

Prise en charge des thromboses : focus sur les recommandations

D. Mayeur

Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Mignot, Le Chesnay
Correspondance : DMAYEUR@ch-versailles.fr

Monsieur B. P., âgé de 70 ans, m'est adressé pour la première fois en consultation par son médecin en ce mois de février 2011. L'anamnèse révèle qu'il a été opéré en 2005 d'une prostatectomie totale élargie. Les marges étant envahies par un adénocarcinome Gleason 4+3, il a ensuite bénéficié d'une radiothérapie complétée par 3 ans d'hormonothérapie. Cette dernière a été reprise 1 an plus tard devant une réaugmentation du PSA. En avril 2010, un scanner thoracoabdominopelvien ne montre pas d'anomalie notable. En janvier, le patient consulte son médecin traitant pour une perte d'appétit et quelques douleurs abdominales. Un nouveau scanner thoracoabdominopelvien met alors en évidence de multiples images évocatrices de métastases osseuses, ganglionnaires sus et sous diaphragmatiques, hépatiques, pleurales et pulmonaires tandis que le taux de PSA est à peine augmenté à 8,3 ng/ml. Une biopsie ganglionnaire est réalisée, confirmant la présence de métastase d'adénocarcinome, compatible avec une origine primitive prostatique. Un œdème du membre inférieur droit apparu immédiatement après la biopsie ramène le patient chez son médecin traitant : un doppler du membre inférieur confirme l'existence d'une thrombose profonde. Un traitement par héparine par bas poids moléculaire (HBPM) est administré pendant 10 jours puis un relais par clopidrogel est prescrit...

Lors de la consultation, je remets bien sûr le patient sous HBPM, en lui expliquant la longue durée de traitement de ce type, ce qui se rajoute aux explications concernant sa maladie, le traitement chimiothérapique et ses effets indésirables potentiels.

Cette observation illustre le manque de connaissance des recommandations publiées par l'Inca et l'HAS, de la part de la majeure partie de la communauté médicale. Et pourtant...

La prévalence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est de 20 % chez le patient atteint de cancer (1, 2), soit une multiplication du risque par 7 (3). L'incidence est plus élevée dans les premiers mois suivant le diagnostic, en cas de métastases au moment du diagnostic, si la tumeur est très agressive et dans certains types de tumeurs, y compris hématologiques (cf. tableau 1). La MTEV est la deuxième cause de décès chez le patient cancéreux, la première cause de décès chez le patient recevant une chimiothérapie ambulatoire tandis que dans les séries autopsiques, le taux de MTEV est de 50 % chez le malade cancéreux (4).

Des facteurs de risques peuvent être identifiés et stratifiés selon le malade (comorbidités, obésité, immobilité, antécédents de MTEV, âge, sexe), le cancer (stade, site, anatomopathologie) et les traitements administrés (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, accès veineux, transfusion, agent stimulant l'érythropoïèse = ASE). Un taux de leucocytes ou de plaquettes avant chimiothérapie, supérieur respectivement à 11 000 ou 350 000/mm³, constitue un facteur de risque supplémentaire (5).

La prophylaxie de la MTEV est souvent oubliée. Ainsi dans une étude de 257 patients (dont 91 % avec un score de risque ≥ 3) avec une MTEV et une hospitalisation dans les 30 jours précédents, âgés en moyenne de 61 ans, 40 % n'ont pas reçu de prophylaxie. 49 % ont reçu une prophylaxie médicamenteuse : HBPM 74 %, héparine non fractionnée (HNF) 16 % ; 18 % sont sous AVK lors de l'épisode thromboembolique. 21 % ont reçu une prophylaxie mécanique (4).

Les recommandations

Les recommandations de l'INCa. Nous commencerons par extraire les notions principales (6) :

- En traitement de la MTEV hors cathéter chez le patient cancéreux, le standard est une HBPM à visée curative pendant au moins 3 mois et une durée optimale de 6 mois. Au-delà des 10 premiers jours, les traitements ont été validés aux posologies suivantes : dalteparine 200 UI/kg une fois par jour pendant un mois puis 150 UI/kg/jour, tinzaparine ou enoxaparine aux doses respectives quotidiennes de 175 et 150 UI/kg.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, un relais précoce, dès J1, de l'HBPM par des AV, prolongés au minimum 3 mois, est possible. Les indications de thrombolyse en cas d'embolie pulmonaire (EP) grave sont identiques à celle du patient non cancéreux.
- En cas de contre-indication absolue à un traitement anticoagulant ou en cas de récurrence de MTEV sous traitement anticoagulant optimal, la pose d'un filtre cave doit être envisagée. Si celui-ci est posé pour une récurrence, le traitement anticoagulant doit être poursuivi. Si le filtre cave est posé pour contre indication au traitement anticoagulant, ce dernier doit être repris quand celle-ci disparaît. Le choix d'un filtre pouvant être retiré peut être discuté.
- Chez le patient atteint de tumeur cérébrale, les indications du traitement anticoagulant sont les mêmes qu'en cas de tumeur non cérébrale.
- En cas de refus ou d'impossibilité de traitement par 3 mois d'HBPM, un relais précoce par AVK, poursuivi au moins 3 mois, peut être proposé.
- Il est recommandé de poursuivre les HBPM à visée curative jusqu'à 6 mois.
- S'il s'agissait du premier épisode thromboembolique, provoqué par un événement intercurrent, et en l'absence de maladie cancéreuse en progression et de tout traitement complémentaire, le traitement anticoagulant peut être arrêté au terme de 6 mois mais il doit être poursuivi tant que le cancer est présent ou traité.

Le choix entre HBPM et AVK dépend alors de la balance bénéfique/risque et de l'acceptabilité du traitement.

- La prévention primaire de la MTEV sur cathéter central par anticoagulant n'est pas recommandée.
- Le traitement curatif des thromboses sur cathéter repose sur l'utilisation prolongée des HBPM. Les fibrinolytiques peuvent être envisagés en milieu spécialisé en cas de mauvaise tolérance clinique (syndrome cave supérieur) et en l'absence de contre-indications. Le maintien du cathéter thrombosé nécessite qu'il soit indispensable, fonctionnel, bien positionné, non infecté avec une évolution clinique favorable sous surveillance rapprochée. Le traitement anticoagulant est alors poursuivi tant que le cathéter est en place. En cas de retrait du cathéter, si le patient présente un cancer en progression ou en traitement, le traitement par HBPM est recommandé pour une durée de 3 à 6 mois suivi par un relais par AVK tandis qu'en l'absence de maladie cancéreuse progressive ou en traitement, il n'est recommandé que 6 semaines de traitement par HBPM.

Les recommandations de l'ESMO (7) permettent en outre d'établir un modèle prédictif calculé par addition de points selon :

- Le site du primitif : estomac, pancréas = 2 ; poumon, lymphome, gynécologique, urinaire, sein, colorectal, tête et cou = 1.
- Le taux plaquettes $\geq 350\,000/\text{mm}^3$ avant chimiothérapie = 1.
- Le taux d'hémoglobine $< 10\text{ g/dl}$, l'utilisation d'ASE ou les 2 associés = 1.
- Le taux de leucocytes $> 11\,000/\text{mm}^3$ avant chimiothérapie = 1.
- L'indice de masse corporelle $\geq 35\text{ kg/m}^2$ = 1.

Les scores sont bas (0), intermédiaire (1 à 2), élevé (≥ 3) et l'incidence de la MTEV est alors de 0,3 % si le score est bas, 2 % s'il est intermédiaire et 6,7 % s'il est élevé.

L'ESMO recommande en cas de chirurgie : Enoxaparine (4000 UI/j) ou Dalteparine (5000 UI/j) ou HNF (5000 UI X3/j) ou Fondaparinux (2,5 mg/j), +/- associé aux bas de contention pour 10 jours ou 1 mois si chirurgie abdominale ou pelvienne majeure (niveau I, A).

En médecine, l'ESMO préconise :

- Prophylaxie du patient hospitalisé = cf. supra (I, A).
- Traitement adjuvant : pas de prophylaxie (I, A).
- cathéter central : pas de prophylaxie (I, A).
- Patient ambulatoire recevant une chimiothérapie palliative : pas de prophylaxie ; discuter HBPM si myélome traité par thalidomide (II, B).
- En traitement curatif de MTEV, les médicaments à utiliser sont les HBPM (dalteparine 200 U/kg/j, enoxaparine 100 U/kg/j) ou l'HNF (5000 UI bolus puis P. C près de 30000 UI/j) pour un TCK compris entre 1,5 à 2,5 fois la normale (I, A). Si la clairance de créatinine est inférieure à 25-30 ml/mn, sont recommandés l'HNF ou les HBPM avec alors un contrôle de l'activité anti-Xa (I, A). Le traitement à long terme se fait sous forme d'HBPM à 75-80 % de la dose initiale pendant 6 mois (I, A) avec une durée de traitement tant que persiste une évidence clinique de maladie cancéreuse active (III, C).

En cas de récurrence de MTEV sous traitement AVK : si INR insuffisant, HBPM ou HNF jusqu'à un INR stable entre 2 et 3, mais si l'INR était suffisant, il faut l'augmenter à 3,5 ou recourir aux HBPM ou à l'HNF (II, B). En cas de récurrence de MTEV sous traitement d'entretien par HBPM, on reprend l'HBPM à pleine dose (II, B).

La thrombolyse est recommandée en cas d'EP avec dysfonction ventriculaire droite sévère ou de thrombose massive iliofémorale avec risque de gangrène (urokinase, streptokinase, t-PA) (II, A).

Le filtre cave peut être envisagé s'il y a une récurrence d'EP sous traitement anticoagulant bien conduit ou en cas de contre-indication aux anticoagulants (saignement actif et profond et thrombopénie $< 50\,000/\text{mm}^3$ en particulier) (I, A).

Les recommandations des autres sociétés savantes sont tout à fait similaires à celles de l'Inca et de l'ESMO (8).

Conclusions

Alors que les traitements anticancéreux ont beaucoup progressé, avec en particulier l'apparition des thérapeutiques dites ciblées, et que certains médicaments commercialisés (et onéreux) ne permettent des gains en survie que de quelques semaines ou mois, il est étonnant de constater que l'importance de la MTEV reste sous-estimée. Pourtant, il s'agit d'une maladie potentiellement mortelle et très souvent douloureuse, anxiogène, potentiellement handicapante pour le patient. Les recommandations des diverses sociétés savantes sont congruentes, claires et parfaitement applicables en routine. Il ne manque que leur application régulière ! À nous de nous organiser pour faciliter leur diffusion et leur utilisation quotidienne (résumés des recommandations sur les ordinateurs, fiches distribuées aux internes, discussion en RCP...). ■

Tableau 1

| Tumeurs solides | Hématologie |
|--------------------|---------------------|
| • Pancréas : 14 % | • LAM : 7,4 % |
| • Cerveau : 11,1 % | • Lymphomes : 3,7 % |
| • Estomac : 7,4 % | • LLC : 3,1 % |
| • Œsophage : 5,8 % | • LAL : 3,1 % |
| • Rein : 4,3 % | • LMC : 1,8 % |
| • Poumon : 4,3 % | • Vessie : 1,7 % |
| • Colon : 2,7 % | • Utérus : 1,7 % |

D'après Wun, 2009

Références

- 1 - White RH et al : Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med.* 2005 Aug 8-22; 165 (15) : 1782-7.
- 2 - Heit JA et al : Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002 Jun 10; 162 (11) : 1245-8.
- 3 - Wun T, White RH : Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer : epidemiology and risk factors. *Cancer Investigation* 2009; 27 Suppl 1 : 63-74.
- 4 - Kucher N et al : Lack of prophylaxis before the onset of acute venous thromboembolism among hospitalized cancer patients : the SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Ann Oncol.* 2010, 21 : 931-935
- 5 - Khorana AA, Connolly GC : Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 10; 27 (29) : 4839-47.
- 6 - www.e-cancer.fr/soins/recommandations/soins-de-support
- 7 - Mandala M. et al : Venous thromboembolism in cancer patients : ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol.* 2010,, 21, Suppl 5, v274-276
- 8 - Farge D et al : Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients. *Thrombosis Research.* 2010, 125, S108-116.