

Traitement et prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez les patients cancéreux. Recommandations internationales incluant des conseils pour les anticoagulants oraux directs.

Synthèse du Comité recommandations de la Société française de Médecine Vasculaire (SFMV) d'après « International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer.»

Membres du comité : L. Bressollette, G. Gladu, M. Gras, F.X Himpens, R. Jacquet, V. Jaquinandi, J.Y Laffont, G. Mahé, S. Zuily.

[Fiche rédigée 2017 06 09]

Réf. : « International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. » lancet oncology 2016; 17: 452– 66 october 2016

Dominique Farge, Henri Bounameaux, Benjamin Brenner, Francis Cajfinger, Philippe Debourdeau, Alok A Khorana, Ingrid Pabinger, Susan Solymoss, James Douketis, Ajay Kakkar.

Mots clés : MTEV, cancer, prévention, traitement, AOD.

Rappels. **Codes de Lecture adopté par le comité recos SFMV.**

Ces codes de lecture sont inspirés de ce qui est présent dans les recommandations internationales telles celles issues de l'ESC European Society of Cardiology.

Ils ont été établis afin de vous faciliter la compréhension des fiches de recommandations proposées sur le site dont certaines issues de textes Anglo-Saxons.

Grades	
I	Doit être réalisé. (Procédure utile et efficace)
IIa	Doit être considéré. (Les données sont divergentes mais en faveur d'un intérêt ou d'une efficacité)
IIb	Peut être considéré. (Les données sont divergentes et leurs intérêts et bénéfices sont moins établis)
III	Ne doit pas être réalisé. (Les données sont en faveur d'une inefficacité)

Niveaux	
A	Données issues de plusieurs essais randomisés ou de méta-analyses.
B	Données issues d'un seul essai randomisé ou de grandes études non-randomisées.
C	Données issues de petites études, études rétrospectives, registres ou avis d'experts.

Fiche 1. Classement des recommandations, et considérations économiques.

NIVEAUX DE PREUVE

• **Haut (A)**

il est peu probable que de nouvelles recherches modifient notre confiance dans l'estimation de l'effet

• **Modéré (B)**

d'autres recherches auront probablement un impact important sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient en modifier l'évaluation.

• **Faible (C)**

de nouvelles recherches sont très susceptibles d'avoir un impact important sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et susceptibles de modifier l'estimation de cet effet.

• **Très faible(D)**

toute estimation de l'effet est très incertaine

GRADES DE RECOMMANDATIONS

• **Forte (grade 1)**

le groupe est convaincu que les effets souhaitables de l'adhésion à la recommandation l'emporte sur les effets indésirables

• **Faible (grade 2):**

le panel conclut que les effets souhaitables de l'adhésion à la recommandation l'emportent probablement sur les effets indésirables, mais n'est pas confiant

• **Avis d'expert:**

en l'absence de preuves scientifiques claires et en raison de l'équilibre indéterminé entre les effets souhaitables et les effets indésirables, le jugement repose sur l'expérience professionnelle et l'avis des Experts internationaux au sein du groupe de travail

CONSIDERATIONS ECONOMIQUES SUPPLEMENTAIRES PRISES EN COMPTE LORS DU DEVELOPPEMENT ET DU CLASSEMENT DES RECOMMANDATIONS

- Le prix d'un médicament varie dans différents pays et dans différentes régions du monde
- Dans le cas d'une recommandation forte, le bénéfice pour le patient l'emporte sur les considérations économiques de santé
- Les coûts des anticoagulants sont négligeables par rapport au coût du traitement du cancer

Fiche n°2. Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) confirmée.		Grade	Niveau
TRAITEMENT INITIAL DE LA TVP CONFIRMÉE (10 PREMIERS JOURS)			
1	Héparine à faible poids moléculaire (HBPM) recommandée pour le traitement initial de la MTEV chez les patients atteints de cancer <i>(en France de préférence Tinzaparine et Dalteparine)</i>	I	B
2	Fondaparinux et HNF peuvent également être utilisés dans le traitement initial de la MTEV chez les patients cancéreux. <i>(Rque Fondaparinux hors AMM en France)</i>	II	D
3	La thrombolyse chez les patients cancéreux avec MTEV ne devrait être considérée qu'au cas par cas, en prenant en considération les contre-indications, plus particulièrement le risque élevé de saignement en particulier en cas de métastase cérébrale (orientation, base de preuves de très faible qualité et risque du traitement thrombolytique). <i>Valeurs et préférences: un avis d'expert est recommandé avant d'utiliser des thrombolytiques, et la procédure devrait être menée dans des centres où les praticiens de la santé ont une expertise appropriée</i>		
4	Dans le traitement initial de la MTEV, le filtre cave peut être considéré en cas de contre-indication au traitement anticoagulant ou dans le cas d'une récurrence d'EP sous anticoagulation optimale. La réévaluation périodique des contre-indications à l'anticoagulation est recommandée et l'anticoagulation reprise en sécurité		
TRAITEMENT D'ENTRETIEN PRECOCE (10 JOURS A 3 MOIS) ET A LONG TERME (AU-DELA DE 3 MOIS)			
1	Les HBPM devraient être préférées aux AVK pour le traitement de la MTEV chez les patients cancéreux	I	A
2	Les HBPM devraient être utilisées pendant au moins 3 mois pour traiter une MTEV confirmée chez des patients cancéreux	I	A
3	Les AOD peuvent être utilisés dans le traitement de la MTEV des patients cancéreux stabilisés ne recevant pas de thérapie anticancéreuse systémique et dans les cas où l'AVK est un traitement acceptable, mais pas disponible		
4	Après 3 à 6 mois, le choix d'arrêter ou de poursuivre l'anticoagulation (HBPM, AVK, ou AOD) devrait être basé sur une évaluation individuelle du rapport bénéfices-risques, tolérance, disponibilité du médicament, préférence des patients et « l'activité » du cancer		

TRAITEMENT DE LA RECIDIVE DE MTEV CHEZ LES PATIENTS CANCEREUX SOUS TRAITEMENT ANTICOAGULANT

En cas de récurrence de MTEV, trois options peuvent être envisagées:

- 1) Augmentation de la dose d'HBPM (de 20 – 25 %) chez les patients traités par HBPM
- 2) Remplacement de l'AVK par HBPM chez les patients traités par AVK
- 3) Pose d'un filtre cave et anticoagulation sauf contre-indication

TRAITEMENT DE LA THROMBOSE VEINEUSE SUR CATHETER

1

Pour le traitement de la thrombose symptomatique sur cathéter chez les patients cancéreux, un traitement anticoagulant est recommandé pour un minimum de 3 mois; les HBPM sont suggérées

2

Le cathéter veineux central peut être maintenu en place s'il est fonctionnel, bien en place et non infecté avec une bonne résolution des symptômes sous étroite surveillance ; indépendamment du fait que le cathéter veineux central soit conservé ou pas, aucune approche standard en termes de durée de l'anticoagulation n'est établie

Synthèse du Conseil de recommandations de la Société française de Médecine Vasculaire (SFMV)

Membres du conseil : L. Bressollette, G. Gladu, M. Gras, F.X. Himpens, R. Jacquet, V. Jaquinandi, J.Y. Laffont, G. Mahé, S. Zuily. Rédigée 2017 06

Fiche n° 3: Prévention de la MTEV chez les patients cancéreux		Grade	Niveau
PREVENTION DE LA MTEV CHEZ LES PATIENTS CANCEREUX TRAITES CHIRURGICALEMENT			
1	Utilisation d'une HBPM x 1/jour ou une faible dose d'HNF x 3/ jour pour prévenir la MTEV chez les patients cancéreux en post-opératoire, il est recommandé de démarrer la prophylaxie pharmacologique 12 à 2 h en préopératoire et de la poursuivre pendant au moins 7-10 jours; absence de données disponibles pour permettre des conclusions sur la supériorité d'une HBPM sur une autre	I	A
2	Niveau de preuves insuffisant pour préférer Fondaparinux à HBPM dans la prophylaxie de la MTEV chez les patients cancéreux en post-opératoire	II	C
3	Il est recommandé d'utiliser la dose préventive la plus élevée d'HBPM en prévention de la MTEV postopératoire chez les patients cancéreux	I	A
4	Une prophylaxie prolongée (4 semaines) par HBPM dans la prévention de la MTEV postopératoire après laparotomie majeure est indiquée chez les patients cancéreux à risque élevé de MTEV et faible risque hémorragique	I	B
5	Une prophylaxie prolongée (4 semaines) par HBPM est recommandée de la même manière que pour la laparotomie, dans la prévention de la MTEV chez les patients cancéreux après chirurgie laparoscopique	II	C
6	Les méthodes mécaniques ne sont pas recommandées seules, sauf lorsque les méthodes pharmacologiques sont contre-indiquées	II	B
7	Le filtre cave n'est pas recommandé en prophylaxie de routine	I	A
PROPHYLAXIE DE LA MTEV CHEZ LES PATIENTS CANCEREUX TRAITES MEDICALEMENT			
1	Nous recommandons la prophylaxie par HBPM, HNF ou fondaparinux chez les patients cancéreux traités médicalement et à mobilité réduite qui sont admis à l'hôpital. Dans cette situation les AOD ne sont pas recommandés en routine	I	B
2	Il n'est pas recommandé de faire une prévention primaire systématique par HBPM, AVK ou AOD chez les patients en traitement anticancéreux systémique	I	B
3	Une prévention pharmacologique primaire de la MTEV par HBPM est indiquée chez les patients présentant un cancer du pancréas localement évolué ou métastatique traité par une thérapie anticancéreuse systémique, si ils sont à faible risque hémorragique	I	B
4	Une prévention pharmacologique primaire de la MTEV pourrait être indiquée chez les patients présentant un cancer pulmonaire localement évolué ou métastatique, traité par thérapie anticancéreuse systémique, si ils sont à faible risque hémorragique	II	C
5	Chez les patients traités par thalidomide et légalidomide associé aux stéroïdes ou à d'autres anticancéreux systémiques, ou les deux, une prévention primaire de la MTEV est recommandée	I	A
	Dans ce cadre, les AVK à des doses faibles ou thérapeutiques, les HBPM à dose prophylactique, et l'aspirine à faible dose peuvent être utilisés et ont montré des effets similaires en ce qui concerne la prévention de la MTEV	II	C

PROPHYLAXIE DE LA THROMBOSE SUR CATHETER			
1	L'utilisation systématique d'une anticoagulation pour la prévention de la thrombose sur cathéter veineux central n'est pas recommandée	I	A
2	Le cathéter veineux central devrait être mis en place dans la veine jugulaire droite et son extrémité distale devrait être située à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite	I	B
<p>Synthèse du Conseil de recommandations de la Société française de Médecine Vasculaire (SFMV) Membres du conseil : L. Bressollette, G. Gladu, M. Gras, F.X. Himpens, R. Jacquet, V. Jaquinandi, J.Y. Laffont, G. Mahé, S. Zuily. Rédigée 2017 06</p>			

Fiche n° 4. Systèmes de stratification (scores) des risques dans la prévention de la MTEV chez les patients cancéreux

PARAMETRES CLINIQUES

Les patients cancéreux courent un risque accru de MTEV en raison de la présence de facteurs de risque multiples associés

⇒ facteurs de risque de MTEV associés au cancer	<ul style="list-style-type: none"> - caractéristiques du cancer (site, histologie, stade) - nécessité d'une intervention chirurgicale ou d'une hospitalisation, ou les deux - utilisation d'un cathéter - thérapie anticancéreuse systémique, y compris la chimiothérapie et les immunomodulateurs ou les agents stimulant l'érythropoïèse
⇒ facteurs de risque général individuel de MTEV	<ul style="list-style-type: none"> - l'âge - le poids (indice de masse corporelle IMC) - la mobilité - les comorbidités - l'infection, la septicémie - l'adhésion et le respect de la prophylaxie

BIOMARQUEURS EN DEVENIR POUR LA STRATIFICATION DU RISQUE

⇒	Numération sanguine (neutrophiles, plaquettes)
⇒	Marqueurs d'activation de la coagulation sanguine (P-sélectine soluble)
⇒	D-dimères
⇒	Activité des microparticules associées au facteur tissulaire (MP-TF): augmentation de l'activité MP-TF chez les patients cancéreux associée à un risque accru de MTEV

SCORE DE KHORANA : MODELE PREDICTIF DE MTEV ASSOCIEE A UNE CHIMIOTHERAPIE.

<p>Mis au point pour l'évaluation des risques de MTEV (à moins de 3 mois) chez les patients recevant une chimiothérapie, le modèle utilise 5 paramètres cliniques et biologiques facilement disponibles :</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ localisation du cancer ⇒ numération plaquettaire ⇒ hémoglobine ou utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse, ou les deux ⇒ numération leucocytaire ⇒ IMC
---	---

SCORE ETENDU DE VIENNE CATS

Le groupe de Vienne a décrit une extension du score de Khorana d'origine en incluant deux autres biomarqueurs – les D-dimères et la P-sélectine soluble - en raison de leur valeur prédictive. Les patients ayant un score ≥ 5 ont 35% de risque de développer une MTEV dans les 6 mois suivants le diagnostic du cancer.

SCORE PROTECHT Ce score est une extension du score de Khorana, qui ajoute aux variables prédictives une chimiothérapie à base de platine et à base de gemcitabine.

Recos 5. Traitement de la MTEV dans des situations particulières		Grade	Niveau
1	Une tumeur cérébrale n'est pas une contre-indication à l'anticoagulation d'un épisode thromboembolique veineux confirmé	II	C
2	Pour le traitement de la MTEV confirmée chez les patients cancéreux avec une tumeur cérébrale, l'HBPM est préférée	Orientation	
3	L'utilisation des HBPM ou l'HNF débutées en post-opératoire dans la prévention de la MTEV chez les patients cancéreux subissant une neurochirurgie est recommandée	I	A
4	La prévention primaire de la MTEV n'est pas recommandée chez les patients cancéreux avec tumeur cérébrale non chirurgicale traités médicalement	I	B
5	En présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/min), l'HNF relayée rapidement par un AVK (même à partir de J1) ou une HBPM ajustée au taux d'anti-Xa dans le traitement de la MTEV, sont proposées		
6	Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/min), un dispositif de compression peut être appliqué et la prophylaxie pharmacologique doit être considérée au cas par cas Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/min), l'HNF peut être utilisée au cas par cas		
7	En cas de thrombocytopénie chez les patients cancéreux pour le traitement de la MTEV confirmée : - si le nombre de plaquettes est > 50 000/mm ³ et sans saignement évident, un anticoagulant pleine dose peut être utilisé - si le nombre de plaquettes est < 50 000/mm ³ , la décision de traitement et la dose doivent être établies au cas par cas avec la plus grande prudence		
8	En cas de thrombocytopénie légère chez les patients cancéreux : - si le nombre de plaquettes est > 80 000/mm ³ la prophylaxie pharmacologique pourrait être utilisée - si le nombre de plaquettes est < 80 000/mm ³ la prophylaxie pharmacologique ne devrait être envisagée qu'au cas par cas et une surveillance attentive recommandée		
9	Chez les patientes enceintes atteintes d'un cancer, le traitement standard de la MTEV confirmée et la prophylaxie standard doivent être mis en œuvre		
<p>Synthèse du Conseil de recommandations de la Société française de Médecine Vasculaire (SFMV) Membres du conseil : L. Bressollette, G. Gladu, M. Gras, F.X. Himpens, R. Jacquet, V. Jaquinandi, J.Y. Laffont, G. Mahé, S. Zuily. Rédigée 2017 05</p>			