrelor) Pas d'ATCD de MTEV ECOG ≤ 2
<b>Risque thrombotique (IMWG)</b>	Bas risque (n=15, 14%) Haut risque (n=89, 86%)	X	X
<b>Score IMPEDE-VTE</b>	X	X	Faible 14 (28%) Intermédiaire 32 (64%) Elevé 4 (8%)
<b>Evènements hémorragiques (ISTH 2005)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grave : 1</li> <li>• Non grave : 11</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grave : 1</li> <li>• Non grave : 0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grave : 0</li> <li>• Non grave : 3</li> </ul>
<b>Evènements thrombotiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVP : 2</li> <li>• TVS : 0</li> <li>• EP : 0</li> <li>• Thrombose artérielle : 0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVP : 0</li> <li>• TVS : 0</li> <li>• EP : 0</li> <li>• Thrombose artérielle : 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVP : 0</li> <li>• TVS : 0</li> <li>• EP : 0</li> <li>• Thrombose artérielle : 0</li> </ul>

**Tableau 9** : Principales données des études étudiant l'apixaban chez les patients traités par IMiDs

X : donnée manquante, CCRd : carfilzomib cyclophosphamide, lenalidomide, dexaméthasone, CTd : cyclophosphamide, thalidomide, dexaméthasone, Rd : lénalidomide dexaméthasone, MPT : melphalan prednisolone thalidomide, RCd : lénalidomide cyclophosphamide dexaméthasone, VTd : bortézomib thalidomide dexaméthasone, VRd : bortézomib lénalidomide dexaméthasone, DPd : daratumumab pomalidomide dexaméthasone, DRd : daratumumab lénalidomide dexaméthasone, EloRd : elotuzumab lénalidomide dexaméthasone, EloPd : elotuzumab pomalidomide dexaméthasone, PCd : pomalidomide cyclophosphamide dexaméthasone, IRd : ixazomib lénalidomide dexaméthasone, IPd : ixazomib pomalidomide dexaméthasone, KRd : carfilzomib pomalidomide dexaméthasone, KPd : carfilzomib pomalidomide, dexaméthasone, Pq : taux de plaquettes (G/L), CICr : clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault), TAC : traitement anticoagulant, TAP : traitement anti-agrégant plaquettaire, ATCD : antécédent.

## 8. Présentation du projet d'étude

L'ensemble des données publiées à ce jour semblent rassurantes quant à la sécurité d'utilisation de l'apixaban ; cependant, **il est difficile d'étendre son utilisation en pratique courante compte-tenu de ces résultats**. En effet, il n'existe **pas de données comparatives** avec les HBPM qui constituent le traitement de référence. Par ailleurs, les événements thrombotiques sont des complications peu fréquentes, *a fortiori* sous thromboprophylaxie et les études publiées comportent de faibles effectifs. En outre, l'utilisation de critères stringents comme ceux de l'étude de *Cornell et al.* **ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de cette molécule chez les patients à haut risque thrombotique en « vie réelle »**. Enfin, les études publiées chez les patients traités par IMiDs (**Tableau 9**) différaient par le nombre et la nature des lignes thérapeutiques reçues ; le risque thrombotique étant maximal au diagnostic de la maladie et durant les premiers mois de traitement par IMiDs et bien moindre durant les phases de consolidation – maintenance et même à la rechute compte-tenu de la surveillance clinico-biologique.

Nous avons réalisé une étude des pratiques du service des Maladies du Sang au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille à travers une étude contrôlée rétrospective à partir d'une population homogène de patients issus de notre centre et traités par l'une ou l'autre des molécules anti-thrombotiques : HBPM (enoxaparine ou tinzaparine) ou apixaban.

L'objectif de ce travail était d'étudier **l'efficacité et la tolérance de l'apixaban versus une HBPM à dose préventive dans la prévention de la MTEV**. Son originalité repose sur la sélection d'une **population homogène de patients atteints de MM en 1ère ligne de traitement au diagnostic** traités par la **même plateforme de traitement VRd (VRd ou VRD lite ou Daratumumab-VRd (DaraVRd) ou Daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone (DRd))**, comprenant comme seul IMiD utilisé le lénalidomide. Ces associations sont actuellement des standards de traitement. La séquence thérapeutique des patients traités par DaraVRd et VRd incluait la réalisation d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques conditionnée par MELPHALAN.

A visée descriptive, le risque thrombotique des patients a été estimé via les scores de KHORANA (22), de l'IMWG (33), IMPEDE-VTE (34) et SAVED (35). Faute de score développé spécifiquement pour l'apixaban, le risque hémorragique des patients sera apprécié via le score VTE-BLEED (**Tableau 10**) (77), développé à partir de l'étude de développement d'un autre AOD à dose curative (edoxaban, étude Hokusai-VTE) dans une population atteinte de MTEV dans un contexte de cancer évolutif.

ITEM	POINTS
<b>Cancer actif</b> (< 6 mois de la MTEV, rechute, réfractaire)	<b>+ 2</b>
<b>Homme avec HTA incontrôlée</b>	<b>+ 1</b>
<b>Anémie</b> (<13 g/dL pour ♂, < 12 g/dL pour ♀)	<b>+ 1,5</b>
<b>ATCD hémorragique</b>	<b>+ 1,5</b>
<b>Âge ≥ 60 ans</b>	<b>+ 1,5</b>
<b>Dysfonction rénale</b> (DFG < 60 mL /min selon Cockcroft)	<b>+ 1,5</b>
<p style="text-align: center;"><u>Suivant le nombre de points :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bas risque hémorragique</b> si &lt; 2 points</li> <li>- <b>Haut risque hémorragique</b> si ≥ 2 points</li> </ul>	

**Tableau 10 : Score VTE-BLEED (77)**  
(HTA : hypertension artérielle, DFG : débit de filtration glomérulaire)

# MATERIEL ET METHODES

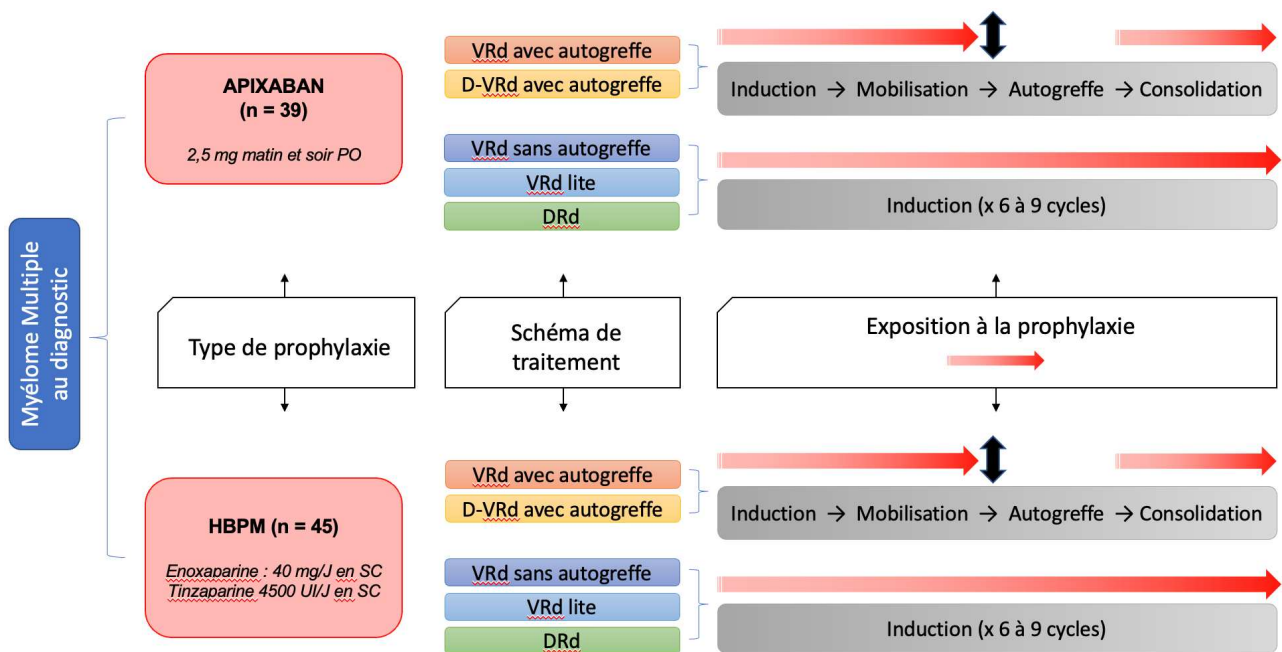
## 1. Type de l'étude

**Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique contrôlée sur une population homogène de patients atteints de MM traités en 1ère ligne par une triplette ou une quadruplette autour du socle traitement Rd devenu le standard en France : VRd ou VRd lite ou DRd ou Dara-VRd, avec ou sans projet d'autogreffe.**

Les patients inclus dans les deux bras de l'étude ont été traités par une seule drogue à visée prophylactique de la MTEV. Ils ont été traités à compter du C1J1 par de l'apixaban pour les patients inclus dans le bras APIXABAN à la posologie de 2.5 mg une fois toutes les 12 heures, et par HBPM dans le bras contrôle HBPM (40mg d'énoxaparine une fois par jour ou 4500 UI de tinzaparine une fois par jour). La durée du suivi était de 6 mois et correspondait à la date de fin du traitement d'induction +/- la durée consolidation si le schéma de traitement initial le prévoyait (**Figure 5**).

Pour les patients qui bénéficiaient d'une autogreffe, il était toléré un arrêt de la thromboprophylaxie à compter du conditionnement jusqu'à la reprise des cycles de consolidation, conformément à ce qui avait été réalisé dans l'étude de *Larocca et al.* (**60**) et aux bonnes pratiques compte-tenu de l'absence de recommandations claires à ce sujet (**78**). La prophylaxie était suspendue selon les pratiques de notre centre si le taux de plaquettes venait à diminuer < 50 000 /mm<sup>3</sup> puis reprise une fois le seuil franchi. Les durées de traitement d'induction + consolidation prévisibles étaient variables suivant les schémas de traitement avec une durée de 24 à 28 semaines pour les patients traités par VRd + autogreffe et Dara-VRd + autogreffe, de 27 semaines pour les patients traités par VRd sans autogreffe, de 24 semaines minimum pour les patients traités par DRd et de 30 à 45 semaines pour les patients traités par VRd lite. Ces durées correspondent environ à 6 mois de traitement, soit la période durant laquelle survient la grande majorité des événements thrombotiques sous IMiDs (**33**).

Nous avons préalablement sollicité le Comité Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lille qui ne retrouve pas de risque d'interaction médicamenteuse, pharmacocinétique ou pharmacodynamique entre l'apixaban et le daratumumab, le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (**79**).



**Figure 5 :** Schémas de traitements et d'exposition à la thromboprophylaxie des patients

## 2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les **critères d'inclusion** sont :

- Patients nouvellement diagnostiqués d'un myélome multiple selon les critères de l'IMWG 2014 avec indication de traitement selon les critères CRAB ou SliM CRAB **(80)**
- Patients avec projet initial de traitement par un minimum de 6 cycles avec pour les patients éligibles à l'autogreffe une association VRd ou Daratumumab-VRd, et les patients non éligibles à l'autogreffe une association DRd ou VRd ou VRd lite
- Patients traités une 1<sup>ère</sup> ligne et suivis au CHU de Lille entre le 01/10/2017 et le 01/10/2021.
- Patients ayant bénéficié d'une prophylaxie thrombo-embolique uniquement par HBPM à dose préventive ou par APIXABAN à dose préventive dès le C1J1 et pendant toute la durée de traitement

Les schémas de traitement utilisés sont détaillés ci-dessous (**Tableau 11**) ainsi que les périodes d'administration de la prophylaxie (**Figure 5**). A noter que pouvaient être inclus des patients ayant présenté des décès précoces, avec précision du caractère relié ou non à non à un évènement thrombotique ou hémorragique.

TRAITEMENT	POSOLOGIES
<b>VRd avec autogreffe J1-21 (x4 induction puis x2 consolidation)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bortezomib</b> 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC les jours 1, 4, 8 et 11 de chaque cycle</li> <li>- <b>Lénalidomide</b> 25 mg /j PO les jours 1 à 14 de chaque cycle</li> <li>- <b>Dexaméthasone</b> 40 mg /J PO les jours 1-2, 8-9, 15-16 de chaque cycle (diminuée à 20mg /J les mêmes jours si âge ≥75 ans)</li> <li>- <b>Mobilisation</b> des cellules souches après CYCLOPHOSPHAMIDE 3g/m<sup>2</sup> IV</li> <li>- <b>Conditionnement d'autogreffe</b> par MELPHALAN 140 à 200 mg/m<sup>2</sup> IV</li> </ul>
<b>VRd sans autogreffe J1-J21 (x6-9 induction suivant tolérance)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bortezomib</b> 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC les jours 1, 4, 8 et 11 de chaque cycle</li> <li>- <b>Lénalidomide</b> 25 mg /j PO les jours 1 à 14 de chaque cycle</li> <li>- <b>Dexaméthasone</b> 40 mg /J PO les jours 1-2, 8-9, 15-16 de chaque cycle (diminuée à 20mg /J les mêmes jours si âge ≥75 ans)</li> </ul>
<b>VRd lite J1-35 (x6-9 induction)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bortezomib</b> 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle</li> <li>- <b>Lénalidomide</b> 15 mg /j PO les jours 1 à 21 de chaque cycle</li> <li>- <b>Dexaméthasone</b> 20 mg /J PO les jours 1-2, 8-9, 15-16, 22-23 de chaque cycle si patient ≤ 75 ans et les jours 1, 8, 15, 22 si patient &gt; 75 ans</li> </ul>
<b>DRd J1-28 (x6 jusque progression)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Daratumumab</b> 16mg/kg IV ou 1800 mg SC les jours 1, 8, 15, 22 des 2 premiers cycles puis les jours 1 et 15 des cycles 3 à 6 inclus puis les jours 1 à partir du cycle 7</li> <li>- <b>Lénalidomide</b> 25 mg /j les jours 1 à 21 de chaque cycle</li> <li>- <b>Dexaméthasone</b> 20 mg /J les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle</li> </ul>
<b>Daratumumab-VRd J1-21 (x4 induction puis x2 consolidation)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Daratumumab</b> 16mg/kg IV ou 1800 mg SC les jours 1, 8, 15 des 4 premiers cycles puis les jours 1 des cycles 5 et 6</li> <li>- <b>Bortezomib</b> 1,3 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 4, 8 et 11 de chaque cycle</li> <li>- <b>Lénalidomide</b> 25 mg /j les jours 1 à 14 de chaque cycle</li> <li>- <b>Dexaméthasone</b> 40 mg /J les jours 1, 8, 15 de chaque cycle</li> <li>- <b>Mobilisation</b> des cellules souches après CYCLOPHOSPHAMIDE 3g/m<sup>2</sup> IV</li> <li>- <b>Conditionnement d'autogreffe</b> par MELPHALAN 140 à 200 mg/m<sup>2</sup> IV</li> </ul>

**Tableau 11** : Schémas de traitement des patients inclus dans l'étude



Les **critères d'exclusion** sont :

- Âge < 18 ans
- Femme enceinte ou allaitante
- Poids < 40kg (d'après les critères de l'étude AVERT **(72)**)
- DFG < 30 mL/min (selon Cockcroft & Gault)
- Insuffisance hépatique sévère CHILD C, ou CHILD A ou B avec ASAT-ALAT > 2N ou bilirubine totale > 1,5N (RCP du médicament)
- Thrombopénie < 50 G/L (d'après les critères l'étude AVERT **(72)**)
- Patient sous HBPM ou AVK ou AOD à posologie curative au C1J1
- Patiente sous contraception oestro-progestative ou traitement hormonal substitutif
- Patient recevant un traitement potentiellement pourvoyeur d'interaction médicamenteuse : azolés, anti-rétroviraux ...
- Maladies à risque hémorragique contre indiquant le recours à un traitement anticoagulant : hémophilie, maladie de Willebrandt constitutionnelle ou acquise ...
- Patients atteints d'un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) (pour cause d'inefficacité des AOD)
- Patient bénéficiant d'une bi anti-agrégation ou une simple anti-agrégation plaquettaire par aspirine  $\geq$  160mg/jour ou prasugrel ou clopidogrel ou ticagrelor

L'adjonction d'une thromboprophylaxie par apixaban ou HBPM à une anti-agrégation par aspirine faible dose ( $\leq$  100mg) était donc tolérée. Ont été inclus les patients ayant nécessité recours à une anticoagulation curative au décours d'une complication émaillant leur parcours de soin (découverte de fibrillation atriale avec indication d'anticoagulation par exemple).

L'intégralité des patients satisfaisant les critères d'inclusion et d'exclusion ont été inclus et suivis pendant 6 mois avec censure lors de la survenue d'un décès, d'une progression ou d'un arrêt précoce pour toxicité avec ou sans changement de ligne thérapeutique.

### 3. Objectifs et critères de jugement

L'**objectif primaire d'efficacité** était le taux d'évènements thrombotiques veineux documentés durant la période de suivi de 6 mois à compter du début du traitement, incluant les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires, symptomatiques ou non, reliées ou non à un éventuel décès, diagnostiquées respectivement par échographie doppler ou bien par angioscanner thoracique ou scintigraphie ventilation-perfusion.

L'**objectif secondaire de tolérance** était le taux d'évènements hémorragiques non graves et graves durant la période de suivi de 6 mois tels que définis par l'HAS (81), avec les évènements graves hémorragiques définis comme une hémorragie :

- Extériorisée non contrôlable par les moyens usuels,
- Avec instabilité hémodynamique : pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou pression artérielle moyenne (PAM) < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- Avec nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- Avec nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- Avec localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne et intraspinale, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose.

L'absence de satisfaction de ces critères permettait le classement parmi les évènements hémorragiques non graves.

### 4. Recueil des données

Les patients ont été sélectionnés à partir des listes exhaustives des inclusions dans les protocoles de traitement respectifs effectuées sur le logiciel de prescription de thérapeutiques anti-cancéreuses (CHIMIOWEB®). L'ensemble des dossiers des patients issus des listes ont été analysés avant potentielle inclusion (**Figure 6**) dans ce travail. Les données ont été recueillies à partir des données cliniques renseignées par les médecins du service dans les dossiers informatisés des patients via le logiciel SILLAGE®.

## **5. Analyse statistique**

L'analyse a été réalisée avec l'aide de l'Unité de Méthodologie, Biostatistiques et Data-management (UMBD) du CHU de Lille. Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les niveaux de risque des 4 scores de risque thrombotique ont été comparés entre les 2 groupes (apixaban vs HBPM) à l'aide du test du Khi-deux. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## **6. Cadre réglementaire**

Ce travail a été réalisé après avoir obtenu l'autorisation de la direction des ressources numériques du CHU de Lille (DEC21-291).

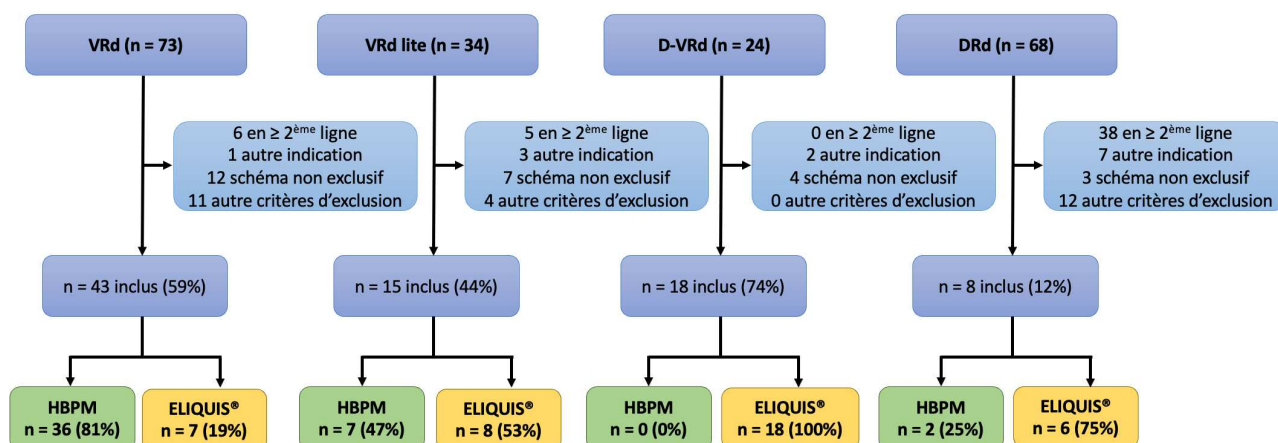
# RESULTATS

## 1. Description de la population d'étude

### 1.1. Paramètres généraux

L'étude a inclus 42% (84/199) des patients screenés sur la période d'inclusion du 15/10/2017 au 15/10/2021, dont 39 patients dans le bras traité par apixaban et 45 patients dans le bras traité par HBPM (n = 23 par enoxaparine et n = 22 par tinzaparine).

La **Figure 6** résume les patients screenés et/ou inclus dans cette étude. A noter que les patients non inclus pour cause de « schéma non exclusif » n'avaient pas reçu uniquement l'apixaban ou l'HBPM en thromboprophylaxie pendant la durée de suivi.



**Figure 6** : Flowchart de l'étude

L'âge médian était de 66 ans dans le bras apixaban et 67 ans dans le bras HBPM avec un sex ratio H/F de 0,90 et 1,59 respectivement. La date d'inclusion médiane était le 11/03/2021 pour le bras apixaban et le 06/01/2019 pour le bras HBPM (**Tableau 12**). L'état général selon l'ECOG était en médiane gradé à 1 et 0 dans les bras apixaban et HBPM respectivement.

L'éventuelle exposition à des facteurs de risque cardiovasculaires, thrombotiques et hémorragiques est détaillée dans l'**Annexe II**. La présence ou l'absence d'antécédents cardiovasculaires est détaillée dans l'**Annexe III**.

	Bras APIXABAN (n = 39)	Bras HBPM (n = 45)
<b>Date inclusion médiane (n = 84)</b>	11/03/2021	06/01/2019
<b>Âge médian (années)</b>	66 (41 – 78)	67 (42 – 88)
<b>Sexe</b>	Hommes n = 19 (49%) Femmes n = 20 (51%)	Hommes n = 27 (60%) Femmes n = 18 (40%)
<b>IMC médian (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,77 (17,96 – 42,18)	26,33 (18,73 – 41,27)
<b>Groupe sanguin</b>	O n = 18/38 (47 %) A n = 14/38 (37%) B n = 5/38 (13%) AB n = 1/38 (3%)	O n = 16/43 (37%) A n = 22/43 (51%) B n = 5/43 (12%) AB n = 0/43 (0%)
<b>ECOG (médian)</b>	1 (0 – 3) Dont 0 n = 16 (41%) Dont 1 n = 15 (38%) Dont 2 n = 5 (13%) Dont 3 n = 3 (8%)	0 (0 – 3) Dont 0 n = 26 (58%) Dont 1 n = 11 (25%) Dont 2 n = 4 (9%) Dont 3 n = 3 (7%)
<b>Thromboprophylaxie</b>	Apixaban n = 40 (100%)	Enoxaparine n = 23 (51%) Tinzaparine n = 22 (49%)

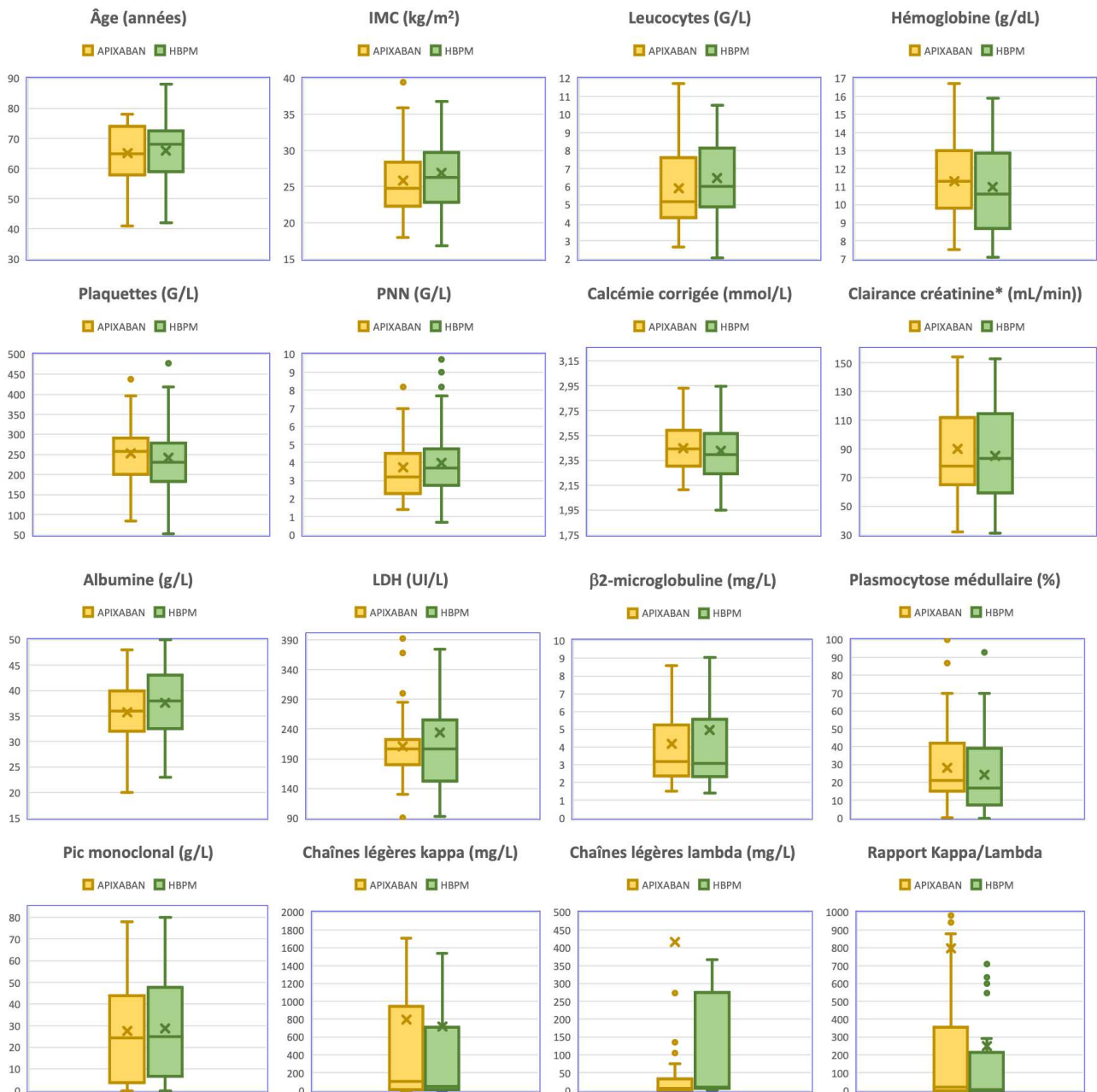
**Tableau 12** : Résumé des principales caractéristiques cliniques  
(ECOG : performance status selon l'ECOG, IMC : indice de masse corporelle, NC : non connu)

Les caractéristiques propres aux patient inclus dans chaque groupe sont mentionnées dans le **Tableau 13** pour les données qualitatives et dans la **Figure 7** pour les données quantitatives. Les patients des deux groupes étaient majoritairement atteints de myélome multiple d'isotype IgG kappa avec 16% (6/37) de MM de haut risque selon l'ISS dans le groupe apixaban contre 24,5% (10/41) dans le groupe HBPM, et une proportion de patient présentant un R-ISS de haut risque soit 3% (1/30) versus 20% (7/35). 46% (18/39) des patients inclus dans le bras apixaban ont été traités par D-VRd, tandis que 80% (36/45) des patients inclus dans le bras HBPM ont été traités par VRd. Il était observé une plus grande proportion de patients porteurs d'anomalies cytogénétiques de haut risque dans le groupe HBPM, soit 16% (6/37) versus 9% (3/33). Les niveaux de réponse obtenus semblent comparables avec une tendance en faveur de réponses plus profondes dans le groupe apixaban, notamment en ce qui concerne les réponses complètes soit 46% (18/39) contre 33% (15/45). L'analyse descriptive des paramètres quantitatifs recueillis dans les deux bras de traitement n'a pas révélé de différences significatives (**Figure 7**).

	Bras APIXABAN (n = 39)	Bras HBPM (n = 45)
<b>Isotype</b>	IgG kappa n = 21 (54%) IgG lambda n = 7 (18%) IgA kappa n = 2 (5%) IgA lambda n = 1 (2,5%) IgD lambda n = 1 (2,5%) CL kappa n = 5 (13%) CL lambda n = 2 (5%)	IgG kappa n = 21 (47%) IgG lambda n = 8 (18%) IgA kappa n = 4 (9%) IgA lambda n = 4 (9%) IgD lambda n = 1 (2%) CL kappa n = 4 (9%) CL lambda n = 3 (6,5%)
<b>Présence d'une plasmocytose sanguine</b>	n = 0 (0%)	n = 3 (6,5%)
<b>Hyperviscosité clinique</b>	n = 2 (5%)	n = 2 (4,5%)
<b>Score ISS médian</b>	Bas n = 14/37 (38%) Intermédiaire n = 17/37 (46%) Haut n = 6/37 (16%)	Bas n = 21/41 (51%) Intermédiaire n = 10/41 (24,5%) Haut n = 10/41 (24,5%)
<b>Score R-ISS médian</b>	Bas n = 6/30 (20%) Intermédiaire n = 23/30 (76%) Haut n = 1/30 (3%)	Bas n = 11/35 (31,5%) Intermédiaire n = 17/35 (48,5%) Haut n = 7/35 (20%)
<b>Traitements reçus</b>	VRd n = 7 (18%) VRd lite n = 8 (20%) D-VRd n = 18 (46%) DRd n = 6 (15%)	VRd n = 36 (80%) VRd lite n = 7 (15,5%) D-VRd n = 0 (0%) DRd n = 2 (4,5%)
<b>Autogreffe</b>	n = 25 (61%) dont VRd n = 7 (28%) dont D-VRd n = 18 (72%)	n = 25 (56%) dont VRd n = 25 (100%)
<b>Haut risque cytogénétique</b>	Haut risque n = 3/33 (9%) Dont t(14 ; 16) n = 2 Dont del17p n = 1	Haut risque n = 6/37 (16%) Dont t(4 ; 14) n = 3 Dont del17p n = 3
<b>Réponse</b>	RC n = 18 (46%) TBRP n = 14 (36%) RP n = 3 (8%) MS = 1 (2%) MP = 3 (8%)	RC n = 15 (33%) TBRP n = 19 (42%) RP n = 7 (16%) MS = 3 (7%) MP = 1 (2%)

**Tableau 13 :** Données qualitatives liées au myélome des patients inclus pour chaque bras

(Haut risque cytogénétique : présence d'une translocation (4 ;14) ou (14 ;16) ou del17p, ISS : « international scoring system », R-ISS : « revised international scoring system », NC : non connu, RC : rémission complète, RP : rémission partielle, TBRP : très bonne réponse partielle, MS : maladie stable, MP : maladie progressive)



**Figure 7 :** Données clinico-biologiques quantitatives des patients inclus pour chaque bras (LDH : lactate déshydrogénase, PNN : polynucléaires neutrophiles, \* : selon Cockcroft et Gault)

A l'issue de la durée de suivi de 6 mois, deux décès ont été observés dans le bras HBPM et aucun dans le bras apixaban. Aucun de ces décès n'était relié à un événement thrombotique.

La première patiente (N° 70) était une femme de 84 ans atteinte d'une leucémie à plasmocytes, décédée au C5J2 de DRd dans les suites d'un choc septique à *Staphylococcus aureus* méticilline sensible et d'un syndrome coronarien aigu de type 2 lié à l'anémie et l'hypovolémie.

Le deuxième patient (N° 78) était un patient de 65 ans décédé au C6J15 théorique de VRd, d'une rechute extramédullaire sinusienne droite d'un myélome multiple compliquée de troubles de la conscience sur hypercalcémie réfractaire et choc septique à *Morganella morganii*.

### 1.2. Scores de risque hémorragique et thrombotique

Les données du score de risque hémorragique VTE-BLEED appliquées à la population d'étude n'ont pas été détaillées car il classait d'emblée tous les patients inclus dans la catégorie de haut risque du fait d'un diagnostic récent de cancer.

Le score de risque thrombotique de l'IMWG retrouvait 44% (17/39) de patient de haut risque dans le groupe apixaban versus 62% (28/45) dans le groupe HBPM. Le score SAVED permettait l'identification de 10% (4/39) de la population du groupe apixaban comme étant de haut risque, tandis qu'une proportion plus large de 22% (9/45) était retrouvée dans le groupe HBPM (**Tableau 14**). Il n'était pas observé de différence statistiquement significative dans la répartition des groupes de haut risque thrombotique selon KHORANA ( $p = 0,802$ ), selon l'IMWG ( $p = 0,695$ ), selon IMPEDEVTE (risque intermédiaire et élevé versus faible risque  $p = 0,102$ ) et selon SAVED ( $p = 0,218$ ). Pour la suite de l'analyse, nous avons rassemblé dans un seul groupe de « haut risque » les patients classés à risque intermédiaire et haut risque selon le score IMPEDE-VTE.

	Bras APIXABAN (n = 39)	Bras HBPM (n = 45)
Score KHORANA	Bas risque n = 21 (54%) Haut risque n = 18 (46%)	Bas risque n = 23 (51%) Haut risque n = 22 (49%)
Score IMWG	Bas risque n = 22 (56%) Haut risque n = 17 (44%)	Bas risque n = 17 (38%) Haut risque n = 28 (62%)
Score SAVED	Bas risque n = 35 (90%) Haut risque n = 4 (10%)	Bas risque n = 35 (78%) Haut risque n = 9 (22%)
Score IMPEDE-VTE	Bas risque n = 18 (46%) Risque intermédiaire n = 21 (54%) Haut risque n = 0 (0%)	Bas risque n = 13 (29%) Risque intermédiaire n = 32 (71%) Haut risque n = 0 (0%)

**Tableau 14** : Catégories de risque suivant les différents scores de risque thrombotique des patients inclus pour chaque bras



## 2. Critère de jugement principal

Le taux d'évènement thrombo-emboliques veineux (incluant TVP et EP) était de **11,11% (5/45)** dans le groupe HBPM versus **2,56% (1/39)** dans le groupe apixaban. Nous n'avons pas pu réaliser de tests statistiques devant le faible nombre d'évènements (**Tableau 15**).

	Bras APIXABAN (n = 39)	Bras HBPM (n = 45)
<b>MTEV</b>	<b>1 (2,5%)</b>	<b>5 (11%)</b>
<i>dont TVP</i>	1 (2,5%)	3 (6,5%)
<i>dont EP</i>	0 (0%)	2 (4,5%)
<b>TVS</b>	1 (2,5%)	1 (2%)
<b>Thrombose artérielle</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (2%)</b>

**Tableau 15** : Evènements thrombotiques de l'étude

(EP : embolie pulmonaire, MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse, TVS : thrombose veineuse superficielle, TVP : thrombose veineuse profonde)

Les différents évènements thrombotiques veineux (profonds et superficiels) survenus ont été détaillés dans le **Tableau 16**.

	Date	Patient	Traitement	Evènement	Localisation	FDRI
<b>HBPM</b>	J1C2	31	VRd + auto	TVP	Fibulaires bilatérales	OUI
	J11C2	63	DRd	EP	Lobaire inférieure gauche	OUI
	J10C3	16	VRd	TVP	Iliofémoro-poplitéo-sural gauche	OUI
	J1C4	12	VRd + auto	TVP	Fémoro-poplitéo-tibiale postérieure droite	OUI
	J18C4	83	VRd + auto	EP	Lingulaire	NON
	J2C5	70	DRd	TVS	MS bilatérales	OUI
<b>APIXABAN</b>	J22C7	58	VRd lite	TVS	Céphalique antébrachiale et basilique brachiale gauche	OUI
	J24C7	58	VRd lite	TVP	Fémorale commune droite	OUI

**Tableau 16** : Caractéristiques principales des évènements thrombotiques veineux de l'étude (FDRI : facteur de risque intercurrent)

Dans le groupe de patients traités par HBPM ont été observés 5 évènements thrombotiques veineux et une TVS dont voici le contexte clinique :

- Le patient N° 31 a présenté une TVP sous prophylaxie suite à une immobilisation en lien avec une crise de goutte.
- La patiente N° 63 a présenté une EP sous prophylaxie dans un contexte d'alitement suite à des douleurs lombaires en lien avec l'hémopathie et un surdosage en morphine.
- La patiente N° 16 a présenté une TVP sous prophylaxie dans un contexte d'immobilisation en lien avec une sciatique hyperalgique et une chirurgie rachidienne.
- Le patient N° 12 a présenté une TVP sous prophylaxie dans les suites d'une chirurgie orthopédique du membre inférieur gauche.
- La patiente N° 83 a présenté une EP sous prophylaxie sans contexte favorisant intercurrent.
- La patiente N° 70 a présenté une TVS sous prophylaxie dans un contexte d'alitement suite bactériémie à *Staphylococcus aureus* et altération de l'état général en lien avec une progression de l'hémopathie.

Dans le groupe de patients traités par apixaban ont été observés un évènement thrombotique veineux et une TVS dont voici le contexte clinique :

- Le patient N° 58 a présenté une TVS et une TVP sous prophylaxie dans les suites d'une endocardite infectieuse aortique à *Enterococcus faecalis* avec spondylodiscite L1-L2 compliquée d'un surdosage en bêta-lactamines nécessitant des séances d'hémodialyse devant des troubles de conscience via un cathéter fémoral droit.

Enfin, un seul évènement thrombotique artériel a été observé chez le patient N°25 traité par VRd, survenant à J34 de son autogreffe. Il bénéficiait d'une thromboprophylaxie par HBPM et il s'agissait d'un syndrome coronarien aigu ST- n'ayant pas entraîné le décès avec réalisation d'une angioplastie.

### 3. Critère de jugement secondaire

Aucune analyse statistique n'a pu être réalisée concernant le critère de jugement secondaire du fait d'un nombre trop faible d'évènements hémorragiques non graves par ailleurs équilibrés entre les deux bras (**Tableau 17**). Aucun dosage d'apixaban n'a été réalisé lors de la survenue des évènements hémorragiques.

	Bras APIXABAN (n = 39)	Bras HBPM (n = 45)
Evènement hémorragique grave	0 (0%)	0 (0%)
Evènement hémorragique non grave	1 (2,5%)	1 (2%)

**Tableau 17 : Evènements hémorragiques de l'étude**

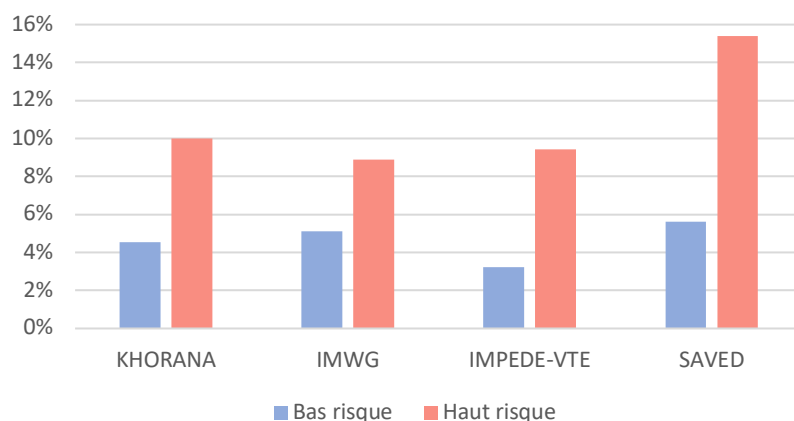
La première patiente (N° 43) était âgée de 73 ans et était traitée par HBPM (tinzaparine). Elle a présenté une anémie ferriprive d'origine vraisemblablement digestive diagnostiquée pendant le 5<sup>ème</sup> cycle de VRd lite avec bilan endoscopique (fibroscopie oesogastroduodénale – coloscopie) normal et examen gynécologique normal. Le traitement par tinzaparine a été maintenu à la même posologie pendant l'intégralité du traitement d'induction avec supplémentation martiale intraveineuse et suspension de la dexaméthasone.

Le deuxième patient (N° 48) était âgé de 70 ans et était traité par apixaban. Il a présenté des épistaxis récidivants dès le 1<sup>er</sup> cycle de traitement par Dara-VRd justifiant d'une cautérisation de la tache vasculaire nasale permettant une amélioration franche de la symptomatologie et la poursuite du traitement par apixaban pendant le traitement d'induction et de consolidation.

### 4. Analyse en sous-groupe

#### 4.1. Taux de thrombose veineuse et scores de risque thrombotique

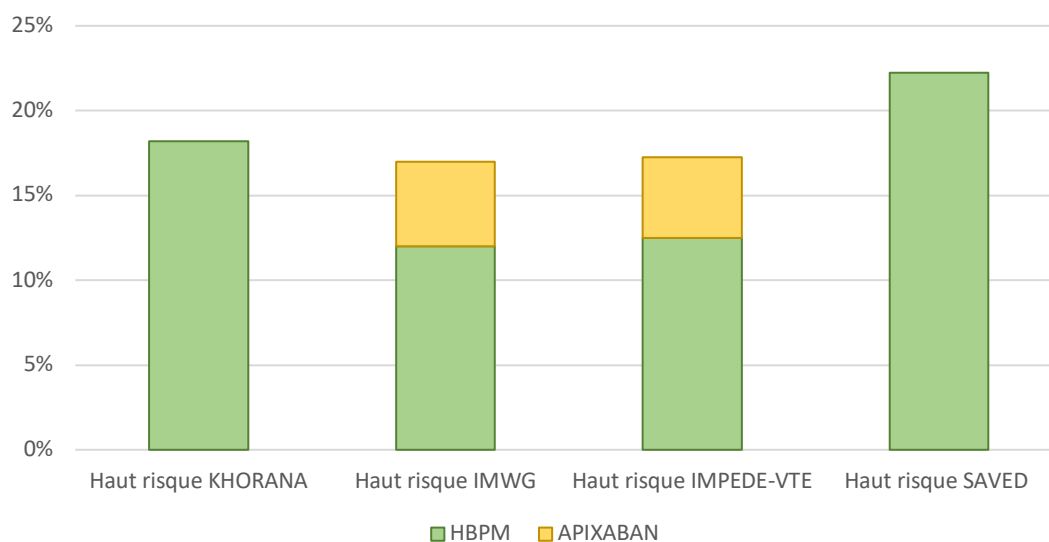
Parmi les patients ayant présenté une thrombose veineuse, 4 ont été identifiés comme de haut risque à travers les scores de Khorana et IMWG, 5 via le score IMPEDE-VTE et 2 via le score SAVED. La **Figure 8** présente les taux de thrombose veineuse calculé par niveau de risque défini selon chaque score. Le score SAVED, le plus récent, semble bien discriminer *a priori* les patients ayant présenté par la suite une thrombose veineuse soit 15,38% (2/13) comparé aux autres scores qui retrouvent un taux de thrombose de 9 à 10%.



**Figure 8 :** Taux de thrombose veineuse selon le niveau de risque calculé à partir de chaque score dans la population globale (n = 84)

#### 4.2. Apixaban et sous-groupes de haut risque thrombotique

Les patients traités par apixaban ont présenté moins de thromboses veineuses que les patients traités par HBPM. En analysant uniquement les patients de haut risque, tels que définis par les différents scores, le traitement par apixaban semble diminuer le risque de thrombose par rapport au traitement par HBPM avec aucune thrombose parmi les patients classés de haut risque selon KHORANA (n = 0/18) et SAVED (n = 0/4), une seule thrombose parmi les patients de haut risque selon IMWG (n = 1/20) et IMPEDE-VTE (n = 1/21) (**Figure 9**).

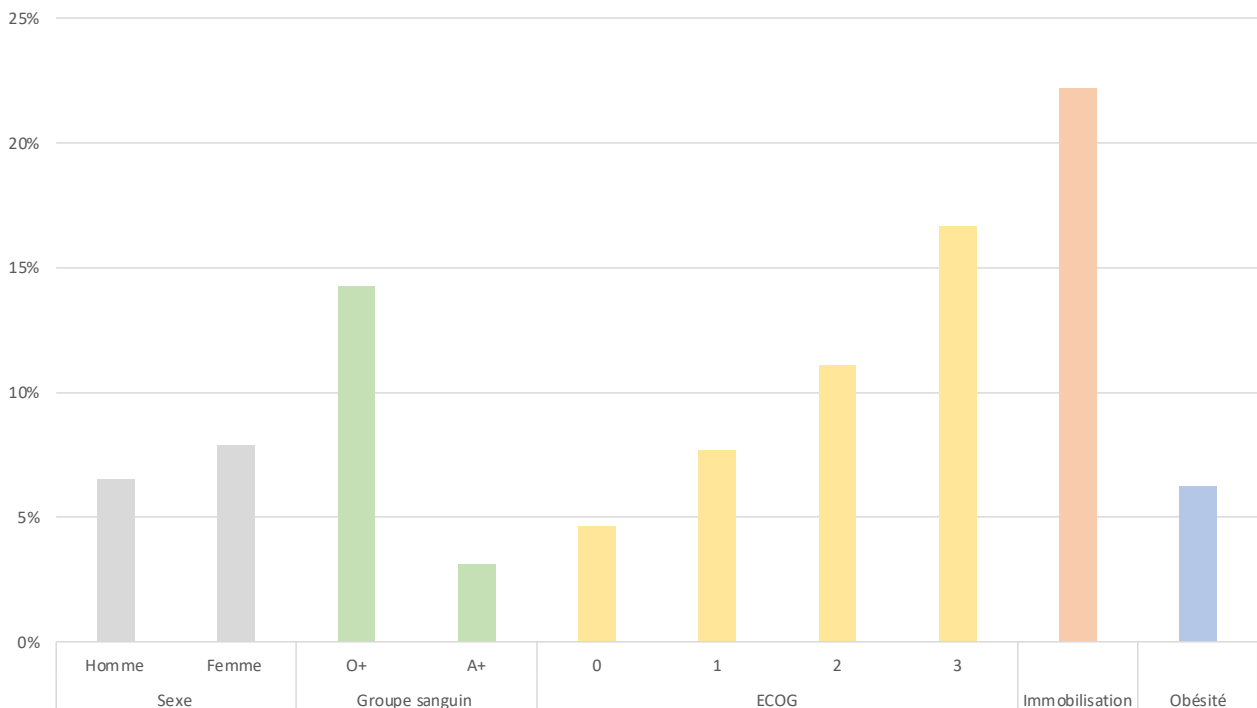


**Figure 9 :** Taux de thrombose veineuse chez les patients de haut risque identifiés par chaque score selon la thromboprophylaxie utilisée (apixaban ou HBPM)

#### 4.3. Facteurs de risque de thrombose veineuse en population globale

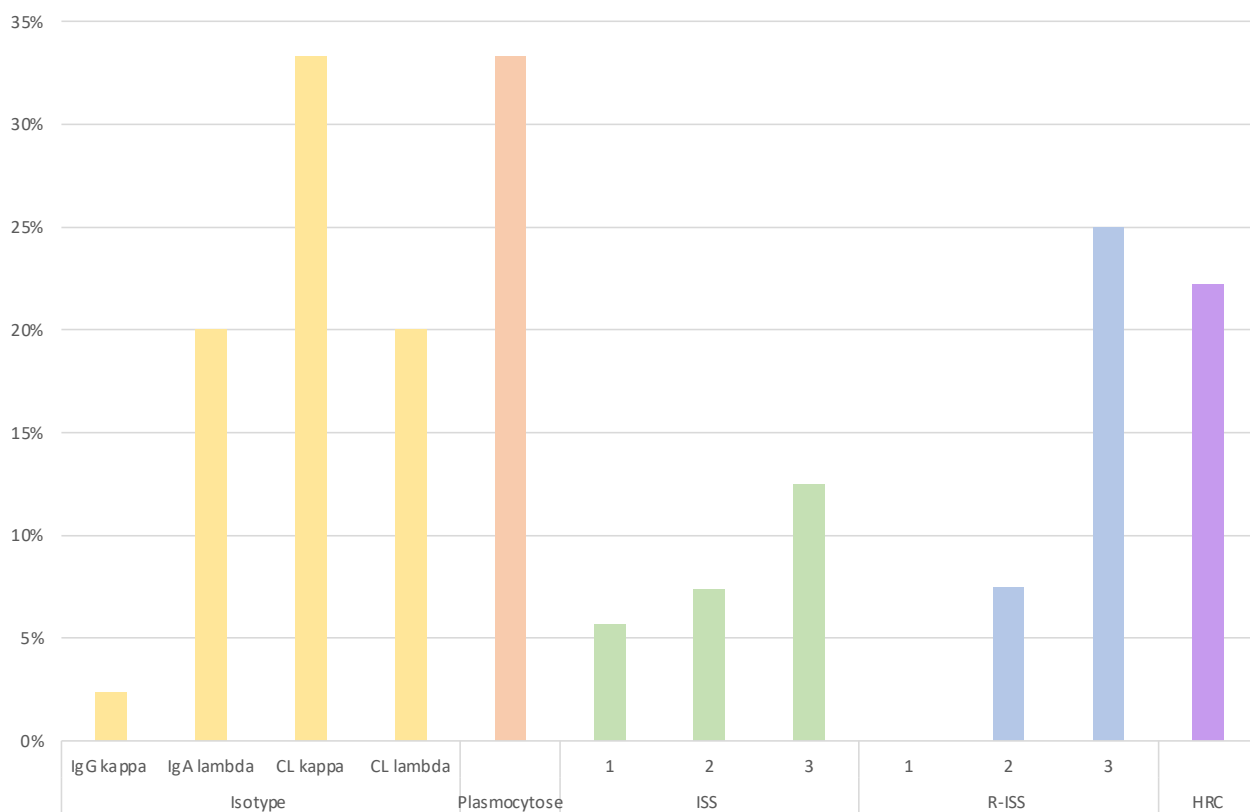
Les différents scores de risque thrombotique publiés dans la littérature permettent d'identifier les patients présentant un surrisque thrombotique majeur. L'analyse de différentes caractéristiques cliniques et biologiques avait pour objectif de mettre en évidence d'éventuels facteurs non pris en compte dans le calcul de ces scores.

Concernant les **caractéristiques qualitatives** liées au patient, il existe un signal en faveur d'une relation croissante entre le performance status selon l'ECOG et le risque de survenue d'un évènement thrombotique veineux avec un taux de thrombose de 4,65% (2/43) pour les patients ECOG 0 et 16,67% (1/6) pour les patients ECOG 3. L'on peut noter également l'impact sensible de l'immobilisation, quelle qu'en soit la cause, avec un taux de thrombose de 22,22% (4/18) (**Figure 10**).



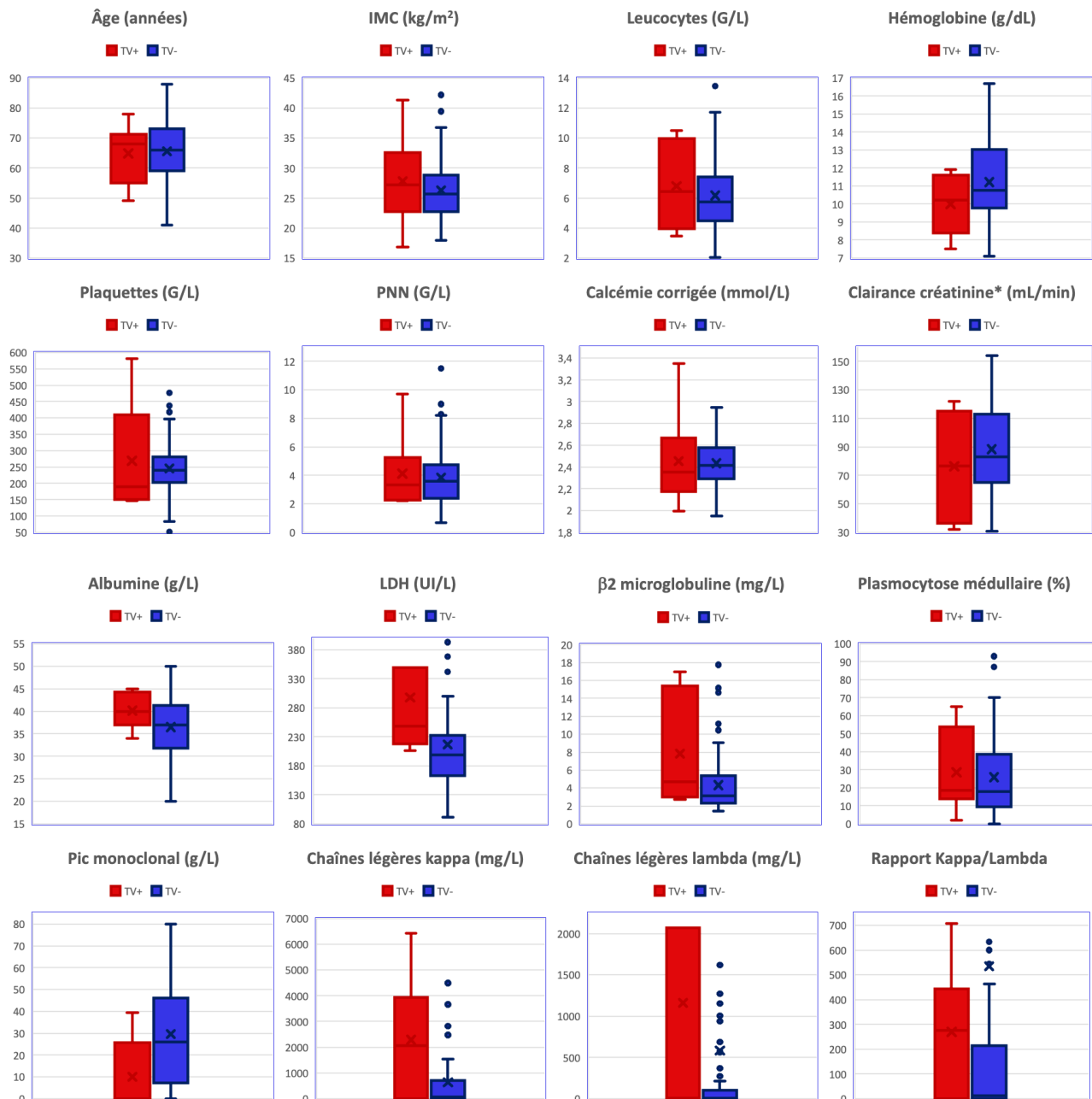
**Figure 10** : Taux de thrombose veineuse en population générale selon les caractéristiques cliniques qualitatives recueillies

Concernant les caractéristiques qualitatives liées au myélome, il semble qu'il existe un surrisque de thrombose veineuse chez les patients présentant un autre isotype qu'IgG kappa, une plasmocytose circulante quelle qu'en soit l'importance et un haut risque cytogénétique. Par ailleurs, il existe une tendance entre un score ISS ou R-ISS croissant et une augmentation du risque thrombotique avec par exemple un taux de thrombose de 0% (0/27) pour les patients R-ISS = 1, de 7,5% (3/40) pour les patients R-ISS = 2 et de 25% (2/8) pour les patients R-ISS = 3 (**Figure 11**).



**Figure 11** : Taux de thrombose veineuse en population générale selon caractéristiques qualitatives propres au MM de chaque patient (HRC : haut risque cytogénétique)

Enfin, concernant les caractéristiques **quantitatives** liées au patient et au myélome, il n'est pas retrouvé de signal franc concernant l'impact de l'âge ou de l'IMC, ou encore les critères CRAB recherchés au diagnostic de la maladie. Il est possible que la population ayant présenté une thrombose veineuse ait des taux de LDH,  $\beta$ 2-microglobuline, et de chaînes légères (kappa ou lambda) plus importants que ceux n'ayant pas thrombosé (**Figure 12**).



**Figure 12** : Données clinico-biologiques quantitatives comparant les patients ayant présenté une thrombose veineuse (TV+) et ceux n'en ayant pas présenté (TV-) (LDH : lactate déshydrogénase, PNN : polynucléaires neutrophiles, \* : selon Cockcroft et Gault)

# DISCUSSION

Ces résultats sont encourageants et démontrent à la lumière de ceux de *Leclerc et al.* **(82)** publiés en 2021 qu'une stratégie de thromboprophylaxie basées sur les HBPM ou l'apixaban permet de diminuer de façon importante le taux d'évènements thrombotiques artérioveineux global. En effet, l'étude de *Leclerc et al.* s'intéressait aux stratégies de thromboprophylaxie par traitements anti-agrégant et anticoagulant, ainsi qu'à la survenue de thrombose chez des patients traités par IMiDs, en situation de rechute pour plus des deux tiers d'entre eux. Les résultats étaient issus de données rétrospectives monocentriques en « vie réelle » (Hospices Civils de Lyon). Les recommandations de l'IMWG étaient respectées chez 66,2% des patients et il était observé un taux de thrombose artérielle de 2%, et de MTEV de 17% (dont un tiers des patients ne bénéficiant pas d'une thromboprophylaxie telle que recommandée par l'IMWG).

## 1. Discussion des résultats principaux

Bien qu'avec un nombre d'évènements trop faible pour conclure, la thromboprophylaxie par apixaban chez les patients atteints de myélome multiple sous IMiDs semble au moins aussi efficace que celle par HBPM. Il existe potentiellement un signal en faveur d'une meilleure efficacité en faveur de l'apixaban. Cette différence était également retrouvée entre les résultats de l'étude AVERT **(72)** et ceux des études historiques étudiant les HBPM en thromboprophylaxie chez des patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne pour une néoplasie maligne. Les raisons de cette différence ne sont pas claires ; une meilleure observance ou encore l'utilisation d'un schéma avec une prise bi-quotidienne de la drogue pourrait faire partie des facteurs explicatifs.

Les stratégies de thromboprophylaxie sous IMiDs sont toujours débattues et peu de données d'observance des différentes stratégies sont disponibles **(83)**, de même que chez les patients atteints d'hémopathies malignes en général. Quelques publications ont traité du sujet dans un contexte post-opératoire de cancer gynécologique et de cancer colo-rectal respectivement **(84,85)**. Elles relatent des taux d'observance variables de l'ordre de 62-73%, notamment du fait de la pénibilité des injections sous-cutanées. Ces données sont en faveur l'utilisation des AOD dans cette indication avec une potentielle meilleure observance du fait d'une prise orale sans nécessité de suivi biologique avec cependant une adaptation nécessaire des posologies à la fonction rénale, l'âge et le poids du patient. Il en est de même



pour les données de qualité de vie qui montrent une préférence des patients pour la prise orale versus les injections sous-cutanées, bien que le critère le plus important pour les patients soit l'absence d'interférence avec le cancer et son traitement d'après *Noble et al* (86). Du fait de sa nature rétrospective, nous ne disposons malheureusement d'aucunes données d'observance pour notre travail.

Le **faible taux d'évènement thrombotiques** (artériels et veineux) observé est cohérent avec les données de la littérature récente. La survenue de l'essentiel des évènements thrombotiques veineux (5/6) pendant les quatre premiers cycles d'induction l'est également avec les précédentes publications. Il faut noter la présence dans la majorité des cas (5/6 évènements) d'un ou plusieurs facteurs favorisants dont l'immobilisation qui semble être un facteur central. La nette diminution par rapport aux taux observés il y a vingt ans est vraisemblablement en lien avec la mise en place de stratégies de thromboprophylaxie. Cela a pu être démontré via la comparaison des études MYELOMA IX et MYELOMA XI (51) différant l'une de l'autre par l'absence de thromboprophylaxie selon les recommandations de l'IMWG dans MYELOMA IX et leur mise en place dans MYELOMA XI. Il était en effet constaté une réduction du taux de thrombose d'environ 60% entre les deux études. L'utilisation préférentielle de la dexaméthasone à faible dose versus forte dose a pu également contribuer à cette différence. A noter que l'association au bortézomib pourrait également diminuer le risque de MTEV (87) tandis que l'association au carfilzomib, un inhibiteur du protéasome de deuxième génération semble majorer le risque d'évènements cardiovasculaires via une altération l'endothélium vasculaire (88).

Le **très faible nombre d'évènements hémorragiques** constaté dans cette étude est cohérent avec les données de la littérature concernant l'utilisation à dose préventive des drogues à l'étude. Par exemple, il était retrouvé un taux de 3,5% sous apixaban dans l'étude AVERT (72). S'appuyant sur les critères d'inclusion de l'étude AVERT, nous avons inclus des patients dont le taux de plaquettes était > 50 G/L malgré les recommandations de l'« *International Initiative on Thrombosis And Cancer (ITAC)* » retenant un seuil de 80 G/L dans le cadre d'une anticoagulation à dose préventive. Deux patients du bras HBPM comportaient un taux entre 50 et 80 G/L et sept autres patients étaient traités par aspirine faible dose (4 dans le bras apixaban et 3 dans le bras HBPM). Aucun de ces neuf patients n'a présenté de complications hémorragiques. Cependant, contrairement à l'étude AVERT, aucun évènement hémorragique grave n'a été observé. Cette différence est probablement lié à la plus faible taille de la population et à l'absence de patients atteints de tumeurs solides

classiquement associées à un risque hémorragique plus important (notamment digestives ou urinaires). Enfin, les pratiques spécifiques au service des maladies du sang du CHRU de Lille engendrent potentiellement une difficulté à recenser ces événements de manière rétrospective. En effet, cela pourrait être lié d'une part aux médecins du service qui rapportent moins ces événements dans les dossiers médicaux et d'autre part à des pratiques transfusionnelles larges en lien avec l'hématotoxicité des traitements. En effet dans ce contexte devant une anémie d'apparition ou d'aggravation progressive, il n'est pas aisé de faire la différence entre l'hématotoxicité des drogues utilisées (lénalidomide par exemple) et la survenue d'une hémorragie, notamment digestive à bas bruit.

Aucun événement thrombotique ou hémorragique n'a eu lieu au décours de la cure de CYCLOPHOSPHAMIDE de mobilisation ou pendant l'autogreffe. Ceci constitue un argument supplémentaire pour continuer à arrêter la thromboprophylaxie dès le début du conditionnement et la reprendre dès la première cure de consolidation.

Enfin, nos effectifs pour chaque association thérapeutique (VRd, Dara-VRd ... etc) sont trop faibles pour identifier un surrisque thrombotique ou encore une différence d'efficacité entre une thromboprophylaxie par HBPM ou apixaban au sein de chaque triplette ou quadruplette.

## **2. Discussion de la méthode**

Cette étude présente des faiblesses notamment liées à sa nature rétrospective et son effectif qui limitent l'interprétation des principaux résultats et la faisabilité de tests statistiques. Il existe par ailleurs un possible biais de recrutement car les patients inclus dans ce travail étaient traités en dehors d'essais cliniques et au sein d'un seul centre. De plus, la population du bras apixaban a été incluse plus tardivement que la population du bras HBPM, du fait de la mise en place de la thromboprophylaxie par apixaban plus récemment dans le service. Il est peu vraisemblable que cela ait impacté les résultats. Enfin, les deux bras de traitement n'étaient pas stratifiés du fait de la nature rétrospective sur d'éventuels facteurs confondants.

Cependant ce travail a permis de réaliser une étude « en vie réelle » des pratiques du service via l'inclusion de manière exhaustive et rétrospective de l'ensemble des patients au diagnostic d'un myélome multiple au CHRU de Lille sur une période de quatre ans remplissant les critères d'inclusion et d'exclusion sans tenir compte au préalable de la durée de suivi de chacun d'entre eux, limitant ainsi le biais de sélection. La population incluse était traitée par les thérapeutiques de référence en France en 1<sup>ère</sup> ligne et à haut risque thrombotique tel que défini par l'IMWG. Les études réalisées jusqu'ici incluaient en effet des patients ayant reçu une ou plusieurs lignes, avec une grande hétérogénéité des thérapeutiques anti-cancéreuses reçues. Les critères d'inclusion étaient par ailleurs peu restrictifs (**Figure 6**) ; à noter que seuls ont été inclus les patients traités à partir du C1J1 de traitement par soit l'apixaban, soit une HBPM, sans inclusion des patients ayant bénéficié d'un schéma de thromboprophylaxie mixte (HBPM puis apixaban ou HBPM puis aspirine par exemple).

### 3. Discussion des scores de risques utilisés

Dans ce travail, différents scores thrombotiques et hémorragiques issus de la littérature ont été utilisés afin de mieux identifier les patients les plus à risque de thrombose et saignement respectivement, et de vérifier leur robustesse sur des données de vie réelle. Compte-tenu du recueil rétrospectif et des critères d'inclusion, il existe de probables biais dans le calcul de ces derniers dans notre population. Cependant, les scores les plus récents (SAVED et IMPEDE-VTE) semblent identifier de manière plus précise les patients à haut risque thrombotique.

Concernant les items du **score de l'IMWG**, les patients inclus avaient tous un score de +1 car ils étaient tous au diagnostic de la maladie. Il n'y avait que peu de données quant aux patients ayant bénéficié d'une « anesthésie loco-régionale ou générale » dans les dossiers médicaux. Cependant, l'absence de données à ce sujet est peu susceptible d'avoir faussé la distinction entre les patients de faible et haut risque. En effet, il est vraisemblable que les patients remplissant l'item « anesthésie loco-régionale ou générale » aient également bénéficié d'une chirurgie pour laquelle ils atteignaient le score de 2 points soit un haut risque thrombotique selon ce score.

Concernant les items des **scores IMPEDE-VTE et SAVED**, l'ensemble des patients était traité par IMiDs et dexaméthasone faible dose et bénéficiait d'une anticoagulation préventive. Nous n'avions pas de données concernant les origines ethniques des patients inclus dans cette étude ; l'origine asiatique ou de la région océanique pacifique confère en effet un effet protecteur dans ces scores. Il est cependant vraisemblable que les patients originaires de ces régions soient peu nombreux dans le bassin de population du CHRU de Lille.

Concernant les items du **score VTE-BLEED**, les patients avaient tous un cancer actif tel que défini dans ce score, car tous au diagnostic de l'hémopathie. Par ailleurs, les dossiers médicaux ne comportaient que rarement de données concernant le caractère incontrôlée de l'HTA chez les hommes tel que défini dans ce score.

#### **4. Perspectives – impact médico-économique**

Ce travail devrait permettre d'uniformiser la prise en charge thrombo-embolique des patients dans le service et de préférer, lorsque cela est possible, l'utilisation de l'apixaban aux HBPM, en recevant une prophylaxie thrombo-embolique à la fois efficace et bien tolérée.

Cette étude met en évidence l'insuffisance d'une stratégie de thromboprophylaxie par HBPM ou apixaban avec un nombre résiduel non négligeable d'évènements thrombotiques, Ces évènements thrombotiques veineux sont pourvoyeurs d'une morbi-mortalité importante qui justifie la poursuite de la recherche sur cette thématique.

Il apparaît que certains **facteurs intercurrents**, et pour certains modifiables (immobilisation, infection), participent à augmenter le risque thrombotique d'un individu et justifient une particulière attention du praticien dans ce contexte. L'on pourrait même être potentiellement amené à discuter des stratégies de thromboprophylaxie plus intensives... Cependant, ce travail met en évidence de potentiels **facteurs non modifiables** pouvant participer à l'augmentation du risque thrombotique d'un individu, particulièrement ceux corrélés à un mauvais pronostic de l'hémopathie (ECOG, LDH,  $\beta$ 2-microglobuline, score ISS ou R-ISS élevé, haut risque cytogénétique, plasmocytose circulante... etc). Il conviendra de réaliser une analyse univariée à partir des données d'une cohorte plus importante et de les confirmer en analyse multivariée stratifiée afin de ne pas méconnaître de potentiels biais de confusion.

En outre, les recherches se poursuivent quant à l'effet anti-prolifératif des médicaments anticoagulants suite à la mise en évidence d'un ralentissement de la croissance tumorale et de la formation de métastases sur des modèles animaux (89). De façon intéressante, l'équipe de *Papageorgiou et al* (90) a essayé d'identifier à travers un large panel de biomarqueurs d'hypercoagulabilité, ceux susceptibles d'identifier les patients présentant une mauvaise réponse au traitement de première ligne (étude ROADMAP-MM). Les marqueurs les plus significatifs sont l'augmentation du Procoag-PPL, des D-dimères et du pic de thrombine. La cohorte de validation est actuellement en cours de recrutement (NCT0340557).

Sur le plan médico-économique, la stratégie orale par apixaban 2,5 mg deux fois par jour est **moins coûteuse** avec un coût journalier de 1,98 € contre 11,48 € pour l'injection quotidienne d'INNOHEP® 4500UI ou encore 11,53 € pour l'injection de LOVENOX® 4000UI. En effet, il convient d'ajouter au coût d'une dose d'HBPM le coût d'une injection réalisée par une Infirmière Diplômée d'Etat (IDE) soit 7 euros par injection (Acte Médical Infirmier (AMI) 3,15 € + Majoration Acte Unique (MAU) 1,35 € + Indemnité Forfaitaire de Déplacement (IDF) 2,5 €) (**Tableau 18**).

	Coût journalier du médicament (prix fixé par le CEPS)	Coût journalier de l'injection par IDE	Coût TOTAL journalier
<b>ELIQUIS® - Apixaban</b>	1.98 €	0 €	1.98 €
<b>LOVENOX® - Enoxaparine</b>	4,48 €	7 €	11,48 €
<b>INNOHEP® – Tinzaparine</b>	4.53 €	7 €	11,53 €

**Tableau 18** : Evaluation médico-économique du coût journalier d'une thromboprophylaxie par HBPM et apixaban

## CONCLUSION

**L'utilisation de l'apixaban apparaît au moins aussi efficace, plus confortable, bien tolérée et moins onéreuse que celle des HBPM. Elle doit être discutée en fonction des antécédents thrombotiques et hémorragiques du patient, son âge, sa fonction rénale, sa numération plaquettaires et les variations cycliques attendues, et de son souhait.**

Ce travail devra être validé sur une cohorte plus importante afin de confirmer l'utilisation de l'apixaban dans cette indication à grande échelle. La difficulté d'identifier un biomarqueur du risque thrombotique unique et reproductible reflète vraisemblablement la complexité et l'hétérogénéité des mécanismes pro-thrombogènes chez les patients atteints de myélome multiple.

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs de risque de MTEV d'après Sanchez et al. ....	10
Tableau 2 : Scores de probabilité clinique d'EP de Wells et de Genève simplifié .....	12
Tableau 3 : Score de probabilité clinique de TVP de Wells .....	12
Tableau 4 : Score sPESI .....	14
Tableau 5 : Comparaison des items des scores de prédiction de risque de MTEV .....	18
Tableau 6 : Score IMWG des facteurs de risque de thrombose dans le MM .....	20
Tableau 7 : Score SAVED .....	22
Tableau 8 : Score IMPEDE-VTE.....	22
Tableau 9 : Principales données des études étudiant l'apixaban chez les patients traités par IMiDs .....	35
Tableau 10 : Score VTE-BLEED .....	37
Tableau 11 : Schémas de traitement des patients inclus dans l'étude .....	40
Tableau 12 : Résumé des principales caractéristiques cliniques .....	45
Tableau 13 : Données qualitatives liées au myélome des patients inclus pour chaque bras .....	46
Tableau 14 : Catégories de risque suivant les différents scores de risque thrombotique des patients inclus pour chaque bras .....	48
Tableau 15 : Evènements thrombotiques de l'étude .....	49
Tableau 16 : Caractéristiques principales des évènements thrombotiques veineux de l'étude .....	49
Tableau 17 : Evènements hémorragiques de l'étude .....	51
Tableau 18 : Evaluation médico-économique du coût journalier d'une thromboprophylaxie par HBPM et apixaban .....	61

## Liste des figures

Figure 1 : Algorithme diagnostique devant une suspicion d'EP à risque faible ou intermédiaire de mortalité .....	13
Figure 2 : Algorithme diagnostique devant une suspicion d'EP à risque élevé de mortalité .....	13
Figure 3 : Algorithme diagnostique devant une suspicion de TVP .....	14
Figure 4 : Stratégie thérapeutique d'après l'ESC 2019 .....	16
Figure 5 : Schémas de traitements et d'exposition à la thromboprophylaxie des patients	39
Figure 6 : Flowchart de l'étude.....	44
Figure 7 : Données clinico-biologiques quantitatives des patients inclus pour chaque bras .....	47
Figure 8 : Taux de thrombose veineuse selon le niveau de risque calculé à partir de chaque score dans la population globale .....	52
Figure 9 : Taux de thrombose veineuse chez les patients de haut risque identifiés par chaque score selon la thromboprophylaxie utilisée (apixaban ou HBPM) .....	52
Figure 10 : Taux de thrombose veineuse en population générale selon les caractéristiques cliniques recueillies qualitatives.....	53
Figure 11 : Taux de thrombose veineuse en population générale selon caractéristiques qualitatives propres au MM de chaque patient.....	54
Figure 12 : Données clinico-biologiques quantitatives comparant les patients ayant présenté une thrombose veineuse (TV+) et ceux n'en ayant pas présenté (TV-) .....	55



## Bibliographie

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
2. Anderson FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 17 juin 2003;107(90231):9I--16.
3. Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin* [electronic resource] [Internet]. Frankfurt a. M. : Meidinger; 1856 [cité 10 juin 2021]. 1048 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/b20419089>
4. 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. *Rev Mal Respir*. févr 2019;36(2):249-83.
5. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. mars 2000;83(3):416-20.
6. Jiménez D. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*. 9 août 2010;170(15):1383.
7. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet Lond Engl*. 20 déc 1997;350(9094):1795-8.
8. Meyer G, Becattini C, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). :61.
9. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL, Castro MA, Calderaro D, Jardim CVP, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev*. 31 mars 2019;28(151):180119.
10. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers*. oct 2018;10(10):380.
11. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 8 avr 2021;137(14):1959-69.
12. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 28 sept 2017;130(13):1499-506.
13. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer*. 1 nov 2001;92(9):2399-405.
14. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 5 mars 2004;303(5663):1532-5.
15. Gregory SA, Morrissey JH, Edgington TS. Regulation of tissue factor gene expression in the monocyte procoagulant response to endotoxin. *Mol Cell Biol*. juin 1989;9(6):2752-5.
16. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, et al. Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110352>. Massachusetts Medical Society; 2012 [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1110352>
17. Meltzer ME, Lisman T, de Groot PG, Meijers JCM, le Cessie S, Doggen CJM, et al. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. *Blood*. 8 juill 2010;116(1):113-21.
18. Hisada Y, Garratt KB, Maqsood A, Grover SP, Kawano T, Cooley BC, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 and venous thrombosis in pancreatic cancer. *Blood Adv*. 21 janv

2021;5(2):487-95.

19. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor–positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 12 sept 2013;122(11):1873-80.
20. 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.
21. Prediction of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer by Measuring Thrombin Generation: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.32.8294?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.32.8294?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
22. 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*. 1 juin 2012;7(3):291-2.
23. Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Riess H. Primäre medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie? *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. oct 2013;138(41):2084-8.
24. Es N van, Nisio MD, Cesarman G, Kleinjan A, Otten HM, Mahé I, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica*. 1 sept 2017;102(9):1494-501.
25. Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev*. janv 2019;33:24-32.
26. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 17 juin 2010;115(24):4991-8.
27. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Schulman S, Landgren O. Thrombosis is associated with inferior survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 1 oct 2012;97(10):1603-7.
28. Gruber A, Blaskó G, Sas G. Functional deficiency of protein c and skin necrosis in multiple myeloma. *Thromb Res*. 15 mai 1986;42(4):579-81.
29. Undas A, Zubkiewicz-Usnarska L, Helbig G, Woszczyk D, Kozińska J, Dmoszyńska A, et al. Induction therapy alters plasma fibrin clot properties in multiple myeloma patients: association with thromboembolic complications. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. sept 2015;26(6):621-7.
30. Zangari M, Saghafifar F, Mehta P, Barlogie B, Fink L, Tricot G. The blood coagulation mechanism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost*. juin 2003;29(3):275-82.
31. Fotiou D, Sergentanis TN, Papageorgiou L, Stamatelopoulos K, Gavriatopoulou M, Kastiritis E, et al. Longer procoagulant phospholipid-dependent clotting time, lower endogenous thrombin potential and higher tissue factor pathway inhibitor concentrations are associated with increased VTE occurrence in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the prospective ROADMAP-MM-CAT study. *Blood Cancer J*. nov 2018;8(11):102.
32. Sanfilippo KM, Wang TF, Luo S, Thomas TS, Carson KR, Keller JW, et al. Predictive ability of the khorana score for venous thromboembolism (VTE) in multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15\_suppl):e18733-e18733.
33. on behalf of the International Myeloma Working Group, Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. févr 2008;22(2):414-23.
34. Sanfilippo KM, Luo S, Wang T, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol*. nov 2019;94(11):1176-84.
35. Li A, Wu Q, Luo S, Warnick GS, Zakai NA, Libby EN, et al. Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immunomodulatory Drug–Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma. *J Natl Compr Canc Netw*. juill 2019;17(7):840-7.

36. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*. 21 juill 2016;128(3):384-94.
37. Krönke J, Udeshi ND, Narla A, Grauman P, Hurst SN, McConkey M, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science*. 17 janv 2014;343(6168):301-5.
38. Manasanch EE, Orlowski RZ. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. juill 2017;14(7):417-33.
39. Burwick N, Sharma S. Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future. *Ann Hematol*. janv 2019;98(1):19-28.
40. Cini M, Zamagni E, Valdré L, Palareti G, Patriarca F, Tacchetti P, et al. Thalidomide-dexamethasone as up-front therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma: thrombophilic alterations, thrombotic complications, and thromboprophylaxis with low-dose warfarin. *Eur J Haematol*. juin 2010;84(6):484-92.
41. Zangari M, Saghaifaf F, Anaissie E, Badros A, Desikan R, Fassas A, et al. Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. avr 2002;13(3):187-92.
42. Elice F, Fink L, Tricot G, Barlogie B, Zangari M. Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol*. août 2006;134(4):399-405.
43. Corso A, Lorenzi A, Terulla V, Airò F, Varettoni M, Mangiacavalli S, et al. Modification of thrombomodulin plasma levels in refractory myeloma patients during treatment with thalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol*. 1 sept 2004;83(9):588-91.
44. Rosovsky R, Hong F, Tocco D, Connell B, Mitsiades C, Schlossman R, et al. Endothelial stress products and coagulation markers in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: an observational study. *Br J Haematol*. févr 2013;160(3):351-8.
45. Bagratuni T, Kastritis E, Politou M, Roussou M, Kostouros E, Gavriatopoulou M, et al. Clinical and genetic factors associated with venous thromboembolism in myeloma patients treated with lenalidomide-based regimens. *Am J Hematol*. sept 2013;88(9):765-70.
46. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2003;21(1):16-9.
47. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Geyer SM, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia*. avr 2003;17(4):775-9.
48. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III Clinical Trial of Thalidomide Plus Dexamethasone Compared With Dexamethasone Alone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Clinical Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 21 sept 2016 [cité 16 sept 2021]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2005.03.0221>
49. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 1 janv 2010;11(1):29-37.
50. Li A, Wu Q, Warnick G, Li S, Libby EN, Garcia DA, et al. The incidence of thromboembolism for lenalidomide versus thalidomide in older patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Ann Hematol*. janv 2020;99(1):121-6.
51. Bradbury CA, Craig Z, Cook G, Pawlyn C, Cairns DA, Hockaday A, et al. Thrombosis in patients with myeloma treated in the Myeloma IX and Myeloma XI phase 3 randomized controlled trials. *Blood*. 27 août 2020;136(9):1091-104.
52. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med*.

4 sept 2014;371(10):906-17.

53. Chakraborty R, Rybicki L, Valent J, Garcia AVM, Faiman BM, Khouri J, et al. Arterial thromboembolism in multiple myeloma in the context of modern anti-myeloma therapy. *Blood Cancer J.* juin 2021;11(6):121.
54. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0006497120567451?token=0E50A69925E438735B80C4B3CF340A0EF15A3CAE2F4716426B12422FE242FC42307DCD637FFCE310E85D9E45C37C0BCA&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210916093405>
55. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 6 avr 2017;376(14):1311-20.
56. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol.* juill 2018;182(2):222-30.
57. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 20 août 2020;136(8):936-45.
58. Voorhees PM, Rodriguez C, Reeves B, Nathwani N, Costa LJ, Lutska Y, et al. Daratumumab plus RVd for newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the safety run-in cohort of GRIFFIN. *Blood Adv.* 19 févr 2021;5(4):1092-6.
59. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* févr 2017;389(10068):519-27.
60. Larocca A, Cavallo F, Brinthen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood.* 26 janv 2012;119(4):933-9.
61. Palumbo A, Cavo M, Brinthen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in Patients With Multiple Myeloma Treated With Thalidomide: A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 31 janv 2011 [cité 17 sept 2021]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2010.31.6844>
62. 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.* 29 août 2013;369(9):799-808.
63. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 21 févr 2013;368(8):699-708.
64. Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, Nolin M, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke.* 1 juill 2020;51(7):2066-75.
65. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* avr 2019;67(4):674-94.
66. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis.* janv 2016;41(1):206-32.
67. Schaefer JK, McBane RD, Wysokinski WE. How to choose appropriate direct oral anticoagulant for patient with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Hematol.* févr 2016;95(3):437-49.
68. 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.
69. Lee AYY. Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism in Cancer. *N Engl J Med.*

23 avr 2020;382(17):1650-2.

70. 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.
71. Ahle S. Direct Oral Anticoagulants Versus LMWH in Preventing Recurrent VTE in Cancer [Internet]. *ASH Clinical News*. 2021 [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ashclinicalnews.org/on-location/other-meetings/direct-oral-anticoagulants-versus-lmwh-preventing-recurrent-vte-cancer/>
72. 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.
73. Schulman S, Kearon C, Scientific the SOCOAOT, Thrombosis SC of the ISO, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4.
74. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, Orsini-Piocelle F, Tiab M, Auger-Quittet S, et al. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. *Am J Hematol*. juin 2019;94(6):635-40.
75. Storrar NPF, Mathur A, Johnson PRE, Roddie PH. Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens. *Br J Haematol*. avr 2019;185(1):142-4.
76. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, Moslehi J, Jagasia M, Harrell S, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol*. août 2020;190(4):555-61.
77. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2017;117(06):1164-70.
78. Samuelson Bannow BR, Lee AYY, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, et al. Management of anticoagulation for cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: A systematic review. *Res Pract Thromb Haemost*. oct 2018;2(4):664-9.
79. Bordet R, Gautier S, Bene J, Bergeron S, Dekemp J, Gaboriau L, et al. CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE. :2.
80. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):e538-48.
81. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *J Mal Vasc*. sept 2008;33:S70-1.
82. Leclerc V, Karlin L, Herledan C, Marchal L, Baudouin A, Gouraud A, et al. Thromboembolic events and thromboprophylaxis associated with immunomodulators in multiple myeloma patients: a real-life study. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 18 juin 2021 [cité 27 févr 2022]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00432-021-03693-5>
83. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, Fortier J, Nelson WW, Laliberté F, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. juill 2017;1(1):14-22.
84. Marchocki Z, Norris L, O'Toole S, Gleeson N, Saadeh FA. Patients' experience and compliance with extended low molecular weight heparin prophylaxis post-surgery for gynecological cancer: a prospective observational study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 16 avr 2019;ijgc-2019-000284.
85. McGinnis JM, Helpman L, Gundayao M, Nancekivell KL, Russell J, Linkins LA, et al. Evaluating compliance of extended venous thromboembolism prophylaxis following abdominopelvic surgery for cancer: A multidisciplinary quality improvement project. *J Surg Oncol*. mars 2022;125(3):437-47.

86. Noble S, Matzdorff A, Maraveyas A, Holm MV, Pisa G. Assessing patients' anticoagulation preferences for the treatment of cancer-associated thrombosis using conjoint methodology. *Haematologica*. 1 nov 2015;100(11):1486-92.
87. Zangari M, Fink L, Zhan F, Tricot G. Low Venous Thromboembolic Risk With Bortezomib in Multiple Myeloma and Potential Protective Effect With Thalidomide/Lenalidomide-based Therapy: Review of Data From Phase 3 Trials and Studies of Novel Combination Regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 1 avr 2011;11(2):228-36.
88. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall A, Vogl DT, Carver J, et al. Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 8 mars 2018;4(3):e174519.
89. Najidh S, Versteeg HH, Buijs JT. A systematic review on the effects of direct oral anticoagulants on cancer growth and metastasis in animal models. *Thromb Res*. mars 2020;187:18-27.
90. Papageorgiou L, Fotiou D, Van Dreden P, Garderet L, Dimopoulos MA, Elalamy I, et al. Hypercoagulability Biomarkers in a New Score Linked to Treatment Resistance for Multiple Myeloma Patients. the Roadmap-MM Study. *Blood*. 13 nov 2019;134(Supplement\_1):1913.

# Annexes

## 1. Annexe I - Posologies recommandées pour l'apixaban (ELIQUIS®)

Indications	Posologies
Prévention de l'AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV)	<b>5mg deux fois par jour</b> ou 2,5mg deux fois par jour *
Traitement de la TVP ou de l'EP	<b>10mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours puis 5mg deux fois par jour</b>
Prévention de la récurrence de TVP et/ou EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP	<b>2,5 mg deux fois par jour</b>

(\*Possibilité de diminution de dose pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 15-29 mL/min) ou ceux présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge  $\geq$  80 ans, poids corporel  $\leq$  60kg ou créatinine sérique  $\geq$  1,5 mg/dL (133  $\mu$ mol/L))

## 2. Annexe II - Exposition à des facteurs de risque cardiovasculaires, thrombotiques et hémorragiques

	Bras APIXABAN (n = 39)	Bras HBPM (n = 45)
<b>Tabagisme actif</b>	n = 4 (10%)	n = 4 (9%)
<b>Tabagisme sévère</b>	n = 9 (23%)	n = 6 (13,5%)
<b>ATCD hémorragique</b>	n = 2 (5%)	n = 1 (2%)
<b>Dyslipidémie</b>	n = 6 (15%)	n = 10 (22%)
<b>HTA</b>	n = 15 (38,5%)	n = 18 (40%)
<b>Diabète</b>	n = 3 (7,5%)	n = 11 (24,5%)
<b>Infection</b>	n = 1 (2,5%)	n = 3 (6,5%)
<b>Voyage</b>	n = 1 (2,5%)	n = 1 (2%)
<b>Immobilisation</b>	n = 9 (23%)	n = 9 (20%)
<b>Autre cancer actif</b>	n = 0 (0%)	n = 0 (0%)
<b>Hormonothérapie</b>	n = 0 (0%)	n = 0 (0%)
<b>Fracture</b>	n = 0 (0%)	n = 1 (2%)
<b>Cathéter ou PAC</b>	n = 1 (2,5%)	n = 1 (2%)
<b>Chirurgie</b>	n = 1 (2,5%)	n = 5 (11%)
<b>Trauma</b>	n = 0 (0%)	n = 0 (0%)
<b>EPO</b>	n = 1 (2,5%)	n = 2 (4,5%)
<b>Thrombophilie</b>	n = 0 (0%)	n = 0 (0%)
<b>Obésité</b>	n = 6 (15%)	n = 10 (22%)

(ATCD : antécédent, Cathéter ou PAC : pose d'un cathéter ou d'un port à cathéter avant ou durant le traitement, Chirurgie : chirurgie < 3 mois jusqu'au C2J1 inclus, EPO : érythropoïétine prescrite avant ou durant le traitement, Fracture : fracture hanche, bassin ou fémur < 3 mois, HTA : hypertension artérielle, Immobilisation : immobilisation > 3J < 3 mois, Infection : infection < 3 mois avant l'initiation du traitement, NC : non connu, Obésité : IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, Voyage : voyage > 6 heures)



### 3. Annexe III - Antécédents cardiovasculaires

	<b>Bras APIXABAN (n = 39)</b>	<b>Bras HBPM (n = 45)</b>
<b>SCA</b>	n = 0 (0%)	n = 1 (2%)
<b>AVC</b>	n = 0 (0%)	n = 2 (4,5%)
<b>AOMI</b>	n = 0 (0%)	n = 0 (0%)
<b>ATCD cardiovasculaire autre</b>	n = 0 (0%)	n = 0 (0%)
<b>Exposition antérieure à un traitement anticoagulant</b>	n = 5 (13%)	n = 2 (4,5%)
<b>Exposition antérieure à un traitement antiagrégant</b>	n = 1 (2,5%)	n = 6 (13,5%)

(ATCD : antécédent, AOMI : artérite oblitérante des membres inférieurs, AVC : accident vasculaire cérébral, SCA : syndrome coronarien aigu)

**AUTEUR : Nom :** ESCURE

**Prénom :** Guillaume

**Date de soutenance :** 1<sup>er</sup> juin 2022

**Titre de la thèse :** Prévention thrombo-embolique veineuse par APIXABAN versus HBPM chez les patients traités pour un myélome multiple nouvellement diagnostiqué : une étude monocentrique rétrospective contrôlée

**Thèse - Médecine - Lille « 2022 »**

**Cadre de classement :** Hématologie / **DES + spécialité :** Hématologie

**Mots-clés :** myélome multiple, prévention thrombo-embolique, apixaban

**Introduction :** *La thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, sont des manifestations de la maladie thrombo-embolique veineuse. Le myélome multiple fait partie des cancers les plus à risque de thrombose veineuse avec un risque multiplié par 4 à 7,5 fois en comparaison à des sujets sains. Les IMiDs utilisés dans le traitement du myélome multiple exposent par ailleurs à un propre surrisque thrombotique. Selon les recommandations de l'IMWG de 2008, les patients traités par IMiDs doivent bénéficier d'une thromboprophylaxie par HBPM à dose préventive ou aspirine faible dose suivant leur nombre de facteurs de risque thrombotiques. L'apixaban a l'avantage d'être un anticoagulant oral direct et de dispenser les patients d'injections répétées, vectrices potentiellement de douleurs et d'un risque de non observance thérapeutique, sans nécessité de surveillance biologique spécifique. De plus, ils ont démontré une efficacité comparable chez les patients atteints de cancer sans surrisque hémorragique significatif.*

**Matériel et Méthodes :** *Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique contrôlée sur une population homogène de patients atteints de myélome multiple en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement traités par lénalidomide dexaméthasone en association au bortézomib et/ou au daratumumab (VRd ou VRd lite, DRd ou D-VRd) avec ou sans projet d'autogreffe. Les patients ont été identifiés à partir des inclusions via CHIMIOWEB® et les données recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés via SILLAGE®.*

**Résultats :** *84 patients ont été inclus. Le taux d'évènement thrombo-emboliques veineux (incluant TVP et EP) était de 11,11% (5/45) dans le groupe HBPM versus 2,56% (1/39) dans le groupe apixaban. Un seul évènement thrombotique artériel a été observé dans le bras HBPM. Il n'a pas été mis en évidence de surrisque hémorragique dans le bras apixaban (1/39) comparé au bras HBPM (1/45).*

**Discussion :** *Les résultats plaident en faveur de l'utilisation de l'apixaban dans cette indication et devront être confirmés sur une population plus importante. La majorité des évènements thrombo-emboliques veineux ont été observés durant les 4 premiers cycles d'induction, avec présence dans la majorité des cas d'un ou plusieurs facteurs favorisants intercurrents. Les caractéristiques propres à la stadification du myélome (LDH,  $\beta$ 2-microglobuline, score ISS ou R-ISS...) pourraient participer à définir le risque thrombo-embolique individuel de chaque patient.*

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Thierry FACON

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER

Madame le Docteur Nathalie TRILLOT

Monsieur le Docteur Justin COURTIN

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Salomon MANIER