



الجمعية الجزائرية للتكوين والبحث في طب الأورام
Algerian Society of Training and Research in Oncology
Société Algérienne de Formation et de Recherche en Oncologie



Guide Algérien de prise en charge de la **Thrombose** associée au **CANCER**

Sommaire

1. **Contributeurs**
2. **Abréviations**
3. **Introduction, problématique et diagnostic**
4. **Cancers les plus thrombogènes**
5. **Thromboprophylaxie en oncologie**
6. **Traitement de la thrombose associée au cancer**
7. **Surveillance du traitement anticoagulant et gestion des effets secondaires**
8. **Cas particuliers et Annexes**
9. **Références bibliographiques**

Contributeurs

Coordinateur

Pr. BOUCELMA Malika : Chef de service de médecine interne - Etablissement Public Hospitalier Kouba-Bachir MENTOURI.

Membres du groupe de travail

Pr. BOUNEDJAR Adda : Chef de service d'oncologie médicale - Centre Anticancer de Blida.

Pr. DIB Hussein Adlane : Chef de service d'oncologie médicale - Centre Anticancer de Sétif.

Pr. FILALI Taha : Chef de service d'oncologie médicale - CHU Ben Badis de Constantine.

Pr. KERBOUA Esma : Chef de service d'oncologie médicale - Centre Pierre & Marie Curie Alger.

Pr. LARBAOUI Blaha : Chef de service d'oncologie médicale - Centre Anticancer d'Oran.

Pr. MAHFOUF Hassen : Chef de service d'oncologie médicale - Etablissement Public Hospitalier Rouiba.

Pr. OUKKAL Mohammed : Chef de service d'oncologie médicale - CHU Béni-Messous.

Pr. SEDKAOUI Cherifa : Chef de service d'oncologie médicale - Centre de lutte contre le cancer Draa Ben Khedda.

Pr. SEGHIER Fatma : Chef de service d'Oncologie Médicale - Etablissement Public Hospitalier Sidi Ghiles.

Abréviations

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOD : Anticoagulant Oral Direct

AVK : Anti Vitamine K

ClCr : Clairance à la créatinine

EP : Embolie Pulmonaire

EVE : Evènement Thromboembolique Veineux

GI : Gastro-Intestinal

GU : Génito-Urinaire

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

INR : International Normalized Ratio

KT : Cathéter

LLA : Leucémie lymphoïde aigue

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LMA : Leucémie myéloïde aigue

LMC : Leucémie myéloïde chronique

MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse

TAC : Thrombose associé au cancer

TCA : Temps de céphaline activée

TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine

TVP : Thrombose veineuse profonde

UI : Unité Internationale

Introduction

La Maladie ThromboEmbolique Veineuse (MTEV) associée au cancer regroupe les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires, elles représentent des situations dont la prévalence et l'enjeu pour la survie des malades ne doivent pas être sous-estimés. Le risque de MTEV est 4 à 6 fois plus important chez les patients atteints de cancer, notamment dans les formes avancées et métastatiques, que dans la population générale [1-4]. Ce risque augmente encore après une chirurgie carcinologique ou durant le traitement antinéoplasique [5]. La Thrombose Associée au Cancer (TAC) est de mauvais pronostic. Le taux de mortalité chez les personnes atteintes de TAC est deux à trois fois plus élevé que celui des personnes sans thrombose [6].

Le lien entre la MTEV et le cancer résulte de divers mécanismes vasculaires liés au cancer (hypercoagulabilité liée à l'expression et/ou à la sécrétion de facteurs pro-coagulants par les cellules cancéreuses, 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) [7-9]. Il est donc important pour les oncologues d'intégrer les risques et les conséquences de la MTEV 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 internationales ont émis des recommandations sur le versant prophylactique et curatif. 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 [11-12].

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 récidivante, un anticoagulant oral direct peut également être considéré, en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi

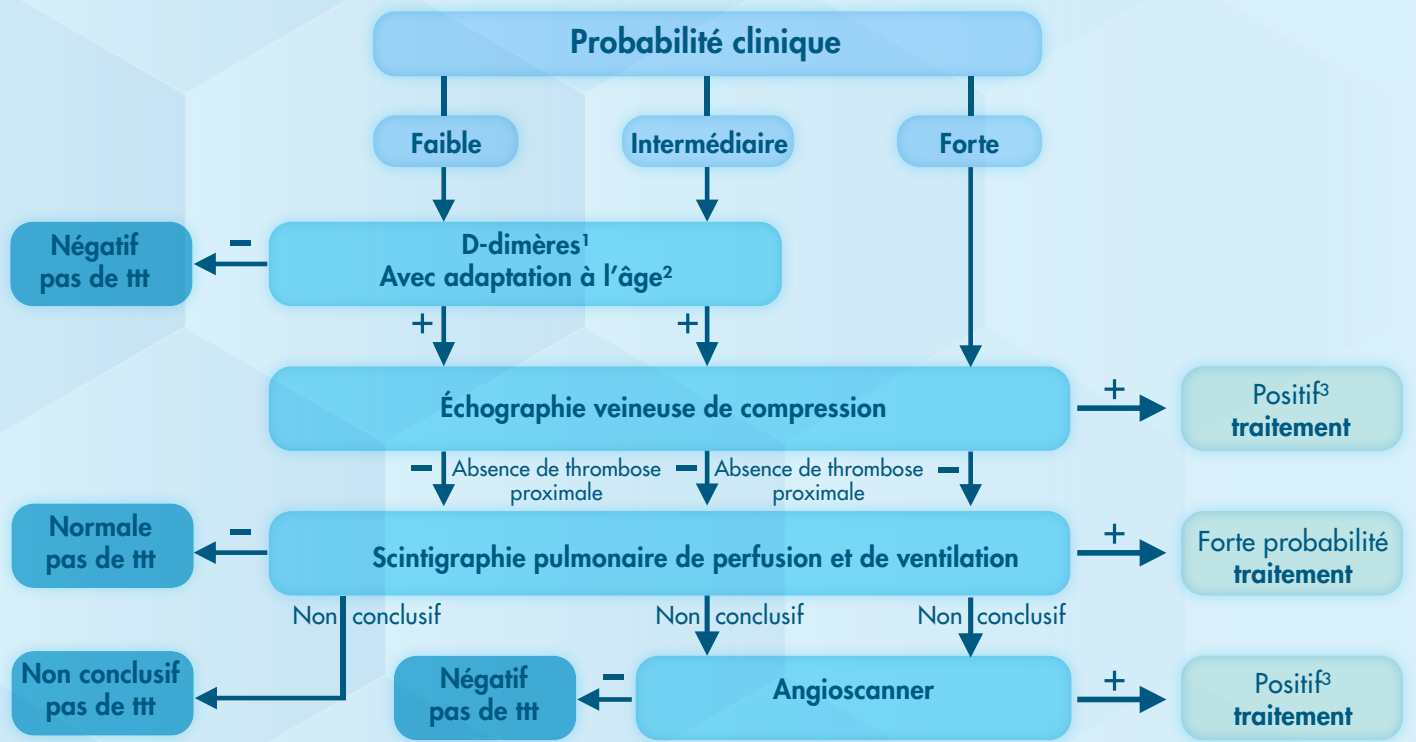
des anticoagulants oraux directs, et des préférences du patient [11-13, 16]. L'option d'un anticoagulant oral direct, attractive du fait du mode d'administration, implique néanmoins d'avoir éliminé une contre-indication à la voie orale, un surrisque hémorragique lié au patient ou au cancer, ainsi qu'une interaction médicamenteuse entre l'anticoagulant oral direct et le traitement antitumoral [17, 18].

L'objectif de ce guide est de répondre de manière pragmatique au choix de l'anticoagulant face à un patient traité pour une tumeur solide, potentiellement à risque de thrombose ou avec une thrombose établie. Les cancers hématologiques, dont le myélome, ne sont pas abordés dans ce manuscrit. Les réponses proposées 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 et disponibles en Algérie ainsi que, dans le cas des anticoagulants oraux directs, les interactions médicamenteuses avec les traitements concomitants dont le traitement antitumoral [10-12, 16].

Diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse

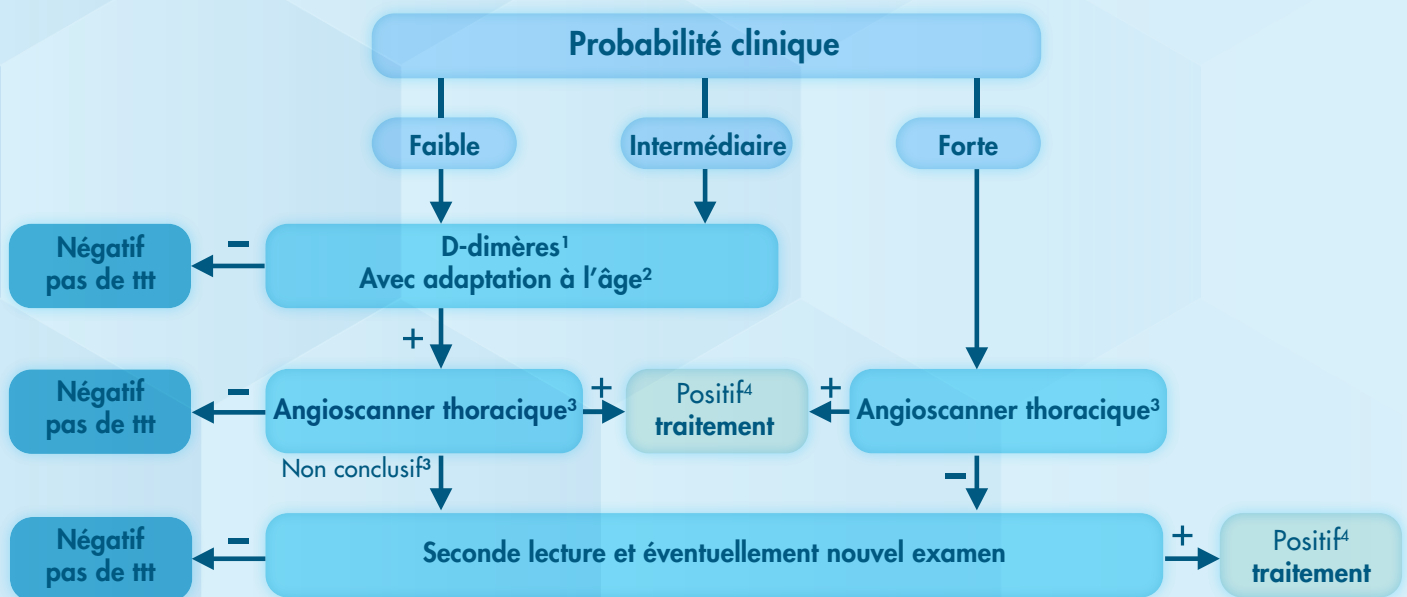
Les manifestations cliniques de la TVP du membre inférieur incluent rougeur, sensibilité, gonflement, œdème prenant le godet avec apparition de veines collatérales superficielles, tandis que les manifestations de l'EP sont la dyspnée, la douleur thoracique, la toux, la tachycardie, la cyanose, les vertiges, les syncopes et les sueurs excessives.

Le diagnostic de certitude de la MTEV repose sur l'imagerie, notamment l'échodoppler et l'angioscanner. Dans la population générale, des algorithmes diagnostiques comprenant une évaluation de la probabilité clinique et un dosage des D-dimères ont été établis pour orienter les décisions concernant les patients devant être adressés vers un échodoppler en cas de suspicion de TVP et vers un angioscanner pulmonaire en cas de suspicion d'EP [19].



1. Avec une technique ELFA ou turbidimétrique et si le patient n'est pas anticoagulé. Si une autre technique est utilisée, le test D-dimères est applicable qu'en cas de probabilité clinique faible et sans adaptation à l'âge.
2. Adaptation à l'âge : test considéré négatif si résultat $< \text{âge} \times 10 \mu\text{g/L}$ après 50 ans.
3. L'échographie est considérée positive si elle met en évidence un thrombus proximal (tronc tibio-fibulaire ou supra).
4. En cas de faible probabilité clinique et de scintigraphie pulmonaire non conclusive (probabilité faible ou intermédiaire selon PLOPED), considérer le diagnostic comme exclu. En faible probabilité clinique et de scintigraphie de haute probabilité, envisager la réalisation d'un examen de confirmation.

Figure 1. Algorithme conduite à tenir devant une suspicion de thrombose veineuse profonde (d'après. [37])



1. Avec une technique ELFA ou turbidimétrique et si le patient n'est pas anticoagulé à dose curative depuis plus de 24 heures. Si une autre technique est utilisée, le test D-dimères est applicable qu'en cas de probabilité clinique faible et sans adaptation à l'âge.
2. Adaptation à l'âge : test considéré négatif (-) si résultat $< \text{âge} \times 10 \mu\text{g/L}$ après 50 ans.
3. Si qualité ne permettant pas une analyse jusqu'au niveau sous-segmentaire (résultat non conclusif) : faire une seconde lecture et éventuellement un nouvel examen (échographie de compression proximale, deuxième angioscanner, scintigraphie...).
4. L'angioscanner est considéré positif s'il montre un ou plusieurs embolus au niveau segmentaire ou supra. En cas d'embolus(s) uniquement sous-segmentaire(s), une seconde lecture et une prise en charge spécifique est nécessaire (cf. chapitre spécifique).
5. Si la probabilité clinique est forte, que l'angioscanner est non conclusif ou négatif et ne peut pas en évidence une autre pathologie expliquant les symptômes : faire une seconde lecture et éventuellement un nouvel examen diagnostique (échographie de compression proximale, scintigraphie...).

Figure 2. Algorithme conduite à tenir devant une suspicion d'embolie pulmonaire (d'après. [37])

Cancers les plus thrombogènes

Différents types de cancers présentent différents risques de MTEV. Les hémopathies malignes, les cancers du poumon, du pancréas, de l'estomac, du côlon et du cerveau sont associés à un risque élevé de formation de caillots [20, 21], tandis que les cancers de la prostate et du sein sont associés à un faible risque de thrombose [22]. Néanmoins, malgré ce faible risque relatif, étant donné que les cancers de la prostate et du sein sont deux des cancers les plus fréquents au monde, la maladie thromboembolique veineuse est souvent présente chez ces patients.

D'autres facteurs de risque ont été décrits comme contribuant à la thrombose associée au cancer : un grade tumoral élevé, une maladie métastatique, une chirurgie, des agents stimulant l'hématopoïèse et une chimiothérapie, principalement des dérivés du platine, des agents à base de taxanes, des inhibiteurs de la tyrosine kinase et des médicaments immunomodulateurs [23]. L'utilisation d'inhibiteurs de l'angiogenèse est particulièrement préoccupante, car ils perturbent l'homéostasie endothéliale et sont susceptibles de provoquer une MTEV [24].

Risque de MTEV et type du cancer

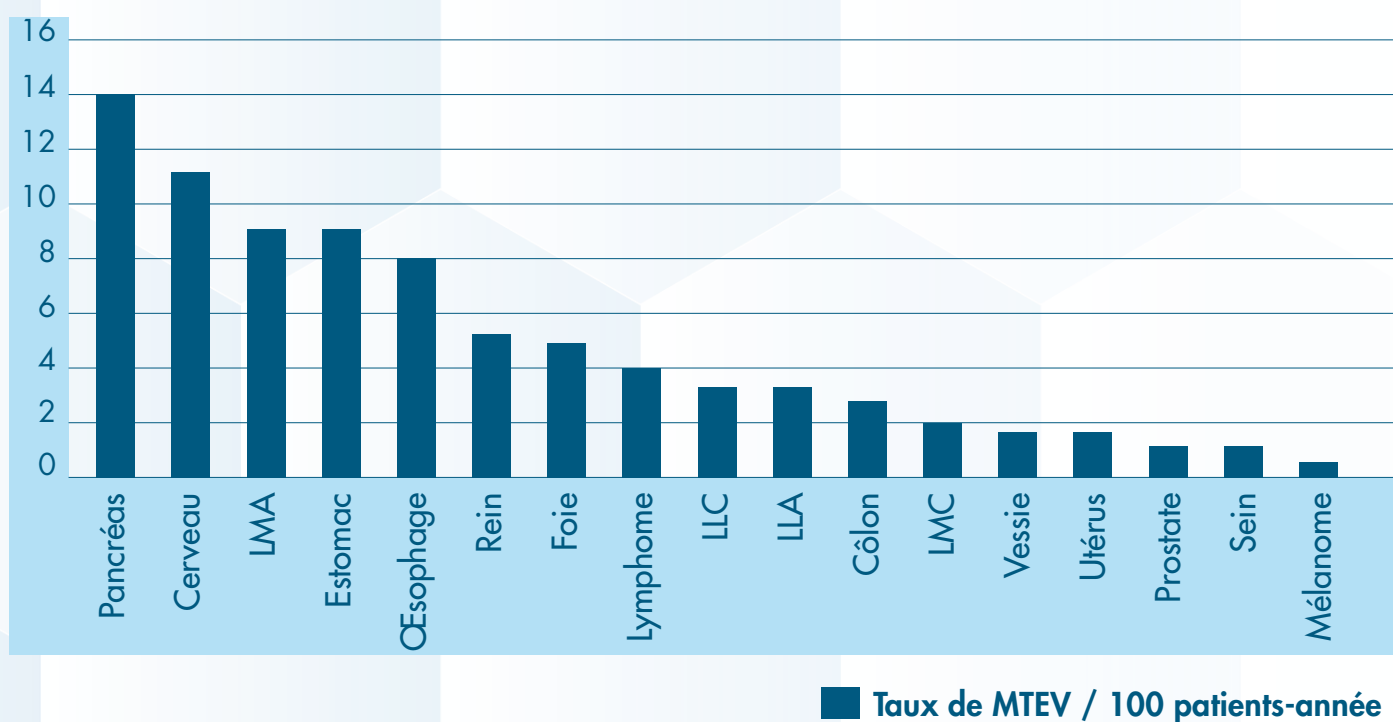


Figure 3. Incidence de thrombose veineuse un an après le diagnostic en fonction du type de cancer (d'après [25])

Thromboprophylaxie en oncologie

En l'absence de contre-indication aux anticoagulants, les patients candidats à une thromboprophylaxie sont, selon les recommandations internationales [26, 27] :

- Les patients hospitalisés avec un cancer actif.
- Les patients devant subir une chirurgie.
- Les patients traités en ambulatoire par des agents antinéoplasiques et présentant un risque thromboembolique élevé.

Le risque thromboembolique doit être évalué selon les scores validés disponibles (Tableau 1) :

- Khorana Score [28].
- Vienna CAT Score [29].
- PROTECHT Score [30].

Tableau 1. Evaluation du risque thromboembolique chez le patient atteint de cancer (d'après [28], [29], [30])

		Khorana Score* (Points)	Vienna CAT Score (Points)	PROTECHT Score (Points)
Site du cancer	Très haut risque : Estomac, pancréas	+2	+2	+2
	Haut risque : Poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule.	+1	+1	+1
Plaquettes \geq 350 000/ml		+1	+1	+1
Hémoglobine \leq 10 gr/dl		+1	+1	+1
Leucocytes \geq 11 000/ml		+1	+1	+1
Indice de masse corporelle \geq 35 Kg/m ²		+1	+1	+1
D-dimer $>$ 1,44 μ g/l		-	+1	-
P-sélectine soluble $>$ 53,1 ng/l		-	+1	-
Chimiothérapie par Gemcitabine		-	-	+1
Chimiothérapie par Sels de platine		-	-	+1

*Khorana Score = 0 : Risque faible, 1-2 : Risque intermédiaire, \geq 3 : Risque élevé.

Les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) et les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) sont les principaux traitements recommandés avec un recours préférentiel à une héparine non fractionnée (HNF) en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr <30ml/min). (Tableau 2)

Les HBPM restent le traitement de référence en thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer du fait d'un rapport bénéfice/risque favorable et de l'absence d'interactions médicamenteuses avec les traitements antitumoraux [31].

La prudence doit être de mise avec les AOD 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 [32].

Chez les patients atteints de cancer et présentant une thrombopénie légère, avec un taux de plaquettes >80000/ml, une prophylaxie pharmacologique peut être envisagée.

Si le taux de plaquettes est < 80 000/ml, la prophylaxie pharmacologique ne peut être envisagée qu'au cas par cas avec une surveillance étroite [11].

La thromboprophylaxie sur cathéter n'est pas recommandée [11].

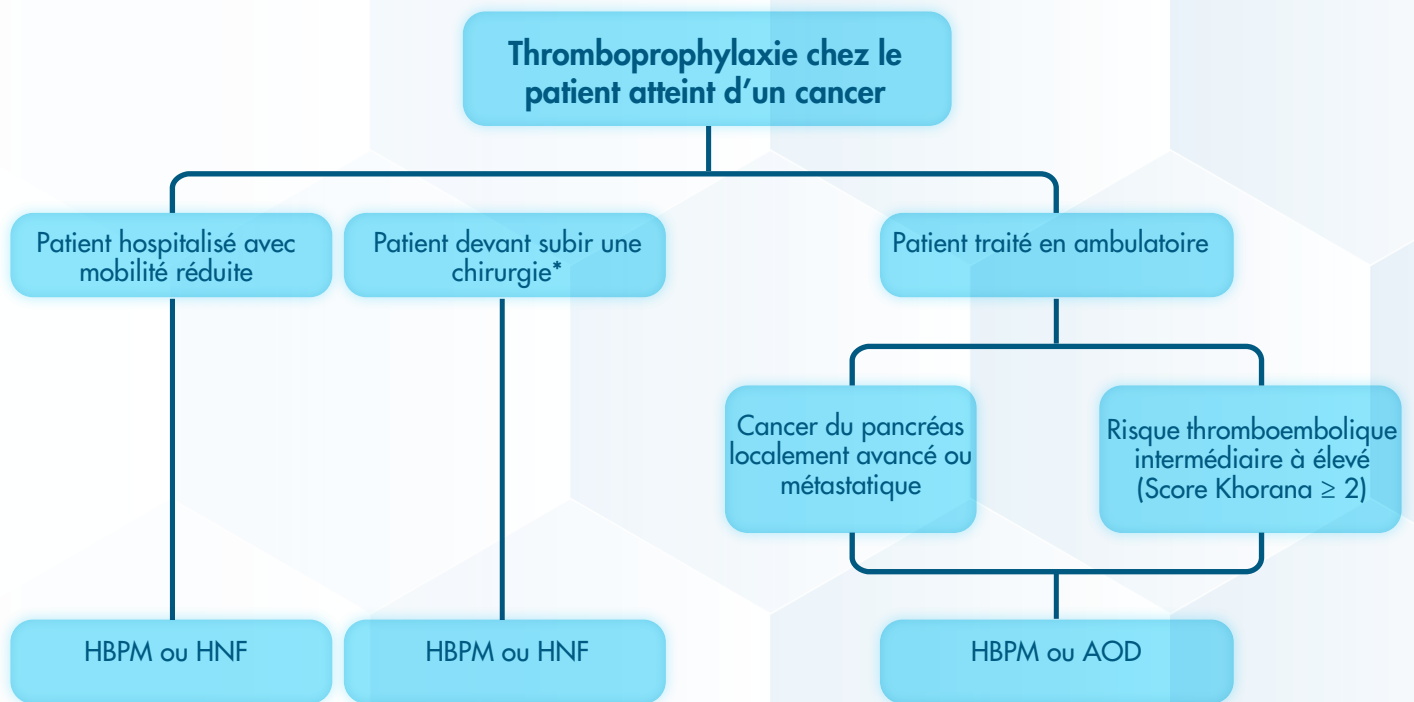
Tableau 2. Recommandations de thromboprophylaxie chez le patient atteint de cancer [d'après 33]

Option		Patient hospitalisé avec un cancer actif	Patient devant subir une chirurgie*	Patient suivi en ambulatoire
HBPM	Tinzaparine	4 500 UI anti-Xa une fois par jour	4 500 UI anti-Xa une fois par jour	4 500 UI anti-Xa une fois par jour
	Enoxaparine	4 000 UI anti-Xa une fois par jour	4 000 UI anti-Xa une fois par jour	4 000 UI anti-Xa une fois par jour
HNF **		5 000 UI toutes les 8h	5 000 UI toutes les 8h	-
AOD***	Apixaban	Non recommandé	Non recommandé	2,5 mg deux fois par jour
	Rivaroxaban	Non recommandé	Non recommandé	10 mg une fois par jour

* **Thromboprophylaxie** prolongée jusqu'à 4 semaines est recommandée en cas d'une chirurgie abdomino-pelvienne.

** **HNF** si insuffisance rénale sévère (ClCr <30ml/min).

*****AOD** : Pas d'AMM spécifique en prophylaxie en médecine en dehors de l'ACFA. Les AOD ne sont pas remboursés en Algérie jusqu'à rédaction de ce guide .



* **Thromboprophylaxie** pendant au moins 7 à 10 jours. Une prophylaxie prolongée jusqu'à 4 semaines est recommandée après une chirurgie abdominopelvienne majeure (laparotomie ou laparoscopie) chez les patients atteints de cancer ne présentant pas de risque hémorragique élevé.

Figure 4. Algorithme thromboprophylaxie chez le patient atteint de cancer (d'après [33])

Traitement de la thrombose associée au cancer

Traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient atteint d'un cancer

Les traitements anticoagulants de la Thrombose Associée au Cancer (TAC) comprennent les HBPM (Tinzaparine ou Enoxaparine), les AOD (Apixaban ou Rivaroxaban); l'HNF et les AVK. Le choix du traitement proposé peut être restreint en raison de la localisation tumorale ou de certaines caractéristiques du patient, comme une insuffisance rénale. La participation du patient au processus décisionnel est cruciale pour obtenir l'adhésion au traitement anticoagulant à long terme (plusieurs mois) [11, 33]

Le traitement de la MTEV associée au cancer est généralement divisé en 3 phases :

- Une phase aiguë (5 à 10 premiers jours après le diagnostic)
- Une phase chronique (3 à 6 premiers mois)
- Une phase prolongée (au-delà de 6 mois).

Traitement de la phase aiguë

1. Les HBPM sont recommandées en première intention pour le traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer lorsque la clairance de la créatinine est ≥ 30 ml/min. L'HBPM est plus facile à utiliser que l'HNF.

2. Pour les patients qui ne présentent pas un risque hémorragique gastro-intestinal ou génito-urinaire élevé, les AOD peuvent également être utilisés pour le traitement initial de la TVP établie chez les patients atteints de cancer lorsque la clairance de la créatinine est ≥ 30 ml/min.

3. L'HNF peut également être utilisée pour le traitement initial d'une TVP établie chez les patients atteints de cancer lorsque l'HBPM ou les AOD sont contre-indiqués ou non disponibles.

4. La thrombolyse chez les patients atteints de cancer et présentant une MTEV avérée ne peut être envisagée qu'au cas par cas, en portant une attention particulière aux contre-indications.

5. Dans le traitement initial d'une MTEV, la pose d'un filtre cave peut être envisagée en cas de **SAFRO 2026**

contre-indication au traitement anticoagulant ou, en cas d'embolie pulmonaire, lors d'une récurrence malgré une anticoagulation optimale. Une réévaluation périodique des contre-indications à l'anticoagulation est recommandée, et le traitement anticoagulant doit être repris lorsque cela est sans risque.

Traitement de la phase chronique

1. **Les HBPM sans relais AVK** sont recommandés dans le traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer lorsque la clairance de la créatinine est ≥ 30 ml/min (grade 1A).

2. **Les AOD** sont recommandés chez les patients atteints de cancer lorsque la clairance de la créatinine est ≥ 30 ml/min, en l'absence d'interactions médicamenteuses majeures ou de troubles de l'absorption gastro-intestinale (grade 1A). La prudence est de mise chez les patients présentant des tumeurs malignes du tube digestif, en particulier des voies digestives hautes, car les données disponibles montrent un risque accru d'hémorragie digestive avec le rivaroxaban.

3. **Les HBPM ou les anticoagulants oraux directs** doivent être utilisés pendant une durée minimale de 6 mois pour traiter une MTEV chez les patients atteints de cancer (grade 1A).

Traitement de la phase prolongée

Après 6 mois, l'arrêt ou la poursuite du traitement anticoagulant doit être basé sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque, de la tolérance et du caractère actif du cancer. Il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant tant que le cancer est actif.

Traitement des récurrences thromboemboliques veineuses sous traitement anticoagulant

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

1. Augmenter la dose d'HBPM de 20 à 25 % ou passer à un anticoagulant oral direct
2. En cas d'anticoagulant oral direct, passer à une HBPM
3. En cas d'antagoniste de la vitamine K, passer à une HBPM ou à un anticoagulant oral direct.

Traitement de la thrombose sur cathéter veineux central

1. Un traitement anticoagulant par HBPM est recommandé pendant au moins 3 mois et tant que le cathéter veineux central est en place.
2. Le cathéter veineux central peut être maintenu en place s'il est fonctionnel, bien positionné et non infecté, et si les symptômes s'améliorent avec l'administration du traitement anticoagulant.

Tableau 4. Recommandations internationales dans le traitement de la thrombose associée au cancer

	ASCO 2023[35]	ESMO 2023[33]	ITAC 2022[11]
Traitement initial (Jusqu'à 10 jours)	HBPM, HNF, Fondaparinux, rivaroxaban ou apixaban	HBPM, HNF, Fondaparinux, apixaban ou rivaroxaban	HBPM, HNF, Fondaparinux, ou chez les patients ne présentant pas de risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale ou génito-urinaire, le rivaroxaban, l'apixaban ou l'edoxaban.
Traitement à long terme	HBPM, apixaban, edoxaban ou rivaroxaban ou AVK	HBPM, apixaban, edoxaban, rivaroxaban ou AVK (> 6 mois de traitement)	HBPM ou en l'absence d'interactions médicamenteuses importantes ou de troubles de l'absorption gastro-intestinale rivaroxaban, apixaban, ou edoxaban
Attention aux AOD	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs GI ou GU - Risque élevé d'hémorragie des muqueuses. - Interactions médicamenteuses 	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer GI luminal - Importantes interactions médicamenteuses 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs GI, en particulier les tumeurs hautes.
Durée de traitement	≥ 6 mois	≥ 6 mois	≥ 6 mois

ASCO: American Society of Clinical Oncology, ESMO: European Society of Medical Oncology, ITAC: International Initiative on Thrombosis and Cancer, HBPM: Héparine de Bas Poids Moléculaire, HNF: Héparine Non Fractionnée, AVK: Antivitamine K; GI: Gastro-Intestinal; GU: Génito-Urinaire

Tableau 5. Options de traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient atteint de cancer [d'après 33]

Option		Traitement initial (5-10 jours)	Traitement à long terme (3 à 6 mois et au-delà de 6 mois)
HBPM	Tinzaparine	175 UI anti-Xa/kg une fois/j	175 UI anti-Xa/kg une fois/j
	Enoxaparine*	100 UI anti-Xa/kg toutes les 12h ou 150UI anti-Xa/kg une fois/j	100 UI anti-Xa/kg toutes les 12h ou 150UI anti-Xa/kg une fois/j
HNF		80 UI/kg en bolus IV puis 18UI/kg/h dose ajustée en fonction du TCA	-
AOD**	Rivaroxaban	15 mg toutes les 12h pendant 3 semaine	20 mg une fois par jour
	Apixaban	10 mg toutes les 12h pendant 7 jours	5 mg toutes les 12h
AVK	Acénocoumarol	-	Dose ajustée pour obtenir un INR compris entre 2-3

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse. HBPM : Héparine de bas-poids moléculaire. HNF : Héparine non fractionnée. AOD : Anticoagulant oral direct. AVK : Antivitamine

***Comparée à la tinzaparine et la dalteparine, l'énoxaparine est associée à un risque significativement élevé d'hémorragie majeure et de mortalité dans le cancer associé à la MTEV (34).**

****AOD : Pas d'AMM spécifique en cancérologie. les AOD ne sont pas encore remboursés en Algérie jusqu'à la rédaction de ce guide**

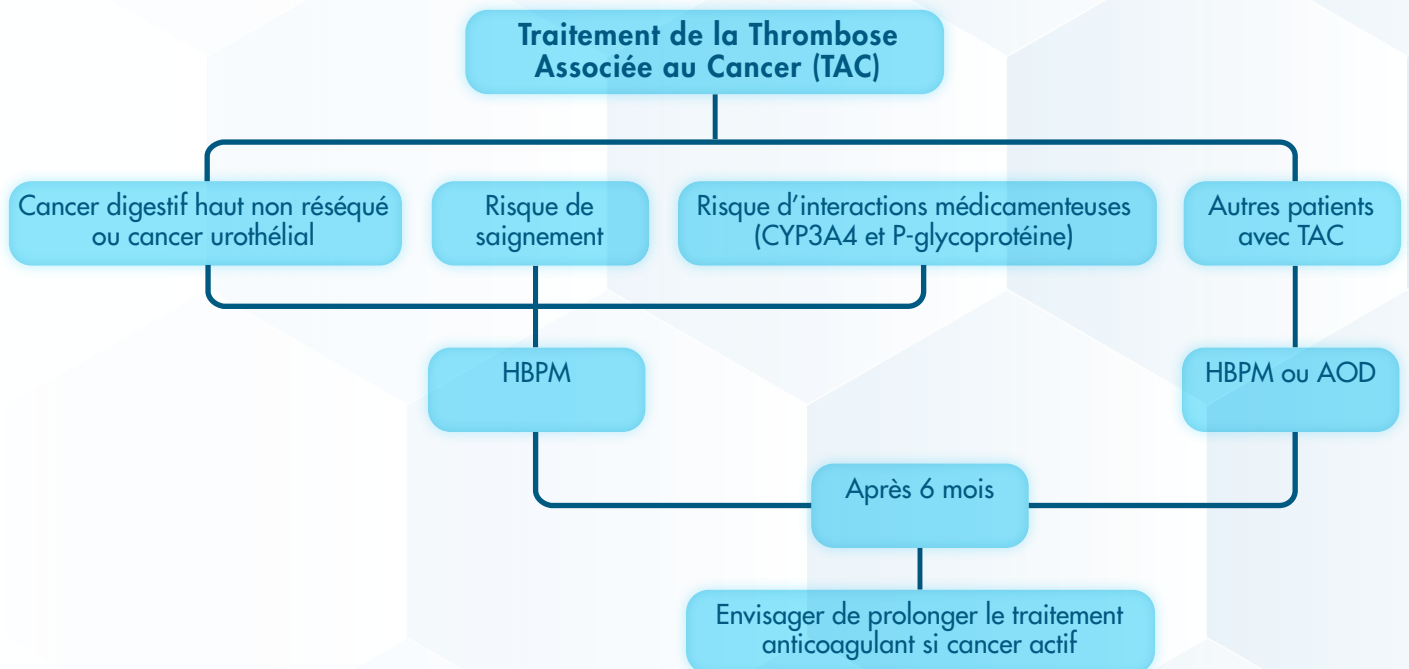


Figure 5. Algorithme traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient atteint de cancer (d'après [33])

Buts de la surveillance :

- Évaluer l'efficacité du traitement
- Prévenir la survenue des complications
- Adapter le traitement

Modalités de surveillance :

Surveillance clinique :

- Inspection cutanée à la recherche de signes hémorragiques (ecchymoses, hématomes...)
- Rechercher un saignement urinaire (hématurie) ou dans les selles (méléna).
- Rechercher des douleurs aux points d'injection
- Rechercher des allergies ou des réactions cutanées.

Surveillance biologique :

1. Patient traité par HNF

A dose curative

- Si IV, bolus 5000 UI IVD puis 450 à 500 UI/kg/j, TCA 4 h après le début du traitement
- En SC 500 UI/kg/j en 2 à 3 injections, TCA à mi-distance entre deux injections
- TCA entre 2 et 3 fois le témoin ou Anti-Xa 0.3 à 0.7 U/ml

A dose préventive

- 5000 UI en SC toutes les 8 heures en chirurgie
- 5000 UI en SC toutes les 12 heures en médecine
- Surveillance plaquettes 2 à 3 fois par semaine

2. Patient traité par HBPM

- Pas de titration de l'activité anti Xa sauf si patient > 100 kg ou < 40 kg ou ClCr entre 30 et 60 ml/mn (curatif)
- Dans le traitement curatif, privilégier la gestion en ambulatoire chaque fois que possible
- Numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant un mois et en cas de manifestation évoquant une TIH

3. Patient traité par AOD

- Vérifier le risque d'interaction médicamenteuse avant de débuter le traitement.
- Absorption digestive haute, prendre en compte les troubles digestifs (Diarrhée-vomissement) ainsi que les résections digestives
- Évaluer la clairance de la créatinine ainsi que la fonction hépatique
- Il n'est pas recommandé de réaliser une surveillance anti Xa

4. Patient traité par AVK

- INR entre 2 et 3 en curatif
- Fréquence de la surveillance adaptée à l'équilibre de l'INR

Gestion de la thrombopénie sous anticoagulants :

1. Pendant le 1er mois après la thrombose :

- Taux de plaquettes $> 50\ 000$: pas de modification posologique du traitement.
- Taux de plaquettes entre 30 et 50 000 : réduction de la dose du traitement de 25%.
- Taux de plaquettes $< 30\ 000$: transfusion de culots plaquettaires et dose prophylactique de l'HBPM sauf si saignement.

2. Au-delà du 1er mois de la thrombose :

- Taux de plaquettes entre 50 et 100 000 : pas de modifications posologiques.
- Taux de plaquettes entre 30 000 et 50 000 : réduction de dose de 50%
- Taux de plaquettes $< 30\ 000$: dose prophylactique d'HPBPM sauf si saignement, si persistance: transfusion de culots plaquettaires.

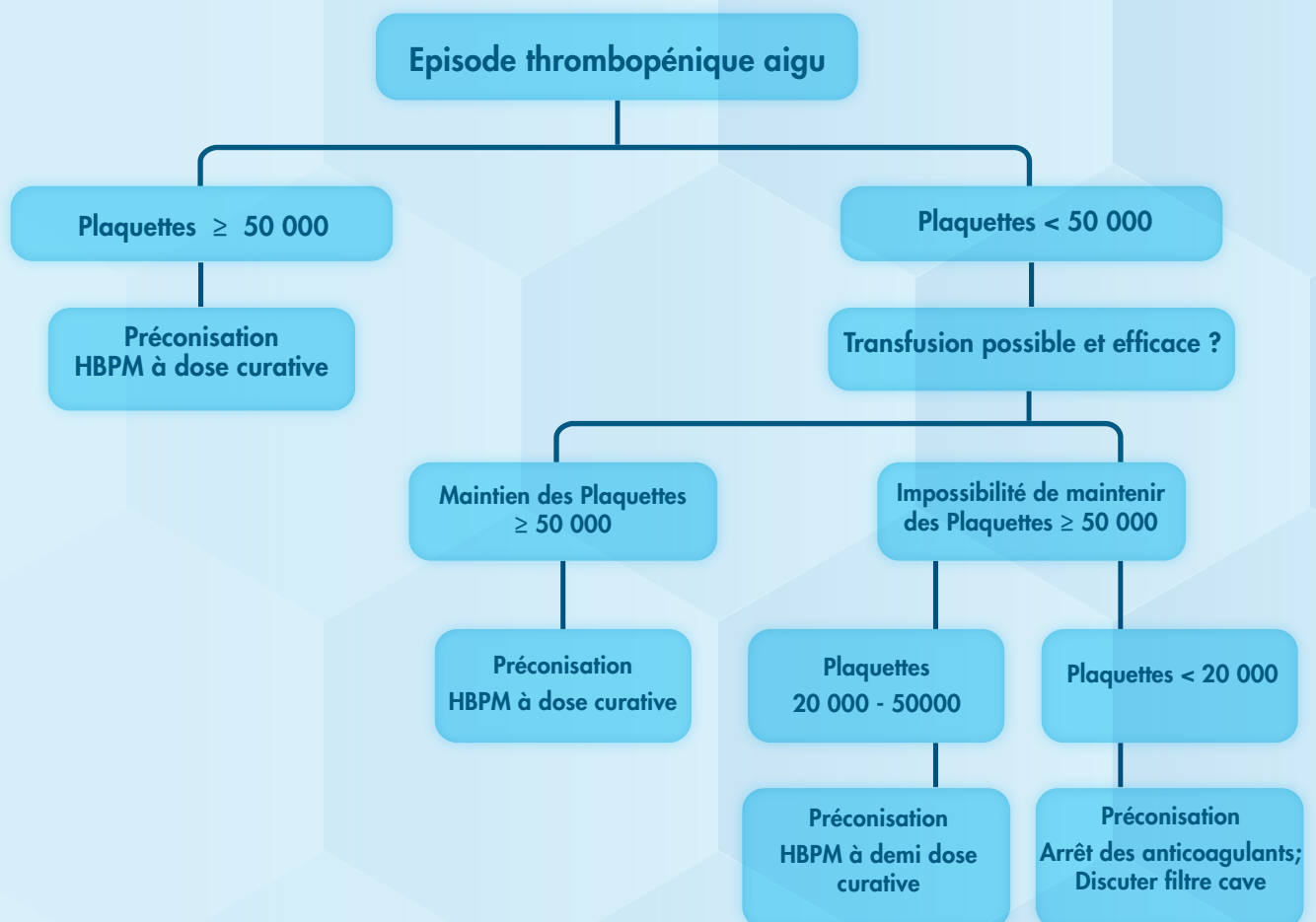


Figure 6. Algorithme Gestion de la thrombopénie sous anticoagulants (d'après [39])

Cas particuliers et Annexes

Femme enceinte

Le risque de MTEV est environ 4 à 5 fois plus élevé par rapport aux femmes non enceintes et environ 4,5 fois plus élevé par rapport aux femmes enceintes sans cancer [36].

Prise en charge d'une TAC chez une femme enceinte [37] :

- Les HBPM sont les médicaments de choix chez les femmes enceintes car elles ne traversent pas le placenta et n'ont pas d'effets tératogènes.
- Les AVK sont contre-indiqués pendant la grossesse car ils traversent le placenta et peuvent provoquer des embryopathies (pendant le premier trimestre).
- Les AOD sont également contre-indiqués vu le manque de données concernant leur efficacité et leur sécurité pendant la grossesse.
- Lors d'accouchement imminent, en cas de contre-indication absolue à l'anticoagulation, la pose d'un filtre cave est à considérer.
- L'accouchement doit être planifié dans la mesure du possible pour adapter le traitement anticoagulant avant l'accouchement.

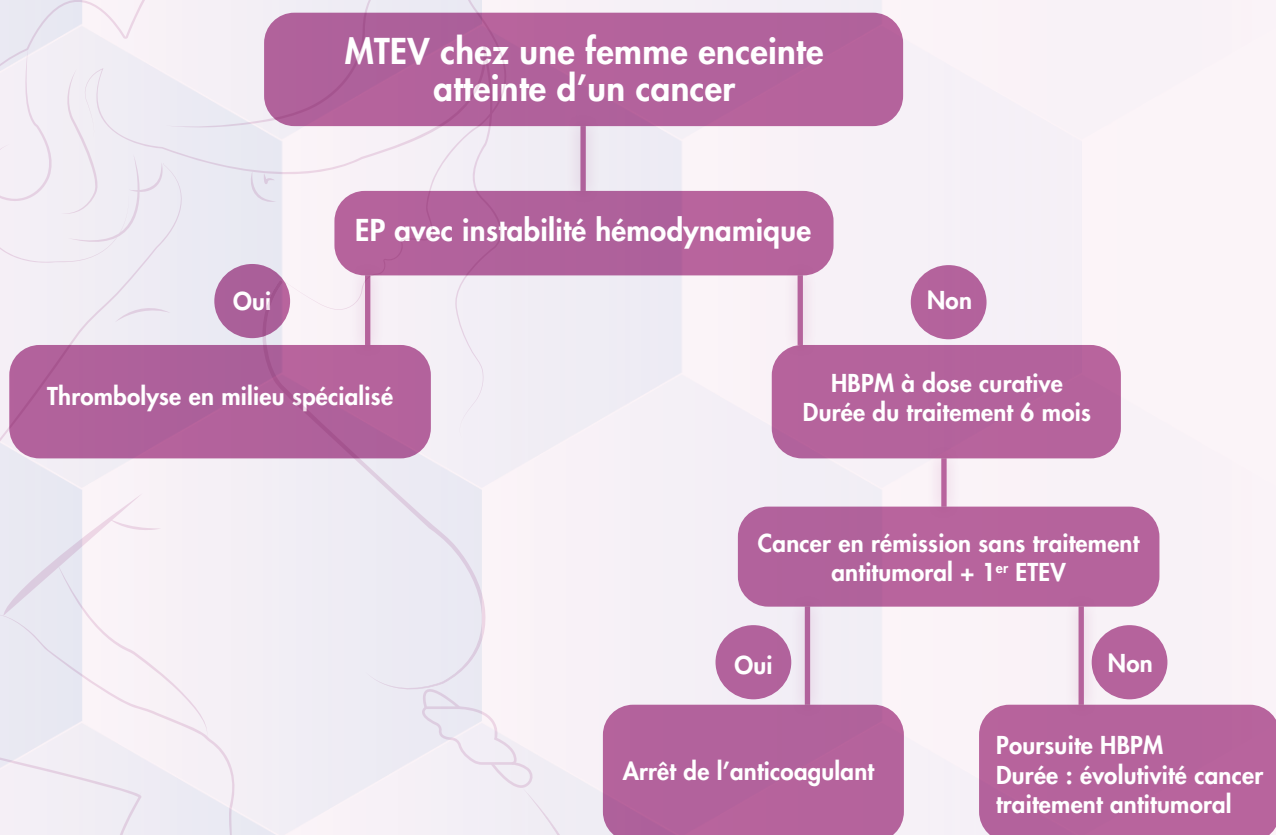


Figure 7. Algorithme Gestion de la maladie thromboembolique chez une femme enceinte atteinte d'un cancer (d'après [37])

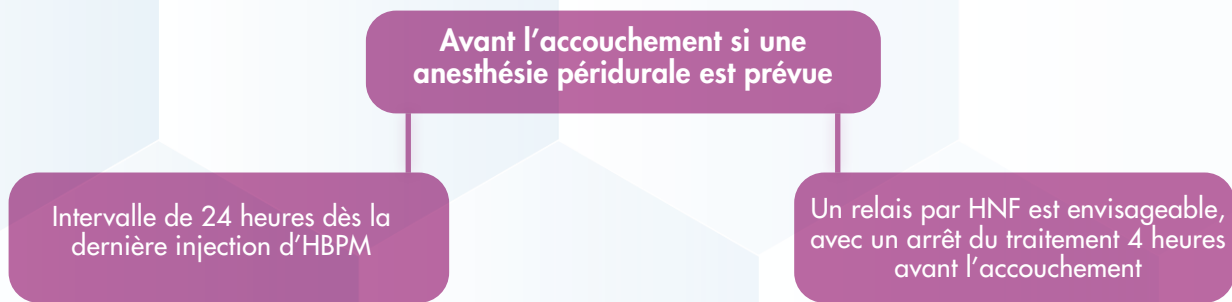


Figure 8. Algorithme arrêt des anticoagulants avant l'accouchement en cas d'anesthésie péridurale (d'après [37])

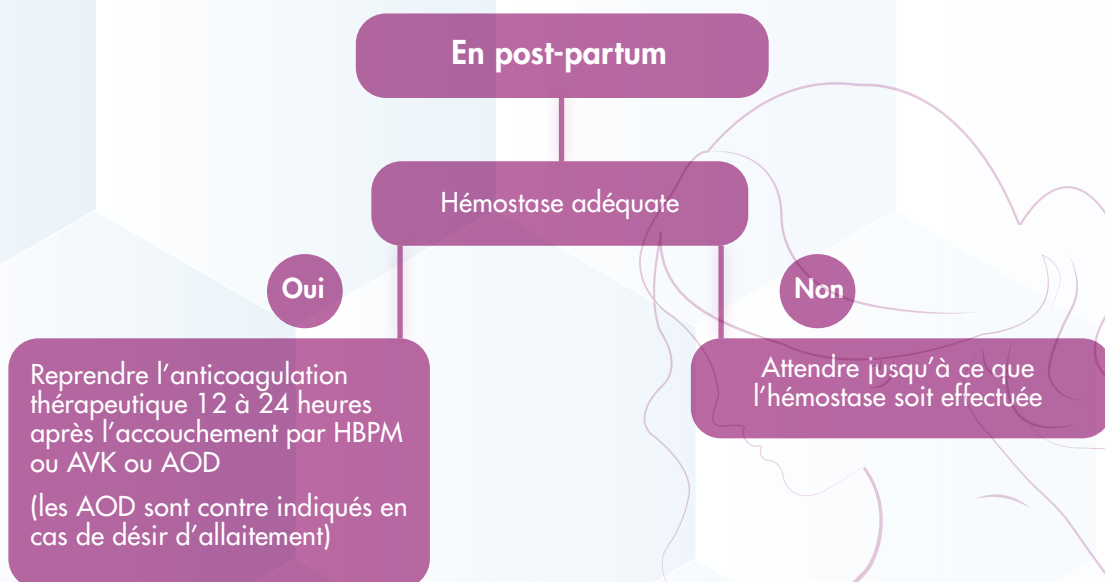


Figure 9. Algorithme reprise des anticoagulants après l'accouchement (d'après [37])

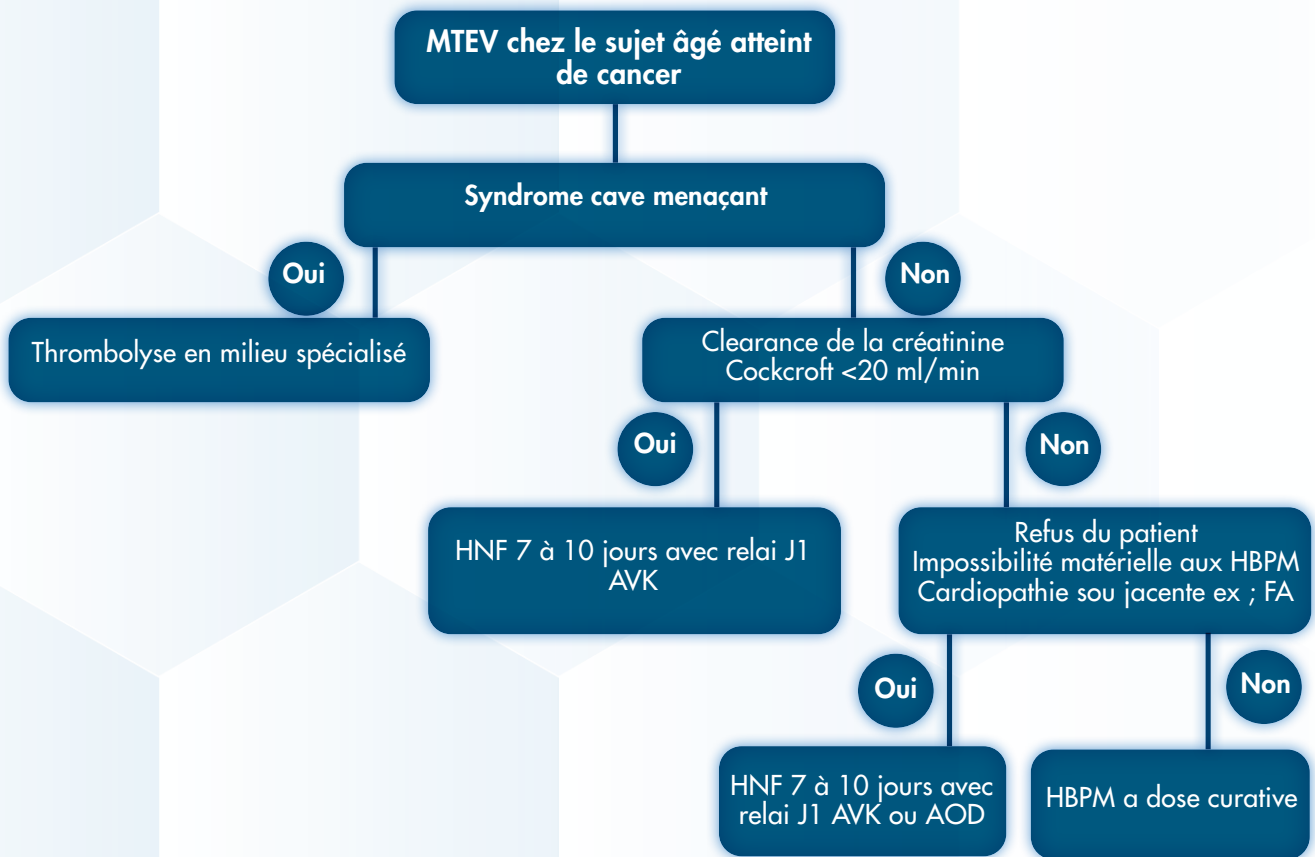


Figure 10. Algorithme gestion de la MTEV chez le sujet âgé atteint de cancer (d'après [39])

Insuffisance rénale :

Plus d'un tiers des patients atteints de MTEV ont une insuffisance rénale modérée, et 5 à 10 % d'entre eux ont une insuffisance rénale sévère. Cette insuffisance rénale peut être majorée par l'administration des cytotoxiques. [40].

Avant de débiter un traitement anticoagulant, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale en estimant la clairance de la créatinine (ClCr) selon la formule de Cockcroft et Gault [40].

L'HNF étant essentiellement métabolisée par le système réticulo-endothélial, son utilisation est possible, même en cas d'insuffisance rénale terminale (ClCr<15mL/min). Les HBPM étant éliminées principalement par le rein, il existe un risque de surdosage et/ou d'accumulation chez les insuffisants rénaux. Les données de sécurité les plus robustes concernent la tinzaparine, qui peut être utilisée à des posologies habituelles en cas de ClCr>20mL/min [40].

Les analyses de sous-groupes suggèrent que chez les patients atteints de cancer avec insuffisance rénale modérée (ClCr 30 - 60 ml/min), l'efficacité et la sécurité des HBPM et des AOD sont généralement comparables avec celles des patients atteints de cancer sans insuffisance rénale [33].

Chez les patients atteints de TAC avec insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min), deux options peuvent être envisagées :

l'HNF suivie d'AVK ou l'HBPM posologie ajustée à l'activité anti-Xa. Les données des AOD chez les patients atteints de TAC avec insuffisance rénale sévère sont insuffisantes [33].

Poids extrêmes

Le risque de MTEV est 2 à 2,5 fois plus élevé chez les patients obèses, et augmente avec l'IMC.

Chez les patients avec un poids corporel extrême (> 120 kg ou un IMC > 40 kg/m²), il est suggéré que la dose d'HBPM soit calculée en fonction du poids corporel réel du patient, sans qu'elle soit plafonnée à une dose maximale. Bien que les analyses de sous-groupes n'aient pas montré de réduction significative de l'efficacité et de la sécurité des AOD chez les patients obèses, ces derniers doivent être utilisés avec prudence chez les patients de plus de 120 kg. [33].

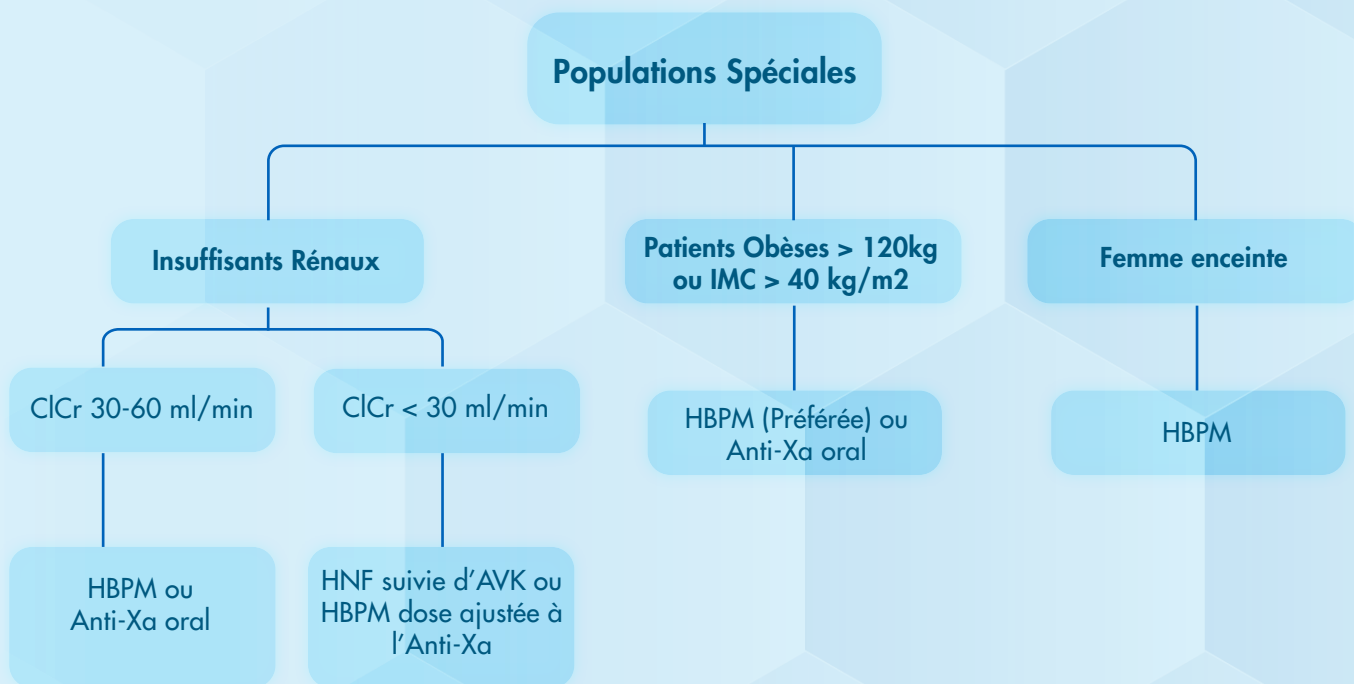


Figure 11. Algorithme Traitement de la thrombose associée au cancer dans les populations spéciales (d'après [33, 37, 40])

Sujet âgé :

La MTEV est très fréquente chez le sujet de plus de 75 ans, l'âge lui-même constitue un facteur de risque thromboembolique veineux majeur [38].

Le risque de saignement est accru chez les personnes âgées, rendant la surveillance du traitement anticoagulant particulièrement importante [38].

Prise en charge : Il est recommandé de traiter les sujets âgés selon les mêmes modalités que la population générale. En cas de traitement par héparine avec relais AVK, il faut suivre l'algorithme d'initiation des AVK. En cas de traitement par AOD, pas de réduction de dose sur le seul critère d'âge avancé [37].

Tableau 6. Caractéristiques des AOD (d'après [39])

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban ^a
Action	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa
Administration	Per os	Per os	Per os	Per os
Posologie	150mg x 2/j	15mg x 2/j pendant 21 jours puis 20mg x 1/j	10mg x 2/j pendant 7 jours puis 5mg x 2/j	60 mg x 1/j ou 30 mg x 1x/j
Pic Sérique (Heure)	1,5 - 2	2	3 - 4	1 - 2
Demie vie (Heures)	12 - 17	5 - 9	8 - 15	9 - 10
Métabolisme	P-glycoprotéine	P-glycoprotéine + cytochrome 3A4	P-glycoprotéine + cytochrome 3A4	P-glycoprotéine + cytochrome 3A4

^a non disponible en Algérie

Tableau 7. AOD/Antitumoraux : exemples d'interaction contre-indiquées (d'après [39])

Associations non recommandées	Interactions à prendre en compte
Ibrutinib : interaction pharmacodynamique (risque de saignement) Apalutamide, enzalutamide Tucatinib Idelalisib, dasatinib Mitotane	matinib, nilotinib, panobinostat, ponatinib, venetoclax, ruxolitinib Cobimetinib, Dabrafenib, trametinib, vemurafenib Imatinib, ifosfamide Lapatinib, Neratinib, ribociclib, alpelisib, tamoxifene Niraparib, Rucaparib Cabozantinib, abiraterone, sunitinib, temsirolimus, Tivozanib Regorafenib, sorafenib, ramucirumab, encorafenib, Brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib, entrectinib, Larotrectinib Ipilimumab, Trastuzumab-emtansine

Références bibliographiques

- [1] AyC, KamphuisenPW, AgnelliG. 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] Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021; 137(14):1959-1969.
- [7] Smadja DM, Helley D, Gaussem P. Angiogenèse, traitement héparinique et pathologies cancéreuses. *Hématologie* 2010; 16: 129-142.
- [8] Zwicker JI, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62: 126-36.
- [9] 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.
- [10] Wang TF, Zwicker JI, 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.
- [11] 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-e347.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Lee AYY. Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism in Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 1650-2.
- [15] 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.
- [16] AFSOS. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie. 2021
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016; 388(10063):3060-3073.
- [20] Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 60-68.
- [21] Fernandes C. Evolution in the management of non-small cell lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol* 2017; 43: 403-404.
- [22] Gade IL, Braekkan SK, Naess IA, et al. The impact of initial cancer stage on the incidence of venous thromboembolism: the Scandinavian



Thrombosis and Cancer (STAC) Cohort. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 1567–1575.

[23] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005 ; 293: 715–722.

[24] Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100: 435–439.

[25] White RH, Chew H, Wun T. Targeting patients for anticoagulant prophylaxis trials in patients with cancer: who is at highest risk? *Thromb Res* 2007;120(Suppl. 2):S29–40.

[26] 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.

[27] 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

[28] 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.

[29] van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan 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.

[30] 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.

[31] 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-e755.

[32] Mulder FI, Bosch FTM, van Es N. Primary Thromboprophylaxis in Ambulatory Cancer Patients: Where Do We Stand? *Cancers (Basel)* 2020; 12: 367.

[33] Falanga A, Ay C, Di Nisio M, et al; Venousthromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34(05):452-467

[34] Manuel Monreal, Benjamin Brenner, Covadonga Gomez-Cuervo, Najib Dally, Alicia Alda-Lozano, María Lourdes Pesce, Joaquín Alfonso-Megido, Jacinto Hernandez-Borge, Raphael L. E. Mao, Paolo Prandoni. Comparative safety of enoxaparin versus other low-molecular-weight heparins in cancer-associated venous thromboembolism: a real-world cohort study from RIETE. [j.rpth.2025.103244](https://doi.org/10.1093/rpth.2025.103244)

[35] Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2023;41(16):3063-3071

[36]Matteo Vecchio, Cécile Guenot, Samuel Staubli, Mathilde Gavillet, Lorenzo Alberio, Lucia Mazzolai, Adriano Alatri. Maladie thromboembolique veineuse et grossesse : diagnostic, traitement et suivi. *REVMED.2021.17.762.2135*

[37] O. Sanchez, Y. Benhamou, L. Bertoletti, J. Constans, F. Couturaud, A. Delluc, A. Elias, A.-M. Fischer, P. Frappé, N. Gendronk, P. Girard, A. Godier, C. Gut-Gobert, S. Laporte, I. Mahé, L. Mauge, N. Meneveau, G. Meyer, P. Mismetti, F. Parent, G. Pernod, I. Quéré, M.-P. Revel, P.-M. Roy, P.-Y. Salaünad, D.M. Smadja, M.-A. Sevestre. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. [j.rmr.2019.05.038](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.05.038)

[38] Eva Acheriteguy. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée. *Sciences pharmaceutiques*. 2018. [ffdumas-02100354f](https://doi.org/10.1016/j.ffdumas-02100354f)

[39] D. MAYEUR et al, Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie. AFSOS, version validée le 06/07/2021

[40] Corinne Frere. Gestion des anticoagulants chez l'insuffisant rénal. [jdmv.2024.01.080](https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2024.01.080)