



HAL
open science

Prévention et prise en charge des thromboses associées au cancer: questions pratiques à propos de l'anticoagulation

David Malka, Nicolas Girard, David M Smadja, Christine Chevreau, Stéphane Culine, Anne Lesur, Roman Rouzier, François Rozet, Jean-Philippe Spano, Jean-Yves Blay

► To cite this version:

David Malka, Nicolas Girard, David M Smadja, Christine Chevreau, Stéphane Culine, et al.. Prévention et prise en charge des thromboses associées au cancer: questions pratiques à propos de l'anticoagulation. *Bulletin du Cancer*, 2023, 110 (2), pp.212-224. <10.1016/j.bulcan.2022.10.008>. <hal-03959775>

HAL Id: hal-03959775

<https://hal.science/hal-03959775v1>

Submitted on 27 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization



Prévention et prise en charge des thromboses associées au cancer: questions pratiques à propos de l'anticoagulation

David Malka^{1,2}, Nicolas Girard³, David M. Smadja^{4,5,6}, Christine Chevreau⁷, Stéphane Culine⁸, Anne Lesur⁹, Roman Rouzier¹⁰, François Rozet¹¹, Jean-Philippe Spano¹², Jean-Yves Blay¹³

Reçu le 16 juin 2022
Accepté le 24 octobre 2022
Disponible sur internet le :

1. Institut mutualiste Montsouris, département d'oncologie médicale, Paris, France
2. Université Paris-Saclay, unité dynamique des cellules tumorales INSERM U1279, Gustave Roussy, Villejuif, France
3. Institut Curie, institut du Thorax Curie-Montsouris, Paris, France
4. Université de Paris, INSERM innovations thérapeutiques en hémostase, Paris, France
5. Hôpital Européen Georges-Pompidou, AP-HP, département d'hématologie, Paris, France
6. Réseau F-CRIN INNOVTE, Paris, France
7. Institut Universitaire du Cancer Toulouse-Oncopole, Toulouse, France
8. Université Paris Cité, service d'oncologie médicale, AP-HP Saint-Louis, Paris, France
9. Mutuelle générale éducation nationale, Nancy, France
10. Centre François Baclesse, département de Chirurgie, Caen, France
11. Institut mutualiste Montsouris, département d'urologie, Paris, France
12. Hôpital La Pitié-Salpêtrière, service d'oncologie médicale, AP-HP-SU, IUC, Paris, France
13. Centre Leon Bérard and UCBL1, département d'oncologie médicale, Lyon, France

Correspondance :

David Malka, Institut mutualiste Montsouris, département d'oncologie médicale, 42, boulevard Jourdan, Paris 75014, France
david.malka@imm.fr

Mots clés

Cancer
Thrombose
Hémorragie
Anticoagulant
Héparine

■ Résumé

La thrombose associée au cancer est une complication fréquente résultant de divers mécanismes vasculaires liés au cancer, au traitement antitumoral et au patient, et qui est associée à un mauvais pronostic. L'anticoagulation recommandée, en prévention ou en traitement curatif, repose essentiellement sur les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou les anticoagulants oraux directs. L'enjeu de la thromboprophylaxie, pour laquelle les HBPM sont privilégiées en raison d'un moindre risque hémorragique notamment en cas de tumeur digestive endoluminale ou urothéliale en place, demeure l'identification des patients à risque. La question majeure concernant la prise en charge des thromboses avérées est le choix de l'anticoagulant. Du fait de la simplicité de leur administration, les anticoagulants oraux directs apparaissent comme attractifs, et les études randomisées les ayant évalués ont montré leur efficacité. Cependant, ces études sont limitées par le profil des patients inclus qui ne sont pas toujours représentatifs des situations en vraie vie, notamment concernant les cancers à risque hémorragique et certains traitements antitumoraux, inhibiteurs de tyrosine kinase notamment, qui peuvent interagir avec les anticoagulants oraux

directs et en modifier potentiellement la biodisponibilité. Les recommandations disponibles soulignent ces précautions et renvoient *in fine* à des décisions au cas par cas. Cet article a pour but de guider l'oncologue dans son choix d'anticoagulation à travers une série de réponses documentées et pragmatiques aux questions qui se posent face à un patient pris en charge pour une tumeur solide et potentiellement à risque de thrombose ou avec une thrombose établie.

Keywords

Cancer
Thrombosis
Hemorrhage
Anticoagulant
Heparin

■ Summary

Prophylaxis and management of cancer-associated thrombosis: Practical issues about anticoagulant use

Cancer-associated thrombosis (CAT) is a common complication resulting from various vascular mechanisms related to cancer, antitumoral therapy and patient status, and is associated with a poor prognosis. Anticoagulants recommended for CAT treatment or prevention mainly include low molecular weight heparin (LMWH) and direct oral anticoagulants (DOACs). Regarding thromboprophylaxis, a situation for which LMWH is a preferred option due to a lower risk of hemorrhage especially in patients with unresected gastro-intestinal and genito-urinary malignancies, the identification of patients at risk is a major issue. For patients with established CAT, the main issue is the choice of the most appropriate anticoagulant therapy. Because of the convenience of oral formulation, DOACs are an attractive option, and their efficacy has been shown in randomized trials. However, such studies are limited by selection biases, which make the analyzed population not representative of the real-life setting, as for instance cancers associated with a high risk of hemorrhage, or antitumoral therapies (e.g., tyrosine kinase inhibitors) known to interact with DOACs and then modifying their bioavailability. Caution associated with DOAC use is highlighted by most updated guidelines that recommend a case-by-case-based approach. The aim of the present paper is to help the oncologists make the most appropriate decision regarding the choice of anticoagulant therapy in a context of thromboprophylaxis or established CAT management in a patient with a solid tumor. The main issues are addressed through key practical questions, the answers of which are based on the current guidelines and additional published data or expert opinions.

Introduction

La maladie thromboembolique veineuse associée au cancer ou CAT (*Cancer-Associated Thrombosis*), qui incluent les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires, représentent des situations dont la prévalence et l'enjeu pour la survie des malades ne doivent pas être sous-estimés. Le risque de maladie thromboembolique veineuse est 4 à 6 fois plus important chez les patients atteints de cancer, notamment métastatique, que dans la population générale [1-4]. Ce risque augmente encore après une chirurgie carcinologique ou durant la chimiothérapie [5].

La CAT est associée à un mauvais pronostic. Des données de registre danois incluant plus de 3 000 patients, tous types de cancers confondus (17 % de cancers bronchiques et près de 10 % de cancers du pancréas), ont montré que la survenue d'une maladie thromboembolique veineuse dans l'année précédant le diagnostic de cancer était associée à une augmentation de la mortalité à un an [6]. Concernant spécifiquement les patients

atteints d'un cancer du pancréas, l'analyse de la Base Clinico-Biologique de l'Adénocarcinome Pancréatique (étude BACAP) suggère que la survenue d'une maladie thromboembolique veineuse est associée à une réduction significative de la survie sans progression et de la survie globale [7].

Le lien entre maladie thromboembolique veineuse et cancer résulte de divers mécanismes vasculaires liés au cancer (hypercoagulabilité liée à l'expression et/ou à la sécrétion par les cellules cancéreuses de facteurs pro-coagulants, à la génération de thrombine), au traitement (lésions endothéliales induites par la chimiothérapie, les traumatismes opératoires ou encore les cathéters veineux) et au patient (immobilisation, hospitalisation, comorbidités cardiovasculaires) [8-10]. Il est donc important pour les oncologues et plus généralement les personnels de santé qui prennent en charge les patients atteints de cancer d'intégrer les risques et les conséquences de la maladie thromboembolique veineuse dans la stratégie thérapeutique globale, soit à titre prophylactique dans les

situations jugées à risque, soit à titre curatif lorsque l'événement thrombotique est avéré.

Les sociétés savantes et les associations nationales et internationales concernées par la prise en charge du cancer d'une part, et des troubles vasculaires d'autre part, ont émis des recommandations à la fois sur le versant prophylactique et sur le versant curatif [11-14]. En France, des recommandations sur la prise en charge des maladies thromboemboliques veineuses associées au cancer ont été émises, lesquelles se basent exclusivement sur les essais cliniques [15]. Or, comme évoqué plus loin, un certain nombre de patients à risque hémorragique, avec une fonction rénale altérée et/ou recevant des traitements connus pour interagir avec certaines classes d'anticoagulants oraux, et correspondant à des situations en « vraie vie », sont exclus de ces essais ou non inclus, ce qui en complique l'application à certaines situations auxquelles les oncologues sont confrontés en routine [16,17]. Des recommandations spécifiques pour les patients atteints d'insuffisance rénale, de thrombopénie ou encore de métastases cérébrales sont proposées dans plusieurs textes de recommandations internationales [12-14] ou de référentiels nationaux [18]. À cet égard, l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) a mis à jour en juillet 2021 ses référentiels sur la prévention et la prise en charge, initiale ou dans un contexte de récurrence, de la CAT [18]. Cependant, les algorithmes décisionnels proposés,

destinés à guider la décision en situation de « vraie vie » peuvent parfois présenter des différences avec les recommandations internationales qu'il convient d'évoquer. Certains aspects comme le choix parmi les scores de risque, laissé à l'appréciation de l'oncologue, et leurs limites, méritent d'être discutés, et certaines situations rencontrées en « vraie vie » comme la présence de métastases cérébrales, la fragilité du patient ou le recours aux immunothérapies soulèvent des questions auxquelles il paraît important de donner des éléments complémentaires de réponse.

Globalement, le choix de l'anticoagulant en thromboprophylaxie se porte sur les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), tandis qu'en situation de thrombose établie, initiale ou récurrente, un anticoagulant oral direct peut également être considéré, en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi des anticoagulants oraux directs, et des préférences du patient [12-15,18] (tableaux I et II). L'option d'un anticoagulant oral direct, attractive du fait du mode d'administration, implique néanmoins d'avoir éliminé une contre-indication à la voie orale, un sur-risque hémorragique lié au patient ou au cancer, ainsi qu'une interaction médicamenteuse entre l'anticoagulant oral direct et le traitement antitumoral [19,20]. La stratégie antithrombotique chez les patients atteints de cancer est donc complexe du fait du caractère évolutif du contexte tumoral et des avantages et inconvénients des anticoagulants disponibles.

TABLEAU I

Stratégie de thromboprophylaxie par anticoagulants chez les patients traités pour un cancer selon les Associations françaises et internationales

Associations	Patient hospitalisé avec cancer actif	Patient devant subir une chirurgie	Patient suivi en ambulatoire
ASCO 2020 [13]	Si affection médicale aiguë ou mobilité réduite : HBPM ou AOD en l'absence de risque hémorragique et en tenant compte des contre-indications	En post opératoire : HNF ou HBPM sauf en cas de saignement actif, de risque d'hémorragie ou de contre-indications	Si score Khorana ≥ 2 : HBPM ou AOD si absence de risque de saignement et en tenant compte des possibles interactions médicamenteuses
ASH 2021 [14]	HBPM	En post opératoire : HBPM ou fondaparinux	AOD si risque de thrombose intermédiaire ou élevé ou HBPM si risque de thrombose élevé
ITAC 2022 [12]	Incluant les patients avec mobilité réduite : CrCl ≥ 30 ml/min : HBPM CrCl < 30 ml/min : HNF	En pré- (2-12 h) et en post-opératoire : CrCl ≥ 30 ml/min : HBPM CrCl < 30 ml/min : HNF	Patient avec un cancer métastatique (hors cancer bronchique) ou cancer du pancréas localement avancé en l'absence de risque de saignement ou si score Khorana ≥ 2 : HBPM ou AOD
AFSOS 2021 [18]	Si pathologie médicale aiguë : CrCl ≥ 20 ml/min : HBPM CrCl < 20 ml/min : HNF	En pré- (2-12 h)* et en post-opératoire : CrCl ≥ 20 ml/min : HBPM CrCl < 20 ml/min : HNF *sauf chirurgie cérébrale	Patient avec un cancer du pancréas avancé ou si score Khorana ≥ 2 : HBPM

CrCl : Clairance de la créatinine ; HBPM, héparine de bas poids moléculaire ; HNF, héparine non fractionnée ; AOD, anticoagulant oral direct

TABLEAU II

Stratégie de prise en charge initiale des MTEV établies par anticoagulants chez les patients traités pour un cancer selon les Associations et Sociétés françaises et internationales

Associations et Sociétés	Stratégies d'anticoagulation recommandée en fonction du contexte
ASCO 2020 [13]	<p>Si $ClCr \geq 30$ ml/min, au choix :</p> <p>HBPM ou AOD à considérer avec prudence dans les contextes suivants :</p> <p>Risque hémorragique associé aux AOD, notamment en cas de cancer GI ou GU Risque de saignement muqueux Interactions médicamenteuses avec des médicaments interagissant avec le CYP3A4 ou de la P-gp</p> <hr/> <p>Si $ClCr < 30$ ml/min : HNF</p>
ITAC 2022 [12]	<p>Si $ClCr \geq 30$ ml/min, au choix :</p> <p>HBPM ou AOD sauf dans les contextes suivants :</p> <p>Risque hémorragique de type GI ou GU Tumeur gastro-intestinale haute Risque d'interactions médicamenteuses fortes Malabsorption digestive</p> <hr/> <p>Si $ClCr < 30$ ml/min : HNF</p>
AFSOS 2021 [18]	<p>Si $ClCr > 20$ ml/min et en tenant compte de la préférence du patient :</p> <p>HBPM ou AOD sauf dans les contextes suivants :</p> <p>$CrCl^* < 50$ ml/min Risque hémorragique incluant les lésions cérébrales, les pathologies GI, un antécédent récent d'hémorragie digestive, un traitement gastro toxique, Thrombopénie ($< 50\ 000$/ml) Tumeur GI ou urothéliale ou non réséquée Interactions cliniquement pertinentes avec des médicaments interagissant avec le CYP3A4 ou de la P-gp Événement thrombotique sévère Malabsorption digestive</p> <hr/> <p>Si $ClCr < 20$ ml/min : HNF</p>
SPLF 2021 [15]	<p>Si $ClCr \geq 15$ ml/min, au choix :</p> <p>HBPM ou AOD sauf dans les contextes suivants :</p> <p>$ClCr < 30$ ml/min Cancer GI ou GU pour le rivaroxaban et l'edoxaban</p>

ClCr : Clairance de la créatinine ; GI, gastro-intestinal(es) ; GU, génito-urinaire(s) ; HBPM, héparine de bas poids moléculaire ; HNF, héparine non fractionnée ; AOD, anticoagulant oral direct

L'objectif de cet article est de répondre de manière pragmatique au choix de l'anticoagulant face à un patient traité pour une tumeur solide métastatique, potentiellement à risque de thrombose ou avec une thrombose établie. Les cancers hématologiques, dont le myélome, ne sont pas abordés. Les réponses proposées (résumées dans le [tableau III](#)), fondées sur les recommandations et référentiels mis à jour, prennent en compte le caractère évolutif de la maladie, les caractéristiques du patient et le rapport bénéfice-risque des anticoagulants approuvés ainsi que, dans le cas des anticoagulants oraux

directs, les interactions médicamenteuses avec les traitements concomitants dont le traitement antitumoral [11-14,18].

Qui sont les patients justifiant d'une thromboprophylaxie ?

En l'absence de contre-indication aux anticoagulants, les patients candidats à une thromboprophylaxie par HBPM sont, selon les recommandations internationales [13,14] et les référentiels de l'AFSOS [18] : les patients hospitalisés avec un cancer actif et une affection médicale aiguë, du fait d'un risque

TABLEAU III

Questions pratiques et préconisation pour la prévention primaire ou secondaire des thromboses associées au cancer

Question	Préconisation
Qui sont les patients atteints de cancer justifiant d'une thromboprophylaxie ?	Patients hospitalisés avec un cancer actif et une affection médicale aiguë Patients devant avoir une chirurgie, en l'absence de saignement actif ou de risque hémorragique élevé Patients traités en ambulatoire par chimiothérapie et présentant un risque thrombotique élevé
Existe-t-il un score de risque universel pour guider la thromboprophylaxie ?	Les scores retenus sont : Khorana, basé sur 5 critères (site du cancer, taux (avant chimiothérapie) de plaquettes, de globules blancs et d'hémoglobine, IMC) : fréquemment cité mais prédictibilité peu reproductible COMPASS-CAT, incluant des critères liés au cancer (délai depuis le diagnostic $6 \leq$ mois, stade avancé), au traitement (hormonothérapie, cathéter veineux central), au patient (risque cardiovasculaire, taux de plaquettes $\geq 350 \times 10^9/L$) : retenu par l'AFSOS pour les patients ambulatoires traités pour un cancer du poumon, du sein, de l'ovaire ou colorectal
Quels sont les principaux traitements antitumoraux décrits comme associés à un risque de thrombose ?	Chimiothérapie : sels de platine, anthracyclines Hormonothérapie : tamoxifène (inhibiteurs de l'aromatase ?) Anti-angiogéniques : bévacizumab Anti-EGFR : cétuximab, panitumumab Inhibiteurs de kinases cycline dépendantes : palbociclib
Quels sont les principaux traitements antitumoraux décrits comme associés à un risque hémorragique ?	Anti-angiogéniques : bévacizumab Anti-EGFR : cétuximab
Quels sont les cancers considérés comme à risque hémorragique ?	Cancer de la vessie Cancer de l'estomac Cancer du pancréas Cancer du poumon Cancer colorectal Cancer de l'ovaire
Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont-ils indiqués en thromboprophylaxie ?	Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) restent le traitement standard Les AOD sont une option mais avec des limites : rapport bénéfice/risque impacté par le risque hémorragique (lié à la tumeur notamment) risque d'interactions médicamenteuses y compris avec certains antitumoraux incompatibilité avec les troubles digestifs et les nausées/vomissements
Quel est l'impact du risque hémorragique sur le choix de l'anticoagulant dans les CAT établies ?	Risque hémorragique associé notamment à une comorbidité gastro-intestinale, un antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, une thrombopénie, une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire entre 30 et 50 ml/min), une lésion cérébrale ou un traitement par antiagrégant antiplaquettaire ; doit orienter vers une HBPM plutôt qu'un AOD
Les traitements antitumoraux couramment prescrits sont-ils à risque d'interactions médicamenteuses avec les anticoagulants ?	AOD : principalement métabolisés par la voie du CYP3A4 et de la glycoprotéine-P (P-gp) ; biodisponibilité susceptible d'être impactée par les inhibiteurs ou les inducteurs de CYP3A4 ou de la gp-P Antitumoraux impactant la biodisponibilité et donc le rapport bénéfice/risque des AOD : inhibiteurs de tyrosine kinase, tamoxifène, ifosfamide, paclitaxel... Outre les interactions métaboliques, l'association d'un AOD avec des antitumoraux à risque de toxicité digestive doit être considérée avec précaution
Quels sont les paramètres liés au patient à prendre en compte dans le choix de d'anticoagulant ?	Thrombopénie Légère ($> 80 G/L$) : pas de contre-indication à une thromboprophylaxie Entre 20 et 50 G/L : transfusion puis possible recours à une HBPM à doses curative si le taux de plaquettes remonte à plus de 50 G/L, ou à demi dose si compris entre 20 et 50 G/L Fonction rénale évaluée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) : si DFG entre 30 (20 pour la tinzaparine) et 50 mL/min : privilégier une HBPM si DFG < 30 mL/min (insuffisance sévère) : privilégier une héparine non fractionnée Métastases cérébrales en l'absence d'hémorragie : anticoagulation possible en privilégiant une

TABLEAU III (Suite).

Question	Préconisation
	HBPM (à discuter au cas par cas) fragilité : Surveillance étroite chez les sujets âgés chuteurs ou avec une altération des fonctions cognitives et/ou de l'état général Prendre en compte la polymédication et le risque d'interaction médicamenteuse avec les AOD
Quelle est la stratégie d'anticoagulation chez un patient sous AOD avant le diagnostic de cancer ?	Maintenir le traitement sauf si : le traitement antitumoral (chimiothérapie notamment) expose à des risques de vomissement ou de nausées et contre-indique la voie orale les interactions possibles avec le traitement antitumoral impactent la biodisponibilité de l'AOD Dans ces situations, substituer pour une HBPM

thrombotique fortement accru (d'environ huit fois) [21], avec un recours préférentiel à une héparine non fractionnée [HNF] en cas d'insuffisance rénale sévère ; les patients devant avoir une chirurgie, en l'absence de saignement actif ou de risque hémorragique élevé ; les patients traités en ambulatoire par chimiothérapie et présentant un risque thrombotique élevé. Ce risque peut être évalué selon les scores validés disponibles [12-14,18] tels que décrits dans le paragraphe suivant, en intégrant les données complémentaires propres au patient [13].

Existe-t-il un score pour évaluer le risque thrombotique des patients traités en ambulatoire ?

Le score le plus utilisé dans les essais cliniques est le score de Khorana [22], qui est, de ce fait, également souvent cité dans les recommandations, y compris celles de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [13], ou dans les référentiels de l'AFSOS. [18]. Ce score, fondé sur cinq paramètres (localisation du cancer, taux de plaquettes, de globules blancs et d'hémoglobine et indice de masse corporelle), est censé définir un risque de maladie thromboembolique veineuse faible, intermédiaire ou élevé (tableau IV). Cependant, une méta-analyse de 55 cohortes et un total de 35 000 patients suivis entre 2008 et 2018 pour divers types de cancer a montré que seulement 24 % des patients ayant présenté une maladie thromboembolique veineuse avaient été identifiés à haut risque, et donc qu'un nombre substantiel de maladies thromboemboliques veineuses étaient survenues chez des patients non classés à haut risque par le score [23]. D'autres scores dérivés du score de Khorana ont été proposés. Le score Vienna CATS s'avère plus performant que le score Khorana original pour l'identification des patients à haut risque de thrombose, mais cette différence provient de l'inclusion des mesures des D-Dimères et de la sélectine-P qui s'avèrent peu reproductibles et test-dépendantes, et donc difficilement généralisables et applicables en routine [24]. Le score PROTECT, publié il y a dix ans, propose l'inclusion comme facteurs de risque

complémentaires de la gemcitabine et du cisplatine, mais cette proposition de prendre en compte les traitements antitumoraux impliquerait de considérer les traitements et classes de traitements mis à disposition depuis [25].

C'est dans le but de corriger cette limite qu'a été proposé le score COMPASS-CAT basé sur des paramètres cliniques et biologiques aisément accessibles en routine, incluant notamment les facteurs prédisposant à un risque de maladie thromboembolique veineuse [26] (tableau II). Évalué sur une cohorte de patients atteints de divers types de cancer dont les plus fréquents (cancers pulmonaires, colorectaux, du sein), ce score propose une stratification en risque faible/intermédiaire ou élevé, avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 52 %. Une analyse rétrospective chez des patients traités pour un cancer pulmonaire a montré que le score COMPASS-CAT avait une valeur prédictive de maladie thromboembolique veineuse supérieure à celle du score de Khorana ou de ses dérivés (valeur prédictive positive de 24 % versus 17 % chez les patients à haut risque avec les scores COMPASS-CAT et Khorana, respectivement, pour des valeurs prédictives négatives respectives de 100 % et 83 %) [27]. Une étude rétrospective incluant 3 814 patients, dont la moitié avec un cancer du sein, a confirmé la bonne valeur prédictive négative du score COMPASS-CAT [28]. Sur ces données, et compte tenu de l'applicabilité de ce score après l'initiation du traitement, les recommandations de l'ASCO mentionnent son intérêt pour mieux distinguer les patients à haut ou faible risque [13], et les référentiels de l'AFSOS le retiennent comme aide à la décision d'une prévention primaire de la maladie thromboembolique veineuse, avant ou après initiation d'une chimiothérapie chez les patients ambulatoires traités pour un cancer du poumon, du sein, de l'ovaire ou colorectal [18].

Le traitement antitumoral peut-il être un facteur de risque de thrombose ?

Certains agents antitumoraux, notamment les sels de platine, les anthracyclines et les hormonothérapies comme le

TABLEAU IV

Principe de calcul des niveaux de risque de thrombose par les scores de KHORANA [22] et COMPASS-CAT [26]

Paramètres	Score de KHORANA		Score COMPASS-CAT	
Liés au cancer	Très haut risque : cancer de l'estomac, du pancréas	2	Hormonothérapie	6
	Haut risque : lymphomes, cancers pulmonaires, gynécologiques, de la vessie, des testicules	1	Diagnostic de cancer ≤ 6 mois	4
			Cathéter central	3
			Stade de cancer avancé	2
Liés au patient	Indice de masse corporelle ≥ 35 kg/m ²	1	Facteurs de risque cardiovasculaire ^b	5
			Hospitalisation récente pour pathologie aiguë	5
			Antécédent de maladie thromboembolique veineuse	1
Biologiques	Taux de plaquettes ^a ≥ 350 × 10 ⁹ /L	1	Taux de plaquettes ≥ 350 × 10 ⁹ /L	2
	Taux d'hémoglobine ^a <10 g/dL ou recours à des facteurs de croissance hématopoïétique ^a	1		
	Taux de leucocytes ^a > 11000/mm ³	1		
Risque en fonction du score total	Faible	0	Faible/intermédiaire	0-6
	Intermédiaire	1-2		
	Élevé	≥ 3	Élevé	≥ 7

^aTaux avant chimiothérapie^bAu moins 2 des facteurs suivants : antécédent d'artériopathie périphérique, accident vasculaire cérébral ischémique, coronaropathie, hypertension, hyperlipidémie, diabète, obésité

tamoxifène sont connus pour être associés à un sur-risque de maladie thromboembolique veineuse [24,29,30]. Plus récemment, un registre danois évaluant près de 500 000 patients atteints de cancer sur vingt ans a montré que toutes les classes de traitements antitumoraux, après ajustement notamment sur les antécédents de maladie thromboembolique veineuse, le type et le stade du cancer, étaient potentiellement associées à un risque de maladie thromboembolique veineuse multiplié par trois à quatre en comparaison à l'absence de traitement, qu'il s'agisse de la chimiothérapie, des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), des anti-angiogéniques ou de l'immunothérapie, avec des hazard ratios (HR) [IC 95 %] de 3,4 [1-3,7], 4,1 [3,4,9], 4,4 [3,8-5,2] et 3,6 [2,8-4,6], respectivement [31].

Le tamoxifène a été le premier traitement antitumoral associé à un risque de maladie thromboembolique veineuse, avec une fréquence augmentée de deux à sept fois selon les études, particulièrement dans les deux premières années de traitement [24]. Ce risque est encore plus marqué chez les femmes ménopausées et/ou ayant eu une chirurgie. L'effet du tamoxifène sur le risque de thrombose artérielle est moins clair et justifierait des données complémentaires. Une étude menée chez des

femmes ménopausées avec un diagnostic de cancer du sein suggère un risque moindre de maladie thromboembolique veineuse avec les inhibiteurs de l'aromatase (réduction du risque de 41 % par rapport au tamoxifène) [32].

Concernant la chimiothérapie, le cisplatine est connu depuis une quarantaine d'années comme favorisant le risque de maladie thromboembolique veineuse, avec une augmentation du risque de près de 70 % dans les tumeurs solides, vraisemblablement du fait de son effet délétère au niveau endothélial et de ses effets pro-coagulants [30]. L'effet du cisplatine semble directement corrélé à la dose. La gemcitabine a été retenue par certains auteurs comme facteur de risque de maladie thromboembolique veineuse à prendre en compte, au même titre que les sels de platine, mais elle n'est pas retenue dans la plupart des scores proposés dans le contexte des CAT comme le score de Khorana ou ses dérivés, excepté dans le score PROTECHT [24]. Une étude prospective internationale avec un suivi de deux ans chez des patients traités pour divers types de tumeur solide, incluant des patients recevant de la gemcitabine et/ou des sels de platine, a trouvé une augmentation significative du risque de maladie thromboembolique veineuse avec les sels de platine (sans

précision des sels de platine utilisés), mais non avec la gemcitabine [33].

Concernant les antiangiogéniques, l'impact du bévacizumab sur le risque de thrombose est reconnu mais varie en fonction du type de cancer. Si le risque de thrombose artérielle induit par les conséquences de l'inhibition du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (formation d'un thrombus et altération de la fonction plaquettaire) est avéré, il ressort des données cliniques disponibles une augmentation du risque relatif (RR) de maladie thromboembolique veineuse modeste, de l'ordre de 1,3 chez les patients traités pour un cancer colorectal, qui n'est pas retrouvée chez les patients traités pour un cancer du sein ou un cancer bronchique non à petites cellules [30]. Un sur-risque a en revanche été observé chez des patientes traitées pour un cancer de l'ovaire (RR : 1,32 [IC 95 %, 1,02–1,79] ; $p = 0,04$) [34]. Selon une analyse de neuf études de phases 2 et 3, les inhibiteurs de l'EGFR comme le cétuximab ou le panitumumab seraient associés à une augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse et d'embolie pulmonaire de 50 % et 60 %, respectivement [35].

Concernant les thérapies ciblées les plus récentes, une étude rétrospective chez 424 patientes traitées pour un cancer du sein métastatique par inhibiteurs de kinases cycline dépendantes, essentiellement le palbociclib, a trouvé un taux de maladie thromboembolique veineuse de 6,4 % à un an, dont la moitié d'embolie pulmonaire, soit une fréquence deux à cinq fois supérieure à celle observée dans les études pivots [36]. En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, la ligne de traitement et les sites métastatiques, les auteurs ont rapporté une tendance (non significative) de réduction de la survie sans progression et de la survie globale à un an chez les 25 patientes chez lesquelles sont survenus les événements thrombotiques. Concernant les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI), utilisés dans un nombre croissant d'indications, les données comparatives en « vie réelle » montrent une augmentation des thromboses chez les patients traités par ICI mais ne distinguent pas les différentes molécules [31]. Par ailleurs, les données rétrospectives montrant la survenue de maladie thromboembolique veineuse sous différents ICI ne permettent pas de comparaison à un bras témoin, et font ressortir les antécédents de maladie thromboembolique veineuse ou le stade métastatique comme facteurs de risque dominants [37,38]. En outre, l'impact des ICI semble dépendant de la molécule ou de l'association considérée [37,38]. Des études conçues pour mieux caractériser le risque lié aux ICI s'avèrent donc nécessaires [37,39].

Enfin, les cathéters utilisés pour l'administration de la chimiothérapie augmentent le risque de maladie thromboembolique veineuse [12], une situation à prendre particulièrement en compte en cas d'hormonothérapie de type tamoxifène et justifiant une décision concertée au cas par cas. La survenue de thrombose induite par un cathéter est multifactorielle et peut

résulter de l'agression de la paroi veineuse, d'une prédisposition (antécédent de thrombose veineuse profonde, facteur V Leiden) ou d'un problème technique [40].

Faute de scores complémentaires intégrant l'ensemble des traitements disponibles potentiellement thrombogènes, il paraît cohérent de considérer le score COMPASS-CAT pour les patientes sous hormonothérapie comme base de discussions en RCP tel que cela est proposé dans les référentiels de l'AFSOS [18]. Dans les autres situations, chez les patients de risque intermédiaire, il convient d'intégrer le risque de l'agent antitumoral (tableau 1) pour des décisions au cas par cas.

Le traitement antitumoral peut-il être un facteur de risque hémorragique ?

Une analyse de dix-neuf études incluant près de 17 000 patients a montré un sur-risque hémorragique associé au bévacizumab (RR 2,74 ; IC 95 %, 2 ; 38–3,15 ; $p < 0,001$), notamment dans les cancers colorectaux, les cancers bronchiques, les cancers du rein ou de l'ovaire [41]. Concernant spécifiquement les cancers de l'ovaire, un sur-risque de saignements de grade ≥ 3 a été mis en évidence dans une revue systématique couplée à une méta-analyse de cinq essais randomisés portant sur près de 5000 patientes (RR : 3,16 [IC 95 %, 1,59–6,30] ; $p = 0,001$) [42]. Dans une étude de cohorte portant sur 17 000 patients atteints de cancer, suivis en « vraie vie » sans critères d'exclusion et comparés à un nombre équivalent de patients appariés sans cancer, le cétuximab augmentait le risque hémorragique de près de 50 % (OR : 1,47 [IC 95 %, 1,15–1,87] ; $p < 0,05$) [29]. Selon les données disponibles, les ITK ciblant le VEGF (sorafénib, sunitinib, pazopanib ou vandetanib) ne sont pas considérés comme des facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse [30]. Cependant, leur interaction avec les anticoagulants oraux directs est susceptible de modifier la biodisponibilité de ces derniers et donc d'augmenter leur risque hémorragique ou thrombotique [19,20].

Quels sont les cancers considérés comme à risque hémorragique ?

L'étude de cohorte évoquée ci-dessus a permis de montrer que le risque le plus élevé était observé pour les cancers de la vessie (OR : 4,09 [IC 95 %, 3,58–4,68] ; $p < 0,0001$), suivis par les cancers de l'estomac, du pancréas, du poumon, colorectaux et de l'ovaire [29]. Les cancers digestifs et génito-urinaires, et les cancers non réséqués quel que soit leur type, ont été retenus dans les recommandations de l'ASCO [13] et également dans les référentiels de l'AFSOS [18] comme situations à risque hémorragique contre-indiquant le recours aux anticoagulants oraux directs, y compris dans les thromboses établies. On notera que le vocable « cancers digestifs » regroupe sans distinction cancers digestifs endoluminaux (cancers de l'œsophage, de l'estomac, colorectal...), et non endoluminaux (cancers du foie, du pancréas...), alors que le risque hémorragique des premiers

est sans doute supérieur à celui des seconds. La question d'un risque hémorragique plus important associé aux cancers non réséqués (*versus* réséqués), évoqué dans les recommandations, est là encore à considérer au cas par cas en distinguant notamment les tumeurs endoluminales, potentiellement plus à risque, et les tumeurs parenchymateuses.

Les anticoagulants oraux directs sont-ils indiqués en thromboprophylaxie ?

Les HBPM restent le traitement de référence en thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer à risque de maladie thromboembolique veineuse du fait d'un rapport bénéfice/risque favorable et de l'absence d'interactions médicamenteuses avec les traitements antitumoraux. Une méta-analyse de quatorze essais incluant plus de 8 000 patients traités par chimiothérapie a montré une réduction de plus de 40 % du risque de maladie thromboembolique veineuse avec une thromboprophylaxie par HBPM (versus pas de prophylaxie) sans majoration significative du risque hémorragique [43]. Les HBPM restent le traitement prophylactique de référence pour les patients hospitalisés [18].

Les anticoagulants oraux directs, du fait de leur simplicité de prise et de leur efficacité démontrée dans la prévention des thromboses chez les patients atteints de fibrillation atriale [44], ont été évalués en thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer traités en ambulatoire. L'apixaban et le rivaroxaban, inhibiteurs du facteur Xa, ont fait l'objet de deux études distinctes contre placebo sur une période de six mois chez des patients à risque de maladie thromboembolique veineuse « intermédiaire » à « élevé » selon le score de Khorana, dont environ un tiers à risque élevé (score ≥ 3) [45,46]. Les patients étaient exclus en cas de risque connu d'hémorragie et, dans le cas de l'étude AVERT, en cas de tumeur ou métastases cérébrales. Le critère primaire d'efficacité était la survenue d'une maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde [ou distale pour l'étude CASSINI] ou embolie pulmonaire) dans les six mois. Le critère primaire de sécurité était la survenue de saignements majeurs définis par une baisse de l'hémoglobine de plus de 2 g/dl ou le recours à une transfusion. Les résultats de l'étude AVERT avec l'apixaban 2,5 mg deux fois par jour ont montré une réduction significative du risque de maladie thromboembolique veineuse (HR : 0,41 [IC 95 % 0,26–0,65] ; $p < 0,001$), mais au prix d'un risque de saignement majeur deux fois plus important (HR : 2,00 [IC 95 % 1,01–3,95] ; $p = 0,046$) [45]. Une tendance non significative à un risque accru de saignement était observée dans l'étude CASSINI évaluant le rivaroxaban 10 mg/j (HR : 1,96 [IC 95 % 0,59–6,49]), mais également une absence de bénéfice significatif sur la réduction du risque de maladie thromboembolique veineuse (HR : 0,66 [IC 95 % 0,40–1,09] $p = 0,10$) [46]. Ainsi, la prudence doit être de mise avec les anticoagulants oraux directs pour des raisons de rapport bénéfice/risque non favorable en

thromboprophylaxie et également du fait du risque d'interactions médicamenteuses entre les anticoagulants oraux directs et les traitements antitumoraux [47]. Ces limites sont soulignées dans les derniers référentiels de l'AFSOS [18]. Les recommandations de l'*American Society of Hematology* (ASH) mentionnent le possible bénéfice des anticoagulants oraux directs dans ce contexte mais également le risque hémorragique associé, et retiennent les anticoagulants oraux directs comme une option possible [14]. L'ASCO propose une thromboprophylaxie par HBPM ou par anticoagulants oraux directs, tout en soulignant l'importance de prendre en compte à la fois le risque hémorragique et le risque d'interactions médicamenteuses associés aux anticoagulants oraux directs [13].

Sur la base des données disponibles et du rapport bénéfice/risque défavorable des anticoagulants oraux directs en thromboprophylaxie, il paraît cohérent de privilégier le recours aux HBPM.

Le risque hémorragique influence-t-il la stratégie d'anticoagulation pour les CAT établies ?

Une comorbidité gastro-intestinale, un antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, une thrombopénie, une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire entre 30 et 50 ml/min), une lésion intracérébrale ou un traitement par anti-agrégant plaquettaire doit faire préférer une HBPM à un anticoagulant oral direct [12–14,48]. Les précautions quant au recours aux anticoagulants oraux directs en cas de risque hémorragique sont notamment basées sur les résultats des études comparant les inhibiteurs anti-Xa à la daltéparine chez des patients avec maladie thromboembolique veineuse établie, qui suggèrent une efficacité non inférieure aux HBPM mais au prix d'un risque hémorragique accru, notamment aux plans gastro-intestinaux et génito-urinaires [4,49,50].

Dans l'étude HOKUSAI, l'edoxaban était non-inférieur en termes de récurrence de la maladie thromboembolique veineuse à douze mois, mais était associé à un risque accru de saignements majeurs (HR 1,77, IC95 % 1,03–3,04 ; $p = 0,04$), notamment gastro-intestinal [51]. Dans l'essai SELECT-D, le rivaroxaban était supérieur sur la réduction de la récurrence de maladie thromboembolique veineuse à six mois (HR 0,43, IC95 % 0,19–0,99) [52]. Le taux de saignements était supérieur avec l'anticoagulant oral direct sans atteindre le seuil de significativité, mais le risque de saignements non majeurs cliniquement pertinents (nécessitant un avis médical, une interruption de traitement ou avec un impact sur les activités quotidiennes) était trois fois plus important, notamment pour les tumeurs gastro-intestinales ou génito-urinaires.

Dans l'étude CARAVAGGIO évaluant l'apixaban, les résultats à six mois ont montré sa non-infériorité par rapport à la daltéparine sur le risque de récurrence de maladie thromboembolique veineuse à six mois et un taux de saignements similaire (de l'ordre

de 4 %) [53]. Cependant, il est important de noter que dans cet essai, la proportion de patients avec un cancer digestif haut était faible (5 %), que les patients avec des lésions cérébrales n'étaient pas inclus et que les patients sous antiplaquettaires ou avec antécédents de saignement avaient été exclus, ce qui limite l'extrapolation à l'ensemble des patients traités pour un cancer, comme souligné dans l'éditorial accompagnant la publication de l'étude CARAVAGGIO [16].

Les traitements antitumoraux sont-ils à risque d'interactions médicamenteuses avec les anticoagulants ?

Concernant les HBPM, aucune interaction médicamenteuse avec des antitumoraux n'est observée.

Les anticoagulants oraux directs sont principalement métabolisés par la voie du cytochrome (CYP) 3A4 et de la glycoprotéine-P (P-gp). Leur biodisponibilité est donc susceptible d'être impactée par les inhibiteurs ou les inducteurs de CYP3A4 ou de la P-gp [19]. Ces derniers incluent diverses classes de médicaments comme les antifongiques azolés, la clarithromycine et certains immunosuppresseurs tels que la cyclosporine ou le tacrolimus [54,55]. Concernant les traitements antitumoraux et en se référant à de larges bases de données, la *Food and Drug Administration* avait listé plusieurs molécules interagissant fortement avec le CYP3A4, dont les ITK, le tamoxifène, l'ifosfamide ou le paclitaxel [54]. Selon que ces agents sont inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4, ils sont susceptibles d'induire un risque hémorragique ou thrombotique résultant de l'activité modifiée de l'anticoagulant oral direct donné simultanément. Une étude pharmacologique évaluant environ 250 antitumoraux suggère un risque d'interaction cliniquement pertinente très augmenté en cas d'administration d'un anticoagulant oral direct chez des patients traités par ITK (OR après ajustement : 6,60, IC95 % 2,08-20,95 avec l'apixaban par exemple) [56]. Le risque d'interactions médicamenteuses est donc un paramètre majeur à prendre en compte dans le choix du traitement anticoagulant des CAT établies, comme souligné dans les avis d'experts ou les recommandations des diverses sociétés savantes [12-14,48] et dans les référentiels de l'AFSOS [18].

Quels sont les paramètres liés au patient susceptibles d'influencer la stratégie d'anticoagulation ?

La prévention des thromboses associées au cathéter n'est pas recommandée [12]. En revanche, dans les cas de thromboses établies associées au cathéter, l'ITAC comme l'AFSOS préconisent le recours à une anticoagulation par HBPM à dose curative, l'ablation du cathéter n'étant à envisager qu'en cas d'évolution défavorable [12,18].

La thrombopénie est une situation fréquente en oncologie. Dans un contexte de risque de thrombose, les recommandations de l'ITAC considèrent qu'une thrombopénie légère (> 80 g/L) n'est

pas une contre-indication à une thromboprophylaxie, tandis que des taux plus bas relèvent du cas par cas [12]. Dans les situations de maladie thromboembolique veineuse établie, une thrombopénie à des taux de plaquettes inférieurs à 50 g/L fait partie des contre-indications des anticoagulants oraux directs et devra faire privilégier une HBPM [13,18,48]. Pour des valeurs comprises entre 20 et 50 g/L, l'AFSOS préconise le recours à la transfusion puis le possible recours à une HBPM à doses curative si le taux de plaquettes remonte à plus de 50 g/L, ou à demi-dose pour des taux compris entre 20 et 50 g/L [18]. Une thrombopénie sévère (< 20 g/L) est une contre-indication à tous les anticoagulants [13,18]. Concernant les thrombopénies survenant sous traitement anticoagulant, les recommandations françaises proposent également une adaptation de dose de l'HBPM en fonction du taux de plaquettes (inchangée si > 50 g/L, réduite de 25 % entre 30 et 50 g/L) et soulignent que le nombre limité de données sur les anticoagulants oraux directs ne permet pas de proposer de stratégie [15].

La fonction rénale est également un paramètre majeur à prendre en compte avant de décider d'une anticoagulation. Chez les patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) comprise entre 30 et 50 ml/min, les anticoagulants oraux directs sont à éviter et les HBPM sont à privilégier, ou encore les HNF en cas d'insuffisance sévère (ClCr < 30 ml/min) [12-14]. Concernant la tinzaparine, du fait d'une bioaccumulation absente ou limitée, une revue de douze études prospectives suggère que le seuil de ClCr à considérer en thromboprophylaxie comme en curatif peut être abaissé à 20 ml/min [57].

L'âge est un facteur reconnu de risque de saignement et le traitement anticoagulant doit être envisagé avec circonspection ou avec une surveillance étroite chez les sujets avec une fonction cognitive ou un état général altéré [13]. De plus, compte tenu de la fréquente polymédication du sujet âgé, le risque d'interaction avec les anticoagulants oraux directs doit être pris en compte et le rapport bénéfice/risque évalué au cas par cas [58]. Cette précaution est d'autant plus importante que l'expérience des anticoagulants oraux directs chez les patients âgés traités pour un cancer, chez qui la prise d'un traitement oral est compliquée par une fonction digestive potentiellement altérée par le traitement et le vieillissement, est limitée [19]. Une possible sarcopénie et une dénutrition, signes de fragilité, sont également à considérer [59]. Il est également important de considérer l'évolution potentielle de ces paramètres au cours du temps, en lien avec le cancer ou son traitement.

Indépendamment du vieillissement, la fragilité du patient est multifactorielle et peut résulter d'autres paramètres comme le type de cancer, l'anémie ou la thrombopénie [59]. Aucune étude spécifique n'a été publiée en ce sens et l'identification d'un patient fragile implique une démarche individualisée. Tout comme dans le cas des sujets âgés, et en l'absence de contre-indication aux anticoagulants oraux directs ou de risque d'interactions médicamenteuses, la préférence de certains

patients pour une forme orale doit être mise en balance avec les troubles de déglutition ou la mauvaise observance. Les données dans cette population de patients sont limitées et la décision doit être prise à un niveau individuel en prenant en compte le type de cancer, les comorbidités, la polymédication, le statut cognitif, le bilan sanguin (anémie, thrombopénie...), le statut nutritionnel, le risque de chute, l'état général et l'espérance de vie [59].

Enfin, la situation des patients présentant des métastases cérébrales est un enjeu important qui pourtant n'apparaît pas dans toutes les recommandations. Les recommandations de l'ITAC [12] comme celles de l'ASCO [13] mentionnent les données d'une cohorte rétrospective de patients avec une tumeur cérébrale selon laquelle, dans ce contexte, les anticoagulants oraux directs ne sont pas plus à risque hémorragique que les HBPM dans le sous-groupe de patients avec métastases cérébrales [60]. Néanmoins, les données sur le traitement par anticoagulant oral direct chez les patients avec métastases cérébrales sont faibles [13], ces patients étant souvent exclus des essais cliniques comme c'est le cas dans les études CASSINI (rivaroxaban en prophylaxie) [46] et CARAVAGGIO (apixaban dans les maladies thromboemboliques veineuses établies) [53]. Dans ses recommandations, l'ASCO préconise de recourir à l'anticoagulation en cas de maladie thromboembolique veineuse établie y compris en cas de métastases cérébrales tout en soulignant que les données dans ce contexte manquent, et que le risque hémorragique associé aux métastases cérébrales fait partie des contre-indications à l'usage des anticoagulants oraux directs [13]. Dans les référentiels de l'AFSOS, le risque hémorragique associé à des lésions intracrâniennes contre-indiquent les anticoagulants oraux directs dans les maladies thromboemboliques veineuses établies, et les métastases hémorragiques contre-indiquent les anticoagulants à doses curatives [18]. Sur la base de ces données, le cas des patients avec métastases cérébrales est à discuter au cas par cas faute d'études complémentaires. En thromboprophylaxie, la prudence sera de mise en considérant un possible recours à une HBPM à discuter selon le niveau de risque de thrombose ; dans le cas des thromboses établies, en l'absence d'hémorragie, un traitement par anticoagulant pourra être proposé, avec le recours préférentiel à une HBPM.

Quelle est la stratégie d'anticoagulation chez un patient sous anticoagulant oral direct, avant le diagnostic de cancer ?

Des recommandations ont été émises concernant les patients traités par anticoagulant oral direct pour une fibrillation atriale, en tenant compte des objectifs d'efficacité sur la prévention des accidents vasculaires cérébraux, le risque hémorragique, les risques pouvant résulter des interactions médicamenteuses et les préférences du patient [61]. En synthèse, il est préconisé de maintenir le même traitement anticoagulant sauf si le traitement antitumoral (chimiothérapie notamment) expose à des

risques de vomissements ou de nausées et contre-indiquent la voie orale, ou lorsque les interactions possibles avec le traitement antitumoral impactent la biodisponibilité de l'anticoagulant oral direct. Par ailleurs, la toxicité digestive des antitumoraux est un élément à prendre en compte. Sont concernées certaines chimiothérapies et thérapies "ciblées", mais également les immunothérapies comme les anti-CTLA-4, utilisés dans le traitement des formes avancées de mélanome, de cancer bronchique non à petites cellules ou de cancer du rein, et associés à une diarrhée de tous grades dans 27 à 54 % des cas selon les études [62]. Dans ces situations, une substitution par une HBPM peut être recommandée, sachant qu'il convient d'une manière générale d'adapter le choix de l'anticoagulation au traitement antitumoral programmé et non l'inverse.

Enjeux et perspectives

Les CAT représentent un enjeu majeur sur le plan du pronostic. Des recommandations ont été élaborées et sont régulièrement mises à jour pour guider le clinicien, que ce soit en prophylaxie dans les contextes à risque ou en cas d'événement thrombotique avéré. Certains éléments semblent bien établis comme la place préférentielle des HBPM en prophylaxie en raison d'un rapport bénéfice/risque favorable. En situation curative, l'efficacité démontrée des anticoagulants oraux directs sur la prévention de la maladie thromboembolique veineuse et l'attractivité de la voie orale ont conduit certains auteurs à les proposer sauf si le contexte n'y est pas favorable : risque hémorragique associé à certains cancers, interactions médicamenteuses potentielles avec des traitements comme les ITK ou encore incompatibilité de la forme orale avec le statut du patient, sur le plan digestif et de la déglutition notamment, ou du fait du risque de nausées et vomissements induits. En pratique, ces situations concernent un grand nombre de patients atteints de cancer suivis en « vraie vie ». Si HBPM et anticoagulant oral direct représentent deux alternatives comparables au plan de l'efficacité, une stratégie pragmatique pourrait consister à débiter par une HBPM les premiers mois puis, si la situation est stable au plan de la maladie thromboembolique veineuse, du cancer et de son traitement, de discuter un relais par anticoagulant oral direct.

Sensibiliser les oncologues et les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des CAT est important dans la perspective d'une approche pluridisciplinaire, personnalisée (tenant compte du triptyque cancer-patient-traitement antitumoral), et dynamique (prenant en compte l'évolution du cancer). De nombreux points restent à mieux définir. Par exemple, la mise à disposition de scores de risque plus fiables et davantage représentatifs des situations rencontrées est nécessaire. La mise en place d'études, rétrospectives dans un premier temps pour identifier les facteurs d'intérêt, puis prospectives pour valider leur poids doit être une priorité. Sur le plan curatif, une prise en compte plus fine des critères liés au patient et

particulièrement à sa fragilité reste à définir et des études de cohorte présenteraient un grand intérêt en ce sens. D'une manière générale et en l'attente de données et préconisations complémentaires, le maintien ou l'adaptation du traitement anticoagulant doit être évalué de manière pluridisciplinaire et concertée pour peser les bénéfices et risques attendus en tenant compte du contexte spécifique de chaque patient et de son évolution.

Remerciements : Les auteurs remercient Hervé Bismut, Ph.D., pour son aide à la rédaction de ce manuscrit qui a été contracté et financé par Leo Pharma représenté par Nadia Spiess, Directrice médicale.

Déclaration de liens d'intérêts : CC déclare des liens d'intérêt avec BMS, Esai, Ipsen, Leo Pharma, MSD, Pfizer ; JPS déclare des liens d'intérêt avec AstraZeneca, BMS, Daiichi-Sankyo, MSD, Pfizer, Roche, PFO, Gilead, Leo Pharma, Myriad genetics, Mylan, Novartis; DM, NG, DMS, SC, AL, RR, FR et JYB déclarent des liens d'intérêt avec Leo Pharma.

Références

- [1] Ay C, Kamphuisen PW, Agnelli G. Antithrombotic therapy for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer : review of the literature on current practice and emerging options. *ESMO Open* 2017;2:e000188.
- [2] Donnellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: a review. *Oncologist* 2017;22:199-207.
- [3] Wang TF, Li A, Garcia D. Managing thrombosis in cancer patients. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:429-38.
- [4] Frere C, Benzidia I, Marjanovic Z, Farge D. Recent advances in the management of cancer-associated thrombosis: new hopes but new challenges. *Cancers (Basel)* 2019;11:71.
- [5] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3-14.
- [6] Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
- [7] Frere C, Bournet B, Gourgou S, Fraise J, Canivet C, Connors JM, et al. BACAP Consortium, incidence of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed pancreatic cancer and factors associated with outcomes. *Gastroenterology* 2020;158:1346-58.
- [8] Smadja DM, Helley D, Gaussem P. Angiogenèse, traitement héparinique et pathologies cancéreuses. *Hématologie* 2010;16:129-42.
- [9] Zwicker JJ, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;62:126-36.
- [10] Palacios-Acedo AL, Mège D, Crescence L, Dignat-George F, Dubois C, et al. Platelets, thrombo-inflammation, and cancer: collaborating with the enemy. *Front Immunol* 2019;10:1805.
- [11] Wang TF, Zwicker JJ, Ay C, Pabinger I, Falanga A, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2019;17:1772-8.
- [12] Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel, 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23:e334-47.
- [13] Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:496-520.
- [14] Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5:927-74.
- [15] Mahé I, Meyer G, Girard P, Bertoletti L, Laporte S, et al. pour le groupe de travail Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MVTE, Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Mise à jour mars 2021. *Rev Mal Respir* 2021;38:427-37.
- [16] Lee AYY. Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism in Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1650-2.
- [17] Hindré R, Hamdan A, Pastré J, Planquette B, Sanchez O. Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. *Treatment of cancer associated thrombosis. Bull Cancer* 2022;109:528-36.
- [18] AFSOS. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie; 2021, available from <https://www.afsos.org/>.
- [19] Bellesoeur A, Thomas-Schoemann A, Allard M, Smadja D, Vidal M, et al. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: Clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;129:102-12.
- [20] Auditeau C, Talbot A, Blandinières A, Smadja DM, Gendron N. Place des anticoagulants oraux directs dans la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse associée au cancer en 2020. *Bull Cancer* 2020;107:574-85.
- [21] Chan NC, Gross PL, Weitz JI. Addressing the burden of hospital-related venous thromboembolism: the role of extended anticoagulant prophylaxis. *J Thromb Haemost* 2018;16:413-7.
- [22] Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
- [23] Mulder FI, Candelero M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, et al. CAT-prediction collaborators, The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2019;104:1277-87.
- [24] van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleijnan A, Otten HM, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica* 2017;102:1494-501.
- [25] Guman NAM, van Geffen RJ, Mulder FI, van Haaps TF, Hovsepjan V, et al. Evaluation of the Khorana, PROTECHT, and 5-SNP scores for prediction of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2021;19:2974-83.
- [26] Gerotziapas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, et al. COMPASS-CAT Working group. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist* 2017;22:1222-31.
- [27] Rupa-Matysek J, Lembicz M, Rogowska EK, Gil L, Komarnicki M, et al. Evaluation of risk factors and assessment models for predicting venous thromboembolism in lung cancer patients. *Med Oncol* 2018;35:63.
- [28] Spyropoulos AC, Eldredge JB, Anand LN, Zhang M, Qiu M, et al. External validation of a venous thromboembolic risk score for cancer outpatients with solid tumors: The COMPASS-CAT venous thromboembolism risk assessment model. *Oncologist* 2020;25:e1083-90.
- [29] Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119:648-55.

- [30] Jiang D, Lee AI. Thrombotic risk from chemotherapy and other cancer therapies. *Cancer Treat Res* 2019;179:87-101.
- [31] Mulder FJ, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137:1959-69.
- [32] Xu X, Chlebowski RT, Shi J, Barac A, Haque R. Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174:785-94.
- [33] Moik F, van Es N, Posch F, Di Nisio M, Fuereder T, et al. Gemcitabine and platinum-based agents for the prediction of cancer-associated venous thromboembolism: results from the vienna cancer and thrombosis study. *Cancers (Basel)* 2020;12:2493.
- [34] Saerens M, De Jaeghere EA, Kanervo H, Vandemaele N, Denys H, et al. Risk of thrombo-embolic events in ovarian cancer: does bevacizumab tilt the scale? A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2021;13:4603.
- [35] Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, Caridi L, Calapai G, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). *Int J Cancer* 2016;139:2370-80.
- [36] Gervaso L, Montero AJ, Jia X, Khorana AA. Venous thromboembolism in breast cancer patients receiving cyclin-dependent kinase inhibitors. *J Thromb Haemost* 2020;18:162-8.
- [37] Moik F, Chan WE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood* 2021;137:1669-78.
- [38] Alma S, Eloi D, Léa V, Julie C, Valérie M, et al. Incidence of venous thromboembolism and discriminating capacity of Khorana score in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Thromb Thrombolysis* 2022;54(2):287-94. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-022-02649-x>.
- [39] Wang TF, Khorana AA, Carrier M. Thrombotic complications associated with immune checkpoint inhibitors. *Cancers (Basel)* 2021;13:4606.
- [40] Marin A, Bull L, Kinzie M, Andresen M. Central catheter-associated deep vein thrombosis in cancer: clinical course, prophylaxis, treatment. *BMJ Support Palliat Care* 2021;11:371-80.
- [41] Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular adverse events in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of more than 20 000 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006278.
- [42] Wu YS, Shui L, Shen D, Chen X. Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017;8:10703-13.
- [43] Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, Briel M, Zhou Q, et al. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol* 2020;7:e746-55.
- [44] Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, et al. 2021 European Heart Rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:1612-76.
- [45] Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, et al. AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711-9.
- [46] Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, et al. CASSINI Investigators, rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720-8.
- [47] Mulder FJ, Bosch FTM, van Es N. Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: where do we stand? *Cancers (Basel)* 2020;12:367.
- [48] Carrier M, Blais N, Crowther M, Kavan P, Le Gal G, et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. *Curr Oncol* 2018;25:329-37.
- [49] Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;173:158-63.
- [50] Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020;120(7):1128-36. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1712098>.
- [51] Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, et al. Hokusai VTE. Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
- [52] Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, 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;36:2017-23.
- [53] Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, et al. Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-607.
- [54] Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist* 2014;19:82-93.
- [55] Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 2020;59:967-80.
- [56] Peixoto de Miranda ÉJ, Takahashi T, Iwamoto F, Yamashiro S, Samano E, et al. Drug-drug interactions of 257 antineoplastic and supportive care agents with 7 anticoagulants: a comprehensive review of interactions and mechanisms. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029620936325>.
- [57] Vathiotis IA, Syrigos NK, Dimakakos EP. Tinzaparin safety in patients with cancer and renal impairment: a systematic review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021;27. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029620979592>.
- [58] Forbes HL, Polasek TM. Potential drug-drug interactions with direct oral anticoagulants in elderly hospitalized patients. *Ther Adv Drug Saf* 2017;8:319-28.
- [59] Scotté F, Leroy P, Chastenot M, Aumont L, Benatar V, et al. Treatment and prevention of cancer-associated thrombosis in frail patients: tailored management. *Cancers (Basel)* 2019;11:48.
- [60] Carney BJ, Uhlmann EJ, Puligandla M, Mantia C, Weber GM, et al. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors. *J Thromb Haemost* 2019;17:72-6.
- [61] Delluc A, Wang TF, Yap ES, Ay C, Schaefer J, et al. Anticoagulation of cancer patients with non-valvular atrial fibrillation receiving chemotherapy: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2019;17:1247-52.
- [62] Gupta A, De Felice KM, Loftus Jr EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:406-17.