

Angioplastie des pontages saphènes : stents actifs ou stents nus ?

Jean-Michel Juliard

Hôpital Bichat, Service de cardiologie, Paris, France
jean-michel.juliard@aphp.fr

L'essor de la chirurgie de revascularisation myocardique a été possible grâce à l'utilisation des veines saphènes comme substitut de pontage entre l'aorte et les artères coronaires. Cependant, la maladie du greffon aboutissait à une occlusion d'environ 50 % des greffons saphènes à 10 ans. Très tôt, les progrès en angioplastie coronaire ont permis d'appliquer cette technique aux pontages saphènes afin de retarder l'heure de l'occlusion complète (figure 1). Les systèmes de protection distale permettaient également de réduire le risque d'embolisation distale à l'origine d'infarctus post-intervention, le plus souvent sous-endocardique aux conséquences délétères sur la fonction ventriculaire gauche. L'emploi des stents a été parallèle à l'utilisation de ceux-ci dans les artères coronaires natives. De nombreuses études, le

plus souvent avec de faibles effectifs, avaient comparé l'efficacité des stents actifs aux stents nus sans permettre de conclure définitivement quant à l'efficacité de la délivrance locale de drogues anti-prolifératives sur les risques de resténose et/ou d'occlusion tardives.

Une étude randomisée internationale (*Drug-Eluting Stents vs. Bare Metal Stents in Saphenous Vein Graft Angioplasty, the DIVA Trial*, ClinicalTrial.gov, NCT 01121224) a comparé, entre janvier 2012 et décembre 2015 (25 centres aux États-Unis), l'efficacité des stents actifs en comparaison aux stents nus, chez 599 patients (seuls 597 ont été retenus pour l'analyse finale, randomisation 1/1 entre stents actifs et stents nus) porteurs d'une lésion *de novo* d'un greffon saphène. Le critère de jugement était composite, associant à 12 mois : décès, infarctus

du myocarde (dans le territoire du vaisseau dilaté) ou revascularisation du vaisseau cible. L'âge moyen des patients était de 68,6 ans, et ceux-ci étaient majoritairement des hommes (> 99 %). Les caractéristiques cliniques étaient comparables entre les deux groupes, stent actif (n = 292) et stent nu (n = 305). Un système de protection distale a été utilisé dans 68 % des cas. À 12 mois, l'incidence du critère principal de jugement était de 17 % dans le groupe stent actif contre 19 % dans le groupe stent nu (NS, $p = 0,70$). Les taux de thrombose de stents étaient équivalents entre les deux groupes de traitement (2 %) de même que le risque d'accident vasculaire cérébral (1 %). À un an, la mortalité était de 8 % dans le groupe stent actif contre 7 % dans le groupe stent nu (NS, $p = 0,63$). De fait, devant ces résultats négatifs, l'étude a été

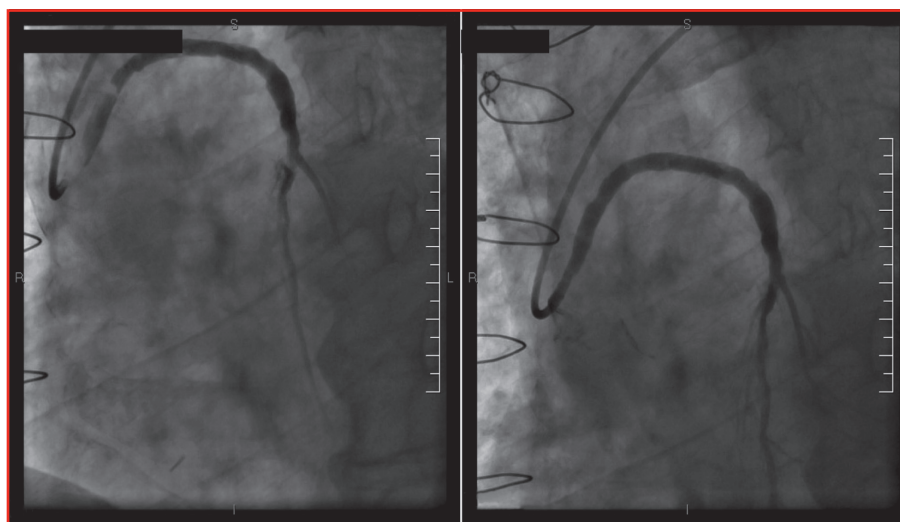


Figure 1. Pontage saphène sur l'interventriculaire antérieure (datant de 1993), siège d'une maladie diffuse du greffon avec sténose serrée proximale responsable d'un syndrome coronaire aigu. (A) Avant angioplastie et (B) après implantation d'un stent actif de 4 mm de diamètre.

interrompue prématurément (762 patients avaient été initialement prévus). Cette étude randomisée n'a donc pas démontré l'efficacité des stents actifs en comparaison aux stents nus au cours de l'angioplastie des pontages saphènes à un an sur un critère composite. Les effectifs de cette étude étaient certes supérieurs aux études plus anciennes mais ceux-ci n'atteignaient pas le nombre de patients inclus dans les études à large échelle qui avaient testé les stents actifs au cours de l'angioplastie sur coronaires natives sur plusieurs dizaines de milliers de patients. Les résultats des premières études ayant comparé stents actifs de première génération et stents nus en cas d'angioplastie sur pontages saphènes étaient contradictoires, parfois même au détriment des stents actifs.

Au cours de l'étude DIVA, 88 % des patients avaient reçu des stents actifs de deuxième génération. La majorité des patients étant des hommes (99 %), ces résultats ne peuvent être extrapolés aux sujets de sexe féminin ! L'impact de ces résultats est plus spécifiquement pertinent aux États-Unis où l'utilisation des greffons saphènes est plus répandue qu'en Europe où la tendance est à une généralisation du tout-artériel (par utilisation des deux artères mammaires) au cours de la chirurgie de revascularisation. Cela remet néanmoins en question le concept du tout-actif en matière de stenting coronaire qui s'est imposé (à juste titre) au fil des années sur le réseau coronaire natif. La pathologie dégénérative du greffon saphène est anatomiquement différente de la plaque d'athérome sur

une artère coronaire native expliquant probablement en partie les différences de réaction avec le stent métallique. En France, en 2018, l'activité d'angioplastie sur greffons saphènes ne doit pas dépasser quelques centaines de patients et cette activité est en constante régression. La généralisation du tout artériel en chirurgie de revascularisation devrait faire disparaître à court terme cette pathologie.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Référence

1. Brilakis ES, Edson R, Bhatt DL, *et al.* for the DIVA Trial Investigators. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in saphenous vein grafts : a double-blind, randomized trial. *Lancet* 2018 ; 391 : 1997-2007.

Étude EXELS (phase IV) : effet de l'anagrélide sur l'efficacité et la sûreté dans la thrombocytémie essentielle

Sylvia Bellucci

MCU-PH, Hôpital Lariboisière, Paris, France
sylvia.bellucci@caramail.fr

Parmi les syndromes myéloprolifératifs, chromosome Philadelphia-négatifs, la thrombocytémie essentielle (TE) est caractérisée par une augmentation du chiffre plaquettaire et de façon inconstante du chiffre des leucocytes. Depuis les années 1980, de nombreuses études rétrospectives ont montré que sa symptomatologie est marquée, d'une part, par la survenue de complications thrombotiques (dans 30 % des cas environ) et hémorragiques (dans 5 % des cas) observées surtout au diagnostic, mais pouvant aussi entraver l'évolution, et d'autre part, par une transformation rare mais possible vers une leucémie aiguë ou une myélofibrose (dans 2-5 % des cas environ). Dans le but

de diminuer la fréquence des complications thrombo-hémorragiques, il est recommandé selon un consensus international d'introduire un traitement cytoréducteur chez les patients présentant un fort risque vasculaire (défini selon une étude cas-témoins réalisée en 1990 par la présence d'antécédents thrombotiques et/ou un âge supérieur à 65 ans s'agissant du risque thrombotique et par la présence d'un chiffre plaquettaire supérieur à 1 000 G/l s'agissant du risque hémorragique) [1]. Le traitement cytoréducteur recommandé en Europe en première ligne est l'hydroxyurée, avec prudence toutefois chez les patients de moins de 40 ans du fait d'un risque leucémogène possible quoiqu'encore controversé.

En Europe, l'anagrélide (Xagrid) est autorisée en deuxième ligne en cas d'intolérance ou de résistance à l'hydroxyurée [1], mais est autorisé d'emblée aux États-Unis ou au Japon. L'étude EXELS rapportée ici [2] est la première étude observationnelle de phase IV portant sur l'efficacité et la sûreté sur le long terme du Xagrid et concernant une grande cohorte de patients. En effet, cette étude a concerné 3 649 patients atteints de TE de fort risque vasculaire et traités par un traitement cytoréducteur. Réalisée dans 150 centres de 13 pays européens, son objectif principal était d'étudier la sûreté de l'anagrélide et l'évolution des grossesses. L'étude s'est déroulée de mai 2005 à avril 2014 et les résultats

finaux rapportés ici correspondent à un suivi de cinq ans. Le diagnostic de TE a été porté selon les critères de la classification Organisation mondiale de la santé (OMS) dans 66 % des cas, selon ceux du *Polycythemia Vera Study Group* (PVSG) dans 29 % des cas et sans précision dans 5 % des cas. Sur les 3 649 patients concernés par l'étude, 3 611 patients ont reçu un traitement cytoréducteur dès l'inclusion : anagrélide dans 804 cas, un autre cytoréducteur dans 2 666 cas et une association comportant anagrélide et un autre cytoréducteur dans 141 cas. Il faut remarquer d'emblée que l'âge médian à l'inclusion était plus faible dans les groupes recevant l'anagrélide : 55,5 ans (18-89 ans) dans le groupe recevant l'anagrélide seul, 59,0 ans (22-88 ans) dans le groupe recevant l'association anagrélide/autre cytoréducteur *versus* 70,0 ans (17-95 ans) dans le groupe recevant un autre traitement cytoréducteur. À la phase initiale lors de l'introduction du traitement, le taux de survenue des complications thrombo-hémorragiques était similaire au plan statistique dans les différents groupes, de 25 % à 30 %. Parmi les traitements cytoréducteurs utilisés, l'hydroxyurée a été prescrit chez 2 341 patients et l'anagrélide seul chez 804 patients représentant au total plus de 80 % des cas ; l'interféron pégylé prescrit chez 136 patients, le busulfan, le piprobroman et le P32 chez moins de 5 %, n'ont pas fait l'objet d'études comparatives séparées. Un traitement antiplaquettaire a été prescrit chez 58,1 % des patients sous anagrélide et chez 72,8 % des patients sous autre agent cytoréducteur. S'agissant de l'incidence globale des thromboses, le taux (correspondant au ratio du nombre de patients avec événements divisés par le suivi de 100 patients-années) était de

1,62 dans le groupe anagrélide *versus* 2,06 dans le groupe recevant un autre cytoréducteur. S'agissant des thromboses veineuses, il était de 0,15 *versus* 0,53. Concernant enfin les thromboses artérielles, il était de 1,47 *versus* 1,55 donc similaire dans les deux groupes de patients, mais avait tendance à être plus élevé chez les patients sous anagrélide et consommateurs de tabac. L'incidence plus faible des thromboses sous anagrélide est donc surtout liée à l'incidence plus faible des thromboses veineuses. Ce résultat demande à être expliqué : on ne peut éliminer le fait qu'il soit lié en partie à l'âge plus jeune des patients sous anagrélide.

Le taux de survenue des hémorragies était plus important dans le groupe anagrélide que dans celui recevant un autre traitement cytoréducteur : respectivement de 0,89 *versus* 0,43, ce taux étant même encore augmenté en cas d'association à un traitement antiplaquettaire où il était respectivement de 1,35 *versus* 0,33. Pour rappel, l'anagrélide a un effet antiplaquettaire à fortes doses par inhibition de la phosphodiesterase plaquettaire : cet effet n'est pas atteint aux doses thérapeutiques utilisées mais cette propriété de l'anagrélide peut toutefois majorer l'effet d'un traitement antiplaquettaire associé.

Dans le groupe recevant l'anagrélide, le taux d'évolution vers une myélofibrose était plus important (1,04 *versus* 0,30) en accord avec l'étude antérieure PT-1 prospective contrôlée comparant l'évolution sous anagrélide *versus* sous hydroxyurée des patients ayant une TE de fort risque vasculaire [3]. Les auteurs suggèrent que la transformation vers une myélofibrose pourrait concerner en fait les cas de TE diagnostiqués selon les critères du PVSG (ne comportant pas la réalisation d'une biopsie médullaire) et correspondant à des formes

de pré-myélofibrose, hypothèse qu'il conviendra de vérifier dans les études futures. Le taux de transformation vers une leucémie aiguë était plus faible dans le groupe anagrélide (0,07 *versus* 0,28) de même que le taux de survenue des autres tumeurs malignes (0,44 *versus* 1,29) : ces données demandent à être précisées et analysées et devraient faire l'objet d'une publication ultérieure.

Cette étude n'a pas montré de nouvelles données concernant la sûreté d'utilisation de l'anagrélide. Elle a analysé l'évolution de 54 grossesses survenues chez 40 patientes, après arrêt du traitement cytoréducteur dans 12 cas dont trois avec un traitement anticoagulant, sous interféron dans 24 cas, sous anagrélide dans 10 cas et sous traitement antiplaquettaire dans huit cas : globalement le taux de grossesses à terme a été de 75,9 % avec un poids de naissance normal compris entre 2,4 kg et 4,7 kg.

Ainsi l'étude EXELS rapportée ici, étude prospective de phase IV, concerne la plus grande cohorte de patients porteurs de TE étudiés dans la vie réelle. Elle montre clairement le faible taux de survenue actuellement des complications thrombotiques et hémorragiques (inférieurs à 2,5/100 patients-année) en cas de traitement cytoréducteur bien conduit, venant confirmer les données de deux essais prospectifs contrôlés comparant l'anagrélide et l'hydroxyurée [3,4].

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, *et al.* Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms : critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 761-70.

2. Birgegård G, Besses C, Griesshammer M, *et al.* Treatment of essential thrombocythemia in Europe : a prospective long-term observational study of 3 649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term

Safety study. *Haematologica* 2018 ; 103 : 51-60.

3. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, *et al.* Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 33-45.

4. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, *et al.* Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia : the ANAHDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013 ; 121 : 1720-8.

Le premier essai spécifique d'anticoagulants oraux directs dans la prise en charge des événements thromboemboliques veineux chez les patients cancéreux

Ludovic Drouet

IVS, Hôpital Lariboisière, Paris, France
ludovic.drouet@aphp.fr

Le cancer est le facteur de risque majeur d'événement thromboembolique veineux (EDEV) que nous connaissons tous. Pendant de nombreuses années, nous avons traité de la même façon les EDEV, sans distinguer si les patients étaient cancéreux ou non, par le traitement de base d'une héparine (le plus souvent une héparine de bas poids moléculaire [HBPM]) relayée par un antivitamine K (AVK). Les études ont montré de manière consistante et régulière que les récurrences d'EDEV étaient plus fréquentes chez les patients cancéreux que chez les non cancéreux. Les causes de cette relative « résistance » aux AVK que l'on avançait sont :

- l'hypercoagulabilité des cancéreux ;
- la difficulté de conduire un traitement AVK chez un cancéreux en cours de traitement de son cancer ;
- les interférences des thérapeutiques du cancer en particulier des chimiothérapies avec les AVK ;
- la gestion des situations chirurgicales fréquentes chez les cancéreux ;
- la gestion des thrombopénies.

En conséquence de tout cela : la fréquence des arrêts de traitement, les instabilités des INR (*International Normalized Ratio*), la fréquence des complications hémorragiques, etc.

Des essais contrôlés randomisés comparant la poursuite du traitement par HBPM au classique relais AVK pour la prise en charge thérapeutique des EDEV chez les patients cancéreux ont montré que le taux de saignements était similaire avec les deux traitements, mais que le taux de récurrences d'EDEV était d'environ 11 % avec les AVK (en l'occurrence warfarine car il s'agissait d'essais internationaux) et 7 % avec l'HBPM. Ces résultats ont conduit toutes les recommandations à préconiser la poursuite des HBPM au long cours pour traiter et prévenir les récurrences d'EDEV chez les cancéreux. Mais les HBPM présentent un inconvénient majeur qui fait hésiter les patients et d'ailleurs plus fréquemment leurs médecins, qui pensent que leurs patients ne vont pas accepter ces traitements injectables prolongés (ce que toutes les enquêtes ne confirment pas exactement).

Chez les patients ayant fait un EDEV et non cancéreux, les traitements par anticoagulants oraux directs (AODs), qui sont administrés par voie orale et à doses prédéterminées, se sont vite imposés comme l'alternative aux traitements anticoagulants qu'ils soient par AVK ou par HBPM. Très vite s'est posée la question : pourquoi pas les AODs chez les patients cancéreux

ayant fait un EDEV ? Les grands essais de phase 3 qui ont permis la commercialisation de chacun des AODs ont inclus des patients cancéreux (en proportion variable selon ces études). Les analyses en sous-groupes de ces études et leurs méta-analyses, y compris méta-analyse en réseaux, ont montré que le traitement par AODs est au moins aussi efficace et sûr que le traitement par la warfarine chez les patients atteints de cancer qui avaient fait un EDEV. Cependant, ce n'étaient que des études en sous-groupes, donc méthodologiquement critiquables et ne permettant que d'émettre des hypothèses, qui étaient surtout contre les AVK que l'on savait moins efficaces que les HBPM. Il y avait donc nécessité d'études spécifiques chez les cancéreux ayant fait un EDEV et comparant AODs et HBPM en face à face ! Le premier à s'être lancé dans une telle étude est l'édoxaban (le quatrième en ordre d'apparition sur le marché des AODs, qui est commercialisé partout sauf en France d'où son laboratoire s'est retiré vu l'accueil que lui a accordé la commission des prix nationale !). Cette étude s'appelle Hokusai VTE Cancer et ses investigateurs rapportent dans un numéro récent du *New England Journal of Medicine* [1]. C'est bien sûr un essai randomisé, contrôlé, comparant pour la prise en charge

d'un ETEV chez des patients cancéreux l'édoxaban à une HBPM (la daltéparine, celle qui a fait le premier grand essai HBPM *versus* AVK chez les patients cancéreux : Étude CLOT [2]). Cet essai multicentrique, ouvert (car comparant une forme injectable), de non-infériorité, inclus un nombre important (1 050) de patients atteints de cancer et ayant fait une ETEV. La randomisation se faisait une fois que les patients avaient reçu l'HBPM pendant au moins cinq jours, pour alors comparer l'édoxaban oral à la dose de 60 mg une fois par jour (groupe édoxaban) à la daltéparine sous-cutanée à une dose de 200 UI par kilogramme de poids corporel une fois par jour pendant un mois, suivi de daltéparine à une dose de 150 UI par kilogramme une fois par jour (groupe daltéparine) (reprenant pour la daltéparine exactement le schéma de l'étude initiale CLOT). La dose quotidienne d'édoxaban était diminuée de moitié à 30 mg chez les patients ayant une clairance de la créatinine réduite (30 à 50 ml par minute) ou un poids corporel de 60 kg ou moins. Le traitement a été poursuivi pendant au moins six mois.

Le résultat principal était un critère composite de récurrence d'ETEV ou de saignements majeurs à 12 mois. L'édoxaban s'est montré non inférieur à la daltéparine (12,8 % *versus* 13,5 %, soit un risque relatif de 0,97, intervalle de confiance à 95 %, 0,70 à 1,36, marge de non-infériorité : 1,50). Le taux de récurrence d'ETEV était numériquement plus bas avec l'édoxaban qu'avec la daltéparine (7,9 % *versus* 11,3 %, $p = 0,09$), mais le taux de saignements majeurs était significativement plus élevé (6,9 % *versus* 4,0 %, $p = 0,04$), une différence due à un taux de saignements gastro-intestinaux nettement supérieur (en particulier chez les patients atteints de cancers gastro-intestinaux) avec l'édoxaban. Il y a eu :

- six décès par récurrence d'ETEV dans le groupe édoxaban et quatre dans le groupe daltéparine ;

- deux décès liés à des saignements, tous deux dans le groupe daltéparine.

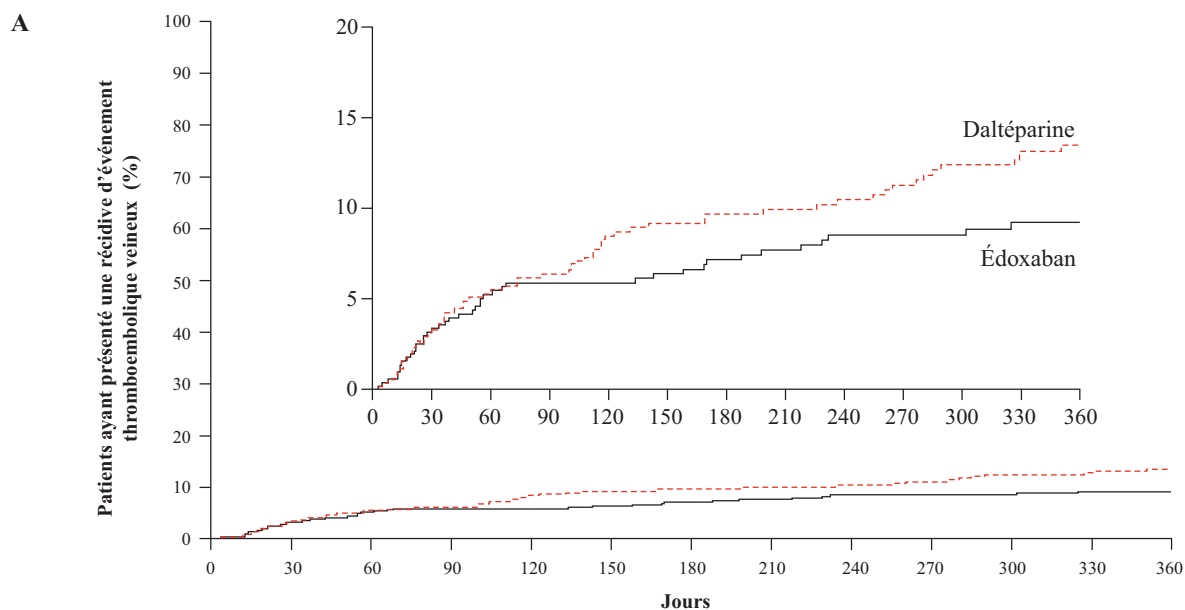
Conformément aux nouvelles pratiques de conduite des essais thérapeutiques, la décision de poursuivre le traitement après six mois a été laissée au bon vouloir du médecin traitant. Un pourcentage plus élevé de patients du groupe édoxaban que du groupe daltéparine a poursuivi le traitement pendant 12 mois (38,3 % *versus* 29,4 %), ce qui correspond aux déclarations d'une plus grande persistance des traitements oraux que des traitements sous-cutanés dans les études observationnelles. Le taux plus élevé de continuation au-delà de six mois avec l'édoxaban qu'avec la daltéparine a élargi la différence entre les deux groupes pour les récurrences d'ETEV à 12 mois, mais l'effet était faible. Ainsi, entre six et 12 mois, un ETEV est survenu chez sept patients (1,3 %) du groupe édoxaban et chez 13 patients (2,5 %) du groupe daltéparine. Les résultats à 12 mois ont montré une tendance similaire aux résultats à six mois, et l'analyse, en ne prenant en compte que les patients recevant effectivement leur traitement (groupe sous traitement), a également montré plus d'événements répondant au critère primaire d'évaluation dans le groupe daltéparine que dans le groupe édoxaban. Cette étude survient alors que l'on vient d'avoir les résultats de l'étude SELECT-D (qui est une étude d'évaluation du traitement anticoagulant dans une sous-population de patients cancéreux présentant un risque de récurrence d'ETEV présentée par Annie Young à l'*Association Society of Hematology* [ASH]). C'est un essai pilote randomisé comparant le traitement par rivaroxaban à la daltéparine chez 406 patients atteints de cancer, similaires aux patients de l'essai Hokusai VTE Cancer. Dans l'essai SELECT-D, le taux de récurrence d'ETEV à six mois était de 4 %

chez les patients traités par rivaroxaban et de 11 % chez ceux recevant la daltéparine. Le taux de saignements majeurs était plus élevé avec le rivaroxaban qu'avec la daltéparine (5 % *versus* 3 %), tout comme le taux de saignements non majeurs mais cliniquement significatifs (12 % *versus* 3 %).

Plusieurs essais randomisés sont en cours – certains évaluant d'autres AODs comme l'essai CARAVAGGIO (qui évalue l'apixaban dans une étude multicentrique européenne), d'autres designs d'études comme des essais de prévention primaire des ETEV chez les patients cancéreux et chez les patients en cours de chimiothérapie – qui devraient fournir des informations supplémentaires sur la place des AODs dans la prise en charge des ETEV chez les patients atteints de cancer. En particulier, certains patients cancéreux sont tellement hypercoagulables qu'ils résistent aux doses habituelles d'HBPM et demandent d'utiliser des doses supérieures : comment ces formes très hypercoagulables se comporteront avec les AODs ?

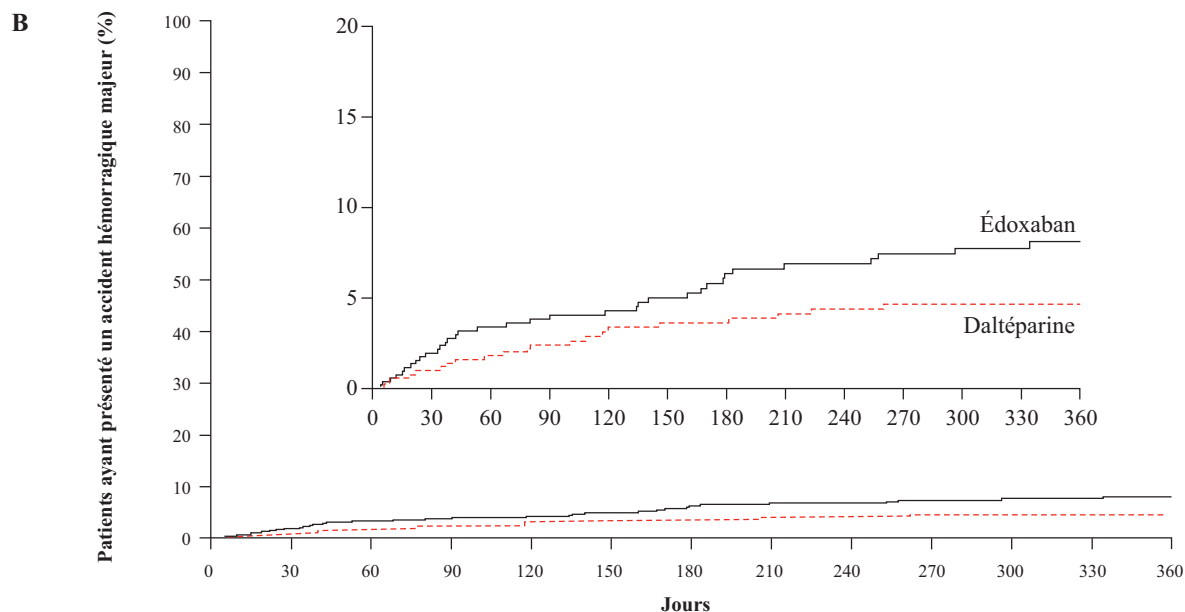
En conclusion, avant ces données supplémentaires, dès aujourd'hui l'essai Hokusai VTE Cancer, qui a été conduit selon les règles de qualité des essais actuels, apporte des résultats convaincants et des arguments dans la prise en charge du risque d'extension et de récurrence des ETEV par l'édoxaban dans une population représentative des patients cancéreux de l'ordre de celle obtenue avec une HBPM sans comporter l'inconvénient majeur d'être injectable.

Est-ce que les résultats de l'édoxaban sont transposables aux autres AODs ? Probablement pas pour ceux qui n'ont pas la même cible (dabigatran qui est un anti-IIa) et même pour les anti-Xa, leur affinité n'étant pas la même, ils n'ont pas forcément le même degré d'efficacité en particulier dans une pathologie caractérisée



Nombre de patients à risque

Édoxaban	522	480	437	415	395	370	356	340	320	307	281	245	168
Daltéparine	524	488	452	423	389	370	358	348	333	321	282	246	174



Nombre de patients à risque

Édoxaban	522	484	447	426	404	375	358	343	323	308	282	248	168
Daltéparine	524	497	466	436	409	390	378	356	346	335	298	262	183

Figure 1. Courbes actuarielles des critères d'efficacité et de tolérance chez les patients. (A) Récidive des événements thromboemboliques veineux et (B) événements hémorragiques.

par l'hypercoagulabilité comme le cancer.

Mais même après cet essai, tous les patients cancéreux ayant fait une ETEV ne sont pas candidats à être anticoagulés avec de l'édoxaban. L'utilisation d'AODs reste contraindiquée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml par minute, – leur utilisation chez les patients atteints d'un cancer gastro-intestinal doit prendre en compte le risque hémorragique très supérieur avec un AOD par

rapport à une HBPM – et chez les patients présentant des vomissements importants mal contrôlés en rapport avec la chimiothérapie : la voie orale n'est pas à conseiller.

Liens d'intérêts : liens épisodiques avec tous les laboratoires commercialisant des anticoagulants.

Références

1. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, *et al.*, Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban

for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018 ; 378(7) : 615-24.

2. Lee AY, Levine MN, Baker RI, *et al.* Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) investigators. Low-molecular-weight heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349(2) : 146-53.

Thromboses et cancers, apport des méta-analyses vivantes de la Cochrane

Ludovic Drouet

IVS, Hôpital Lariboisière, Paris, France
ludovic.drouet@aphp.fr

Quand on s'intéresse aux données sur un sujet, on consulte les nouveaux essais qui nous indiquent ce que l'on sera peut être amené à faire ou à prescrire ; mais pour ce que l'on peut faire aujourd'hui on s'appuie sur les méta-analyses (et sur les recommandations de sociétés savantes/d'autorités/d'experts). Pour les méta-analyses, nous suivons toujours avec intérêt celles de la Cochrane, qui ont ouvert la méthodologie et/ou qui nous ont ouvert à la méthodologie. Dans cette méthodologie, la *Cochrane Data Systematic Review* vient d'innover en lançant « les revues systématiques vivantes », qui offrent une nouvelle approche dans laquelle la revue est continuellement mise à jour, incorporant de nouvelles preuves pertinentes dès qu'elles sont disponibles et permettant d'y avoir accès. Dans cette optique Akl et Schünemann viennent de mettre à jour les données sur « thromboses et cancers », répondant à plusieurs questions que l'on se pose au quotidien sur ce sujet.

Est-ce qu'un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) chez un patient cancéreux qui n'a pas d'indication formelle à un tel traitement (prophylactique ou curatif) va améliorer sa survie ?

En 2018, un bénéfice significatif de l'héparine sur la mortalité à 12 mois et 24 mois n'a toujours pas été démontré. Certes, le traitement chronique par HBPM réduit l'incidence des événements thromboemboliques symptomatiques mais a tendance à augmenter les saignements majeurs et mineurs. Il faudra voir s'il existe un bénéfice des différents types d'anticoagulants en termes de survie chez les patients présentant différents types et stades de cancer. Pour le moment, la décision pour un patient atteint d'un cancer de commencer un traitement par HBPM devrait prendre en compte les avantages et les inconvénients du traitement et devrait intégrer les préférences du patient [1].

Est-ce qu'un traitement anticoagulant chez un patient cancéreux qui

n'a pas d'indication formelle à un tel traitement (prophylactique ou curatif) va améliorer sa survie ?

Les HBPM ne montrent pas l'effet attendu, il n'est alors pas surprenant de constater qu'il n'existe pas de bénéfice d'une anticoagulation orale en termes de mortalité chez les personnes atteintes de cancer, mais qu'elle suggère un risque accru de saignement [2].

Quelle est la meilleure anticoagulation prophylactique chez les patients cancéreux opérés ?

Il n'existe aucune différence entre thromboprophylaxie périopératoire avec HBPM *versus* héparine non fractionnée (HNF) et HBPM par rapport au fondaparinux dans leurs effets sur la mortalité, l'incidence des événements thromboemboliques, les saignements majeurs ou mineurs chez les patients atteints de cancer. Il y a une incidence plus faible d'hématome de cicatrice avec l'HBPM par rapport à l'HNF [3].

Quel est le meilleur type d'héparine à utiliser chez un patient atteint d'un cancer à la phase initiale d'un événement thromboembolique ?

La majeure partie des événements thromboemboliques chez les patients cancéreux sont des embolies pulmonaires, et beaucoup de prescripteurs dans le domaine de l'embolie pulmonaire, en particulier chez les patients cancéreux, restent attachés à l'HNF si administrée à la seringue électrique. La méta-analyse ne montre qu'une tendance à la supériorité des HBPM sur l'HNF, dans le traitement initial d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer. Pour aboutir à la supériorité, il faudra encore des essais supplémentaires axés sur les critères cliniquement importants chez des patients homogènes. La décision pour un patient atteint d'un cancer et d'un événement thromboembolique grave, en particulier d'une embolie pulmonaire, de commencer un traitement par HBPM devrait équilibrer les avantages et les inconvénients de chacun des traitements disponibles et tenir compte des préférences du patient [4].

Quel est l'intérêt d'une prophylaxie par HBPM chez les patients cancéreux chez lesquels un cathéter central est mis en place ?

On manquait encore de preuves concluantes :

- quant au bénéfice des HBPM sur la mortalité ;

- quant à l'effet des AVK sur la mortalité et l'incidence des événements thromboemboliques liées aux cathéters ;
- et sur l'effet des HBPM par rapport aux AVK sur la mortalité et la TEV liée aux cathéters.

Cette dernière méta-analyse apporte des preuves de certitude modérée selon lesquelles la prescription d'une HBPM réduit l'incidence des événements thromboemboliques liés au cathéter comparativement à l'absence d'HBPM. Chez les patients cancéreux porteurs d'un cathéter central, si on envisage une anticoagulation prophylactique, il faut peser l'avantage d'une réduction des complications thromboemboliques et celle des contraintes et inconvénients des anticoagulants [5].

Quel anticoagulant pour le traitement antithrombotique d'entretien des patients cancéreux ?

Pour le traitement antithrombotique d'entretien des événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer, les données montrent que les HBPM par rapport aux AVK entraînent une réduction des événements thromboemboliques et que les AODs réduisent le risque d'événements thromboemboliques, non significativement différemment des HBPM, mais augmentent le risque de saignements majeurs en particulier d'hémorragies digestives et plus spécifiquement chez les patients ayant un cancer digestif. Pour les patients atteints d'un cancer et présentant un événement thromboembolique veineux, la

décision de commencer une HBPM à long terme par rapport à une anticoagulation orale devrait être à l'échelon individuel en pesant les avantages et les inconvénients de chacun des types de traitements dans le cadre des stratégies thérapeutiques protocolisées pour la prise en charge du cancer et en intégrant les préférences du patient [6].

Liens d'intérêts : liens épisodiques avec tous les laboratoires commercialisant des anticoagulants.

Références

1. Akl EA, Kahale LA, Hakoum MB, *et al.* Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 9 : CD006652.
2. Kahale LA, Hakoum MB, Tsoiakian IG, *et al.* Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 12 : CD006466.
3. Matar CF, Kahale LA, Hakoum MB, *et al.* Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 7 : CD009447. [Epub ahead of print]
4. Hakoum MB, Kahale LA, Tsoiakian IG, *et al.* Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 1 : CD006649.
5. Kahale LA, Tsoiakian IG, Hakoum MB, *et al.* Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 6 : CD006468.
6. Kahale LA, Hakoum MB, Tsoiakian IG, *et al.* Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 6 : CD006650.