

Mémoire de Maîtrise en médecine No 4514

# Validation du score d'Ottawa dans une cohorte de patients suisses

(Validation of the Ottawa score in a Swiss cohort of patients)

## **Etudiant**

Frey Vincent

## **Tuteur**

Prof. Lucia Mazzolai  
Service d'angiologie, CHUV

## **Co-tuteur**

Dr. Adriano Alatri  
Service d'Angiologie, CHUV

## **Expert**

Prof. Michel Duchosal  
Service et Laboratoire central d'Hématologie, CHUV

Lausanne, 12.01.2018

## Table des matières

1 Abstract.....	3
2 Introduction.....	4
2.1 Définition de la maladie thromboembolique veineuse.....	4
2.2 Présentation clinique .....	4
2.3 Physiopathologie.....	5
2.4 Facteurs de risque .....	5
2.5 Cancer et MTEV.....	6
2.6 Démarche diagnostique .....	7
2.7 Complications .....	7
2.8 Traitements .....	8
2.8.1 Anticoagulation.....	8
2.8.2 Autres traitements.....	8
2.8.3 Spécificité du traitement avec un cancer .....	9
2.9 Le score d'Ottawa .....	10
3 Méthode .....	11
3.1 Population .....	11
3.2 Score d'Ottawa.....	11
3.3 Analyse statistique.....	11
4 Résultats .....	13
5 Discussion .....	16
6 Références .....	18

## 1 Abstract

Le traitement des patients présentant une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) associée à un cancer reste un enjeu majeur. Le score d'Ottawa modifié est un score qui permet d'évaluer le risque de récurrence de MTEV dans les 6 premiers mois d'anticoagulation thérapeutique chez les patients atteints d'une MTEV associée à un cancer. Les résultats des précédentes études de validation se révélaient contradictoires et nous avons supposé que cela était dû au faible pouvoir discriminant du score. Pour cette raison, nous avons effectué une autre évaluation du score d'Ottawa dans une cohorte de patients suisses issus du registre de la MTEV du service d'angiologie du CHUV. Un total de 230 patients a pu être inclus dans l'analyse. En accord avec le score d'Ottawa, 39 (17%) patients ont montré un risque de récurrence faible, 83 (36%) patients un risque intermédiaire et 108 (47%) patients un risque élevé. Au total, 27 épisodes (11.7%) de récurrence de MTEV ont été enregistrés durant les 6 premiers mois d'anticoagulation avec une incidence de 0%, 3,6% et 22,2% pour le risque faible, intermédiaire et élevé, respectivement.

La précision et le pouvoir discriminant du score modifié d'Ottawa pour la récurrence de MTEV se sont révélés modestes, avec une sensibilité, une spécificité et une valeur prédictive positive faibles, et une C statistique de 0,59.

Dans notre analyse, le score modifié d'Ottawa n'a pas permis de prédire avec précision la récurrence de MTEV chez les patients atteints de thrombose associée au cancer, ce qui entraverait son utilisation dans la pratique clinique. Ces résultats sont en accord avec une large étude récemment publiée. Il sera donc nécessaire de procéder à la création d'un nouveau score incluant d'autres prédicteurs cliniques.

## 2 Introduction

### 2.1 Définition de la maladie thromboembolique veineuse

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) inclut la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Au moins un tiers des patients atteints de TVP symptomatique ont une EP asymptomatique. À l'inverse, environ 70% des patients atteints d'EP symptomatique ont une TVP concomitante, qui est symptomatique dans jusqu'à un quart des cas. L'incidence annuelle de MTEV dans la population générale est estimée à 1-2 pour 1000 personnes par année [1-3]. L'incidence tend à augmenter exponentiellement avec l'âge [1].

La thrombose veineuse profonde (TVP) se caractérise par la formation d'un caillot sanguin obstruant une veine, le plus souvent au niveau de la jambe. Elle est dite proximale si la thrombose se situe au-dessus de l'interligne articulaire du genou (80% des TVP). Elle est dite distale si elle touche une veine au niveau sural ou du mollet (~20% des TVP).

L'embolie pulmonaire (EP) désigne la migration d'un caillot de TVP dans le poumon avec une obstruction d'une ou plusieurs artères pulmonaires. Elle est considérée comme périphérique ou centrale en fonction de la localisation du thrombus et du segment artériel atteint. On parle d'EP centrale si l'artère pulmonaire principale est concernée. De plus, on parle d'EP à risque élevé de mortalité précoce (pendant l'hospitalisation ou dans les 30 jours de son diagnostic) en cas d'hypotension (pression artérielle systolique <90 mmHg ou chute de pression systolique  $\geq$  40 mmHg, pendant >15 minutes, si elle n'est pas causée par une arythmie, une hypovolémie ou un sepsis d'apparition récente)

Chez les patients atteints d'un cancer, la probabilité de développer un épisode de MTEV est de quatre à sept fois plus élevée que chez la population normale [4]. La MTEV est de ce fait une des causes majeures de morbidité et de mortalité sur le court et long terme. Elle est la seconde cause de décès chez les patients atteints d'un cancer [4,5], avec jusqu'à 33% de décès dans les 6 mois [1] suivant le premier épisode de thrombose. La survie chez ces patients est estimée à 47% et 25% respectivement à 1 et 5 ans [3]. De plus, après un premier épisode de MTEV, le risque de récurrence est significativement plus élevé chez les patients avec cancer et varie en fonction du type de cancer, de sa localisation et du stade de la maladie.

### 2.2 Présentation clinique

La thrombose veineuse profonde se manifeste par une tuméfaction, un œdème et/ou une douleur d'une jambe avec parfois la présence associée d'une rougeur et/ou de chaleur au niveau du membre atteint.

L'embolie pulmonaire se manifeste le plus souvent par une douleur thoracique, une dyspnée voire des crachats sanguinolents, mais le patient peut également ne présenter aucun symptôme ou à l'inverse, des signes de choc hémodynamique.

Cependant, autant pour la TVP que l'EP, la valeur de ces signes et symptômes est très aspécifique. En effet, la prévalence de MTEV chez les patients avec suspicion clinique de MTEV est seulement d'environ 20% [4].

### **2.3 Physiopathologie**

Au niveau physiopathologique, le thrombus apparaît le plus souvent au niveau d'un nid valvulaire de la veine, puis va s'étendre en amont et surtout en aval, entraînant un risque important d'EP [5]. Le thrombus va ensuite se fixer à la paroi jusqu'à obstruer partiellement ou totalement la lumière du vaisseau atteint. C'est cette sténose du vaisseau qui sera responsable de l'œdème et de la douleur du membre atteint [5].

Le thrombus, qui se développe donc dans le sang circulant, est composé d'une tête et d'une queue. La tête consiste principalement en une masse agrégée de globules blancs en grande quantité, de quelques érythrocytes et une petite quantité de fibrine. Les plaquettes adhèrent primairement au tissu conjonctif sous-endothélial, puis elles s'agrègent entre elles et sont finalement entourées par de la fibrine. La queue du thrombus, quant à elle, se compose essentiellement de fibrine entourant des érythrocytes. Dans un thrombus artériel, la tête est le composant majeur tandis que la queue fibrineuse ne représente qu'une faible part. Dans un thrombus veineux, la tête peut être très petite à l'endroit où elle est attachée, avec une queue composée essentiellement d'érythrocytes.

### **2.4 Facteurs de risque**

Les facteurs de risque de la MTEV peuvent être classifiés selon la triade de Virchow. Cette triade comporte 3 états, chacun d'entre eux étant un facteur de risque [4].

La première composante est l'état d'hypercoagulabilité, la seconde composante est caractérisée par la stase veineuse et le troisième état correspond à la lésion endothéliale. Les situations les plus fréquemment associées à chacun de ces états se trouvent ci-après :

Etat d'hypercoagulabilité	Stase veineuse	Lésion endothéliale
Age avancé	Hospitalisation pour maladie aiguë	Chirurgie
Cancer actif	Maison de retraites	Traumatisme ou fracture
Thérapie oestrogénique	Voyage de longue durée (>4h)	Cathéter veineux central ou pacemaker
Grossesse	Parésie ou paralysie	
Antécédents familiaux de MTEV	Immobilisation	
Obésité		
Syndrome des anticorps anti-phospholipides		
Maladies autoimmunes et inflammatoires chroniques		
Thrombocytopénie induite par l'héparine		

En dehors de cette triade, il existe également des facteurs de risques héréditaires tels que des mutations du facteur V de Leiden ou de la prothrombin 20210A qui font tous les deux partis de la thrombophilie héréditaire. Les déficits en antithrombine, en protéine C et S ainsi que les personnes d'un groupe sanguin autre que « O » possèdent aussi une prédisposition à former un thrombus [4]. Néanmoins, il est à noter que jusqu'à 40% des TVP et/ou EP sont d'origines idiopathiques.

## 2.5 Cancer et MTEV

Le cancer possède des propriétés pro-thrombotiques, en particulier par la présence de protéines appelées "cancer procoagulant" (CP) ainsi qu'un niveau élevé de facteur tissulaire (FT).

Le CP est une protéine retrouvée uniquement dans les cellules malignes et dans les tissus fœtaux. Elle permet une activation directe du facteur X (FX) de la coagulation et tend donc à augmenter le risque thrombotique par son action procoagulante.

Le FT quant à lui, se retrouve dans les cellules normales. Cependant, il n'est exprimé qu'en réponse à un stimulus inflammatoire. Il se retrouve également exprimé constitutivement sur les cellules tumorales, mais n'est activé que lors de l'apoptose de celles-ci. Suite à cela, le FT va former un complexe avec le facteur VII (FVII) permettant ainsi une activation du FX et donc une activation de la cascade de coagulation. Le FT permet également une progression tumorale grâce à ses propriétés favorisant l'adhésion, la migration et la prolifération cellulaire. De plus, il entraîne une production de VEGF, permettant ainsi une angiogenèse favorable au cancer.

De plus, l'état inflammatoire provoqué par la présence de la néoplasie entraîne la production de différentes cytokines qui vont également provoquer une augmentation du taux de facteur tissulaire ainsi qu'une augmentation des molécules d'adhésion de surface.

Ces différents mécanismes expliquent de manière non exhaustive les grandes lignes de l'état d'hypercoagulabilité retrouvé chez les patients atteints de cancer. A l'heure actuelle, des recherches sont menées afin de déterminer si le dosage de ces différents facteurs pourrait permettre d'établir une classification du risque d'un premier événement thrombotique chez ces patients.

D'un autre côté, comme déjà rappelé, le risque thrombotique varie en fonction du type de cancer, de sa localisation et du stade de la maladie [6-8]. Les cancers d'origine pancréatique, pulmonaire, colorectal, hépatobiliaire ainsi que les cancers hématologiques de type lymphome et leucémie tendent à être plus à risque de thrombose que le cancer du sein [6-8].

## **2.6 Démarche diagnostique**

Le diagnostic de MTEV sur la seule base de la présentation clinique n'est pas fiable au vu de la faible spécificité des signes et des symptômes. La démarche diagnostique se déroule de façon séquentielle selon des algorithmes diagnostiques[4].

La première étape est l'évaluation de la probabilité clinique d'avoir une MTEV par des scores cliniques et le dosage des D-dimères. Le score de Wells pour la TVP [9] ainsi que les scores de Wells ou de Genève modifié pour l'EP sont les scores les plus utilisés [10]. Dans leur version originale, les trois scores étaient conçus pour évaluer la probabilité de thrombose sur trois niveaux (probabilité faible, intermédiaire et élevée). Actuellement, ils ne sont utilisés que de façon dichotomique (MTEV probable ou probabilité élevée de thrombose vs MTEV non probable ou probabilité non élevée de thrombose) [4, 9, 10]. Les scores cliniques sont utilisés en combinaison avec les D-dimères. Ces derniers sont un produit de dégradation du caillot de fibrine et sont élevés dans le plasma en présence de thrombose aiguë, en raison de l'activation simultanée de la coagulation et de la fibrinolyse [4]. En cas de score clinique faible ou intermédiaire (ou de MTEV non probable), si les D-dimères sont au-dessous du seuil (usuellement <500 µg/L) la MTEV peut être exclue sans besoin d'imagerie. Avec cet algorithme on peut exclure une MTEV dans environ un tiers des patients sans besoin d'effectuer une imagerie complémentaire [4, 9, 10]. Par contre, chez les patients avec probabilité clinique élevée, l'imagerie est obligatoire [4, 9, 10].

En ce qui concerne l'imagerie, l'échographie à compression est le test de choix pour le diagnostic de TVP [9] et l'angio-CT pulmonaire est la méthode de choix pour l'EP [10].

## **2.7 Complications**

L'extension de la thrombose, la récurrence thrombotique ou le décès du patient sont les complications les plus importantes à court et moyen terme [9, 10]. Le syndrome post-thrombotique est la complication la plus fréquente à long terme après une TVP avec une prévalence de 30-50% [9], alors que l'hypertension pulmonaire est la complication à long terme la plus importante et invalidante après une EP [10].

## 2.8 Traitements

Le traitement anticoagulant représente la pierre fondamentale du traitement de la MTEV [9-11]. La durée de l'anticoagulation est d'au moins trois mois [9-11]. L'utilisation d'une compression élastique (bandage multicouche ou bas de compression) est également recommandée pour soulager les symptômes de TVP ainsi que pour prévenir le syndrome post-thrombotique, même si cette dernière indication a été remise en question après la récente publication de l'étude SOX [12].

### 2.8.1 Anticoagulation

Le traitement anticoagulant est divisé en trois phases: aiguë (premiers 5-21 jours après la diagnostic de MTEV) ; au long terme (premiers 3-6 mois) et une phase de prolongation du traitement (après les premiers 3-6 mois) [9].

Pendant la phase initiale les patients reçoivent un traitement par voie parentérale (héparine à bas poids moléculaire ou héparine non fractionnée en cas d'insuffisance rénale) et passent aux antagonistes de la vitamine K (AVK) ou utilisent les nouveaux anticoagulants oraux directs (NACOD) à haute dose. Pendant le traitement à long terme, les patients sont traités par AVK ou NACOD. Les traitements, initial et à long terme, sont obligatoires pour tous les patients atteints de MTEV.

La nécessité de prolonger le traitement anticoagulant après les premiers 3 à 6 premiers mois d'anticoagulation, doit être évaluée en fonction des risques et bénéfices de chaque patient [9-11].

### 2.8.2 Autres traitements

La thrombolyse est généralement réservée uniquement au cas d'EP hémodynamiquement instable, le risque étant plus élevé que les bénéfices chez un patient stable [10]. Concernant les TVP, la dissolution du caillot par thrombolyse, associée ou non à un retrait mécanique du thrombus par thrombectomie, ne semble pas diminuer le risque de syndrome post-thrombotique [13].

Un filtre de la veine cave peut être utilisé chez les patients avec une contre-indication absolue à l'anticoagulation. Le filtre doit être retiré et le patient anticoagulé dès lors que la contre-indication est résolue, ceci à cause du risque de thrombose sur le filtre lui-même [4, 9].

La compression, quant à elle, est surtout utilisée pour diminuer la symptomatologie du patient. Comme cité précédemment, sa capacité à diminuer le risque de syndrome post-thrombotique à long terme est remise en compte [11].

### 2.8.3 Spécificité du traitement avec un cancer

Le traitement des patients avec une MTEV liée au cancer reste un défi. A l'heure actuelle, les patients cancéreux avec un premier épisode de MTEV sont généralement traités pour 6 mois avec de l'héparine à bas poids moléculaire (HBPM) comme premier choix d'agent anticoagulant. Cette recommandation est basée sur les résultats de l'essai CLOT [14] ainsi que des essais cliniques randomisés qui démontrent statistiquement une supériorité significative des HBPM sur les antagonistes de la vitamine K (AVK) dans la diminution de l'incidence des MTEV récurrentes avec une baisse relative de 53% du risque [15].

La meilleure stratégie à adopter pour l'anticoagulation après les 6 mois initiaux reste débattue. Des études montrent que le risque de récurrence après arrêt du traitement anticoagulant est d'environ 20% à 1 an [16]. Les guidelines de même que les avis d'experts suggèrent de poursuivre le traitement anticoagulant chez les patients avec cancer actif (i.e. ceux avec un cancer métastatique ou recevant un traitement par chimiothérapie), de préférence avec une HBPM [11, 17-19]. Cette approche peut poser des problèmes pour plusieurs raisons p.ex la charge que représente des injections quotidiennes, les risques d'hématomes aux sites d'injection, de l'ostéoporose ou encore une thrombocytopenie induite par l'héparine.

L'utilisation des NACOD chez ces patients est encore débattue. A l'heure actuelle, ces derniers ne sont pas recommandés dans le traitement de la MTEV associée au cancer durant les 6 premiers mois. Toutefois, dans une étude récente conduite chez 1046 patients avec épisode aiguë de MTEV associée à un cancer, l'edoxaban a montré une efficacité superposable à celle de la dalteparin [20]. Dans une étude pilote chez 300 patients avec épisode aiguë de MTEV associée à un cancer le rivaroxaban s'est montré supérieur à la dalteparin [21].

Il n'est actuellement pas recommandé de traiter un patient avec cancer en prophylaxie primaire de MTEV s'il ne présente aucun autre facteur de risque [17]. Il est cependant essentiel d'éduquer les patients à repérer les premiers signes de MTEV afin d'obtenir une prise en charge rapide et la plus efficace possible.

En cas de récurrence de MTEV comme recherché dans cette étude, les recommandations suggèrent un switch vers des HBPM si le patient reçoit des AVK [18, 19]. Si celui-ci se trouve déjà sous HBPM, il est préconisé d'augmenter les doses. En dernier lieu, la pose d'un filtre cave peut être envisagée. Ces recommandations se basent essentiellement selon les préférences personnelles du corps médical et du patient, dès lors qu'aucune preuve n'a été apportée jusqu'à maintenant.

## 2.9 Le score d'Ottawa

La possibilité de classer les patients avec MTEV associée à un cancer selon leur risque de récurrence thrombotique nous permettrait d'individualiser la stratégie thérapeutique. Par exemple, prolonger l'anticoagulation thérapeutique indéfiniment chez les patients à haut risque et arrêter l'anticoagulation ou faire un relais par anticoagulants oraux chez les patients à risque faible.

Récemment, Louzada et confrères ont proposé le score d'Ottawa, un score de risque qui permet d'évaluer le risque de récurrence de MTEV pendant les 6 premiers mois d'anticoagulation thérapeutique [22]. Le modèle original du score d'Ottawa était dichotomisé (bas ou haut risque de récurrence de MTEV), basé sur la classification TNM des cancers retrouvés chez les patients inclus. Dû à un manque de données sur une classification TNM précise, un second modèle ajusté a vu le jour se basant sur le principe suivant : une combinaison des stades TNM I+II (correspondant aux patients avec un cancer localisé, sans métastase ni invasion locale) et une combinaison des stades TNM III+IV (correspondant aux patients avec un cancer métastatique ou invasif au niveau des organes adjacents). Dans la forme modifiée, les patients sont catégorisés en 3 groupes : risque faible, intermédiaire ou élevé de faire une récurrence de MTEV pendant les 6 premiers mois d'anticoagulation thérapeutique [22].

Jusqu'à maintenant, la reproductibilité de ce score a été évaluée dans quatre études avec toutefois des résultats contradictoires [23-26]. La reproductibilité a été confirmée par une étude hollandaise [23] et une étude française [24] qui ont examiné 415 et 235 patients, respectivement ; mais non par la sub-analyse de l'étude CATCH [25] et par l'analyse de la cohorte SWIVTER [26] conduits sur 900 et 383 patients, respectivement.

Nous avons formulé l'hypothèse que ces résultats contrastés soient dus à un faible pouvoir discriminant du score et pour cette raison nous avons effectué une nouvelle évaluation du score en utilisant les données du registre de MTEV du service d'Angiologie. Le but de l'étude a été d'évaluer les performances diagnostiques du score dans la prédiction du risque de récurrence de MTEV pendant les 6 premiers mois d'anticoagulation thérapeutique.

## 3 Méthode

### 3.1 Population

La cohorte de patients est issue du registre de la MTEV du service d'angiologie du centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) à Lausanne. Tous les patients ayant consulté le service d'angiologie du CHUV pour une suspicion de MTEV sont inclus dans ce registre. Tous les patients inclus ont donné leur accord préalable afin d'être intégré au registre.

Les patients présentant une MTEV confirmée avec un cancer actif concomitant, évalués entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 septembre 2017, ont été pris en considération pour l'analyse.

Le cancer actif est défini comme toute néoplasie solide (à l'exclusion des carcinomes à cellules basales ou squameuses de la peau) ou hématologique découverte dans les 6 mois précédents ou les 4 semaines suivant le diagnostic de MTEV.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion (homme ou femme), les facteurs de risque pour une MTEV (antécédents de MTEV), le temps entre le 1<sup>er</sup> épisode et la récurrence, la localisation primaire du cancer ainsi que la présence ou non de métastases seront rapportés.

Une gradation histo-pathologique du cancer était obligatoire afin d'obtenir une stratification objective pouvant être utilisée dans le score d'Ottawa.

Cette étude a été approuvée le 20.09.2016 par la Commission d'éthique pour la recherche sur l'être humain du canton de Vaud (N° de protocole : 2016-01258).

### 3.2 Score d'Ottawa

Le score d'Ottawa modifié a été calculé comme ci-dessous :

- +1 point si sexe féminin
- +1 point si cancer pulmonaire
- +1 point si antécédent de MTEV.
- 1 point si cancer du sein
- 1 point si cancer localisé sans métastase (stades 1 et 2 pour les tumeurs solides).

Aucun point supplémentaire n'est accordé en cas de cancer hématologique.

La probabilité clinique est définie comme faible si le score est  $\leq -1$ , intermédiaire si le score est 0, et élevée si le score est  $\geq 1$ .

### 3.3 Analyse statistique

Sur la base du score d'Ottawa modifié, les patients ont été classés dans leur catégorie de risque respectif (faible, intermédiaire ou élevée).

Les différences entre les caractéristiques de trois groupes de risque ont été analysées par le test de Fisher.

Dans le but de comparer nos résultats avec les résultats de précédentes études, nous avons également calculé l'incidence cumulée de récurrence de MTEV

durant les 6 premiers mois d'anticoagulation par la méthode de Kaplan-Meier et comparé par l'utilisation d'un test log-rank. En plus, dans le but d'évaluer la précision et le pouvoir discriminant du score dans la prédiction du risque de récurrence de MTEV pendant les premiers 6 mois d'anticoagulation thérapeutique, nous avons calculé: sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, les rapports de vraisemblance et la courbe ROC.

Toutes les analyses ont été faites en utilisant le programme STATA, version 15.

## 4 Résultats

Au moment de notre analyse (1er août 2017), le registre comprenait 715 patients avec thrombose dont 232 présentaient une TVP et/ou une EP associée à une néoplasie active. Deux patients ont été exclus car ils présentaient un carcinome basocellulaire de la peau. Aucun patient n'a été exclu par manque de données. Nous avons donc obtenu une cohorte de 230 patients. Tous les patients ont bénéficié d'une anticoagulation par HBPM. Les caractéristiques des patients sont résumées dans la table 1.

Au total, la cohorte comprenait 109 (47%) femmes. Pas moins de 69 (30%) patients présentaient un antécédent de MTEV au moment de l'inclusion. On retrouve une majorité de 51 (22%) patients sur 230 avec un cancer pulmonaire suivi par les cancers d'origine urologique (42 (19%) patients) et les cancers hématologiques (33 (14%) patients). Un peu moins de deux-tiers des patients (143 (62%) patients) présentaient déjà une maladie métastatique au moment de l'étude.

La classification des patients basée sur le score d'Ottawa modifié montre un risque de récurrence de MTEV faible chez 39 (17%) patients (Score d'Ottawa  $\leq -1$ ) ; un risque intermédiaire chez 83 (36%) patients (Score d'Ottawa = 0) et un risque élevé chez 108 (48%) patients (score d'Ottawa  $\geq 1$ ). Les patients des groupes à risque intermédiaire et élevé ont déjà présenté un ou plusieurs épisodes de MTEV par le passé, ce qui diffère significativement des patients à risque faible, avec respectivement 21 (25%) et 48 (44%) ayant déjà souffert d'un épisode de thrombose ou d'embolie pulmonaire. Aucun des patients du groupe faible risque n'avait d'antécédents de MTEV. Plus de la moitié des patients à risque intermédiaire présentait déjà une maladie métastatique (44 (54%) patients), tandis que pratiquement l'intégralité des patients du groupe à haut risque (99 (92%) des patients) font face à un cancer disséminé.

Dans la catégorie à faible risque de récurrence, on retrouve essentiellement les cancers d'origine urologique chez 13 (33%) patients, suivi par les cancers hématologiques avec 10 (26%) patients ainsi que le cancer du sein chez 8 (21%) patients.

Dans la catégorie de risque intermédiaire, la majorité est d'origine urologique (24%), hématologique (22%), gastro-intestinale (17%) ou du sein (18%), ce qui correspond respectivement à 20, 18, 14 et 15 patients.

Dans la catégorie à risque élevé, il ressort évidemment une prédominance de cancers pulmonaires (44%), ceci étant en partie dû à la construction du score qui inclut ce type de néoplasie. Les cancers d'origine gynécologique sont les seconds cancers les plus retrouvés dans les patients à risque élevé avec 14 cas (13%), avec une différence significative ( $p < 0.05$ ) par rapport au groupe faible risque. Un nombre faible de patients a présenté un cancer d'origine urologique (8), mammaire (6%) ou hématologique (5%). Ces trois dernières catégories sont cependant significativement différentes du groupe faible risque, groupe dans lequel la majorité des patients présente un cancer d'une de ces trois origines.

Globalement, 27 épisodes (11.7%) de récurrence de MTEV ont été enregistrés. Aucun d'épisode de récurrence n'a été observé dans le groupe à faible risque. L'incidence cumulée de récurrence à 6 mois a été de 3,6% (3 épisodes) et 22,2 % (24 épisodes) respectivement chez les patients à risque intermédiaire et haute ( $p < 0.0001$ , figure 1). Les récurrences, ont eu lieu le plus fréquemment dans les 50 premiers jours et une deuxième hausse moins prononcée a eu lieu entre J70 et J100.

Dans la table 2 est reportée l'évaluation des performances du score. Cette analyse a montré une faible sensibilité, spécificité, VPP et précision avec un C-statistic de 0.59 (95% IC 0.52-0.66).

Table 1 : Caractéristiques des patients

	Total	Risque faible	Risque intermédiaire	Risque élevé
Patients, n (%)	230 (100%)	39 (17%)	83 (36%)	108 (47%)
Sexe féminin, n (%)	109 (47%)	8 (21%)	30 (36%)	71 (66%)‡
Atcd de MTEV, n (%)	69 (30%)	0 (0%)	21 (25%)‡	48 (44%)†
Localisation de la tumeur primaire, n (%)				
Poumon	51 (22%)	0 (0%)	3 (4%)	48 (44%)‡
Sein	29 (13%)	8 (21%)	15 (18%)	6 (6%)*
Gastro-intestinal	27 (12%)	2 (5%)	14 (17%)	11 (10%)
Gynécologique	15 (7%)	0 (0%)	1 (1%)	14 (13%)*
Urologique	42 (18%)	13 (33%)	20 (24%)	9 (8%)†
Autre tumeur solide	48 (21%)	6 (15%)	15 (18%)	27 (25%)
Hématologique	33 (14%)	10 (26%)	18 (22%)	5 (5%)†
Métastases, n (%)	143 (62%)	0 (0%)	44 (53%)‡	99 (92%)‡

Différences entre patients à risque élevé et intermédiaire vs patients à risque faible :

\* $p < 0.05$  ; † $p < 0.01$  ; ‡ $p < 0.001$  ; si non-indiqué  $p > 0.05$

MTEV, maladie thromboembolique veineuse

Figure 1 : Incidence cumulée de récurrence de MTEV à 6 mois

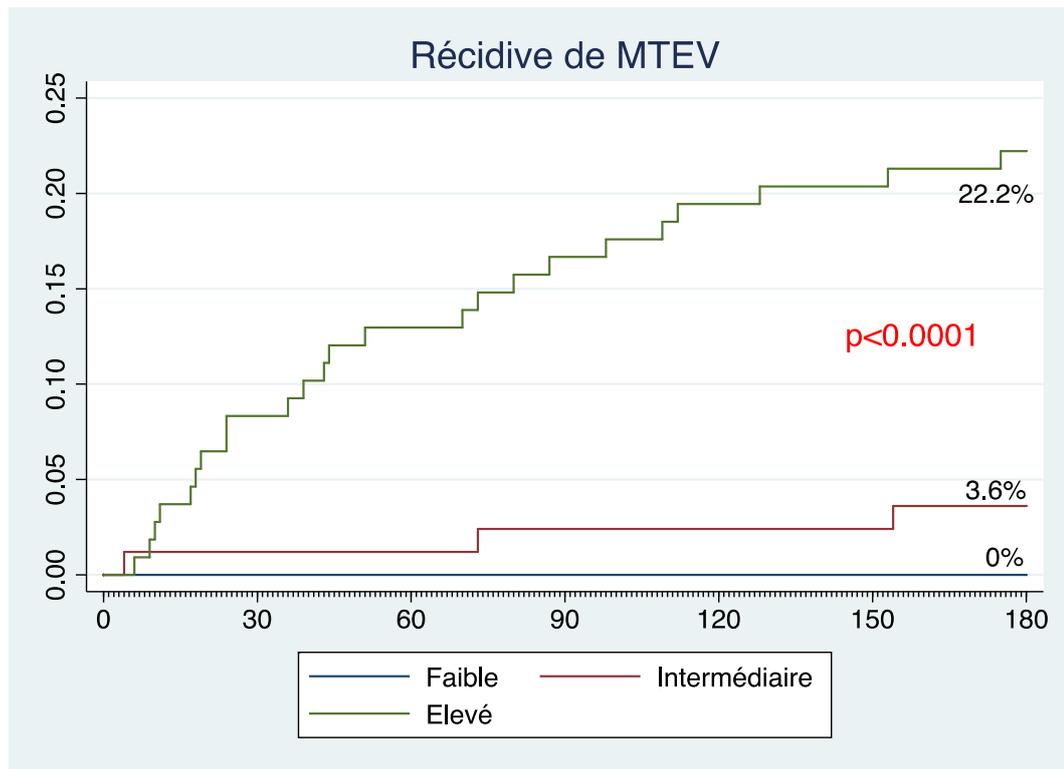


Table 2. Précision et pouvoir discriminant du score d'Ottawa

	Risque Faible (-1 points)	Risque Intermédiaire (0 points)	Risque élevé (≥1 points)
<b>Patients, N</b>	<b>39</b>	<b>83</b>	<b>108</b>
<b>MTEV récidivant,</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>24</b>
Sensibilité	0.0 (0.0-12.8)	11.1 (2.3-29.2)	88.9 (70.8-97.6)
Spécificité	80.8 (74.7-86.0)	60.6 (53.5-67.4)	58.6 (51.5-65.5)
Valeur prédictive positive	0.0 (0.0-9.03)	3.61 (0.7-10.2)	22.2 (14.8-31.2)
Valeur prédictif négative	85.9 (80.1-90.5)	83.7 (76.7-89.3)	97.5 (93.0-99.5)
Rapport de vraisemblance pos	0.0	0.28 (0.10-0.83)	2.15 (1.74-2.65)
Rapport de vraisemblance neg	1.24 (1.16-1.32)	1.47 (1.23-1.74)	0.19 (0.06-0.55)
Précision	71.3 (65.0-77.0)	54.8 (48.1-61.3)	62.2 (55.6-68.5)
AUC ROC	0.40 (0.38-0.43)	0.36 (0.29-0.43)	0.74 (0.67-0.81)
c-statistic	0.59 (0.52-0.66)		

## 5 Discussion

Notre analyse a montré que le score d'Ottawa a un pouvoir discriminant modeste et n'a donc pas la capacité de prédire de façon précise le risque de récurrence thromboembolique. Les résultats des études précédentes étaient contrastés. En effet, den Exter et al. [23] et Astruc et al. [24] ont montré une différence statistiquement significative par rapport à l'incidence de récurrence thrombotique parmi les 3 groupes (2,4%, 8,8% et 15,9%,  $p=0.03$  et 2,6%,8,6% et 24,9%,  $p=0.02$ , respectivement). Ces résultats n'ont pas été confirmés par les analyses suivantes de l'étude CATCH [25] et du registre suisse SWIVTER [26]. En effet, toutes ces études se sont limitées à observer la différence d'incidence de récurrence parmi les groupes à risque sans vraiment évaluer les performances du score.

Dans notre analyse, nous avons également retrouvé une différence statistiquement significative en ce qui concerne l'incidence cumulée de récurrence thrombotique à 6 mois (0% vs 3,6% vs 22,2%,  $p<0.0001$ ). Toutefois, ces résultats ne correspondent pas à une prédiction précise du risque de récurrence. En effet, le pouvoir discriminant du score qui en résulte est modeste avec une faible sensibilité, spécificité, PPV et précision et une courbe ROC pas tellement différente de celle qu'on peut obtenir en lançant une pièce de monnaie.

Nos résultats sont superposables a ceux reportés dans une récente analyse du registre international RIETE sur un très grand échantillon (11'123 patients) [27]. Cette dernière a montré une différence statistiquement significative de récurrence (2,9% vs 4,8% vs 8,2%,  $p<0.001$ ) , mais qui encore une fois ne correspondait pas à une performance diagnostique acceptable (faible sensibilité, spécificité et VPP et une C-statistique de 0,58) [27].

Il est important de pouvoir identifier des prédicteurs de risque de récurrence afin de stratifier les patients atteints de MTEV associée au cancer, dans le but d'une meilleure prise en charge. Au cours des dernières années, d'autres prédicteurs cliniques ont été proposés. Trujillo-Santos et al. ont montré que les patients âgés de <65 ans, avec un diagnostic de cancer <3 mois, et présentant une EP cliniquement manifeste présentaient un risque élevé de récurrence de MTEV [28]. Napolitano et al. ont proposé la thrombose veineuse résiduelle pour prédire le risque de récurrence thrombotique chez les patients atteints de cancer [29]. Récemment, Khorana et al ont suggéré comme prédicteurs la compression veineuse par la masse tumorale ou par une adénopathie, ainsi qu'un diagnostic de cancer hépatobiliaire [25]. Malheureusement, aucun de ces paramètres n'a encore eu une validation externe.

Quelques observations additionnelles sur nos résultats : La plupart des récurrences sont arrivées dans les trois premiers mois du traitement anticoagulant, ce qui confirme cette période comme la plus à risque de récurrence. On note également que 25% de la cohorte étudiée avait un cancer gastro-intestinal ou mammaire, habituellement considéré comme des cancers à bas risque de MTEV. Cependant, moins de 30% des cancers du sein et moins de 10% des cancers gastro-intestinaux ont été classés dans la catégorie à bas risque de récurrence.

Finalement, le score d'Ottawa modifié n'a donc pas permis de prédire le risque de récurrence de MTEV avec précision dans notre population de patients atteints de cancer. Dans ce contexte, le score d'Ottawa ne semble pas être approprié pour une utilisation au quotidien en clinique pour l'évaluation de ce type de patient. Un nouveau score intégrant d'autres paramètres cliniques serait donc à créer, par exemple en prenant mieux en compte le type et la localisation des cancers primaires.

## 6 Références

- 1 Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; **5**: 692-9.
- 2 Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28**: 370-2.
- 3 Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med* 2013; **126**: 832.e13-21.
- 4 Di Nisio M, van Es N, Buller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 2016; **388**: 3060-73.
- 5 Ro A, Kageyama N, Mukai T. Pathophysiology of Venous Thromboembolism with Respect to the Anatomical Features of the Deep Veins of Lower Limbs: A Review. *Ann Vasc Dis* 2017; **10**: 99-106.
- 6 Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; **122**: 1712-23.
- 7 Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; **293**: 715-22.
- 8 Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; **22**: 9-23.
- 9 Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MP, Buller HR, Elias A, Farge D, Konstantinides S, Palareti G, Prandoni P, Righini M, Torbicki A, Vlachopoulos C, Brodmann M. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2017.
- 10 Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; **35**: 3033-69, 69a-69k.
- 11 Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JR, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; **149**: 315-52.
- 12 Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, Tagalakis V, Houweling AH, Ducruet T, Holcroft C, Johri M, Solymoss S, Miron MJ, Yeo E, Smith R, Schulman S, Kassis J, Kearon C, Chagnon I, Wong T, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; **383**: 880-8.
- 13 Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, Magnuson E, Razavi MK, Comerota AJ, Gornik HL, Murphy TP, Lewis L, Duncan JR, Nieters P, Derfler MC, Filion M, Gu CS, Kee S, Schneider J, Saad N, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2017; **377**: 2240-52.
- 14 Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer I. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 146-53.
- 15 Akl EA, Kahale L, Barba M, Neumann I, Labedi N, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schunemann H. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **7**: CD006650.
- 16 Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; **100**: 3484-8.
- 17 Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, Clarke JM, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Key NS, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Wong SL, Somerfield MR, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in

- patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 654-6.
- 18 Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Gross PL, Blais N, Butts CA, Crowther M. Clinical challenges in patients with cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus recommendations. *Curr Oncol* 2015; **22**: 49-59.
  - 19 Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, Pabinger I, Solymoss S, Douketis J, Kakkar A. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016; **17**: e452-e66.
  - 20 Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Buller HR. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017.
  - 21 Young A, Marshall A, Thirlwall J, Hill C, Hale D, Dunn J, Lokare A, Kakkar AK, Levine MN, Chapman O. Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism: Results of the Select-D™ Pilot Trial. *Blood* 2017; **130**: 625.
  - 22 Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, Rodger MA, Zhang J, Lee AY, Meyer G, Wells PS. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012; **126**: 448-54.
  - 23 den Exter PL, Kooiman J, Huisman MV. Validation of the Ottawa prognostic score for the prediction of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013; **11**: 998-1000.
  - 24 Astruc N, Ianotto JC, Metges JP, Lacut K, Delluc A. External validation of the modified Ottawa score for risk stratification of recurrent cancer-associated thrombosis. *Eur J Intern Med* 2016.
  - 25 Khorana AA, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Lee AY. Tissue Factor As a Predictor of Recurrent Venous Thromboembolism in Malignancy: Biomarker Analyses of the CATCH Trial. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 1078-85.
  - 26 Alatri A, Mazzolai L, Kucher N, Aujesky D, Beer JH, Baldi T, Banyai M, Hayoz D, Kaeslin T, Korte W, Escher R, Husmann M, Frauchiger B, Engelberger RP, Baumgartner I, Spirik D. The Modified Ottawa Score and Clinical Events in Hospitalized Patients with Cancer-Associated Thrombosis from the Swiss VTE Registry. *Semin Thromb Hemost* 2017; **43**: 871-6.
  - 27 Alatri A, Mazzolai L, Font C, Tafur A, Valle R, Marchena PJ, Ballaz A, Tiraferri E, Font L, Monreal M, Riete Investigators T. Low discriminating power of the modified Ottawa VTE risk score in a cohort of patients with cancer from the RIETE registry. *Thromb Haemost* 2017; **117**: 1630-6.
  - 28 Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, Monreal M, Registry R. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; **100**: 435-9.
  - 29 Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, Mascheroni D, Bucherini E, Gallucci P, D'Alessio A, Prantera T, Spadaro P, Rotondo S, Di Micco P, Oriana V, Urbano O, Recchia F, Ghirarduzzi A, Lo Coco L, Mancuso S, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 3607-12.