



Événements thromboemboliques au cours du myélome multiple : Stratification du risque et prophylaxie. Thromboembolic Events in Multiple Myeloma: Risk Stratification and Prophylaxis.

Jarnige Khadija^{1 2}, El yaacoubi Raounak^{1 2}, Tlamçani Imane^{1 2},
Amrani Hassani Monçef^{1 2 3}.

¹ Service d'hématologie, Laboratoire central d'analyse médicale, Centre Hospitalier Universitaire Hassan II, Fès, Maroc.

² Faculté de Médecine, de Pharmacie et de médecine dentaire, Université sidi Med Ben Abdellah, Fès, Maroc.

³ Chef de Service d'hématologie, Laboratoire Central d'Analyse Médical, Centre Hospitalier Universitaire Hassan II, Fès, Maroc.

Résumé

La thromboembolie veineuse est une complication fréquente chez les patients atteints d'hémopathies malignes, due à la fois à la libération de facteurs procoagulants par les cellules tumorales et à des facteurs externes tels que les médicaments.

Chez les patients atteints de myélome multiple, le risque est accru par l'utilisation d'immunomodulateurs, en particulier lorsqu'ils sont associés à une polychimiothérapie, pendant la phase d'induction. Prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients atteints de myélome est fortement recommandée, mais il n'existe pas encore de directives spécifiques. L'approche la plus courante consiste à stratifier le risque thrombotique en fonction des facteurs de risque individuels, liés au myélome et à la thérapie, et à utiliser de l'aspirine pour tous les patients, à l'exception de ceux qui présentent deux facteurs de risque thrombotique ou plus et qui doivent être traités avec un anticoagulant oral ou parentéral traditionnel. Une approche plus controversée préconise l'utilisation d'un anticoagulant ou de l'aspirine pour la prophylaxie, sans tenir compte de la stratification du risque.

Indépendamment de la stratification du risque. Des essais récents étudient la prophylaxie chez les patients atteints de myélome avec des anticoagulants oraux directs, sur la base d'études montrant l'efficacité et la sécurité de cette nouvelle classe de médicaments dans le traitement et la prophylaxie de la thrombose chez les patients atteints de toute tumeur maligne. Les résultats de ces essais sont encourageants, mais ils doivent être confirmés par des études de plus grande envergure. Un consensus international sur la meilleure prophylaxie pour prévenir la thromboembolie veineuse chez les patients atteints de myélome multiple en cours de traitement n'a pas encore été établi. Par conséquent, la thrombose dans le myélome multiple reste une question d'actualité.

Mots-clés : Myélome multiple, thromboembolie veineuse, prophylaxie, anticoagulants.

Abstract

Venous thromboembolism is a frequent complication in patients with hematological malignancies, due both to the release of procoagulant factors by tumor cells and to external factors such as drugs.

In patients with multiple myeloma, the risk is increased by the use of immunomodulators, particularly when combined with multidrug therapy, during the induction phase. Prevention of venous thromboembolism in myeloma patients is strongly recommended, but specific guidelines are not yet available. The most common approach is to stratify thrombotic risk according to individual, myeloma-related and therapy-related risk factors, and to use aspirin for all patients except those with two or more thrombotic risk factors who require treatment with a conventional oral or parenteral anticoagulant. A more controversial approach advocates the use of an anticoagulant or aspirin for prophylaxis, irrespective of risk stratification.

regardless of risk stratification. Recent trials are investigating prophylaxis in myeloma patients with direct oral anticoagulants,

based on studies showing the efficacy and safety of this new class of drugs in the treatment and prophylaxis of thrombosis in patients with any malignancy. The results of these trials are encouraging, but need to be confirmed by larger studies. An international consensus on the best prophylaxis to prevent venous thromboembolism in

patients with multiple myeloma undergoing treatment has not yet been established. Consequently, thrombosis in multiple myeloma remains a live issue.

Key-words: *Multiple Myeloma, Venous Thromboembolism, Prophylaxis, Anticoagulants.*

Received 14 Aug., 2024; Revised 27 Aug., 2024; Accepted 29 Aug., 2024 © The author(s) 2024.

Published with open access at www.questjournals.org

I. INTRODUCTION

Le myélome multiple est une prolifération plasmocytaire monoclonale, qui représente 10 à 15 % des hémopathies malignes et 1 à 2% de tous les cancers [1]. Il s'agit d'une pathologie qui affecte principalement des sujets âgés de plus de 65 ans, population qui présente un risque accru de développer des problèmes de coagulation, notamment la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) [2]. Le risque de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) tels que la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) est multiplié par 7,5 à 1 an du diagnostic du myélome, par 4,6 à 5 ans et par 4,1 à 10 ans, en comparaison à des témoins de même âge et de même sexe [3]. Pendant de nombreuses années, les seuls traitements disponibles pour les patients de plus de 65 ans atteints de myélome étaient le melphalan et les corticoïdes. Cependant, l'introduction des immunomodulateurs "IMiD" et du bortézomib, un inhibiteur du protéasome, a considérablement amélioré la survie des patients sous traitement. Ainsi, la survie moyenne des patients de plus de 65 ans est passée de 2,5 ans il y a 15 ans à environ 4 ans aujourd'hui [4].

Néanmoins, l'utilisation des IMiD a également été associée à une augmentation significative du risque de complications thromboemboliques. Ces événements thrombotiques ont un impact sur la prise en charge médicale des patients atteints de myélome multiple et sur leur qualité de vie. Par conséquent, plusieurs stratégies de thromboprophylaxie ont été développées.

Dans cet article, nous passerons en revue les données les plus récentes sur la physiopathologie, les facteurs de risque de thrombose veineuse identifiés chez les patients atteints de myélome, examinerons les résultats des études portant sur la prévention de la thrombose, et proposerons une stratégie de thromboprophylaxie.

II. Incidence de la maladie veineuse thromboembolique au cours du myélome

Le myélome multiple est associée à une incidence élevée d'événements thromboemboliques veineux, une vaste étude portant sur des millions de vétérans américains hospitalisés au moins une fois entre le 1^{er} octobre 1980 et le 30 septembre 1996 a montré que le risque de développer une TVP était neuf fois plus élevé chez les patients atteints de MM que dans l'ensemble de la population d'étude [3]. Une étude suédoise basée sur la population a confirmé que les patients atteints de MM présentent un risque accru de TEV par rapport aux témoins, en particulier au cours de la première année suivant le diagnostic [4].

III. Physiopathologie

L'état hypercoagulable caractéristique de la malignité est également décrit dans le myélome multiple. Un niveau élevé de paraprotéine peut conduire à un état d'hyperviscosité, surtout lorsque celle-ci est de type immunoglobuline M (IgM). Cette hyperviscosité est associée à la taille importante de la molécule d'immunoglobuline, à sa polymérisation, ainsi qu'à sa conformation anormale. Le syndrome clinique d'hyperviscosité survient avec une prévalence de 2 à 6 % au cours du myélome. Lorsque les taux d'immunoglobulines sont supérieurs à 30 g/L d'IgM, 40 g/L d'IgG ou 60 g/L d'IgA, la viscosité du sérum peut atteindre 5 centipoises (cp), pour une normale comprise entre de 1,4 et 1,8 cp [5].

Les patients atteints de paraprotéinémie présentent une incidence plus élevée de MTEV par rapport à la population générale. Ce phénomène a été attribué à l'effet de la paraprotéine, à savoir l'immunoglobuline G, sur l'assemblage de la fibrine [6].

Même de faibles augmentations des niveaux de paraprotéine augmentent le coefficient de diffusion de la protofibrilles de fibrine, diminuant ainsi leur latéralisation et ralentissent la formation des faisceaux de fibrine. Cet effet produit une réduction spectaculaire du rapport masse/longueur des fibres de fibrine, ce qui entraîne une modification fondamentale de ses propriétés matérielles. Les immunoglobulines antifibrinogène, antifibrine et antithrombine se sont révélées peu probables [7]. La paraprotéinémie a également été associée à un dysfonctionnement qualitatif des plaquettes [8].

Les patients porteurs d'un myélome multiple ont une production accrue de facteur VIII, de facteur Willebrand et de cytokines pro-inflammatoires, Ces cytokines, en particulier le TNF-, altèrent l'endothélium vasculaire et peuvent donc avoir une activité procoagulante [6].

Le procoagulant du cancer (CP) est une cystéine protéase qui active directement le facteur X, ce qui signifie qu'il ne sera pas inhibé par un traitement à l'aspirine ou à la warfarine, et les héparines n'affecteront que ses produits d'activation en aval (facteurs X et II activés).

Des cas de résistance acquise à la protéine C activée ont aussi été décrits chez des patients porteurs de myélome multiple. Dans une étude, sur 1178 patients porteurs d'un myélome multiple, 109 patients présentaient une résistance à la protéine C activée, dont seulement 1/3 des cas étaient expliqués par une mutation du facteur V Leiden. Chez ces patients, la présence d'une résistance à la protéine C activée était associée à une augmentation du risque de MVTE après un suivi moyen de 40 mois. Lorsque les patients étaient testés après traitement du myélome, seul 1 sur 31 présentait toujours une résistance à la protéine C activée, suggérant que cette anomalie de la coagulation était transitoire ou réversible et possiblement associée à la survenue de thrombose [9].

IV. Facteurs de risque de MVTE au cours du myélome.

A. Facteurs de risque liés au patient

La MVTE est une maladie multifactorielle. La thromboembolie veineuse (MTEV) associée au myélome est une condition complexe résultant de divers facteurs. Les facteurs de risque classiques de la maladie, tels que l'âge, l'obésité, l'immobilisation, l'hospitalisation pour une affection médicale aiguë ou une intervention chirurgicale, la présence d'un cathéter veineux central, et la thrombophilie, peuvent également être présents chez les patients atteints de myélome multiple (Tableau I). Ces facteurs de risque liés au patient interagissent avec les altérations de l'hémostase liées au myélome ainsi qu'avec les médicaments utilisés pour traiter cette maladie.

Tableau I : Facteurs de risque acquis de la maladie veineuse thromboembolique (MTVE).

Facteurs de risque acquis de la maladie veineuse thromboembolique (MTVE).	
Facteurs de risque majeurs	Facteurs de risque faibles ou modérés
Âge	Laparoscopie
Fracture du membre inférieur (hanche, jambe)	Arthroscopie
Chirurgie du membre inférieur (hanche, genou)	Cathéter veineux central
Chirurgie générale majeure	Chimiothérapie
Polytraumatisme	Insuffisance cardiaque congestive
Traumatisme médullaire	Insuffisance respiratoire
	Cancer, syndrome myéloprolifératif
	Accident vasculaire cérébral
	Traitement hormonal
	Grossesse, postpartum
	Antécédent de MTVE
	Insuffisance veineuse chronique
	Maladies inflammatoires chroniques intestinales
	Immobilisation > 3 jours
	Obésité

B. Facteurs de risque liés aux traitements du myélome

1. Les immunomodulateurs

Les immunomodulateurs ont amélioré la survie des patients atteints de myélome multiple et constituent une pierre angulaire thérapeutique à toutes les phases du traitement. Bien que bien tolérés, les IMiD augmentent le risque de thromboembolie veineuse par leur activité anti-angiogénique, entraînant des lésions endothéliales, elles-mêmes responsables d'un état d'hypercoagulabilité endovasculaire. Ils induiraient aussi des anomalies de l'hémostase, telles qu'une élévation transitoire des facteurs VIII et du facteur Willebrand et une diminution du taux de thrombomoduline soluble [10].

1.1. Le thalidomide

Le thalidomide, introduit en 1999, est le premier IMiD (immunomodulateur) utilisé pour traiter le myélome multiple, principalement en raison de sa capacité à inhiber l'angiogenèse. Il a été démontré que des niveaux élevés de certaines cytokines avant le traitement, comme le FGF (facteur de croissance des fibroblastes), étaient associés à une réponse positive au thalidomide. Outre l'inhibition de l'angiogenèse, le thalidomide agit en inhibant le TNF, augmentant la cytotoxicité à médiation cellulaire et modifiant l'expression des molécules d'adhésion cellulaire. Il est recommandé en première ligne pour les patients non éligibles à l'autogreffe et ceux en rechute.

Les études montrent que le risque de thromboembolie veineuse (MVTE) lié au thalidomide est principalement élevé durant les premiers mois de traitement [11]. En monothérapie, le risque de MVTE est faible, mais il augmente significativement lorsqu'il est associé à d'autres traitements, notamment avec la dexaméthasone à faible dose chez les patients nouvellement diagnostiqués, où le risque de MVTE est multiplié par 4 [12]. L'association avec le melphalan en première ligne ou avec des polychimiothérapies, en particulier celles contenant de la doxorubicine, accroît également ce risque [13,14].

Chez les patients réfractaires ou en rechute, le risque global de MVTE est généralement inférieur à celui des patients en première ligne. Cependant, ce risque varie en fonction des traitements associés, étant plus élevé lorsque le thalidomide est combiné avec la dexaméthasone et certaines polychimiothérapies [15].

1.2. Le lénalidomide

Le lénalidomide (Revlimid®) est un immunomodulateur de deuxième génération, analogue du thalidomide, approuvé depuis 2002 pour traiter le myélome multiple (MM). Il possède des propriétés comme l'induction de l'apoptose, l'inhibition de l'angiogenèse et des effets immunomodulateurs [16]. Conçu pour être plus efficace et avoir moins d'effets secondaires que le thalidomide, il cause moins de neuropathies périphériques, de troubles digestifs et de somnolence. Dans les études sur le myélome multiple réfractaire ou en rechute, l'incidence des thromboembolies veineuses (MVTE) avec le lénalidomide est faible (3 % à 31 mois, 5 % à 23 mois) [17, 18]. Cependant, associé à la corticothérapie en première ligne, le risque thrombotique augmente (12 % à 36 mois sous faible dose de dexaméthasone, 26 % sous forte dose) [19]. L'ajout d'EPO à ces traitements quadruple le risque de MVTE [20].

1.3. Le pomalidomide

Un IMiD de nouvelle génération, est approuvé pour les patients atteints de myélome multiple réfractaire ou en rechute ayant déjà reçu au moins deux lignes thérapeutiques. Le risque de MVTE sous pomalidomide est inférieur à celui associé au thalidomide ou au lénalidomide, probablement en raison de l'utilisation systématique de thromboprophylaxie dans les études évaluant le pomalidomide [21].

2. Le bortézomib

Le bortézomib (Velcade®) est le premier inhibiteur du protéasome utilisé pour traiter le myélome multiple. Son mécanisme d'action unique inhibe le protéasome 26S, induisant l'apoptose des cellules myélomateuses et rétablissant leur sensibilité à la chimiothérapie. Il impacte également le microenvironnement tumoral en inhibant certaines voies de signalisation (inhibition de l'activation de NF- κ B et la sécrétion d'interleukine) tout en bloquant l'adhésion des cellules tumorales aux cellules stromales de la moelle osseuse et en inhibant l'angiogenèse [22].

Le bortézomib, contrairement aux IMiD, possède un effet antithrombotique. Il inhibe l'activation de NF- κ B, réduisant ainsi l'expression de facteurs prothrombotiques. De plus, il diminue l'agrégation plaquettaire de manière dose-dépendante [23]. Plusieurs études montrent une incidence de thromboembolie veineuse (MVTE) inférieure à 4 % chez les patients recevant du bortézomib en première ligne ou en rechute, en association avec la dexaméthasone ou des analogues de l'érythropoïétine [24]. Le bortézomib pourrait antagoniser l'effet prothrombogène du myélome et des autres traitements. Dans une étude de phase III, le risque de MVTE était 40 % plus élevé chez les patients traités par thalidomide sans bortézomib par rapport à ceux recevant les deux médicaments [25]. Les facteurs de risque supplémentaires de MVTE incluaient un âge supérieur à 60 ans, plus de deux comorbidités, un indice de Karnofsky inférieur à 70 %, et un traitement par forte dose de dexaméthasone [26].

Tableau II : Incidence de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) sous thalidomide et lénalidomide.

Traitement	Nombre de patients	Incidence	Auteur
Thalidomide			
Thalidomide seul	28	4% à 25 mois	Weber et al., 2003 [12].
Thalidomide +dexaméthasone faible dose	40	15% à 9 mois	Weber et al., 2003 [12].
Thalidomide +melphalan	50	9% à 32 mois	Dimopoulos et al., 2006 [13].
Thalidomide +melphalan	129	20% à 23 mois	Palumbo et al., 2006 [14].
Thalidomide + Polychimio	50	28%	Zangari et al., 2001 [11].
Léналidomide			
Léналidomide seul	102	3% à 31 mois	Richardson et al., 2006 [17].
	222	5% à 23 mois	Richardson et al., 2006 [18].
Léналidomide seul			
Léналidomide + Dexaméthasone faible dose	222	12% à 36 mois	Rajkumar et al., 2010 [19].
Léналidomide + Dexaméthasone forte dose	223	26% à 36 mois	Rajkumar et al., 2010 [19].

3. Arsenic Trioxyde

Le trioxyde de diarsenic a montré un potentiel immunomodulateur dans le traitement du myélome multiple (MM) en bloquant l'activation de la voie NF- κ B, inhibant ainsi la croissance et induisant l'apoptose des cellules MM [27]. Dans des études de phase II, aucun épisode de thromboembolie veineuse (TEV) n'a été rapporté chez les patients atteints de myélome multiple réfractaire ou en rechute (MMRR) traités par trioxyde d'arsenic, que ce soit en monothérapie ou en combinaison avec d'autres traitements comme le melphalan, le

bortézomib, ou la dexaméthasone [28]. Cependant, les données actuelles sont limitées et une évaluation plus approfondie est nécessaire pour déterminer son impact sur l'incidence de la TEV.

4. Erythropoïétine

L'érythropoïétine humaine recombinante (rHuEPO) est largement utilisée pour traiter l'anémie secondaire au MM chez les patients en cours de traitement. Il a été démontré que la rHuEPO augmente le risque de thrombose en augmentant l'expression du facteur tissulaire et en induisant un état hypofibrinolytique associé [29]. Dans une étude utilisant le lénalidomide et une forte dose de dexaméthasone comme traitement de la MMR, une différence statistiquement significative dans l'incidence de la TEV a été notée (23% avec la rHuEPO contre 5% sans) [30]. Cependant, d'autres études n'ont pas réussi à prouver une telle relation [31].

V. Évaluation du risque de TEV chez les patients atteints de myélome

Le choix de la meilleure prophylaxie pour la TEV chez les patients atteints de MM doit commencer par une évaluation complète du risque réel. Le score de Khorana est un modèle permettant de stratifier le risque de TEV chez les patients atteints de cancer, mais il a été développé sur la base de données relatives aux tumeurs solides et n'a pas été validé chez les patients atteints d'hémopathies malignes, à l'exception de ceux souffrant de lymphomes. Certaines études ont montré que le score de Khorana ne permettait pas de prédire avec précision la survenue d'une MTEV dans une population de MM [32]. En 2007, Palumbo et al ont spécifiquement proposé une stratification en fonction des caractéristiques individuelles (obésité, antécédents de thromboembolie veineuse et présence d'un cathéter central veineux ou d'un stimulateur cardiaque), des facteurs de risque liés au myélome (lésions des organes terminaux, hyperviscosité) et à la thérapie (besoin de chirurgie ou d'érythropoïétine, de fortes doses de dexaméthasone, de chimiothérapie multiagents, d'immunomodulants), afin d'évaluer le risque de MTEV dans le MM (Tableau IIIa) [33]. Ce modèle est encore largement utilisé dans le monde et inclus dans les essais les plus récents évaluant l'efficacité des anticoagulants oraux directs (DOAC) pour la prévention de la TEV chez les patients atteints de MM.

D'autres scores d'évaluation du risque de MTEV spécifiques au myélome ont été récemment introduits : IMPEDE VTE [34], SAVED [35], IMWG [36] et PRISM [37] (Tableau III).

Dans chaque score, l'utilisation d'un traitement à base d'IMiD-dexaméthasone est associée à un risque au moins intermédiaire ou élevé de TEV. Les facteurs de risque liés au patient et à la maladie doivent être véritablement évalués pour déterminer le risque global de TEV (Tableaux IIIa, IIIb, IIIc, III d, IIIe).

Tableau III : évaluation du risque pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients traités pour un myélome multiple selon 5 modèles : (a) Score de Palumbo, (b) Score IMPEDE VTE, (c) score SAVED, (d) score IMWG, (e) score PRISM

Tableau III a : Score de Palumbo

Facteurs de risque individuels	Facteurs de risque liés au myélome	Facteurs de risque liés au traitement du myélome
Obésité CVC ou stimulateur cardiaque antérieurs à la MTEV Maladie associée : maladie cardiaque, maladie rénale chronique, diabète, infections aiguës immobilisation Chirurgie : chirurgie générale, toute anesthésie, traumatisme Médicaments : EPO Troubles de l'habillement sanguin	IG dépendant (hyperviscosité) IG indépendant	Dexa à haute dose Doxorubicine Chimiothérapie multi-agents

Score de Palumbo :

- En l'absence de risque ou en présence d'un seul facteur de risque, parmi les facteurs de risque individuels ou liés au myélome : aspirine 81-325 mg une fois par jour.
- En présence d'un facteur de risque, parmi les facteurs de risque liés au traitement, ou de deux facteurs de risque ou plus, en général : HBPM (équivalent de 40 mg d'énoxaparine une fois par jour) ou warfarine à pleine dose (INR cible 2-3).

Tableau III b : Score IMPEDE VTE

Risque	score
Médicaments immunomodulateur	+4
Indice de masse corporelle $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	+1
Fracture du bassin, de la hanche ou du fémur	+4
Agent stimulant l'érythropoïèse	+1
Doxorubicine	+3
Dexaméthasone	+4
Haute dose	+2
Faible dose	-3
Ethnie = asiatique/insulaire du Pacifique	+5
MTEV avant	+2
Cathéter veineux central à	-4
Thromboprophylaxie existante Lmwh thérapeutique ou warfarine	-3
Thromboprophylaxie existante HBPM prophylactique ou warfarine	

Le score IMPEDE VTE prend en compte le type d'agent immunomodulateur, un indice de masse corporelle $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, la présence d'une fracture du bassin, de la hanche ou du fémur, l'utilisation d'un agent stimulant l'érythropoïétine, l'utilisation de dexaméthasone/doxorubicine, l'origine ethnique/la race asiatique, antécédents de TEV, présence d'un cathéter veineux central et thromboprophylaxie existante [51].

Les patients sont classés comme présentant :

- un risque faible avec un score ≤ 3 ,
- un risque intermédiaire avec un score de 4 à 7
- un risque élevé avec un score ≥ 7 .

Tableau III c : Score SAVED

Comprend cinq variables : chirurgie antérieure, race asiatique, antécédents de TEV, âge ≥ 80 ans et dose de dexaméthasone [52].

Prédicteur	Score
Chirurgie (dans les 90 jours)	
Race asiatique	
Antécédents de MTEV	
âge ≥ 80 ans	
Dose de dexaméthasone	
Dose standard (120-160 mg)	
Dose élevée (> 160 mg)	

Pour le score SAVED, les patients sont classés :

- groupe à haut risque si le score est ≥ 2
- groupe à faible risque si le score est ≤ 1 .

Tableau III d : Score IMWG

Risque	Score
Obésité IMC > 30kg/m ²	+1
ATCD de MVTE	+1
Cathéter veineux central ou pacemaker	+1
Immobilisation	+1
Maladie rénale chronique	+1
Cardiopathie chronique	+1
coagulopathie	
Diabète	+1
Infection aiguë	+1
Myélome multiple	+1
Traitement IMiD	+1
hyperviscosité	+1
Dose élevée de dexaméthasone >480mg /mois	+1
Doxorubicine	+1
Erythropoïtine	+1
Chirurgie générale /traumatisme	
anesthésie	

Stratification du risque selon le score IMWG :

- Risque faible 0
- Risque intermédiaire 1
- Risque élevé >1

Tableau IIIe : score PRISM

	ITEMS	SCORE
P	Prior history of VTE	+8
R	Race	+1
I	IMiD use in induction therapy	+2
S	Surgery within 90d	+1
M	Abnormal Metaphase cytogenetics	+2

Stratification du risque selon le score PRISM :

- Risque faible 0
- Risque intermédiaire 1 - 6
- Risque élevé >7

VI. Prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients atteints de myélome avec des antiplaquettaires et des anticoagulants classiques :

La prévention de la TEV chez les patients symptomatiques atteints de MM devrait être obligatoire, en particulier pendant le traitement d'induction, mais il n'existe pas encore de lignes directrices en matière de prophylaxie. Palumbo et al [33], en utilisant la stratification du risque mentionnée, recommandent l'aspirine pour tous les patients atteints de MM, à l'exception des patients présentant deux facteurs de risque ou plus, qui doivent être traités avec 40 mg d'énoxaparine une fois par jour ou avec une dose complète de warfarine. L'utilisation différente de l'aspirine et des anticoagulants selon que le patient présente un risque faible ou élevé n'est pas universellement reconnu. Les lignes directrices du NICE -dernière mise à jour en août 2019- indiquent comme prophylaxie de la TEV chez les patients atteints de MM, recevant une chimiothérapie, soit l'aspirine, soit l'énoxaparine, indépendamment de la stratification du risque. L'essai de phase III de Palumbo et al [26] est toujours le seul disponible évaluant la prophylaxie de la TEV chez les patients atteints de MM à risque thromboembolique standard éligibles au traitement par IMiDs. Dans cette étude, l'administration d'héparine de faible poids

moléculaire (HBPM) a été comparée à une dose fixe de warfarine ou à de l'aspirine. Sur les 667 patients enrôlés, 224 ont été assignés au hasard à recevoir de l'aspirine, 222 de la warfarine et 221 de l'HBPM. Sur les 659 patients analysés, 43 ont présenté des événements thromboemboliques graves, mais aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les trois groupes : l'anticoagulant et l'aspirine pourraient être efficaces et sûrs chez les patients présentant un risque normal de thromboembolie. L'absence de patients à haut risque et la conception sans placebo représentent encore les principales limites de cet essai. D'autres études sont donc nécessaires pour déterminer la meilleure prophylaxie.

VII. Prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients atteints de myélome avec des anticoagulants oraux directs

Récemment, de nouveaux anticoagulants ont été introduits pour la prophylaxie et le traitement des complications thrombotiques : les inhibiteurs du facteur Xa (apixaban, edoxaban et rivaroxaban) et l'inhibiteur du facteur II (dabigatran). Ces anticoagulants oraux directs (DOAC) ont été est approuvé pour le traitement de la TEV et la prophylaxie secondaire, pour la prophylaxie primaire des complications thromboemboliques chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire non valvulaire et chez les patients qui subissent une arthroplastie élective de la hanche ou du genou. Les DOAC sont largement étudiés pour le traitement et la prophylaxie secondaire de la TEV chez les patients atteints de tumeurs malignes solides, mais les patients atteints de tumeurs malignes hématologiques sont peu représentés [38,39]. Serrao A. et al. ont récemment montré l'efficacité et la sécurité des DOAC pour le traitement de la TEV dans une large population de patients hématologiques sous traitement anticancéreux [40]. Ces résultats concordent avec ceux de plusieurs essais montrant l'efficacité et la sécurité des DOAC dans le traitement et la prophylaxie de la thrombose chez les patients atteints d'une quelconque tumeur maligne : l'essai Hokusay VTE cancer (edoxaban vs daltéparine) ; l'essai Select-D (rivaroxaban vs daltéparine) ; l'essai Caravaggio (apixaban vs daltéparine). Tous ces essais ont rapporté une non-infériorité des DOACs par rapport aux HBPM en termes d'efficacité, sans augmentation des saignements majeurs [41, 42, 43] .

Plus récemment, l'étude Cassini a évalué l'efficacité et la sécurité du rivaroxaban 10 mg QD pour la prophylaxie primaire de la TEV chez des patients cancéreux avec un score de Khorana ≥ 2 , entraînant une réduction de l'incidence de la TEV, mais non statistiquement significative [44]. L'essai Canvas est une vaste étude qui évalue la récurrence de la TEV chez des patients cancéreux sous prophylaxie par tout DOAC par rapport à une HBPM, avec ou sans transition vers la warfarine (NCT02744092).

Les essais concernent spécifiquement l'utilisation des DOAC chez les patients atteints de MM sont peu nombreux, Crowther Z. et al. ont rapporté les données concernant 132 patients atteints de MM sous IMiDs et ont commencé un traitement réussi avec des DOACs ; seuls 4 saignements (1 majeur et 3 mineurs) ont été enregistrés comme effets secondaires [45] . Certaines études rétrospectives ont montré l'efficacité des DOAC dans la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients atteints de néoplasmes plasmocytaires. Man et al. ont rapporté les données de 37 patients sous traitement IMiDs, naïfs ou en rechute-réfractaire : 16 d'entre eux sous prophylaxie avec de la warfarine à pleine dose et 21 avec de l'apixaban à 2,5 mg/bd. Dans le premier groupe, aucun événement thrombotique n'est survenu et six hémorragies (deux majeures) ont été décrites. Un patient du second groupe a présenté une thrombose pendant le traitement et quatre patients ont présenté des saignements mineurs [46]. En outre, une prophylaxie par apixaban 2,5 mg/j a été utilisée chez 70 patients écossais ayant reçu un traitement de première intention à base d'IMiDs. Aucun événement thrombotique veineux n'a été rapporté ; deux patients ont présenté une thrombose artérielle ; une patiente a subi un accident vasculaire cérébral non hémorragique sans source embolique identifiée , un patient un infarctus du myocarde et seulement un patient a présenté une hémorragie majeure [47] .

Bien que les DOAC ne soient toujours pas indiqués pour la prophylaxie primaire de la TEV, selon ces données, ils apparaissent comme une alternative valable à la prophylaxie thromboembolique traditionnelle dans le MM, mais des études prospectives sont nécessaires pour le confirmer. NCT02958969 et MYELAXAT sont deux essais très récents sur le rôle de l'apixaban dans ce domaine (Tableau IV). Les deux essais sont ouverts et à bras unique : ils ont étudié l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie par apixaban 2,5 mg/j chez des patients atteints de myélome, en traitement de première ligne ou en rechute, traités par des IMiD. Les deux essais diffèrent par le nombre et les critères d'inclusion des patients recrutés : 50 patients dans NCT02958969 et 104 dans MYELAXAT ; le premier essai a inclus des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire en plus de la malignité hématologique (hypertension, obésité, dyslipidémie et tabagisme) ; le second essai a exclu tous les patients qui avaient besoin d'une thérapie anticoagulante ou antiplaquettaire pour une maladie autre que le myélome. Les deux essais ont donné des résultats encourageants [48, 49] : aucun événement thrombotique et seulement deux événements hémorragiques mineurs dans l'essai NCT02958969 à 3 mois du début ; deux événements thrombotiques et 12 événements hémorragiques (11 mineurs et un seul majeur) dans l'essai MYELAXAT à 6 mois. Les différences entre ces données préliminaires pourraient être dues aux différents

moments considérés pour l'analyse et aux différents critères d'inclusion.

Tableau IV : Etudes prospectifs évaluant l'utilisation des DOAC pour la prophylaxie de la TEV chez les patients atteints de MM sous traitement immunomodulateur.

Titre de l'étude	Conception de l'étude	Critères d'inclusion	prophylaxie	résultats
NCT02958969	Ouvert Bras unique 50 patients	Patients MM symptomatiques thérapie IMiD planifiée ; ECOG < 2	apixaban 2,5 mg/j	Après 3 mois : - 0 événement thrombotique ; - 0 hémorragie majeure
MYELAXAAT	Ouvert Bras unique 104 patients	Patients MM symptomatiques thérapie IMiD planifiée	apixaban 2,5 mg/j	Après 6 mois : - 2 événement thrombotique ; - 1 hémorragie majeure
TiMM	Bras randomisé double	Patients MM symptomatiques thérapie IMiD planifiée	-Patients MM à risque standard : ▪ aspirine 75 mg apixaban 2,5 mg/j -Patients MM à haut risque ▪ Enoxaparine 40 mg ▪ apixaban 2,5	- 0 événement thrombotique ; - 0 hémorragie majeure

L'essai TiMM [50] est la seule étude qui ait été réalisée sur des patients atteints de MM et traités avec des IMiD. Il s'agit également de la seule étude à ce jour qui stratifie les patients en risque standard et en risque élevé de développer une TEV selon les directives de la Société britannique d'hématologie. Apixaban 2,5 mg/j a été comparé à l'aspirine 75 mg/j ou à l'énoxaparine 40 mg/j dans les groupes à risque standard ou élevé, respectivement. Seuls dix patients ont été enrôlés : deux à haut risque et huit à risque standard. Les deux patients à haut risque ont été randomisés pour recevoir de l'apixaban ; parmi les huit patients à risque standard, quatre ont reçu de l'aspirine et quatre de l'apixaban. Aucun événement hémorragique ou thrombotique n'a été enregistré, à l'exception de deux thromboses de la veine céphalique liées au PICC dans le groupe à risque standard (1 apixaban et 1 aspirine).

La prophylaxie par anticoagulant est préférable pour les patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués et en rechute-réfractaire recevant un traitement contenant des immunomodulateurs, au moins pendant les six premiers mois de traitement, et continuant ensuite avec de l'aspirine en l'absence de toute autre contre-indication. Les patients recevant un traitement sans immunomodulateurs, sans dexaméthasone à haute dose et sans chimiothérapie multiagents reçoivent généralement de l'aspirine dès l'induction (Figure 1) [51].

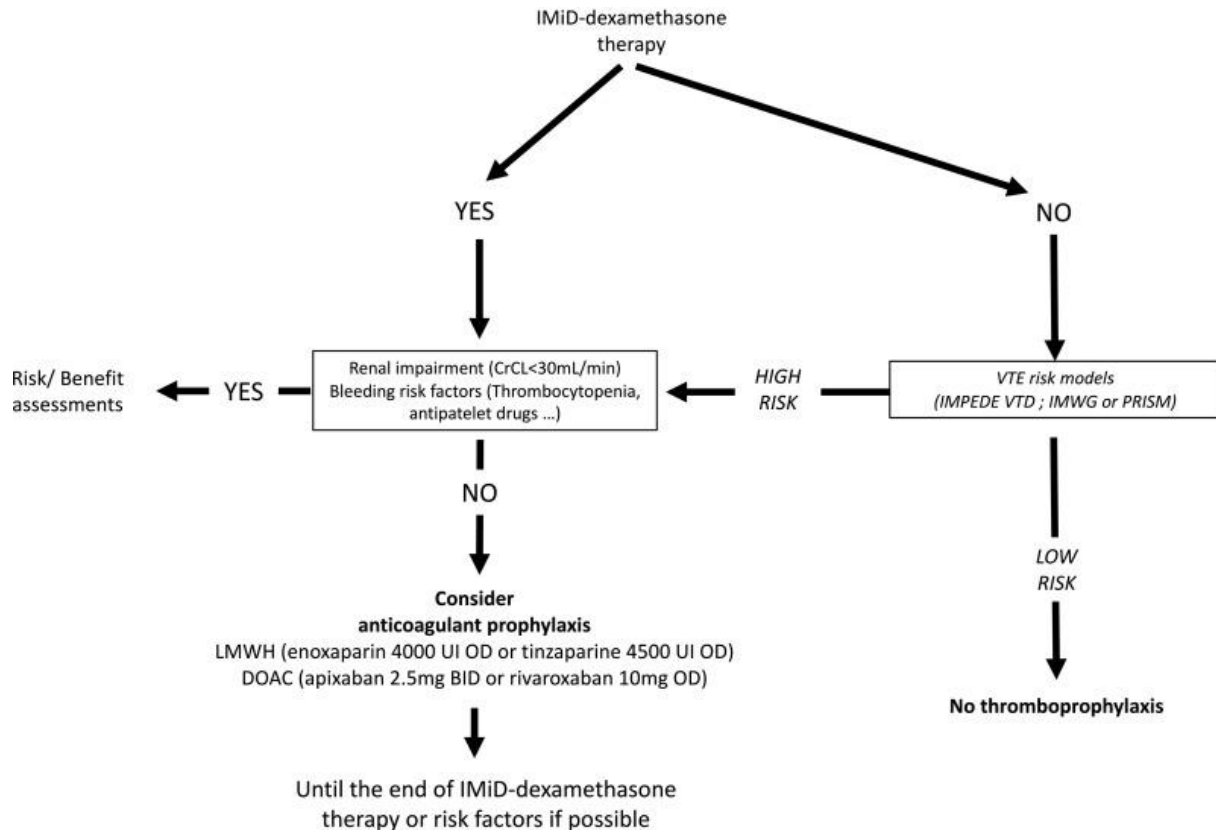


Figure 1 : Algorithme d'initiation de la thromboprophylaxie pour les patients atteints de MM soumis à des traitements antimyéломateux. Les doses de DOAC ou d'HBPM sont basées sur des données empiriques en raison du peu de preuves disponibles [51].

VIII. Quelques défis dans la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients atteints de myélome.

Certains problèmes subsistent dans ce domaine peu exploré, et l'anticoagulation chez les patients atteints de MM reste un défi. La norme de soins dans la prophylaxie de la TEV présente de nombreux points de discussion : les agents antiplaquettaires peuvent être plus utiles pour prévenir la thrombose artérielle que la TEV ; l'HBPM, malgré les avantages en termes de sécurité pour les saignements et de faible interférence avec les thérapies MM, présente une voie d'administration inconfortable, compte tenu du fait que l'anticoagulation est généralement de longue durée. Un obstacle important dans la recherche d'une bonne prophylaxie avec les DOACs est représenté par leur élimination rénale. L'insuffisance rénale est l'une des complications les plus fréquentes du myélome multiple : les doses des nouveaux anticoagulants doivent donc être soigneusement ajustées dans cette catégorie de patients afin d'éviter leur accumulation dans le sang et l'augmentation subséquente du risque hémorragique [52] .

L'apixaban est couramment utilisé en raison de sa faible excrétion rénale, et la FDA a récemment approuvé le Betrixaban pour la thromboprophylaxie chez les patients atteints de maladies aiguës, en particulier ceux souffrant d'insuffisance rénale, grâce à son métabolisme hépatique (Figure 2).

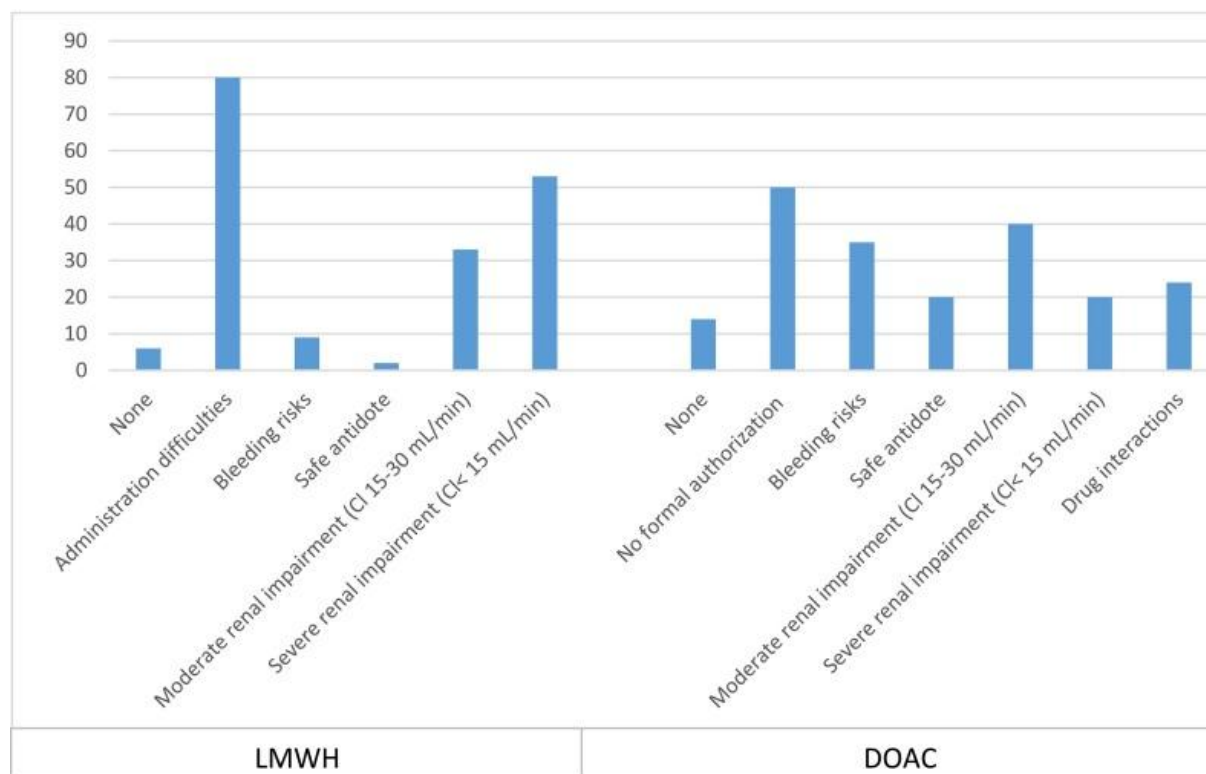


Figure 2 : Limites et craintes de la thromboprophylaxie par HBPM ou DOAC pour les patients atteints de myélome (% des personnes interrogées) [51].

Des questions persistent concernant la gestion de la prophylaxie de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients atteints de MM subissant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH). Une enquête auprès des membres de l'American Society of Blood and Marrow Transplantation a révélé que l'absence de prophylaxie est courante chez ces patients, bien que des méthodes comme la déambulation, la prophylaxie pharmacologique et mécanique soient parfois utilisées. Les directives de l'American Society of Hematology recommandent de cibler les sous-groupes à haut risque pour une prophylaxie TEV, en tenant compte de la toxicité hématologique et en ajustant les doses d'anticoagulants en fonction de la numération plaquettaire [53].

CONCLUSION

Le risque de thromboembolie veineuse est plus élevé chez les patients atteints de cancer, étant la deuxième cause de décès, en dehors de la tumeur elle-même. Parmi les hémopathies malignes, le myélome multiple présente un risque accru de TEV, en particulier chez les patients naïfs soumis à des IMiDs et à des doses élevées de stéroïdes. La prophylaxie de la TEV devrait être obligatoire chez ces patients. Un consensus international sur la meilleure prophylaxie fait toujours défaut. A solution partagée est l'utilisation de l'HBPM pour tous les patients recevant des IMiD en association avec des corticostéroïdes ou une chimiothérapie, au moins pendant les 6 premiers mois du traitement, avec une possibilité de traitement avec un éventuel antiplaquettaire, en l'absence de facteurs de risque de TEV autres que le myélome. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la meilleure prophylaxie, y compris l'utilisation des DOAC, en tenant compte de leurs interférences possibles avec tous les médicaments contre le MM, y compris les nouveaux anticorps monoclonaux.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1]. Baloch SS, Khalid A, Abbas H, Haroon MZ, Sheraz R, Jamil M, et al. Multiple myeloma and its rare paraneoplastic manifestations simmering under the surface. *Pathol Res Pract.* 2023;248:154689.
- [2]. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E. Myélome multiple et thrombose: prophylaxie et outils de prédiction du risque. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):191.
- [3]. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm 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.* 2010;115(24):4991-8.
- [4]. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008;111(5):2516-20.
- [5]. Ciepiela O, Małeczka-Gieldowska M, Czyżewska E. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Hypercoagulability in Plasma Cell

- Dyscrasias-Is This Phenomenon Worthy of Exploration? *J Clin Med.* 2021 Nov 11;10(22):5243. doi: 10.3390/jcm10225243. PMID: 34830525; PMCID: PMC8624472.
- [6]. Nielsen T, Kristensen SR, Gregersen H, Teodorescu EM, Pedersen S. Anomalies prothrombotiques chez les patients atteints de myélome multiple et de gammopathie monoclonale d'importance indéterminée. *Thromb Res.* 2021;202:108-118. doi: 10.1016/j.thromres.2021.03.015.
- [7]. Baccouche H, Hadrhi M, Aissi W, Chakroun A, Bahri D, Mahjoub S, et al. L'état hypercoagulable dans le myélome multiple: la contribution du test de génération de thrombine. *Int J Lab Hematol.* 2019;41:684-690.
- [8]. Thalambedu N, Al Hadidi S. Thromboprophylaxis in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2022 Dec;63(12):2807-2815. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35759648.
- [9]. 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.* 2006;134(4):399-405.
- [10]. Giannopoulos K, Jamrozak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczynski A, Walewski J, et al. Recommandations du Groupe polonais sur le myélome sur le diagnostic et le traitement du myélome multiple et d'autres dyscrasies plasmocytaires pour 2018/2019. *Acta Haematol Pol.* 2018;49(4):157-206.
- [11]. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood.* 2001;98(5):1614-5.
- [12]. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):16-9.
- [13]. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-322.
- [14]. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9513):825-31.
- [15]. De Stefano V, Larocca A, Carpenedo M, Cavo M, Di Raimondo F, Falanga A, et al. Thrombose dans le myélome multiple: stratification du risque, prophylaxie antithrombotique et prise en charge des événements aigus. Un document de position consensuel d'un groupe d'experts ad hoc. *Hematologica.* 2022;107(11):2536-2547 .
- [16]. Sborov DW, Baljevic M, Reeves B, Laubach J, Efebera YA, Daratumumab plus lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: analysis of vascular thrombotic events in the GRIFFIN study. *Br J Haematol.* 2022;199(3):355-365. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36111391.
- [17]. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood.* 2006;108(10):3458-64.
- [18]. Richardson P, Jagannath S, Hussein M, Berenson J, Singhal S, Irwin D, et al. Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood.* 2009;114(4):772-8.
- [19]. 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.* 2010;11(1):29-37.
- [20]. Mai EK. Vascular thrombotic events in the era of modern myeloma therapy. *Br J Haematol.* 2022 Dec;199(5):642-644. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36120817..
- [21]. Fouquet G, Macro M, Decaux O, Fohrer C, Guidez S, Demarquette H, et al. Le pomalidomide dans le myélome multiple. *Rev Med Interne.* 2015;36(9):613-8.
- [22]. Hideshima T, Akiyama M, Hayashi T, Richardson P, Schlossman R, Chauhan D, et al. Targeting p38 MAPK inhibits multiple myeloma cell growth in the bone marrow milieu. *Blood.* 2003;101(2):703-5.
- [23]. Avcu F, Ural AU, Cetin T, Nevruz O. Effects of bortezomib on platelet aggregation and ATP release in human platelets, in vitro. *Thromb Res.* 2008;121(4):567-71.
- [24]. Lonial S, Richardson PG, San Miguel J, Sonneveld P, Schuster MW, Blade J, et al. Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2008;143(2):222-9.
- [25]. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839-47.
- [26]. Palumbo A, Cavo M, Bringhen 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.* 2011;29(8):986-93.
- [27]. Li ZW, Chen H, Campbell RA, Bonavida B, Berenson JR. NF-kappaB dans la pathogenèse et le traitement du myélome multiple. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(4):391-9.
- [28]. Hussein MA, Saleh M, Ravandi F, Mason J, Rifkin RM, Ellison R. Phase 2 study of arsenic trioxide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2004;125(4):470-6.
- [29]. Fuste B, Serradell M, Escolar G, Cases A, Mazzara R, Castillo R, et al. L'érythropoïétine déclenche une voie de signalisation dans les cellules endothéliales et augmente la thrombogénicité de leurs matrices extracellulaires in vitro. *Thromb Haemost.* 2002;88(5):678-85.
- [30]. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide et thrombose veineuse dans le myélome multiple. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2079-80.
- [31]. Galli M, Elice F, Crippa C, Comotti B, Rodeghiero F, Barbui T. L'érythropoïétine humaine recombinante et le risque de thrombose chez les patients recevant de la thalidomide pour un myélome multiple. *Haematologica.* 2004;89(9):1141-2.
- [32]. Sanfilippo KM, Wang TF, Luo S, et al. Predictive ability of the khorana score for venous thromboembolism (VTE) in multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):18733.
- [33]. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2):414-23.
- [34]. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1176-84.
- [35]. Dima D, Li A, Granat LM, Dhillon P, Chamseddine F, et al. External validation of the SAVED score for venous thromboembolism risk stratification in patients with multiple myeloma receiving immunomodulatory drugs. *Br J Haematol.* 2023 Jan 5. doi:10.1111/bjh.18630. Epub ahead of print. PMID: 36604838.
- [36]. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014;32(6):587-600. doi:10.1200/JCO.2013.48.7934. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24419113; PMCID: PMC3918540.
- [37]. Chakraborty R, Rybicki L, Wei W, Valent J, Faiman BM, Samaras CJ, et al. Abnormal metaphase cytogenetics predicts venous thromboembolism in myeloma: derivation and validation of the PRISM score. *Blood.* 2022 Dec 8;140(23):2443-50.

- doi:10.1182/blood.2022015727. PMID: 35772005.
- [38]. Al-Samkari H, Connors JM. The role of direct oral anticoagulants in treatment of cancer-associated thrombosis. *Cancers (Basel)*. 2018;10(8):271.
- [39]. Arora P, Hanson L, Gade K, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in comparison to low molecular weight heparin in hematological malignancies. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):3723.
- [40]. Serrao A, Fiori L, Santoro C, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hematologic malignancies. *Hematol Oncol*. 2020. doi:10.1002/hon.2770.
- [41]. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24.
- [42]. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23.
- [43]. McBane R, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411-21.
- [44]. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):720-8.
- [45]. Crowther Z, Doyle J, Taylor S, et al. Clinical outcomes of multiple myeloma patients treated with direct oral anticoagulants for immunomodulatory drug-associated venous thromboembolism. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):4964.
- [46]. Man L, Morris A, Brown J, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients on immunomodulatory agents. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44(3):298-302.
- [47]. Storrar NPF, Mathur A, Johnson PRE, et al. Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens. *Br J Haematol*. 2019;185(1):142-4.
- [48]. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, et al. Apixaban for primary prevention of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma receiving immunomodulatory therapy. *Br J Haematol*. 2020;190(4):555-61.
- [49]. Pegourie B, Pernod G, Karlin L, et al. Evaluation of an oral direct anti-Xa anticoagulant, apixaban, for the prevention of venous thromboembolism in patients with myeloma treated with IMiDs compounds: a pilot study (MYELAXAT). *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):15.
- [50]. Sayar Z, Czuprynska J, Patel JP, et al. What are the difficulties in conducting randomised controlled trials of thromboprophylaxis in myeloma patients and how can we address these? Lessons from apixaban versus LMWH or aspirin as thromboprophylaxis in newly diagnosed multiple myeloma (TiMM) feasibility clinical trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(2):315-22.
- [51]. Frenzel L, Decaux O, Macro M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and multiple myeloma patients in real-life: Results of a large survey and clinical guidance recommendations from the IFM group. *Thromb Res*. 2024;233:153-64. doi:10.1016/j.thromres.2023.11.021.
- [52]. Gerber DE, Segal JB, Levy MY, et al. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. *Blood*. 2008;112(3):504-10.
- [53]. Zeidan AM, Wellman J, Forde PM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation patients: an international web-based survey of healthcare providers. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(4):524-6.