

## L'importance de la thromboprophylaxie en oncologie

### Introduction

La thromboembolie veineuse (TEV) est une complication majeure en oncologie. Elle survient chez 4 % à 20 % des patients atteints de cancer et serait la 2<sup>e</sup> cause de mortalité chez cette population, après les décès dus au cancer. Le risque de TEV, qui inclut la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est augmenté jusqu'à quatre fois en présence de cancer par rapport à la population générale et jusqu'à 6,5 fois lors de traitement de chimiothérapie. En plus d'être augmentée en présence de cancer, la TEV est associée à un moins bon pronostic. Une TEV précédant ou suivant un diagnostic de cancer augmente la mortalité de trois fois à un an. Finalement, les TEV récidivent de deux à trois fois plus souvent chez les patients d'oncologie, parfois malgré une anticoagulothérapie, d'où l'importance d'un traitement efficace et d'une prévention des récurrences<sup>(1, 2)</sup>.

Malgré la connaissance du risque de développer une TEV en présence de cancer, la thromboprophylaxie demeure sous-utilisée. Une étude rétrospective de quatre ans sur l'utilisation de la thromboprophylaxie, chez les patients hospitalisés aux États-Unis, a démontré un faible taux d'utilisation chez les patients à risque de TEV, incluant les patients d'oncologie. Ce taux se situait à environ 25 % d'utilisation spécifiquement chez les patients d'oncologie<sup>(3)</sup>. Un sondage (FRONTLINE) a quant à lui démontré que, si plus de 50 % des chirurgiens mentionnaient faire usage régulièrement de

thromboprophylaxie chez leurs patients, moins de 5 % des oncologues le mentionnaient<sup>(4)</sup>.

### Pathophysiologie

Le lien entre la présence d'un cancer et la TEV a été démontré dans de nombreuses études. Plusieurs hypothèses existent concernant ce lien de causalité<sup>(5, 6)</sup>:

- La cellule tumorale peut synthétiser différentes molécules procoagulantes telles que le facteur tissulaire et le CP (cancer procoagulant). Ces procoagulants ne sont normalement pas exprimés par les cellules saines. Le facteur tissulaire active la voie extrinsèque de la coagulation via le facteur VII. Le CP active directement le facteur X dans la cascade de la coagulation, sans passer par le facteur VII.
- La cellule tumorale peut aussi entraîner une réduction de l'activité fibrinolytique
- L'interaction entre la cellule tumorale et les monocytes ou macrophages peut provoquer l'expression de cytokines inflammatoires (IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF, IL-1 $\beta$ ). Celles-ci viennent induire une modification dans l'expression des molécules d'adhésion de la cellule épithéliale, ce qui augmente la capacité de la paroi des vaisseaux à attirer les leucocytes et les plaquettes. Cela résulte en l'activation de la formation de fibrine et ultimement en la formation d'un caillot.
- Un processus continu de formation de fibrine serait aussi associé à plusieurs types de tumeurs. Ces tumeurs seraient entourées de fibrine, leur permettant

d'activer localement la coagulation, ce qui jouerait un rôle dans l'adhérence de la tumeur au tissu.

- De larges tumeurs, par leur effet de masse, peuvent mener à une compression extrinsèque des vaisseaux sanguins et ainsi altérer le flot sanguin veineux jusqu'à une stase complète.

Cet état prothrombotique est de plus exacerbé par la chimiothérapie, les procédures chirurgicales et la présence de cathéters veineux centraux (voir tableau I). Certains cancers prédisposeraient aussi plus que d'autres aux TEV. Les tumeurs malignes cérébrales ainsi que les adénocarcinomes (pancréas, utérus, ovaire, estomac, poumon et rein) sont parmi les plus à risque de causer des TEV. Les tumeurs hématologiques seraient aussi parmi les plus à risque en raison de la longueur des hospitalisations qui leurs sont associées<sup>(1,2)</sup>.

## Prévention/Pharmacologie

Les agents utilisés pour la prophylaxie et le traitement de la TEV, chez les patients avec cancer, sont les mêmes que ceux utilisés chez le reste de la population. Par contre, la complexité des patients atteints de cancer rend l'utilisation des anticoagulants oraux un véritable défi. C'est pourquoi les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont la pierre angulaire de la thromboprophylaxie en oncologie.

Malgré l'incidence élevée de TEV, ce ne sont pas tous les patients ayant un cancer qui doivent recevoir une thromboprophylaxie. Certains types de patients sont plus à risque que d'autres.

### Patient ambulatoire en traitement anticancéreux :

Les patients ambulatoires en traitement pour leur cancer sont à risque de TEV. De

nombreux traitements peuvent faire augmenter ce risque. La présence de chimiothérapie augmenterait de six fois le risque d'avoir une TEV par rapport à la population générale. La thérapie hormonale, utilisée dans le traitement de certains cancers augmente aussi le risque de TEV. Les femmes sous tamoxifène en raison d'un cancer du sein ont un risque de TEV augmenté de deux à cinq fois et ce risque augmente encore plus si de la chimiothérapie est combinée au traitement hormonal. Les inhibiteurs de l'angiogenèse (thalidomide, lénalidomide) ont aussi démontré un risque semblable lorsqu'ils sont combinés à de la chimiothérapie ou à de hautes doses de dexaméthasone. Finalement, une méta-analyse a démontré que l'érythropoïétine et la darbépoïétine augmentaient le risque thromboembolique de plus de 67 % par rapport aux patients n'en recevant pas<sup>(7)</sup>.

Malgré ces statistiques, très peu d'études ont été réalisées sur la thromboprophylaxie des patients ambulatoires. Un essai clinique a été réalisé chez 311 femmes avec cancer du sein. Elles ont reçu de la warfarine à petite dose (RNI 1,3-1,9) ou un placebo. La warfarine a diminué significativement le taux de TEV comparativement au placebo (4,4 % à 0,7 %;  $p=0,03$ ) sans augmenter le risque de saignement<sup>(8)</sup>. Par contre, lors de l'étude FAMOUS, la daltéparine a été comparée au placebo chez 374 patients avec un cancer avancé, et le taux de TEV symptomatique n'a pas diminué de façon significative dans le groupe recevant la daltéparine (2,4 % vs 3,3 %)<sup>(9)</sup>.

Donc, en ce moment, il n'est pas recommandé d'amorcer une thromboprophylaxie pour la prévention primaire de la TEV chez les patients ambulatoires atteints d'un cancer et recevant de la chimiothérapie ou une thérapie hormonale<sup>(7)</sup>. Par contre, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), recommande

l'usage d'une thromboprophylaxie pour les patients atteints d'un myélome multiple recevant de la thalidomide/lénalidomide combinée à de la chimiothérapie ou à de la dexaméthasone. Les héparines de faible poids moléculaire à dose prophylactique peuvent être utilisées ainsi que la warfarine à dose ajustée (RNI visé ~ 1,5)<sup>(2)</sup>.

#### Patients hospitalisés :

Quatorze pour cent des patients avec un cancer qui décèdent à l'hôpital, toutes raisons d'admission confondues, meurent des suites d'une embolie pulmonaire comparativement à 8 % des patients qui n'ont pas de diagnostic de cancer. De ces patients, 60 % avaient un cancer avec un bon pronostic de départ (localisé ou métastatique limité)<sup>(1)</sup> Les patients avec un cancer qui sont admis à l'hôpital et qui sont alités devraient recevoir, en l'absence de saignement ou de contre-indication à l'anticoagulothérapie (voir tableau 2), une thromboprophylaxie pour toute la durée de l'hospitalisation, au même titre que les autres patients alités<sup>(2,7)</sup>.

#### Patients chirurgicaux :

En l'absence de thromboprophylaxie appropriée, le risque d'avoir une TVP en post-chirurgie est deux fois plus élevé pour la clientèle d'oncologie et celui de faire une embolie pulmonaire mortelle est de trois fois plus élevé en comparaison avec les patients de chirurgies générales non atteints de cancer<sup>(2,7)</sup>. De plus, un événement thromboembolique sur quatre survient après le départ du patient de l'hôpital et nécessite une réadmission. Aussi, les TEV sont la première cause de décès dans les trente jours suivant une chirurgie<sup>(1,11)</sup>. D'où l'importance de s'assurer de donner une thromboprophylaxie suffisante.

Les recommandations de base sont celles de la thromboprophylaxie de routine utilisée en chirurgie non oncologique au moyen d'une HBPM, d'héparine non fractionnée (HNF), de fondaparinux ou de warfarine<sup>(2)</sup>. Toutefois, quelques recommandations diffèrent dans le contexte de chirurgie oncologique :

#### - Chirurgie majeure :

Prophylaxie pour tous pour une durée de sept à dix jours post-chirurgie. Ajout d'une méthode mécanique si le patient est à haut risque de thrombose, mais les méthodes mécaniques ne devraient jamais être utilisées seules, sauf si le patient a une contre-indication absolue à l'anticoagulation<sup>(2,7)</sup>.

Par contre, William H. Geerts et coll. ainsi que le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) bonifient cette recommandation en suggérant que les patients, subissant une chirurgie oncologique majeure, devraient poursuivre leur thromboprophylaxie à base d'une HBPM à leur sortie de l'hôpital pour un total de 28 jours<sup>(1,7)</sup>, tout comme les patients avec un antécédent de TEV<sup>(7)</sup>.

#### - Chirurgie abdominale/pelvienne :

Selon l'ASCO, lors de chirurgies abdominales ou pelviennes majeures chez des patients avec facteurs de risque de TEV tels que la présence d'une maladie résiduelle post-chirurgie, de l'obésité ou une histoire de TEV, la thromboprophylaxie devrait être poursuivie jusqu'à 28 jours post-chirurgie<sup>(2)</sup>.

- Chirurgie par laparoscopie/thoracotomie/laparotomie :

Le risque de TEV à la suite de ce type de chirurgie est mal connu. Il est probablement inférieur à ceux des chirurgies majeures. Mais en raison d'un manque de données et du risque thrombotique qui est toujours augmenté en présence d'un cancer, l'ASCO recommande d'instaurer, en l'absence de saignement ou de contre-indication à l'anticoagulothérapie, une thromboprophylaxie standard (HBPM ou HNF) lorsque la durée de l'intervention est supérieure à trente minutes<sup>(2)</sup>.

Patient avec cathéter veineux central :

En présence d'un cathéter veineux central (CVC), le risque de thrombose est augmenté. Quelques études ont évalué différents régimes prophylactiques chez les patients avec un CVC. Les résultats obtenus sont contradictoires et la plupart concluent que le risque de 2 à 4 % de subir une TEV symptomatique reliée à la présence du CVC est trop faible pour recommander une thromboprophylaxie de routine. Donc, aucune thromboprophylaxie primaire (HBPM ou warfarine faible dose) n'est recommandée en présence d'un CVC<sup>(7)</sup>.

Les régimes prophylactiques :

Voici différents régimes prophylactiques pouvant être envisagés pour les patients d'oncologie selon le NCCN et l'ASCO.

- HNF : 5000 UI SC TID (aux huit heures)<sup>(1-2)</sup>.

L'utilisation d'HNF en prophylaxie a été étudiée lors de chirurgie oncologique. Il s'est avéré que l'utilisation deux fois par jour de l'HNF semble démontrer une moins bonne protection de la TEV chez

les patients avec cancers que ceux avec une maladie bénigne. L'utilisation d'HNF trois fois par jour serait par contre aussi efficace et sécuritaire que l'utilisation d'HBPM<sup>(7)</sup>;

- HBPM

- o Daltéparine (Fragmin<sup>MD</sup>) 5000 UI SC DIE<sup>(1-2)</sup>.
- o Enoxaparin (Lovenox<sup>MD</sup>) 40 mg SC DIE<sup>(1-2)</sup>.
- o Tinzaparine (Innohep<sup>MD</sup>) 4500 UI SC DIE ou 75 U/kg SC DIE<sup>(1)</sup>.

- Antagoniste du facteur Xa :

- o Fondaparinux (Arixtra<sup>MD</sup>) 2,5 mg sc DIE<sup>(1-2)</sup>.

Les HFPM et le fondaparinux doivent être utilisés avec précautions chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Un ajustement des doses pourrait être nécessaire en présence d'une clairance à la créatinine <30 ml/minute<sup>(1)</sup>.

## Et en pédiatrie?

Comparativement aux adultes, les thromboses sont des événements rares chez les enfants. L'incidence de TVP et d'EP dans la population pédiatrique générale est estimée de 0,7 à 1,4 événement par 100 000 enfants. Par contre, l'incidence de TEV chez les enfants atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë, varierait entre 1,1 % et 36,7 % pour une valeur moyenne de 3,2 %. En raison d'un manque flagrant de données cliniques (trois études sur le sujet, aucune de complétée en raison de problème de recrutement), il est suggéré de ne pas faire usage de thromboprophylaxie primaire chez les enfants avec un cancer et porteur de voies centrales<sup>(7, 12)</sup>.

## Études cliniques

Certains résultats primaires d'études cliniques ont rapporté que l'usage d'anticoagulothérapie en prophylaxie primaire chez des patients cancéreux pourrait augmenter la survie de ceux-ci. Une méta-analyse parue en 2000 a comparé l'usage d'HNF avec les HBPM. Une tendance semblait favorable quant à l'usage des HBPM envers une diminution de la mortalité totale. Trois petites études randomisées sont aussi venues confirmer ces résultats. Plusieurs mécanismes sont soupçonnés être à l'origine de cette action antitumorale. En voici un bref aperçu, tout d'abord, l'héparine, étant un inhibiteur direct de la thrombine, viendrait bloquer la production de thrombine et donc de fibrine par la cellule tumorale. Ce qui diminue la capacité de la cellule tumorale à se fixer à l'endothélium et ce qui rend aussi la cellule tumorale plus vulnérable aux cellules NK n'étant plus protégée par un dépôt de fibrine et de plaquettes. L'héparine inhiberait aussi l'héparanase, une enzyme impliquée dans la destruction tissulaire et dans le processus d'invasion de la cellule tumorale<sup>(6)</sup>. Actuellement, aucune recommandation n'existe quant à l'usage d'une

thromboprophylaxie primaire dans le but d'augmenter la survie des patients atteints de cancer<sup>(2, 7)</sup>.

## Conclusion

Instaurer une thromboprophylaxie adéquate chez les patients avec un cancer et un facteur de risque, tel que la chirurgie ou l'hospitalisation, est primordial en raison de l'incidence élevée de TEV chez ces patients, associée à des haut taux de complications et de récidives.

### Préparé par :

Julie Dubreuil, B.Pharm., M.Sc.\*

\* Julie Dubreuil était résidente CHUQ - CHUL au moment de la rédaction.

### Révisé par :

Marie-Claude Brisson, B. Pharm., M.Sc.,  
pharmacienne au CHUQ - CHUL

Dr Nadine Martel, hémato-oncologue CHUQ -  
Hôtel-Dieu de Québec

## Références

1. Khorana AA. The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: Strategies for Improving VTE Prophylaxis in Hospitalized Cancer Patients. *The Oncologist* 2007;12:1361-70.
2. Lyman G, Khorana A, Falanga A. et coll. American Society of Clinical Oncology Guideline : Recommendations for venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patient With Cancer. *J Clin Onco* 2007;25(34):5490-505.
3. Burleigh E, Wang C, Foster D. et coll. Thromboprophylaxis in medically ill patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(suppl. 6):S23-S9.
4. Kakkar A, Levine M, Pinedo H. et coll. Venous thrombosis in cancer patients: Insights from the FRONTLINE survey. *The Oncologist* 2003;8:381-8.
5. Linkins L-A. Management of venous thromboembolism in patients with cancer : role of dalteparin. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4(2):279-87.
6. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005;6:401-10.
7. Geerts W, Bergqvist D, Pineo G. et coll. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(Supplement):381S-453S.
8. Levine M, Hirsh J, Gent M. et coll. Double-blind randomised trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.
9. Kakkar A, Levine M, Kadziola Z. et coll. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Onco* 2004;22:1944-8.
10. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J.* 1980; 73 (7):841-3
11. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L. et coll. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89-95.
12. Wiernikowski J, Athale U. Thromboembolic complications in children with cancer. *Thrombosis Research* 2006;118:137-52.

*Toute reproduction, en tout ou en partie, de la publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament.*

Tableau I : Facteurs de risque de la TEV chez les patients atteints d'un cancer<sup>(1,2)</sup>

<p><u>Relié au patient :</u></p> <p>Âge avancé</p> <p>Race (risque plus élevé chez les Afro-américains)</p> <p>TEV antérieure</p> <p>Comorbidités (obésité, infection, atteinte rénale, désordre pulmonaire, thromboembolie artérielle)</p> <p>Décompte plaquettaire élevé pré-chimiothérapie</p> <p>Thrombophilie familiale ou acquise</p> <p><u>Relié au cancer :</u></p> <p>Site primaire du cancer (gastro-intestinal, cérébral, pulmonaire, gynécologique, rénal, hématologique)</p> <p>Désordres myéloprolifératifs</p> <p>Les 3 à 6 mois suivant le diagnostic de cancer</p> <p>Maladie métastatique</p> <p>Compression veineuse en raison de la tumeur</p> <p><u>Relié au traitement du cancer :</u></p> <p>Procédures chirurgicales majeures récentes</p> <p>Hospitalisation ou alitement prolongé</p> <p>Chimiothérapie active</p> <p>Cathéter veineux central</p> <p>Thérapie hormonale active (tamoxifène, raloxifène, diéthylstilbestrol)</p> <p>Thérapie antiangiogénique récente ou actuelle (thalidomide/lenalidomide + dexaméthasone, bevacizumab)</p> <p>Facteurs de croissance</p> <p>Agent de stimulation de l'érythropoïèse</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tableau II : Contre-indications relatives à l'usage des anticoagulants<sup>(1,2)</sup>

Saignement récent au SNC, lésion intracrânienne ou spinale à haut risque de saignement
Saignement majeur actif (transfusion > 2 unités/24 h)
Saignement chronique
Saignement significatif > 48 heures
Thrombocytopénie (décompte plaquettaire < 50 000/uL)
Dysfonction plaquettaire sévère (urémie, médicament, hématoïose dysplasique)
Chirurgie majeure récente à haut risque de saignement
Coagulopathie (anormalité des facteurs de coagulation, PT ou aPTT élevé)
Anesthésie spinale ou ponction lombaire
Haut risque de chute