

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 27 août 2019

Hôpital cantonal de Genève

Thromboses associées au cancer : quelle anticoagulation choisir ?

Dre A. Rossel

C'est Armand Trousseau (1801-1867) qui « a été frappé de la fréquence de l'œdème douloureux chez les individus cancéreux, quel que fut le siège du cancer... »

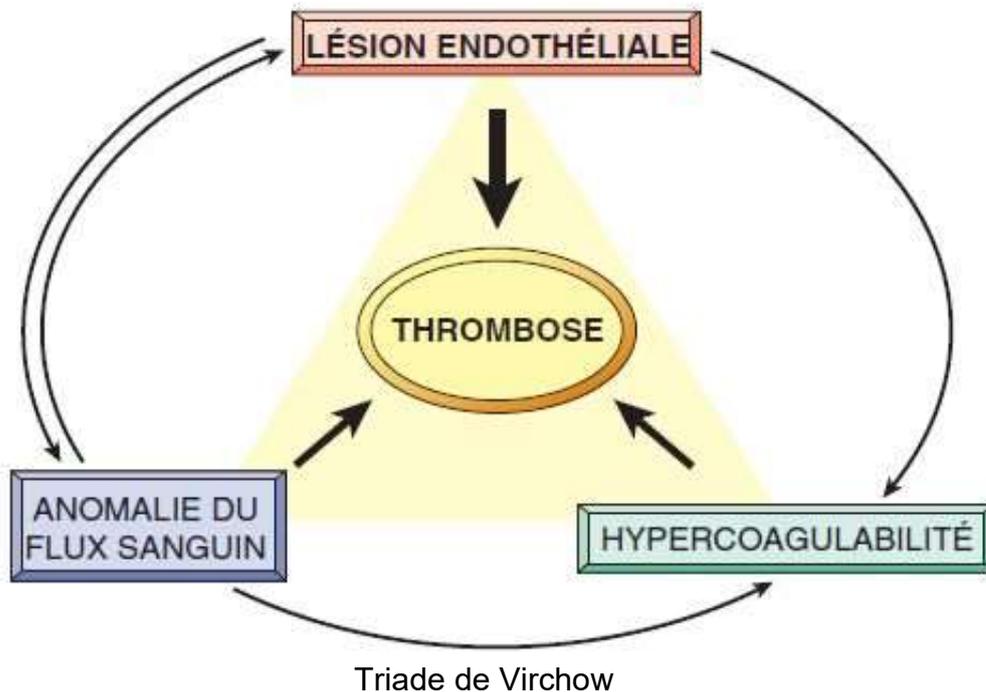


Armand Trousseau

...mais c'est Rudolf Virchow (1821-1902), qui définit la triade qui porte son nom...



Rudolf Virchow



Dans un tout venant de thromboses, la part de l'hypercoagulabilité induite par la présence d'un cancer actif est retrouvée dans 20% des cas et plus on rajoute de facteurs prédisposants de thromboses, par exemple immobilité (hospitalisation ou institutionnalisation), traumatisme, insuffisance cardiaque, présence d'un cathéter veineux central ou d'un pacemaker, plus la survenue d'une thrombose augmente...

L'induction d'un état d'hypercoagulabilité par la tumeur est complexe et se fait (dira-t-on pour simplifier) par le biais de la libération de cytokines...

Selon les registres de patients étudiés, le risque d'avoir une thrombose est 4-6 fois plus élevé chez les patients avec cancers que chez les patients contrôles et ces thromboses associées au cancer sont associées (comme on peut s'y attendre) à une mortalité beaucoup plus élevée que chez les contrôles, en particulier chez les patientes avec un cancer de l'ovaire (Hazard Ratio 11.3) et ceux présentant un mélanome (HR : 14.4), plus bas chez les lymphomes non hodgkiniens (HR3.2)

Dans les facteurs de risque on retiendra donc une autre « triade », **le cancer** : son histoire, son site primaire, son stade, **le patient** : son âge, ses comorbidités, la présence d'une thrombocytose, d'une thrombophilie...etc... et **le traitement** : chimios, hormonothérapies, cathéters intravasculaires, chirurgie...

C'est surtout pendant les 3 mois qui précèdent le diagnostic du cancer que les thromboses sont les plus fréquentes, et c'est surtout pendant la 1^{ère} année après le diagnostic qu'elles restent fréquentes...

Pour ce qui est de l'IRR (incidence rate ratio) de l'apparition d'une thrombose selon le cancer concerné, il est le plus élevé pour les cancers du pancréas (IRR 15), les

cancers hématologiques (IRR 12) et les cancers du cerveau (IRR 10). Il est plutôt bas pour les cancers du sein (IRR 2.8), les cancers colorectaux (IRR 4) et prostate (IRR 3.25).

Plus le stade du cancer est élevé, plus le risque s'accroît (plus de cytokines...).

La chimio augmente aussi le risque, en particulier la Cisplatine, les Fluoropyrimidines, la Gemcitabine, l'Hormonothérapie, la Thalidomide, les facteurs de croissance de l'érythropoïèse, et les transfusions de produits sanguins...

Ainsi le score de Khorana, de la prédiction de la survenue d'un événement thromboembolique veineux (ETEVE) a mis tout ça ensemble...

Patient characteristic	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hemoglobin level < 100 g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count $> 11 \times 10^9/L$	1
Body mass index ≥ 35 kg/m ²	1

Score de KHORANA

Pour ce qui est du traitement, 3 options sont possibles : les HBPM (héparines à bas poids moléculaire), les AVK (antivitamines K), et les ACODs (anticoagulants oraux directs).

L'intérêt initial pour les HBPM est une pharmacocinétique plus prévisible, une courte demi-vie.

Une étude comparant HBPM à AVK a montré la supériorité des HBPM sur les AVK pour la survenue d'un ETEVE, alors qu'il n'y a pas de différence entre les deux pour la fréquence de la survenue d'un saignement.

D'autres études ultérieures n'ont pas montré de différence entre les 2 aussi bien pour la survenue d'ETEVE que d'une hémorragie.

Pour ce qui est des ACODs, des études ont comparé Dabigatran (Pradaxa®) /AVK, Rivaroxaban (Xarelto®) /AVK, Edoxaban (Lixiana®) /AVK.

Si j'ai bien écouté...les différentes méta-analyses n'ont pas montré de différences ni pour la récurrence des ETEVE ni pour les hémorragies entre ACODs et AVK.

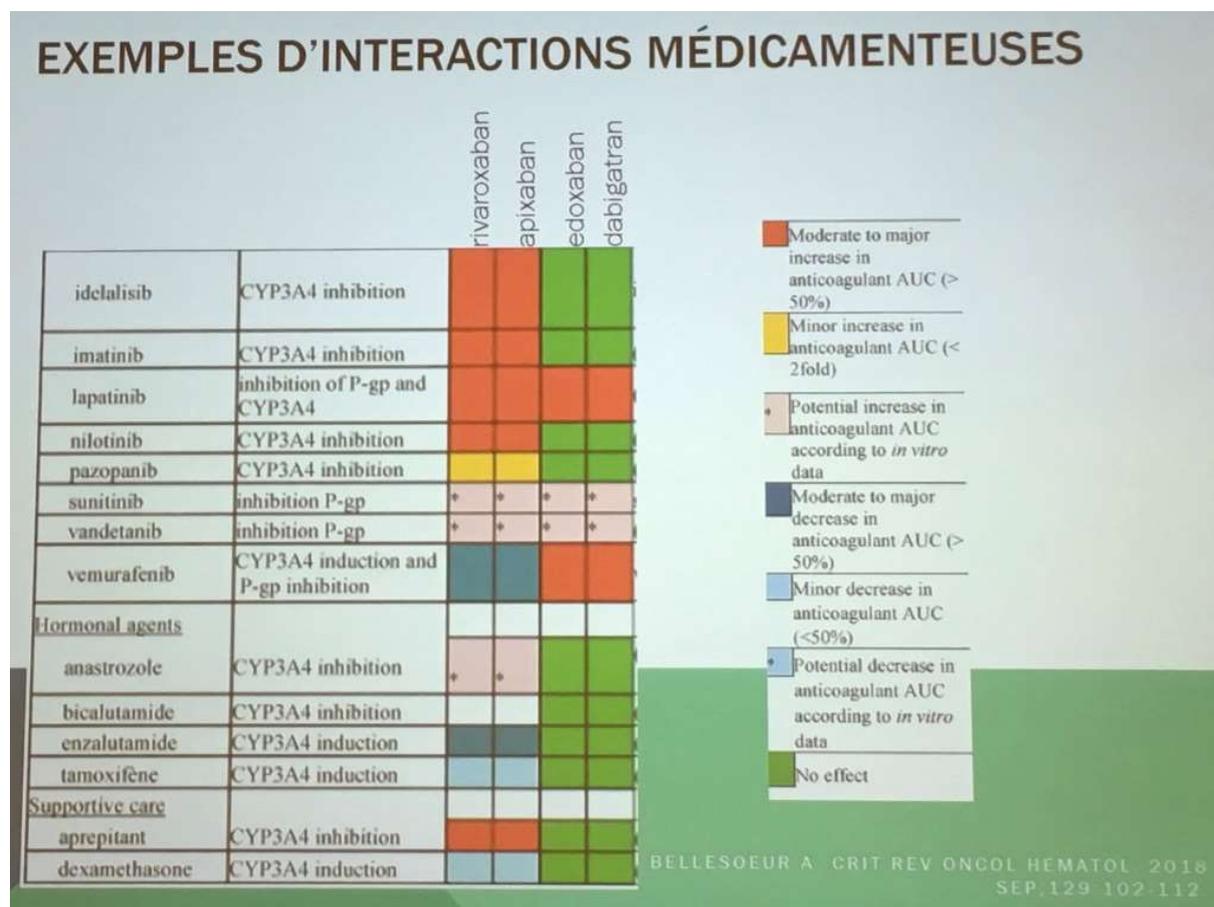
Une comparaison entre Edoxaban et HBPM a montré une similitude du taux de récurrence des ETEV et des événements hémorragiques un peu plus fréquents avec les HBPM.

Une étude comparant HBPM et Rivaroxaban montre plus d'ETEV avec Rivaroxaban, et le même taux d'hémorragies avec les deux.

D'où une méta-analyse dite « en réseau » écrite par A. Rossel en personne (« Anticoagulant therapy for acute venous thrombo-embolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis Anne Rossel, Helia Robert-Ebadi, Christophe Combescure, Olivier Groscurin, Jérôme Stirnemann, Alfredo Addeo, Nicolas Garin, Thomas Agoritsas, Jean-Luc Reny, Christophe Marti <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213940> ») qui montre que...

- En cas d'ETEV récurrents, les ACODs sont les plus efficaces : 1^{er} choix ; 2^e choix : les HBPM, 3^e choix : les AVK
- Mais que lors de risque hémorragique majeur on préférera les HBPM : 1^{er} choix ; les AVK en 2^e choix, et les ACODs en 3^e choix

On se rappellera aussi des interactions médicamenteuses, en particuliers des NACOs avec nombreux « tinib » (inhibiteurs des tyrosine kinase) et agents hormonaux...



Pour ce qui est de la durée du traitement, celle-ci dépendra de la présence ou non de complications hémorragiques.

Donc on retiendra que

- Les ETEV sont fréquents chez les patients avec cancer
- Que les ACODs sont efficaces pour les traiter
- Que le risque hémorragique est augmenté avec leur utilisation
- Qu'il faut être prudent avec les interactions médicamenteuses
- Que la durée du traitement va dépendre de la tolérance au traitement et de la progression de la maladie



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch