

Les points essentiels des nouvelles recommandations internationales pour la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer

Dr B. Benziane¹

¹ Service de médecine interne, EPH de Laghouat

Introduction :

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) associée au cancer est la deuxième cause de décès chez les patients cancéreux après la progression de la maladie [1]. L'incidence de la MTEV associée au cancer augmente dans le monde entier. Les patients atteints de cancer sont quatre à sept fois plus susceptibles de développer une MTEV que les patients sans cancer [2, 3]. Plusieurs facteurs sont responsables de cette augmentation de l'incidence de la MTEV, notamment le type de cancer, l'utilisation de cathéters veineux centraux pour la chimiothérapie et d'autres traitements anticancéreux chirurgicaux et médicaux associés comme la radiothérapie, les agents antiangiogéniques, médicaments immunomodulateurs, la thérapie hormonale et les agents de stimulation de l'érythropoïèse) [4, 5, 6]. Le traitement de la TEV établie chez les patients atteints de cancer est complexe. La chimiothérapie systémique peut entraîner des interactions médicamenteuses qui pourraient altérer l'efficacité des traitements anticancéreux ou des anticoagulants oraux, et pourraient également provoquer une thrombopénie, ce qui augmente le risque de saignement [7]. Déterminer la nécessité d'une prophylaxie de la MTEV chez les patients atteints de cancer est un autre défi en raison des risques très variables de risques thrombotique et hémorragique selon les différents types de cancer, les différents stades de la maladie et les traitements

anticancéreux [7]. L'initiative internationale sur la thrombose et le cancer (International Initiative on Thrombosis and Cancer « ITAC ») a élaboré les premières directives internationales fondées sur des données probantes en 2013 pour fournir aux cliniciens des recommandations pratiques et accessibles pour le traitement et la prévention de la thrombose associée au cancer. Ces recommandations ont été mises à jour en 2016 et ensuite approuvées par la Société internationale sur la thrombose et l'hémostase (International Society on Thrombosis and Haemostasis « ISTH »). Une mise à jour 2019 de ces lignes directrices élaborées par un groupe d'experts internationaux, en lien avec l'Institut National du Cancer (INCa), selon une approche « Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation » a été publiée dans le Lancet Oncology en septembre 2019. La méthodologie et le manuscrit ont été revus et validés par l'ISTH [7].

Traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer :

Pour le traitement initial de la MTEV chez les patients atteints de cancer, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont recommandées chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 30 mL.min⁻¹ selon la formule de Cockcroft et Gault [Grade 1B]. Le Rivaroxaban (dès J1) ou l'Edoxaban

(après 5 jours d'anticoagulation parentérale) peuvent également être utilisés chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 30 mL.min⁻¹ et ne présentant pas un risque élevé de saignement gastro-intestinal ou génito-urinaire [Grade 1B]. L'héparine non fractionnée (HNF) peut être utilisée en cas de contre-indication ou de non-disponibilité des HBPM et des anticoagulants oraux directs (AOD) [Grade 2C]. La pose de filtre cave peut être envisagée en cas de contre-indication aux anticoagulants ou de récurrence d'embolie pulmonaire (EP) malgré un traitement anticoagulant optimal. Une réévaluation périodique des contre-indications est recommandée, et les anticoagulants doivent être repris dès que leur utilisation est sans risque pour le patient [Avis d'experts]. Pour le traitement d'entretien (jusqu'à 6 mois), Les HBPM sont préférées aux antivitamines K (AVK) chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 30 mL.min⁻¹ [Grade 1A]. Les AOD sont recommandés chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 30 mL.min⁻¹, en l'absence d'interaction médicamenteuse, d'altération de l'absorption gastro-intestinale et en les utilisant avec prudence en cas de cancer digestif compte tenu du risque élevé de saignement avec l'Edoxaban et le Rivaroxaban [Grade 1A]. Après 6 mois (traitement au long cours), la décision de poursuivre ou d'arrêter les anticoagulants (AOD, AVK ou HBPM) doit être basée sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice / risque, de la tolérance, de la préférence des patients et de l'activité tumorale [Avis d'experts]. En cas de récurrence de MTEV, quatre options thérapeutiques peuvent être envisagées : soit augmentation des doses d'HBPM (de 20% à 25%) chez les patients traités par HBPM, soit relai par AOD chez les patients traités par HBPM, soit relai par HBPM chez les patients traités par AOD,

soit arrêt des AVK et prescription d'HBPM ou d'AOD chez les patients traités par AVK [Avis d'experts].

Traitement de la thrombose veineuse sur cathéter central symptomatique :

Il est conseillé d'utiliser une HBPM pour une durée d'au minimum 3 mois [Avis d'experts]. Le cathéter central peut être laissé en place s'il est fonctionnel, bien positionné, non infecté et si l'évolution des symptômes est favorable sous traitement anticoagulant [Avis d'experts].

Prévention de la MTEV en milieu médical chez les patients atteints de cancer :

Chez les patients atteints de cancer hospitalisés et à mobilité réduite, une prophylaxie par HBPM ou par fondaparinux ou par HNF, selon la fonction rénale, est recommandée [Grade 1B]. Chez ces patients, les AOD ne sont pas recommandés [Avis d'experts]. Chez les patients ambulatoires traités par chimiothérapie systémique, une prophylaxie pharmacologique systématique n'est pas recommandée [Grade 1B], sauf chez les patients ambulatoires atteints de cancer du pancréas localement avancé ou métastatique traités par chimiothérapie systémique et ayant un faible risque hémorragique, prophylaxie primaire pharmacologique par HBPM peut être indiquée [Grade 1B]. Dans ce contexte, une prophylaxie pharmacologique par AOD (Rivaroxaban ou Apixaban) est recommandée chez les patients ambulatoires traités par chimiothérapie systémique à risque thrombotique intermédiaire ou élevé (score de Khorana ≥ 2), en l'absence de saignement actif et en l'absence de risque hémorragique élevé [Grade 1B]. Chez les patients atteints de myélome multiple et traités par Immunomodulator drugs, dérivé de

Immune-Mediated Inflammatory Diseases « IMIDs » (Thalidomide et Lenalidomide) en association avec des corticoïdes et/ou une chimiothérapie systémique, une prophylaxie primaire de la MTEV est recommandée [Grade 1A] ; dans cette situation les AVK à doses réduites ou thérapeutiques, les HBPM à doses prophylactiques et les faibles doses d'aspirine ont montré des effets similaires sur la prévention de la MTEV [Grade 2C].

Prévention de la MTEV en milieu chirurgical chez les patients atteints de cancer :

Pour la prévention de la MTEV chez les patients atteints de cancer et devant subir une intervention chirurgicale, l'utilisation des HBPM à la dose prophylactique la plus élevée en 1 injection par jour ou de l'HNF en 3 injections par jour, débutée 12 à 2 heures avant l'intervention et poursuivie au moins 7 à 10 jours en post-opératoire, et jusqu'à 4 semaines après chirurgie majeure par laparotomie ou laparoscopique chez les patients à haut risque de MTEV et à faible risque hémorragique est recommandée [Grade 1A]. Cette prophylaxie primaire doit être débutée en post opératoire chez les patients ayant subi une intervention neurochirurgicale pour une tumeur cérébrale [Grade 1A]. La contention élastique seule n'est pas recommandée sauf si les prophylaxies pharmacologiques sont contre indiquées [Grade 2C]. La pose de filtre cave n'est pas recommandée [Grade 1A].

Prévention de la thrombose veineuse sur cathéter veineux central :

La prophylaxie pharmacologique de la thrombose veineuse sur cathéter veineux central n'est pas recommandée [Grade 1A].

Situations spéciales :

Les HBPM ou les AOD peuvent être utilisés pour le traitement de la MTEV chez les patients atteints de tumeurs cérébrales [Grade 2B]. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 mL.min⁻¹), la prophylaxie par compression veineuse peut être utilisée. La prophylaxie et le traitement pharmacologique par HNF avec relais précoce par AVK (dès J1) ou par HBPM avec ajustement de la posologie en fonction de l'activité anti-Xa doit être envisagée au cas par cas [Avis d'experts]. En cas de thrombopénie, la prophylaxie pharmacologique peut être utilisée si le taux de plaquettes supérieur à 80 G/L. Si le taux de plaquettes est inférieur à 80 G/L, la prophylaxie pharmacologique doit être discutée au cas par cas et une surveillance rapprochée est recommandée [Avis d'experts]. Pour le traitement de la MTEV, les anticoagulants à des doses standard peuvent être utilisés si le taux des plaquettes est supérieur à 50 G/L en l'absence de syndrome hémorragique. Si le taux de plaquettes inférieur à 50 G/L, la décision de traiter et le choix des doses d'anticoagulants doivent être discuté au cas par cas avec la plus grande précaution [Avis d'experts]. Chez les femmes enceintes atteintes de cancer, les HBPM doivent être utilisées pour le traitement curatif et la prévention de la MTEV [Avis d'experts].

Déclaration des conflits d'intérêt : aucun

Références :

[1] Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients

with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 285–91.

[2] Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458–64.

[3] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 3–14.

[4] Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122: 1712–23.

[5] Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor grade is associated with venous

thromboembolism in patients with cancer: results from the vienna cancer and thrombosis study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3870–75.

[6] Trinh VQ, Karakiewicz PI, Sammon J, et al. Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends and patterns of care. *JAMA Surg* 2014; 149: 43–49.

[7] Farge D, Frere C, Connors JM, et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019; 20: e566-e581.