

# Prophylaxie et traitement des thromboembolies veineuses chez les patients cancéreux

Prof. Dr méd. Dr phil. Walter A. Wuillemin<sup>a</sup>, PD Dr méd. Bernhard Gerber<sup>b</sup>, KD Dr méd. MSc Beat Müller<sup>c</sup>, Dr méd. Stefanie Pederiva<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Abteilung Hämatologie und Hämatologisches Labor, Luzerner Kantonsspital, Luzern, und Universität Bern; <sup>b</sup> Clinica di Ematologia, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona, und Universität Zürich; <sup>c</sup> Medizinische Onkologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern, und Universität Luzern; <sup>d</sup> Zentrum für Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital Baden, Baden

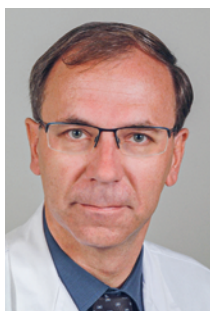
Vous trouverez l'éditorial relatif à cette série d'articles dans le numéro 33–34/2021 du Forum Médical Suisse aux pages 563–5.

## Introduction

Cet article présente et commente les dernières lignes directrices de la «American Society of Hematology» (ASH) relatives à la prophylaxie et au traitement des thromboembolies veineuses (TEV) chez les patients cancéreux [1]. Il s'agit d'une contribution supplémentaire du Groupe d'experts suisses (GES), qui commente, résume et présente de la façon la plus adaptée possible, sous l'angle suisse, les lignes directrices de l'ASH et de la «European Society of Cardiology» (ESC) parues au cours des dernières années sur le thème des TEV [2].

Concernant le système de gradation des lignes directrices de l'ASH, nous renvoyons les lecteurs à l'éditorial relatif aux commentaires du GES [2]. Les différents points sont présentés soit en tant que recommandation («strong» = «we recommend») soit en tant que proposition («conditional» = «we suggest»). Dans ce chapitre, sur les 34 thèmes abordés en 37 points, seuls trois sont classés en tant que recommandation, c.-à-d. «we recommend». Cela indique qu'il existe un besoin considérable d'études dans ce domaine. L'anticoagulation médicamenteuse, prophylactique ou thérapeutique, repose dès lors le plus souvent sur une décision individuelle, qui doit tenir compte de la situation concrète du patient en termes de risque de TEV, de risque hémorragique et d'interactions potentielles avec le traitement anticancéreux.

Les recommandations sont en partie formulées de manière compliquée dans le texte original, sans doute pour présenter de la manière la plus précise possible les preuves disponibles et les différents points qui s'en dégagent. Leur intelligibilité en pâtit. Les recommandations ne sont donc pas présentées ici comme une traduction pure, mais plutôt comme une adaptation linguistique afin qu'elles soient mieux compréhensibles.



Walter A. Wuillemin

Chez les patients cancéreux, les thromboembolies artérielles (TEA) sont plus rares que les TEV. Etant donné que les individus touchés sont plutôt âgés, ils sont victimes de TEA indépendamment du cancer, de manière analogue aux individus en bonne santé. Il existe aussi des TEA associées au cancer, par ex. dans le cadre d'une coagulopathie intravasculaire disséminée, ainsi que des TEA et TEV liées à des maladies hémato-oncologiques spécifiques, comme par ex. les néoplasies myéloprolifératives.

Par rapport à la population générale, les patients cancéreux présentent un risque env. 6× plus élevé de TEV. De plus, ils présentent aussi un risque hémorragique env. 3× plus élevé que les personnes sans cancer. Outre une morbidité et mortalité considérables, cela se traduit également par une augmentation des coûts [3]. Ainsi, il est essentiel de procéder à une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque individuel d'une prophylaxie ou d'un traitement de la thromboembolie chez chaque patient cancéreux.

Les lignes directrices de l'ASH formulent des recommandations concernant les situations cliniques suivantes:

1. Prophylaxie primaire chez les patients cancéreux hospitalisés pour des raisons médicales.
2. Prophylaxie primaire chez les patients cancéreux hospitalisés pour des raisons chirurgicales.
3. Prophylaxie primaire chez les patients cancéreux avec traitement anticancéreux systémique ambulatoire.
4. Prophylaxie primaire chez les patients cancéreux avec cathéter veineux central (CVC).
5. Traitement de la TEV chez les patients cancéreux.

Ci-après, les propositions et recommandations concernant ces situations cliniques sont présentées et discutées sous l'angle suisse.

## Prophylaxie primaire chez les patients cancéreux hospitalisés pour des raisons médicales

A ce sujet, les auteurs émettent cinq propositions, toutes avec la gradation «we suggest». Il s'agit ici de la situation de la *prophylaxie*, c.-à-d. des patients chez lesquels une TEV doit être prévenue et qui n'ont encore jamais été victimes d'une TEV.

1. Les patients cancéreux hospitalisés pour des raisons médicales doivent recevoir une prophylaxie des TEV.
2. Pour la prophylaxie des TEV, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont privilégiées par rapport à l'héparine non fractionnée (HNF).
3. Pour la prophylaxie des TEV, les méthodes médicamenteuses sont privilégiées par rapport aux méthodes mécaniques.
4. La prophylaxie exclusivement médicamenteuse est également privilégiée par rapport à l'association d'une prophylaxie médicamenteuse et mécanique.
5. La prophylaxie des TEV doit être mise en œuvre jusqu'à la sortie de l'hôpital, et pas au-delà.

**Résumé:** Les patients cancéreux sans TEV doivent, en l'absence de contre-indications, recevoir une prophylaxie médicamenteuse par HBPM durant l'hospitalisation. Il est possible de renoncer aux mesures prophylactiques mécaniques et la prophylaxie doit être interrompue à la sortie de l'hôpital.

### Commentaire du GES

Cette approche correspond parfaitement à la pratique en Suisse et n'est pas mise en doute. A ce sujet, nous renvoyons également les lecteurs à l'article de Graf et al. relatif aux lignes directrices chez les patients médicaux hospitalisés et ambulatoires, paru dans cette revue [4]. Uniquement concernant la durée de la prophylaxie, les experts signalent que les patients cancéreux ont également un risque de thromboembolie plus élevé que les patients médicaux généraux après la sortie de l'hôpital, à l'instar du risque de thromboembolie suite à des interventions chirurgicales abdominales majeures. Le GES conclut dès lors que chez certains patients chez lesquels le risque de thromboembolie est jugé élevé à la sortie de l'hôpital (tab. 1) et qui n'ont pas un risque hémorragique élevé, la prophylaxie de la thromboembolie par HBPM peut être poursuivie durant 2–4 semaines. Pour les patients suivant une chimiothérapie ambulatoire, une prophylaxie primaire prolongée peut déjà être discutée pour cette raison (cf. recommandations 13–17).

**Tableau 1:** Facteurs de risque de TEV pour la prophylaxie après la sortie de l'hôpital.

Antécédents de TEV
Insuffisance veineuse chronique
Thrombophilie héréditaire ou acquise, par ex. mutation du Facteur V Leiden, déficit en antithrombine, etc.
Immobilité
Obésité (indice de masse corporelle >35 kg/m <sup>2</sup> )
Hormonothérapie par œstrogènes
Traitement par érythropoïétine

TEV: thromboembolie veineuse.

## Prophylaxie primaire chez les patients cancéreux hospitalisés pour des raisons chirurgicales

Pour les patients cancéreux qui sont hospitalisés pour des raisons chirurgicales et doivent subir une intervention, les lignes directrices de l'ASH émettent sept propositions. Là aussi, elles sont toutes gradées «we suggest». Il s'agit également de la situation de la prophylaxie, c.-à-d. des patients qui ne souffrent actuellement pas d'une TEV.

6. En cas d'intervention avec risque hémorragique *faible*, une prophylaxie médicamenteuse doit être privilégiée par rapport à une prophylaxie mécanique.
7. En cas d'intervention avec risque hémorragique *élevé*, une prophylaxie mécanique doit être privilégiée par rapport à une prophylaxie médicamenteuse.
8. En cas d'intervention avec risque élevé de TEV, une prophylaxie mécanique et médicamenteuse combinée doit être mise en œuvre, sauf en cas de risque hémorragique élevé; cette approche est supérieure à la prophylaxie exclusivement mécanique ou médicamenteuse.
9. Pour la prophylaxie médicamenteuse, les HBPM ou le fondaparinux doivent être privilégiés par rapport à l'HNF.
10. En raison du manque d'études, les lignes directrices de l'ASH ne recommandent pas d'antagonistes de la vitamine K (AVK) ou d'anticoagulants oraux directs (AOD) dans cette indication.
11. La prophylaxie devrait être initiée en postopératoire, et non pas en préopératoire.
12. Suite à une intervention au niveau de l'abdomen ou du bassin, la prophylaxie devrait être poursuivie après la sortie de l'hôpital.

**Résumé:** Une prophylaxie des TEV est recommandée chez tous les patients cancéreux devant subir une intervention chirurgicale. En fonction du risque hémorragique et du risque de TEV associés à l'intervention, la

prophylaxie doit être uniquement mécanique ou médicamenteuse, ou mécanique et médicamenteuse combinée. La prophylaxie médicamenteuse doit être initiée en postopératoire. La prophylaxie doit être poursuivie jusqu'à la sortie de l'hôpital, ou au-delà après une intervention de l'abdomen ou du bassin.

### Commentaire du GES

Le GES approuve pour l'essentiel ces recommandations. A ce sujet, nous renvoyons également les lecteurs à l'article de Tsakiris et al. relatif aux lignes directrices chez les patients chirurgicaux hospitalisés, paru dans cette revue [5]. Le recours à la prophylaxie mécanique en cas de risque hémorragique élevé diverge dans les hôpitaux suisses; d'après l'expérience du GES, elle est plutôt utilisée avec retenue. Cela s'explique probablement surtout par le fait que les systèmes de prophylaxie mécanique (par ex. dispositifs de compression pneumatique) ne sont pas disponibles dans tous les services, que des lignes directrices internes et formations quant à leur utilisation font défaut et qu'ils sont parfois perçus comme désagréables par les patients.

Le fondaparinux n'est que rarement utilisé en Suisse. Les données ne montrent pas d'avantage évident par rapport aux HBPM, mais pas d'inconvénient non plus.

La question de la poursuite de la prophylaxie des thromboembolies après la sortie de l'hôpital se pose là encore. Cela concerne les personnes avec risque élevé de TEV, telles que celles ayant subi des interventions du bassin ou de l'abdomen. Les lignes directrices ne fournissent cependant pas de renseignements précis quant à la durée après la sortie. Le GES estime qu'une prophylaxie des TEV par HBPM ou fondaparinux doit et peut être prolongée de 2-4 semaines dans le cadre d'autres interventions chirurgicales majeures, comme par ex. une chirurgie tumorale au niveau des extrémités, ou en présence d'autres facteurs de risque de TEV (tab. 1). Les patients hospitalisés qui attendent leur opération doivent bien entendu recevoir la prophylaxie des TEV usuelle.

### Prophylaxie primaire chez les patients cancéreux avec traitement anticancéreux systémique ambulatoire

A ce sujet, les lignes directrices de l'ASH émettent cinq recommandations, certaines sous forme de «we recommend» (r) et d'autres sous forme de «we suggest» (s).

13. Les patients cancéreux ambulatoires avec traitement systémique et risque de TEV faible (r) ou intermédiaire (s) ne devraient pas recevoir de prophylaxie par HBPM. En cas de risque de

TEV élevé et de traitement anticancéreux systémique, une prophylaxie des TEV par HBPM est en revanche recommandée (s).

14. Chez les patients cancéreux ambulatoires avec traitement systémique, il vaut mieux ne pas administrer de prophylaxie des TEV que d'administrer une prophylaxie par AVK (r).
15. Les patients cancéreux ambulatoires avec risque de TEV faible et traitement anticancéreux systémique ne doivent pas recevoir de prophylaxie par AOD (s). En cas de risque de TEV intermédiaire/élevé et de traitement anticancéreux systémique, une prophylaxie des TEV par AOD (apixaban, rivaroxaban) est en revanche privilégiée par rapport à une absence de prophylaxie (s).
- 16./17. Chez les patients avec myélome multiple sous traitements à base de lénalidomide, thalidomide ou pomalidomide, les lignes directrices de l'ASH recommandent l'utilisation d'acide acétylsalicylique, d'HBPM ou d'une dose fixe d'AVK (s).

**Résumé:** Chez les patients ambulatoires avec traitement anticancéreux systémique, il convient d'utiliser le score Khorana pour déterminer si le risque de TEV est faible, intermédiaire ou élevé (tab. 2). En cas de risque faible, aucune prophylaxie des TEV n'est recommandée. En cas de risque intermédiaire, il est possible d'administrer un AOD (apixaban, rivaroxaban), mais pas d'HBPM. En cas de risque de TEV élevé, à la fois des HBPM et des AOD peuvent être administrés. Les AVK ne doivent pas être utilisés. Les patients avec myélome multiple et traitement «IMiD» doivent recevoir une prophylaxie par acide acétylsalicylique, HBPM ou AVK à dose fixe.

### Commentaire du GES

Les lignes directrices de l'ASH recommandent le recours à une prophylaxie primaire des TEV en fonction du risque de TEV. Afin d'évaluer le risque de TEV, il est recommandé d'employer le score Khorana (tab. 2), ce qui n'est pas mentionné dans le résumé, mais est précisé dans le texte [6]. Dans les études sur la prophylaxie

Tableau 2: Score Khorana [9].

Paramètre	Points
<b>Entité tumorale</b>	
Estomac ou pancréas	2
Poumons, lymphome, gynécologique, vessie ou testicules	1
Thrombocytes $\geq 350$ G/l	1
Hémoglobine $< 100$ G/l	1
Leucocytes $> 11$ G/l	1
Indice de masse corporelle $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>	1

par AOD, ce score a fait office de critère décisionnel central pour l'utilisation d'une prophylaxie. Le GES considère que le score Khorana est actuellement sans doute l'outil le plus pratique pour évaluer le risque de TEV chez les patients cancéreux ambulatoires avec traitement systémique. Il convient néanmoins de noter qu'il ne fait pas l'unanimité en tant que facteur de prédiction des TEV et qu'il n'a pas fait ses preuves pour toutes les entités tumorales, en particulier pas pour les tumeurs pulmonaires [7].

Concernant les AOD, l'apixaban et le rivaroxaban sont concrètement mentionnés et il existe des études correspondantes pour les deux préparations.

Le GES estime que la recommandation d'administrer des AVK à dose fixe chez les patients avec myélome multiple n'est pas établie en Suisse et ne doit pas être mise en œuvre. Ainsi, les HBPM et l'acide acétylsalicylique restent une option chez ces patients. En Suisse, l'acide acétylsalicylique 100 mg est le plus souvent utilisé, d'après l'expérience du GES. Une administration d'HBPM sur des semaines/mois est moins recommandée si l'on tient compte de la commodité pour les patients. Le GES considère que l'apixaban 2 × 2,5 mg peut là aussi être utilisé, d'après une étude récemment publiée [8].

Le GES a conscience que la pratique consistant à administrer une prophylaxie primaire des TEV chez les patients cancéreux ambulatoires sous traitement systémique est (encore) peu répandue en Suisse. Il pourrait être utile que du matériel d'information avec des explications quant à l'intérêt de la prophylaxie des TEV et à sa mise en œuvre pratique soit disponible.

### Prophylaxie primaire chez les patients cancéreux avec CVC

A ce sujet, il existe deux propositions, c.-à-d. à nouveau uniquement avec la gradation «we suggest».

- 18./19. Les patients cancéreux avec un CVC ne requièrent ni prophylaxie parentérale ni prophylaxie orale des TEV.

*Résumé:* Pas de prophylaxie des TEV routinière chez les patients cancéreux avec CVC.

### Commentaire du GES

Le GES est également d'avis que la seule présence d'un CVC ne constitue pas un motif pour initier une prophylaxie parentérale ou orale des thromboembolies. Si le CVC est posé dans le contexte d'une hospitalisation médicale ou chirurgicale, les recommandations dans le contexte des hospitalisations pour des raisons médicales ou chirurgicales s'appliquent naturellement (cf. également recommandation n° 29).

### Traitement des TEV aiguës chez les patients cancéreux

Ce chapitre est divisé en trois parties, correspondant aux trois phases de l'anticoagulation (cf. [9]): anticoagulation initiale sur 1 semaine avec trois recommandations, anticoagulation temporaire sur 3–6 mois avec neuf recommandations et anticoagulation à long terme de >6 mois avec trois recommandations. Globalement, deux de ces recommandations correspondent à des «we recommend» (r), les autres correspondant à des «we suggest» (s).

#### Anticoagulation initiale durant la première semaine

20. Les AOD (apixaban, rivaroxaban) ou les HBPM sont recommandés pour le traitement initial d'une TEV aiguë chez les patients cancéreux (s).
21. En cas d'utilisation d'héparines, les HBPM sont privilégiées par rapport à l'HNF (r).
22. Les HBPM sont privilégiées par rapport au fondaparinux (s).

#### Anticoagulation temporaire sur 3–6 mois

23. Les AOD (apixaban, édoxaban, rivaroxaban) sont privilégiés par rapport aux HBPM (s).
24. Les AOD sont privilégiés par rapport aux AVK (s).
25. Les HBPM sont privilégiées par rapport aux AVK (s).
26. En cas d'embolie pulmonaire (EP) de découverte fortuite, l'anticoagulation est privilégiée par rapport à l'observation exclusive (s).
27. En cas d'EP sous-segmentaire, l'anticoagulation est privilégiée par rapport à l'observation exclusive (s).
28. En cas de thrombose veineuse viscérale ou splanchnique, l'anticoagulation et l'observation exclusive sont jugées équivalentes (r).
29. Chez les patients cancéreux avec CVC et TEV associée sous anticoagulation, il est recommandé de laisser le cathéter en place et de ne pas le retirer (s).
30. Chez les patients cancéreux avec TEV récidivante malgré une HBPM thérapeutique, il est recommandé d'augmenter la dose d'HBPM au-delà de la dose thérapeutique ou de poursuivre la dose thérapeutique (s).
31. Chez les patients cancéreux avec TEV récidivante malgré une anticoagulation adéquate, l'utilisation d'un filtre de la veine cave inférieure est déconseillée (s).

#### Anticoagulation à long terme de >6 mois

32. Chez les patients cancéreux avec TEV aiguë, l'anticoagulation doit être poursuivie au-delà de six mois (s).



33. Chez les patients avec cancer actif et TEV sous anticoagulation à long terme, celle-ci doit être poursuivie pour une durée indéterminée et ne pas être interrompue après une période donnée (s).
34. Pour l'anticoagulation à long terme, à la fois les AOD et les HBPM sont recommandés (s).

**Résumé:** Les patients cancéreux avec TEV aiguë nécessitent une anticoagulation par AOD ou HBPM, qui sont meilleurs que l'HNH, le fondaparinux ou les AVK. Pour l'anticoagulation temporaire sur 3–6 mois, les AOD sont mentionnés comme option de premier choix par rapport aux HBPM et certainement par rapport aux AVK; si des AOD ne sont pas administrés, il vaut mieux administrer des HBPM que des AVK. Une EP de découverte fortuite (par ex. lors d'une TDM de stadification) ou une EP sous-segmentaire doivent être traitées de la même manière qu'une TEV aiguë symptomatique. En cas de thrombose veineuse viscérale ou splanchnique, l'anticoagulation et l'observation sont recommandées de manière équivalente. En cas de TEV associée à un CVC sous anticoagulation, le cathéter ne doit pas être retiré. En cas de récurrence de TEV sous HBPM thérapeutique, la dose d'HBPM doit être augmentée au-delà de la dose thérapeutique. En cas de récurrence sous anticoagulation, un filtre de la veine cave inférieure ne doit pas être utilisé.

L'anticoagulation à long terme doit être privilégiée par rapport à l'anticoagulation temporaire (<6 mois). De même, l'anticoagulation à long terme doit être planifiée pour une durée indéterminée et ne pas être interrompue après une période définie. L'anticoagulation à long terme doit faire appel soit à un AOD soit à une HBPM.

### Commentaire du GES

Le GES approuve pour l'essentiel l'ensemble de ces recommandations ou propositions. Toutefois, nous ne recommandons pas les AOD comme premier choix chez les patients avec risque hémorragique élevé, par ex. dans le cadre de tumeurs gastro-intestinales ou uro-génitales, ni chez ceux avec thrombocytopenie <50 G/l.

En outre, les interactions potentielles entre les AOD et les agents chimiothérapeutiques doivent être prises en compte. En cas d'incertitude à ce sujet, il est utile de déterminer les concentrations d'AOD afin de savoir s'il y a une accumulation médicamenteuse ou un sous-dosage, puis de décider s'il est préférable de délaissier l'AOD au profit d'une HBPM.

Il se pose alors souvent la question de la durée de l'anticoagulation. Le GES est favorable à une poursuite illimitée de l'anticoagulation tant qu'il y a un cancer actif ou qu'un traitement anticancéreux est mis en œuvre.

Lorsque ce n'est plus le cas et que l'absence de cancer a pu être documentée, l'anticoagulation doit être continuée pour 3–6 mois supplémentaires, puis être poursuivie moyennant une évaluation régulière du rapport bénéfice-risque.

### Traitement de la TEV sous l'angle d'une bonne palliation

L'analyse bénéfice-risque devient encore plus délicate en situation palliative/de soutien. La préservation ou l'amélioration de la qualité de vie est prioritaire. Le traitement anticoagulant d'une TEV aiguë peut parfaitement contribuer à soulager les symptômes (par ex. dyspnée, œdèmes) et éventuellement prévenir d'autres complications altérant fortement la qualité de vie, voire fatales. La décision doit ici être prise lors d'une discussion approfondie avec les patients et leurs proches. La décision doit tenir compte de l'état général actuel, des comorbidités, des traitements concomitants, du pronostic ou de l'espérance de vie (par ex. quelques jours à quelques mois), mais aussi de facteurs psychosociaux (par ex. dépendance, alitement, prise en charge ambulatoire ou institutionnelle) et spirituels.

Dans le cadre du «end of life care», les lignes directrices actuelles recommandent d'arrêter les anticoagulants chez les patients cancéreux, car l'équilibre entre risque de thromboembolie et risque hémorragique change sensiblement au fil du temps. Les fortes altérations métaboliques (dues au déclin des fonctions organiques, à l'altération du statut d'hydratation/nutritionnel) avec altération de la pharmacocinétique y contribuent. Il convient de garder à l'esprit que les administrations prophylactiques répétées d'HBPM durant la phase terminale peuvent avoir des effets indésirables (par ex. stimulus stressant, hémorragies locales difficilement contrôlables au site d'injection).

### Disclosure statement

Les commentaires des experts suisses ont bénéficié du soutien de Bayer (Suisse) SA, Pfizer et Sanofi-Aventis (Suisse) SA sous la forme d'une subvention à caractère éducatif sans restriction («unrestricted educational grant»).

WAW a reçu des subventions de Bayer, BMS, Pfizer, Sanofi et Takeda pour le compte du service d'hématologie de l'Hôpital cantonal de Lucerne. BG a reçu des subventions de Axonlan, Alnylam, Bayer, Bristol Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Octapharma, Pfizer, Sanofi, Takeda, SOBI, Janssen, NovoNordisk et Mitsubishi Tanabe pour le compte de la Clinica di Ematologia, Bellinzona; en outre, BG déclare des subventions de recherche non ciblées de Pfizer, ainsi que des aides non financières à la recherche de Axonlab et Thermo Fisher Scientific, toutes sans lien avec la présente publication. SP a reçu des subventions de Servier pour la participation au congrès virtuel ESMO GI 2021 pour le compte de l'Institut (Hôpital cantonal de Baden).

### Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.08981>.

Correspondance:  
Prof. Dr méd. Dr phil.  
Walter A. Wuillemin  
Abteilung Hämatologie  
Luzerner Kantonsspital  
Spitalstrasse  
CH-6000 Luzern 16  
walter.wuillemin[at]luks.ch