



www.e-cancer.fr

TRAITEMENT CURATIF DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

PREVENTION ET TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES SUR CATHETER CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

DATE DE VALIDATION : SEPTEMBRE 2008

Ce document fait partie
de la collection Recommandations
de l'Institut National du Cancer

Ces Recommandations pour la pratique clinique ont été élaborées en collaboration avec la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) et la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Elles seront complétées par celles que l'AFSSAPS va publier sur le traitement de la maladie veineuse thromboembolique en médecine, dont deux chapitres seront dédiés aux patients atteints



Ce document a été publié en avril 2008 avec le soutien financier de
la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
www.fnclcc.fr

Ce document a été édité en avril 2008.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

© 2008 Institut National du Cancer (INCa).

CONTEXTE ET OBJECTIFS

La mise en place d'un groupe d'experts chargé d'établir des recommandations nationales sur la prise en charge de la maladie thromboembolique en cancérologie, a été motivée par les éléments suivants :

- l'évolution des connaissances sur la thrombose veineuse et son impact pronostique ;
- les disparités constatées dans la pratique clinique ;
- la modification des pratiques et l'absence de référentiels nationaux ;
- l'augmentation prévisible des thromboses sur cathéter liée, d'une part à l'augmentation des cancers, et d'autre part à la généralisation des poses de cathéters, notamment avec chambres implantables.

L'objectif de ces recommandations est de définir, sur la base d'une analyse critique des données actuelles de la science et de l'accord d'experts, le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse ainsi que la prévention et le traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer. Ces Recommandations doivent aussi préciser les thérapies qui ne doivent pas être proposées en dehors d'études cliniques car n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité.

Ces recommandations s'adressent aux cliniciens concernés par la prise en charge des personnes atteintes de cancer et impliqués dans la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse.

TABLE DES MATIERES

PARTIE I TRAITEMENT CURATIF DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) (HORS THROMBOSES SUR CATHÉTER)	7
1. INTRODUCTION	7
2. ÉVALUATION DE L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF) AVEC UN RELAIS PRÉCOCE PAR ANTI-VITAMINE K (AVK)	8
2.1. Résultats de la sélection bibliographique	8
2.2. Synthèse des données de la littérature	8
2.3. Commentaires cliniques et méthodologiques	9
2.4. Conclusions des données de la littérature	9
3. ÉVALUATION DES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) AVEC RELAIS PRÉCOCE PAR ANTI-VITAMINE K (AVK)	11
3.1. Résultats de la sélection bibliographique	11
3.2. Synthèse des données de la littérature	11
3.3. Commentaires cliniques et méthodologiques	12
3.4. Conclusions des données de la littérature	13
4. ÉVALUATION DES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE AU LONG COURS	18
4.1. Résultats de la sélection bibliographique	18
4.2. Synthèse des données de la littérature	18
4.3. Commentaires cliniques et méthodologiques	19
4.4. Conclusions des données de la littérature	20
5. ÉVALUATION DES AGENTS ACTIVATEURS DU PLASMINOGÈNE À VISÉE THROMBOLYTIQUE (FIBRINOLYTIQUES)	24
5.1. Résultats de la recherche bibliographique	24
5.2. Synthèse des données de la littérature	24
5.3. Commentaires cliniques et méthodologiques	24
5.4. Conclusions des données de la littérature	24
6. ÉVALUATION DES FILTRES CAVES	26
6.1. Résultats de la recherche bibliographique	26
6.2. Synthèse des données de la littérature	26
6.3. Commentaires cliniques et méthodologiques	27
6.4. Conclusions des données de la littérature	28
7. CAS PARTICULIER DES TUMEURS CÉRÉBRALES	32
7.1. Introduction	32
7.2. Résultat de la recherche bibliographique	32
7.3. Synthèse des données de la littérature	32
7.4. Commentaires cliniques et méthodologiques	33
7.5. Conclusions des données de la littérature	33
8. JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS	35
RECOMMANDATIONS	37
PARTIE II PRISE EN CHARGE DES THROMBOSES SUR CATHETER CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER	39
1. INTRODUCTION	39
1.1. Épidémiologie, pathogenèse	39
1.2. Définitions	40
1.2.1. Complications liées à la pose du cathéter	40
1.2.2. Complications hémorragiques sous anticoagulant	40
2. ÉVALUATION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DANS LA PRÉVENTION PRIMAIRE	41
2.1. Résultats de la sélection bibliographique	41
2.2. Synthèse des données de la littérature	41
2.3. Commentaires méthodologiques et cliniques	44
2.4. Conclusions des données de la littérature	45
3. ÉVALUATION DE L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF) DANS LA PRÉVENTION PRIMAIRE	52
3.1. Résultats de la sélection bibliographique	52
3.2. Synthèse des données	52
3.3. Commentaires cliniques et méthodologiques	52
3.4. Conclusions des données de la littérature	53

4. ÉVALUATION DES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) DANS LA PRÉVENTION PRIMAIRE	55
4.1. Résultats de la sélection bibliographique	55
4.2. Synthèse des données de la littérature	55
4.3. Commentaires méthodologiques et cliniques	56
4.4. Conclusions des données de la littérature	57
5. ÉVALUATION DES AGENTS ACTIVATEURS DU PLASMINOGÈNE À VISÉE THROMBOLYTIQUE (FIBRINOLYTIQUES) DANS LA PRÉVENTION PRIMAIRE	60
5.1. Résultats de la sélection bibliographique	60
5.2. Synthèse des données de la littérature	60
5.3. Commentaires cliniques et méthodologiques	60
5.4. Conclusions des données de la littérature	60
6. ÉVALUATION DU TYPE, DE LA POSITION ET DE LA TECHNIQUE D'INSERTION DU CATHÉTER DANS LA PRÉVENTION PRIMAIRE	62
6.1. Résultats de la sélection bibliographique	62
6.2. Synthèse des données de la littérature	62
6.3. Commentaires cliniques et méthodologiques	64
6.4. Conclusions des données de la littérature	66
7. JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS	71
RECOMMANDATIONS	72
8. ÉVALUATION DES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE DANS LE TRAITEMENT CURATIF	73
8.1. Résultats de la sélection bibliographique	73
8.2. Synthèse des données de la littérature	73
8.3. Commentaires cliniques et méthodologiques	73
8.4. Conclusions des données de la littérature	73
9. ÉVALUATION DES AGENTS ACTIVATEURS DU PLASMINOGÈNE À VISÉE THROMBOLYTIQUE (FIBRINOLYTIQUES) DANS LE TRAITEMENT CURATIF	75
9.1. Résultats de la sélection bibliographique	75
9.2. Synthèse des données de la littérature	75
9.3. Commentaires cliniques et méthodologiques	75
9.4. Conclusions des données de la littérature	76
10. ÉVALUATION DU RETRAIT DU CATHÉTER DANS LE TRAITEMENT CURATIF	78
10.1. Résultats de la sélection bibliographique	78
10.2. Synthèse des données de la littérature	78
10.3. Commentaires cliniques et méthodologiques	78
10.4. Conclusions des données de la littérature	79
11. JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS	81
RECOMMANDATIONS	82
SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS	83
 Annexe 1. Groupe de travail et groupe de relecture	86
Annexe 2. Recommandations pour la pratique clinique, méthode SOR	88
Annexe 3. Questions posées par la recommandation	90
Annexe 4. Recherche bibliographique	92
Annexe 5. Sélection des études	97
Annexe 6. Modèle de grille d'analyse critique	102
Annexe 7. Types de cathéters	104
Annexe 8. Processus de relecture nationale	105

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1	HNF avec relais précoce par AVK dans le traitement curatif	10
TABLEAU 2	HBPM <i>versus</i> HNF avec relais précoce par AVK dans le traitement curatif : méta-analyses .	14
TABLEAU 3	HBPM avec relais précoce par AVK dans le traitement curatif	16
TABLEAU 4	AVK <i>versus</i> HBPM au long cours dans le traitement curatif : méta-analyses	21
TABLEAU 5	AVK <i>versus</i> HBPM au long cours dans le traitement curatif : essais randomisés	22
TABLEAU 6	Fibrinolytiques dans le traitement curatif	25
TABLEAU 7	Filtres caves dans le traitement curatif	29
TABLEAU 8	Traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints d'une tumeur cérébrale	34
TABLEAU 9	Anticoagulants oraux dans la prévention des thromboses sur cathéter : essais randomisés .	46
TABLEAU 10	Anticoagulants oraux et HBPM dans la prévention des thromboses sur cathéter : synthèses méthodiques et méta-analyses	48
TABLEAU 11	Warfarine en présence de 5-FU dans la prévention des thromboses sur cathéter.....	51
TABLEAU 12	HNF dans la prévention des thromboses sur cathéter : essais randomisés	54
TABLEAU 13	HBPM dans la prévention des thromboses sur cathéter : essais randomisés	58
TABLEAU 14	Fibrinolytiques dans la prévention des thromboses sur cathéter	61
TABLEAU 15	Influence du type de cathéter, de la technique et de la position d'insertion dans la prévention des thromboses sur cathéter : essais randomisés	67
TABLEAU 16	Influence du type de cathéter, de la technique et de la position d'insertion dans la prévention des thromboses sur cathéter : études prospectives non randomisées.....	68
TABLEAU 17	Influence du type de cathéter, de la technique et de la position d'insertion dans la prévention des thromboses sur cathéter : études rétrospectives	70
TABLEAU 18	HBPM dans le traitement curatif des thromboses sur cathéter : étude prospective non randomisée	74
TABLEAU 19	Fibrinolytiques dans le traitement curatif des thromboses sur cathéter : études non randomisées	77
TABLEAU 20	Evaluation du retrait du cathéter dans le traitement curatif des thromboses sur cathéter	80
TABLEAU 21	Équation Medline® (via Ovid®) : traitement curatif au long cours	93
TABLEAU 22	Équation Medline® (via Ovid®) : traitement curatif	94
TABLEAU 23	Équation Medline® (via Ovid®) : thromboses sur cathéter	95
TABLEAU 24	Sites EBM consultés (janvier 2007).....	96
TABLEAU 25	Sélection bibliographique : traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse	100
TABLEAU 26	Sélection bibliographique : thromboses sur cathéter veineux central chez le patient atteint de cancer	101
TABLEAU 27	Grille d'analyse des essais randomisés*	102
TABLEAU 28	Grille d'analyse des méta-analyses*	103
TABLEAU 29	Résultats du processus de relecture en termes d'applicabilité, d'approbation et d'utilisation des Recommandations	107
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		108

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1	Échantillon sollicité : répartition par spécialité	105
FIGURE 2	Échantillon sollicité : répartition par mode de pratique.....	105
FIGURE 3	Répartition par spécialité des relecteurs ayant répondu	106
FIGURE 4	Répartition par mode d'exercice des relecteurs ayant répondu	106
FIGURE 5	Avis des relecteurs sur le document	107

PARTIE I

TRAITEMENT CURATIF DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) (HORS THROMBOSES SUR CATHÉTER)

1. INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), définie par la survenue d'une thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou d'une embolie pulmonaire (EP), survient en moyenne chez 15 à 20 % des patients atteints de cancer et constitue une des principales causes de décès chez ces patients (un patient atteint de cancer hospitalisé sur 7) [CHEW2006]. L'existence d'une MTEV chez le patient atteint de cancer pose des problèmes thérapeutiques quotidiens dominés par le risque accru d'accidents hémorragiques graves et d'échecs thérapeutiques.

La présence d'un cancer est un facteur de risque indépendant de survenue de MTEV [ALIKHAN2004] [HEIT2000] et l'incidence de la MTEV est multipliée par 4 à 6 chez le patient atteint de cancer par rapport au reste de la population. Sa survenue dépend en partie du type de néoplasie sous-jacente (type histologique, stade du cancer et localisation cancéreuse) [SAUVE2000] avec un risque plus élevé chez les patients porteurs d'adénocarcinomes muco-sécrétants du tube digestif, de cancers pancréatique, pulmonaire ou ovarien, de leucémie aiguë promyélocytaire ou de syndrome myéloprolifératif [WHITE2005] [ALCALAY2006] [CHEW2006]. L'existence d'une MTEV au cours du cancer constitue un facteur pronostique indépendant et à pathologie néoplasique égale, les patients atteints de cancer atteints de TVP et/ou d'EP ont une survie globale diminuée [SORENSEN2000].

À ce jour, il n'existe pas en France de Recommandations thérapeutiques spécifiques pour la prise en charge de la MTEV chez le patient atteint de cancer. Les principes des traitements appliqués en France sont donc dérivés des dernières Recommandations nord-américaines [BULLER2004] [GEERTS2004] et s'inspirent plus récemment des Recommandations officielles publiées par l'*Italian Association of Medical Oncology* (AIOM) [MANDALA2006]. Les bases du traitement curatif classique reposent, comme pour toute maladie thromboembolique veineuse, sur l'introduction d'une héparinothérapie, soit une héparine non fractionnée (HNF), soit de bas poids moléculaire (HBPM), rapidement relayée par les anti-vitamines K à demi-vie longue type warfarine [LEVINE1990]. La néoplasie en cours d'évolution et les traitements antitumoraux rendent les patients particulièrement sujets aux récides thromboemboliques.

Récemment des essais thérapeutiques ont montré l'efficacité de l'utilisation des HBPM à visée curative au long cours (3 à 6 mois) dans la prévention de la récidence de MTEV chez les patients atteints de cancer sans augmentation du risque hémorragique. La durée totale du traitement curatif varie de 3 à 6 mois, et la durée optimale de traitement reste donc non codifiée [SAUVE2000].

Ces données ont donc motivé une revue exhaustive de la littérature au sein d'un groupe de travail multidisciplinaire, afin d'élaborer des Recommandations pour la pratique clinique au niveau national français. Les essais évaluant les bénéfices éventuels d'une thromboprophylaxie spécifique chez le patient atteint de cancer (hors MTEV sur cathéter) sont encore en cours et nécessiteront plusieurs années avant de permettre d'établir des Recommandations pour la pratique clinique (RPC) dans ce domaine. C'est pourquoi cette question ne sera pas traitée dans le cadre de cette RPC.

2. ÉVALUATION DE L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF) AVEC UN RELAIS PRÉCOCE PAR ANTI-VITAMINE K (AVK)

2.1. Résultats de la sélection bibliographique

Trois études rétrospectives ont été sélectionnées [CALLIGARO1991] [CHAN1992] [DEBOURDEAU1996]. Une étude randomisée multicentrique qui présentait un bras contrôle HNF + AVK a également été sélectionnée [HULL2006].

2.2. Synthèse des données de la littérature

Le schéma thérapeutique étudié, principalement dans les 3 séries rétrospectives, a été l'administration de warfarine (AVK) au long cours après un traitement curatif par héparine non fractionnée (HNF) [CALLIGARO1991] [CHAN1992] [DEBOURDEAU1996] (Tableau 1). Les taux de récurrence de MTEV ont varié de 13 à 30 % selon les études qui ont porté sur des séries de 23 à 71 patients.

L'analyse univariée réalisée dans l'étude de Debourdeau *et al.* n'a mis en évidence aucun facteur lié à l'apparition d'une récurrence de MTEV ou d'une hémorragie sévère sous traitement [DEBOURDEAU1996]. Les taux de complications hémorragiques majeures rapportés dans les études de Calligaro *et al.* et Chan *et al.* ont été relativement élevés (30,4 % et 35 % respectivement) par rapport au taux de 13 % observé dans l'étude de Debourdeau *et al.* Dans l'étude de Chan *et al.*, l'incidence élevée des surdosages en AVK chez les patients avec des épisodes hémorragiques (67 %) souligne l'importance d'une surveillance étroite des patients sous HNF ou AVK [CHAN1992].

Le bras contrôle de l'essai LITE a rapporté un taux de récurrence de MTEV de 16 % à 12 mois et de 10 % à 3 mois avec un taux de complications hémorragiques à 3 mois de 24 % sur 100 patients parmi lesquelles 7 % sont des hémorragies majeures [HULL2006] (Tableau 1). Les taux d'hémorragies majeures stratifiés selon le risque hémorragique au moment de la randomisation ont été respectivement de 11,5 % pour les patients à haut risque hémorragique et de 2,1 % pour les patients à bas risque hémorragique.

Selon les auteurs, le risque d'hémorragie est stratifié en fonction de l'absence (bas risque) ou de la présence (haut risque) d'un facteur de risque hémorragique ou plus incluant une chirurgie ou un trauma durant les 14 derniers jours, un antécédent d'ulcère gastro-duodénal, des hémorragies gastro-intestinales ou génito-urinaires, un accident cérébro-vasculaire durant les 14 derniers jours, un nombre de plaquettes $< 150 \times 10^9 /L$ ou diverses raisons (facteurs de risque) induisant un risque hémorragique élevé [HULL2006].

2.3. Commentaires cliniques et méthodologiques

Les 3 études les plus anciennes présentent des biais d'inclusion et d'exclusion liés à leur caractère rétrospectif, sans formulation d'hypothèse *a priori*. Les études de Chan *et al.* et Debourdeau *et al.* ne présentent quant à elles aucun groupe contrôle. L'interprétation des données est donc difficile puisque le traitement anticoagulant, comme d'autres facteurs, peuvent être responsables des résultats observés [CHAN1992] [DEBOURDEAU1996].

Les données rapportées dans l'étude de Calligaro *et al.* remontent à 20 ans et l'étude ne présente aucune définition précise des critères de jugement (critère de récurrence de MTEV, critère hémorragique ou critère pour la définition de la thrombopénie induite par héparine) [CALLIGARO1991]. La pertinence clinique de ces 3 études est également discutable du fait de l'absence de précisions sur la stadification des patients, qui peut influencer les taux de récurrences constatés. Les causes de mortalité ne sont pas non plus rapportées dans ces études.

2.4. Conclusions des données de la littérature

Les études rétrospectives rapportent des taux de complications élevés avec 25 à 30 % de récurrences et des taux de complications hémorragiques majeures qui varient de 15 à 30 % en moyenne (niveau de preuve C).

Le bras contrôle d'une étude prospective (HNF + AVK) montre 10 % de récurrences et 7 % de complications hémorragiques majeures à 3 mois sous traitement (niveau de preuve B2).

TABLEAU 1
HNF avec relais précoce par AVK dans le traitement curatif

Références période d'inclusion	Effectifs	Suivi	Population	Intervention	Récidives de MTEV	Toxicités	Mortalité
[CALLIGARO1991] cohorte rétrospective 01/1987-12/1989	21 pts analysés / 23 pts inclus	10 mois (1-42)	TVP proximale au mollet ou EP avérées Absence de TVP des membres supérieurs à l'examen radiologique et clinique Patients avec des métastases locales ou à distance (stades III et IV)	HNF iv bolus 100-150 unités/kg puis perfusion continue ≥ 5 jours puis warfarine ≥ 3 mois Traitement initial pour 20 pts et traitement de seconde intention (récidives de TVP ou progression) pour 3 pts (après filtres caves)	30 % Récidive EP (2 pts) Récidive TVP (3 pts) Progression TVP (2 pts)	Thrombopénies induites : 13 % Complications hémorragiques majeures : 30,4 % (dont 1 hémorragie fatale)	Mortalité pdt hospitalisation : 10 % (2/20)
[CHAN1992] cohorte rétrospective 1986-1989	31 pts inclus dont 4 avec un historique de MTEV	np	Patients avec un cancer et une TVP avérée traités par HNF ou warfarine (AVK)	HNF seule : 6 pts HNF puis warfarine : 23 pts Warfarine seule : 2 pts	13 % 2 pts sous HNF 4 pts sous warfarine	Complications hémorragiques majeures : 35 % Complications hémorragiques mineures : 21 %	Mortalité à 3 mois : 42 % (temps médian depuis l'initiation de la thérapie anticoagulante : 39 j)
[DEBOURDEAU1996] cohorte rétrospective multicentrique 01/1991-08/1993	71 pts inclus	185 jours +/- 25	Patients porteurs d'une tumeur maligne évolutive ou en rémission avec un traitement adjuvant et traités par un anticoagulant (pour TVP ou EP) pour une durée théorique minimale de 3 mois Exclusion des tumeurs cérébrales primitives	HNF perfusion continue iv ou sc 3 x/jour, relais précoce par AVK (acénocoumadol, fluindione ou warfarine) HNF arrêté lorsque INR entre 2 et 3 ou TQ entre 25 et 35 % Thrombolyse initiale avant le traitement anticoagulant pour 11 pts (EP graves) + pose d'un filtre par principe pour 5 pts relais par AVK non effectué pour 16 pts en raison de complications (n = 8) ou de décès précoce (n = 8)	24 % (récidive EP ou progression de TVP) Sous HNF (7 pts) Sous AVK (8 pts) Lors du relais (2 pts)	Complications hémorragiques majeures : 12 % (9/71) Sous HNF (8 pts) Sous AVK (1 pt) Aucune hémorragie fatale mais Interruption cave nécessaire pour 3 pts	Mortalité globale : 33 % (23/71) Progression tumorale (15 pts) ; EP (5 pts) ; CIVD ou pathologie intercurrente (3 pts)
[HULL2006] bras contrôle essai LITE 1994-07/2003	100 pts inclus/analysés	12 mois	Patients adultes atteints d'un cancer avec MTEV : 62 % de patients ≥ 60 ans 36 % de tumeurs métastatiques 13 % de tumeurs hématologiques	HNF iv bolus 80 U/kg ou 5000 U puis perfusion continue + warfarine 5-10 mg j1 à J6	10 % à 3 mois 16 % à 12 mois	Complications hémorragiques à 3 mois : 24 % Complications hémorragiques majeures : 7 % à 3 mois stratification selon le risque hémorragique : haut risque : 11,5 % bas risque : 2,1 %	19 % à 3 mois 47 % à 12 mois

AVK : anti-vitamine K ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; EP : embolie pulmonaire ; HNF : héparine non fractionnée ; iv : intraveineuse ; j : jour ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; np : non précisé ; pdt : pendant ; pts : patients ; sc : sous-cutané ; TQ : temps de Quick ; TVP : thrombose veineuse profonde.

3. ÉVALUATION DES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) AVEC RELAIS PRÉCOCE PAR ANTI-VITAMINE K (AVK)

3.1. Résultats de la sélection bibliographique

En l'absence de littérature de « haut niveau de preuve » (méta-analyse ou essais randomisés) spécifique des patients atteints de cancer pour l'évaluation des HBPM en traitement initial avec relais précoce par AVK, 8 méta-analyses non spécifiques de la population cancéreuse ont été sélectionnées pour établir une synthèse de la littérature sur ce thème [LENSING1995] [SIRAGUSA1996] [HETTIARACHCHI1998] [GOULD1999] [DOLOVICH2000] [ROCHA2000] [QUINLAN2004] [MISMETTI2005].

Sept études spécifiques de la population atteinte de cancer ont également été sélectionnées :

- 3 études randomisées multicentriques qui présentaient un bras contrôle HBPM+AVK [MEYER2002] [LEE2003] [DEITCHER2006] ;
- 4 études prospectives [BONA2000] [PALARETI2000] [PRANDONI2002] [VUCIC2002].

3.2. Synthèse des données de la littérature

Il n'existe à ce jour aucun essai randomisé spécifique évaluant l'efficacité des HBPM pour le traitement d'attaque de la maladie thromboembolique veineuse spécifiquement chez les patients atteints de cancer.

Parmi les huit méta-analyses sélectionnées (Tableau 2), seule la méta-analyse de Hettiarachchi *et al.* comporte une analyse d'efficacité pour le sous-groupe des patients atteints de cancer montrant que les HBPM sont associées à une baisse du taux de récurrence de MTEV [HETTIARACHCHI1998]. Cette même équipe a effectué une année plus tard une nouvelle méta-analyse à partir des données individuelles des études ayant inclus des patients atteints de cancer : sur 629 patients atteints d'un cancer, les patients traités par HBPM ont eu un taux de mortalité significativement diminué par rapport aux patients traités par HNF (15 % *versus* 22 % ; OR = 0,61 [IC95 : 0,40 - 0,93]) [HETTIARACHCHI1999]. Ce gain de survie a été retrouvé par des analyses en sous-groupe dans les méta-analyses conduites par Lensing, Siragusa et Gould [LENSING1995] [SIRAGUSA1996] [GOULD1999] : diminution du risque relatif de décès de 64 % [IC95 : 24 % - 83 %] en faveur des patients traités par les HBPM dans la méta-analyse de Lensing *et al.*, réduction de 50 % des décès à J90 (RR = 0,33 [IC95 : 0,1 - 0,8]) dans le groupe de patients traités par les HBPM (taux de mortalité = 14 %) par rapport au groupe de patients traités par les HNF (taux de mortalité = 28 %) dans l'étude de Siragusa *et al.* et diminution de 43 % du risque relatif de décès en faveur des patients traités par les HBPM rapportée par Gould *et al.* (OR = 0,57 [IC95 : 0,31 - 1,03]).

Les 7 études prospectives sélectionnées (dont 3 bras « contrôles » d'études randomisées) ont porté sur des séries de 31 à 338 patients atteints de cancer [BONA2000] [PALARETI2000] [PRANDONI2002] [VUCIC2002] [MEYER2002] [LEE2003] [DEITCHER2006] (Tableau 3). Pour 3 de ces études, l'objectif principal était de comparer les résultats obtenus selon que les patients étaient ou non atteints de cancer [BONA2000] [PALARETI2000] [PRANDONI2002].

Les taux de récurrence de TVP et/ou EP rapportés dans les 7 études (dont 3 bras « contrôles » d'essais randomisés) sont variables et pas toujours comparables du fait de l'hétérogénéité des critères utilisés.

L'essai CANTHANOX a rapporté un taux de récurrence de MTEV de 6 % et un taux de complications hémorragiques majeures à 3 mois de 16 % [IC95 : 8,6-26,3] [MEYER2002]. L'essai CLOT a montré un taux de récurrence plus élevé (16,9 %) et un taux de complications hémorragiques majeures de 4 % sous AVK [LEE2003].

L'essai ONCENOX, le plus récent, n'a inclus que 34 patients dans le bras contrôle et les taux de récurrence et de complications hémorragiques majeures ont été respectivement de 6,7 % et 4 % [DEITCHER2006].

L'étude de Bona *et al.* a rapporté un taux de récurrence de 1,5 % par mois de traitement et un taux de complications hémorragiques de 0,4 % par mois de traitement [BONA2000]. L'étude de Prandoni *et al.* a montré 16,6 % de récurrence sur la durée totale du suivi avec 11 % d'hémorragies [PRANDONI2002]. Les études de Prandoni *et al.* et Palaretti *et al.* ont rapporté des résultats contradictoires concernant l'impact de l'extension du cancer sur les taux de récurrence et les complications hémorragiques sous AVK : l'étude de Palaretti *et al.* a montré que les complications hémorragiques sont indépendantes de l'évolution de la maladie cancéreuse alors que l'étude de Prandoni *et al.* conclut que les taux de récurrence et de complications hémorragiques sont positivement corrélés au stade de la maladie, en particulier lors du premier mois de traitement. Dans l'étude de Vucic *et al.*, l'analyse comparative à 6 mois a révélé que les INR (*International Normalized Ratio*) sont significativement plus élevés chez les patients pour lesquels la TVP a été résorbée (médiane de 2,4 [1,4-3]) par rapport aux patients qui n'ont pas eu de TVP résorbée (médiane de 1,8 [1,1-3,9] ; $p = 0,015$). L'impact du taux d'INR sur les complications hémorragiques reste toutefois à préciser. Les complications hémorragiques n'ont pas été plus fréquentes dans l'étude de Prandoni *et al.* en cas d'INR supérieur à 3 chez les patients atteints de cancer (38 % hémorragie) par rapport aux patients sans cancer (24 % d'hémorragie) et Palaretti *et al.* n'ont pas trouvé d'augmentation significative des complications hémorragiques en fonction du taux d'INR chez les patients atteints de cancer [PALARETTI2000] [PRANDONI2002].

3.3. Commentaires cliniques et méthodologiques

Les méta-analyses ne précisent pas toujours la proportion de patients atteints de cancer et présentent rarement une analyse en sous-groupes, ce qui limite donc la portée des conclusions extrapolées pour cette population spécifique. L'analyse critique des études randomisées (bras contrôle HBPM + AVK) est présentée dans le chapitre 4. ÉVALUATION DES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE AU LONG COURS

[MEYER2002] [LEE2003] [DEITCHER2006].

L'étude de Prandoni *et al.* a inclus des patients sur une durée de plus de 10 ans, ce qui limite considérablement la portée des conclusions compte tenu de l'évolution des traitements anticoagulants intervenus sur cette période. D'autre part, la durée du traitement a été inférieure à 6 mois pour 44 % des patients [PRANDONI2002]. Enfin, 67 % des patients ont eu un traitement initial par HNF.

Sur les 95 patients inclus dans l'étude de Palaretti *et al.*, 11 ont eu une TVP avant le diagnostic de cancer, ce qui fausse potentiellement la fraction de récurrence observée [PALARETTI2000].

L'étude de Vucic *et al.* présente un biais de sélection important puisque pour 11 des 31 patients inclus, l'épisode de TVP aiguë a conduit à la détection d'un cancer occulte au moment de l'initiation de la prophylaxie secondaire par AVK. D'autre part, le critère d'efficacité utilisé dans cette étude peut être controversé puisqu'il est basé sur un contrôle

écho-doppler ou par phlébographie de la thrombose. Or, même si l'existence d'un thrombus résiduel semble corrélée à une augmentation de récurrence de TVP, cette donnée n'est pas validée actuellement par toutes les études [VUCIC2002].

3.4. Conclusions des données de la littérature

Les résultats rapportés dans la population générale (non spécifique cancer) par les méta-analyses sont en faveur de l'utilisation des HBPM par rapport aux HNF pour le traitement initial des événements thromboemboliques veineux. Dans cette population générale, l'incidence des événements hémorragiques majeurs et du taux de récurrence est significativement diminuée (5 des 8 méta-analyses) (niveau de preuve A).

Les résultats rapportés dans la population atteinte de cancer sont cohérents et montrent un risque augmenté de récurrences (2 % à 16,9 % selon les études) et de complications hémorragiques majeures (2,7 % à 16 %) chez les patients atteints de cancer par rapport aux patients sans cancer (niveau de preuve B2). Le bras contrôle des études prospectives (HBPM + AVK) montre 6 % à 16,9 % de récurrences et 2,9 % à 16 % de complications hémorragiques majeures sous traitement (niveau de preuve B2).

TABLEAU 2

HBPM versus HNF avec relais précoce par AVK dans le traitement curatif : méta-analyses

Références	[LENSING1995]	[SIRAGUSA1996]	[HETTIARACHCHI1998]	[GOULD1999]
Recherche bibliographique	Medline®, current contents 1984-1994	Medline®, Embase® 1980-1994	Medline®, Embase®, current contents période de la recherche non précisée	Medline® + recherche manuelle (industrie pharmaceutique, abstracts proceedings, etc.), 01/1985-09/1997
Essais inclus	10 études [BRATT1985] [HOLM1986] [FAIVRE1987] [BRATT1990] [DUROUX1991] [PRANDONI1992] [LOPACIUUK1992] [HULL1992] [SIMONNEAU1993] [LINDMARKER1994]	13 études [BRATT1985] [HOLM1986] [FAIVRE1988] [ALBADA1989] [BRATT1990] [HANDELAND1990] [DUROUX1991] [THERY1992] [LOPACIUUK1992] [HULL1992] [PRANDONI1992] [LINDMARKER1993] [SIMONNEAU1993]	13 études [KOOPMAN1996] [LEVINE1996] [HULL1992] [ANON1997] [SIMONNEAU1997] [FAIVRE1988] [DUROUX1991] [PRANDONI1992] [LOPACIUUK1992] [SIMONNEAU1993] [DECOUSUS1998] [LINDMARKER1994] [FIESSINGER1996]	11 études [DUROUX1991] [HULL1992] [PRANDONI1992] [LOPACIUUK1992] [SIMONNEAU1993] [LINDMARKER1994] [LEVINE1996] [KOOPMAN1996] [FIESSINGER1996] [LUOMANMAKI1996] [ANON1997]
Effectifs	1512 pts 12 % de patients avec cancer	1723 pts 9 % de patients avec cancer	4019 pts 6 % à 23 % de patients avec cancer selon les études	3674 pts 5 à 22 % de patients avec cancer selon les études
Résultats	Réduction du taux de récurrence (TVP et EP) en faveur des patients traités par les HBPM : RedRR = 53 % [IC95 : 18-73] (p < 0,01) Réduction de l'incidence des hémorragies majeures en faveur des patients traités par les HBPM : RedRR = 68 % [IC95 : 31-85] (p < 0,05) Réduction du risque de décès pour les patients atteints de cancer traités par les HBPM : RedRR = 64 % [IC95 : 24-83] (p < 0,01)	Réduction du taux de récurrence dans les 15 jours en faveur des patients traités par les HBPM* : RR = 0,24 [IC95 : 0,06-0,80] (p = 0,02) Réduction du taux de récurrence à 90 jours en faveur des patients traités par les HBPM* : RR = 0,39 [IC95 : 0,30-0,80] (p = 0,006) Réduction de l'incidence des hémorragies majeures en faveur des patients traités par les HBPM* RR = 0,42 [IC95 : 0,20-0,90] (p = 0,01) Diminution de la mortalité pour les patients traités par les HBPM : Population générale : RR = 0,51 [IC95 : 0,20-0,90] (p = 0,01) Patients atteints de cancer : RR = 0,33 [IC95 : 0,20-0,90] (p = 0,01)	Récurrence de MTEV à 3 mois : OR = 0,77 [IC95 : 0,56-1,04] (ns) Réduction de l'incidence des hémorragies majeures en faveur des patients traités par les HBPM : OR = 0,60 [IC95 : 0,38-0,95] (p < 0,05) Diminution de la mortalité en faveur des patients traités par les HBPM : OR = 0,72 [IC95 : 0,55-0,96] (p < 0,05) Les résultats rapportés pour les différents critères de jugements ne sont pas influencés par la proportion de patients atteints de cancer inclus dans les groupes comparés HBPM ou HNF (p > 0,2)	Récurrence de MTEV : RR = 0,85 [IC95 : 0,63-1,14] (ns) Réduction du risque d' hémorragies majeures en faveur des patients traités par les HBPM : RR = 0,57 [IC95 : 0,33-0,99] (p < 0,05) Diminution de la mortalité en faveur des patients traités par les HBPM : Population générale : OR = 0,71 [IC95 : 0,53-0,94] (p < 0,05) Patients atteints de cancer : OR = 0,57 [IC95 : 0,31-1,03] (ns)
Conclusions des auteurs	Les HBPM en sous-cutané avec relais précoce par AVK administrées à dose fixe ajustée au poids corporel et sans surveillance biologique particulière ont un rapport bénéfice/risque supérieur à l'administration standard d'héparine (avec ajustement des doses)	Les HBPM avec relais précoce par AKV en traitement initial sont plus efficaces que les HNF dans la prévention des récurrences de MTEV, engendrent moins de complications hémorragiques majeures et sont associées à un taux de mortalité plus faible, en particulier dans le sous-groupe des patients atteints de cancer	Les résultats rapportés justifient l'utilisation des HBPM en sous-cutané avec relais précoce par AKV en traitement initial. Une attention toute particulière doit être portée aux patients ayant une embolie pulmonaire car il n'est pas possible d'extrapoler les conclusions à cette population de patients (la majorité des études ont exclu les EP)	Les HBPM avec relais précoce par AVK sont aussi efficaces que les HNF avec relais précoce par AVK dans le traitement initial de la MTEV avec une réduction des complications hémorragiques et de la mortalité globale. Cette diminution de la mortalité n'atteint pas le seuil de significativité chez les patients atteints de cancer

Références	[DOLOVICH2000]	[ROCHA2000]	[QUINLAN2004]	[MISMETTI2005]
Recherche bibliographique	Medline®, Health, Cochrane Library 1975-1996	Medline® 1985-1999	Medline®, Embase®, Cochrane library 1966-2003	Medline®, Embase® 1980-2004
Essais inclus	13 études [BRATT1990] [PRANDONI1990] [ANON1991] [HULL1992] [PRANDONI1992] [SIMONNEAU1993] [LINDMARKER1994] [LEVINE1996] [KOOPMAN1996] [FIESSINGER1996] [LUOMANMAKI1996] [ANON1997] [SIMONNEAU1997]	21 études [BRATT1985] [HOLM1986] [FAIVRE1988] [NOTARBARTOLO1988] [ZANGHI1988] [ALBADA1989] [ANON1989] [BRATT1990] [HARENBERG1990] [DUROUX1991] [PRANDONI1992] [LOPACIU1992] [HULL1992] [SIMONNEAU1993] [TEDOLDI1993] [LINDMARKER1994] [LUOMANMAKI1996] [FIESSINGER1996] [LEVINE1996] [KOOPMAN1996] [ANON1997]	12 études [ANON1991] [HULL1992] [PRANDONI1992] [THERY1992] [KUIJER1995] [MEYER1995] [ANON1997] [SIMONNEAU1997] [CAMPBELL1998] [DECOUSUS1998] [KIRCHMAIER1998] [MERLI2001]	3 études ayant comparé HNF et énoxaparine [LEVINE1996] [DECOUSUS1998] [MERLI2001]
Effectifs	4447 pts : nombre de patients avec cancer non précisé	4472 pts : nombre de patients avec cancer non précisé.	1951 pts : nombre de patients avec cancer non précisé	1503 pts : 17 % de patients avec un cancer
Résultats	Récidive de TVP : RR = 0,85 [IC95 : 0,65-1,12] (ns) Hémorragies majeures : RR = 0,63 [IC95 : 0,37-1,05] (ns) Réduction de la mortalité en faveur des patients traités par les HBPM : Population générale : RR = 0,76 [IC95 : 0,59-0,98] (p = 0,03) Pas de données pour les patients avec cancer	Réduction des TVP phlébographiques en faveur des patients traités par les HBPM : OR = 0,73 [IC95 : 0,59-0,90] (p = 0,004) Réduction de l'incidence des hémorragies en faveur des patients traités par les HBPM : OR = 0,65 [IC95 : 0,46-0,98] (p = 0,047) Récidive de MTEV : OR = 0,78 [IC95 : 0,59-1,04] (ns) Réduction de la mortalité en faveur des patients traités par les HBPM : OR = 0,68 [IC95 : 0,50-0,91] (p = 0,012)	Récidive de MTEV en fin de traitement initial† : OR = 0,63 [IC95 : 0,33-1,18] (ns) Récidive de MTEV à 3 mois : OR = 0,68 [IC95 : 0,42-1,09] (ns) Incidence des hémorragies majeures : OR = 0,67 [IC95 : 0,15-1,88] (ns)	Récidive TVP : RR = 0,81 [IC95 : 0,52-1,26] (ns)
Conclusions des auteurs	Les HBPM avec relais précoce par AVK sont aussi efficaces que les HNF avec relais précoce par AVK en traitement initial pour prévenir les récurrences de TVP.	Les HBPM avec relais précoce par AVK sont supérieures aux HNF avec relais précoce par AVK en termes d'efficacité et d'effets indésirables. Une injection quotidienne d'HBPM est une thérapie appropriée et peut faciliter la prise en charge des patients à domicile pour le traitement de MTEV.	Les HBPM avec relais précoce par AVK semblent aussi efficaces et sûres (balance bénéfice/risque) que les HNF avec relais précoce par AVK pour le traitement initial des EP non massives.	L'efficacité et les effets indésirables de l'énnoxaparine pour le traitement initial de la TVP ne sont pas modifiés par l'existence d'une EP symptomatique.

*études de niveau 1 seulement (critère de qualité défini par la méta-analyse) ; † : durée du traitement initial de 5 à 14 jours selon les études ; RR : risque relatif ; RedRR : réduction du risque relatif ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; AVK : antivitamine K ; iv : intraveineuse ; sc : sous-cutané ; OR : odd ratio ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; ns : non significatif ; IC95 : intervalle de confiance à 95 %.

TABLEAU 3
HBPM avec relais précoce par AVK dans le traitement curatif

Références Période d'inclusion	Effectifs*	Suivi	Population	Intervention	Récidives de MTEV	Hémorragies
[BONA2000] cohorte prospective 07/1991-10/1996	Avec cancer = 83/104 pts Sans cancer = 98/208 pts	np	Patients traités pour MTEV (TVP ou EP) comparaison MTEV avec et sans cancer Population avec cancer : âge moyen : 63,9 ans 81,7 % tumeurs solides (21,1 % cancers digestifs, 13,5 % cancers du sein, 7,7 % tumeurs cérébrales), 18,3 % tumeurs hématologiques	Warfarine <i>per os</i> (INR entre 2 et 3)	MTEV avec cancer → 1,5 % récurrence / mois MTEV sans cancer → 0,3 % récurrence / mois (p = 0,02)	Hémorragies majeures : MTEV avec cancer → 0,4 % / mois MTEV sans cancer → 0,2 % / mois (ns) INR entre 2 et 3 : MTEV avec cancer = 47,5 % MTEV sans cancer = 56 % (p = 0,01)
[PALARETI2000] cohorte prospective 05/1993-10/1994	Avec cancer = 74/95 pts Sans cancer = 670/733 pts	Depuis l'inclusion jusqu'au 31/08/1996	Patients traités pour MTEV (TVP ou EP) comparaison MTEV avec et sans cancer Population avec cancer : EP (29,5 %) âge médian : 64,2 ans 80 % tumeurs solides (16,8 % cancers poumon, 14,7 % cancers digestifs, 12,6 % cancer du sein ; 4,2 % tumeurs cérébrales) 14,7 % tumeurs hématologiques	Warfarine ou acenocoumarol <i>per os</i> (doses np)	MTEV avec cancer → récurrence = 6,8 % MTEV sans cancer → récurrence = 2,7 % (p = 0,059)	Hémorragies majeures : MTEV avec cancer → 5,4 % MTEV sans cancer → 0,9 % (p = 0,0015) Hémorragies mineures : MTEV avec cancer → 16,2 % MTEV sans cancer → 3,6 % (p < 0,0001)
[PRANDONI2002] cohorte prospective 01/1986-12/1997	Avec cancer = 181 pts Sans cancer = 661 pts	3-12 mois	Patients traités pour MTEV (TVP ou EP) comparaison MTEV avec et sans cancer traitée initialement par HNF, HBPM ou thrombolytiques Population avec cancer : âge moyen : 64,7 ans 37 % stades IV ; 22 % stades III ; 41 % stades I ou II	Warfarine <i>per os</i> pdt au moins 3 mois pour un INR entre 2 et 3	MTEV avec cancer → récurrence = 16,5 % MTEV sans cancer → récurrence = 4,9 % (p < 0,05) Sous-groupe cancer : stades IV : 54,1/100 pts-ans HR = 4,6 [IC95 : 2,3-9,0]† stades III : 44,1/100 pts-ans HR = 5,3 [IC95 : 2,5-10,9]† stades I-II : 14,5/100 pts/ans HR = 1,9 [IC95 : 0,8-4,2]†	Hémorragies majeures : MTEV avec cancer → 9,4 % MTEV sans cancer → 3,4 % (p < 0,05) Sous-groupe cancer : stades IV : 42,8/100 pts-ans HR = 4,8 [IC95 : 2,3-10,1]† stades III : 19,1/100 pts-ans HR = 2,5 [IC95 : 0,9-6,7]† stades I-II : 3,4/100 pts-ans HR = 0,5 [IC95 : 0,1-2,1]†
[VUCIC2002] cohorte prospective 03/2000-05/2001	24/31 pts	6 mois	Patients atteints d'un cancer traités pour TVP âge moyen : 65 ans Traitement curatif par héparine iv ou sc 58 % tumeurs solides (25,8 % cancers digestifs, 16,1 % cancers génito-urinaires), 42 % tumeurs hématologiques	Warfarine <i>per os</i> débutée entre J5 et J10 après épisode de TVP, pdt au moins 6 mois	EP : 2/26 (8 %), dont un décès TVP résorbée : 4/26 (15 %) à 1 mois 13/24 (54 %) à 6 mois parmi les 5 décès dans les 6 mois : 1 décès par EP et 4 décès par cancer	Complications hémorragiques 3/26 (11 %), dont 2 ont dû arrêter le traitement par warfarine

[MEYER2002] bras contrôle de l'essai CANTHANOX 2/4/1995-31/3/1999	71/75 pts	3 mois	Patients adultes atteints d'un cancer avec TVP et/ou EP âge moyen : 66 ans (39-86) 52 % de stades métastatiques et 9,3 % de tumeurs hématologiques	Enoxaparine sc 1,5 mg/kg 1x/jour puis warfarin <i>per os</i> 6-10 mg pdt 3 mois (ajustement de la dose pour atteindre un INR entre 2 et 3)	6 %	Hémorragies majeures à 3 mois 16 % [IC95 : 8,6-26,3] Décès par hémorragie 8 % [IC95 : 3,0-16,6]
[LEE2003] bras contrôle de l'essai CLOT 5/1999-10/2001	335/338 pts	6 mois	Patients adultes atteints d'un cancer avec TVP et/ou EP âge moyen : 63 ans ± 13 75,3 % de stades métastatiques et 8,9 % de tumeurs hématologiques	Daltéparine 200 UI/kg sc 1 x/jour pdt 5- 7 jours puis warfarine ou Acenocoumarol <i>per os</i>	16,9 % Probabilité de récurrence : 17 %	Hémorragies : 19 % Hémorragies majeures : 4 %
[DEITCHER2006] bras contrôle de l'essai ONCENOX 26/01/2001- 28/03/2002	34/34 pts	6 mois	Patients adultes atteints d'un cancer avec TVP et/ou EP Âge moyen : 64,1 ans (40-87) 52,9 % de stades métastatiques	Enoxaparine sc 1 mg/kg/12 h pdt 5 jours au moins et warfarine <i>per os</i> de J2 à J180	6,7 %	Hémorragies : 52,9 % Hémorragies majeures : 2,9 %
[HUTTEN2000] cohorte rétrospective np	Avec cancer = 264 pts Sans cancer = 1039 pts	np	Patients traités pour MTEV (TVP ou EP) comparaison MTEV avec et sans cancer traitée par HNF ou HBPM + AVK à long terme (18 % EP) Population avec cancer : âge moyen : 66 ans 29 % cancers génito-urinaires, 19 % cancers digestifs et 15 % cancers de sein	HNF iv ou HBPM sc (traitement initial) + AVK à J0-J1 puis pdt 3 mois	Récidives sous AVK : MTEV avec cancer = 5,3 % (14/264) MTEV sans cancer = 2 % (21/1039) (p = 0,003) MTEV avec cancer = 27,1/100 pts-ans [IC95 : 14,8-45,4] MTEV sans cancer = 9,0/100 pts-ans [IC95 : 5,6-13,8] (p = 0,003) plus l'INR est bas, plus l'incidence est élevée	Hémorragies majeures sous AVK : MTEV avec cancer = 2,7 % (7/264) MTEV sans cancer = 0,5 % (5/1039) (p = 0,003) MTEV avec cancer = 13,3/100 pts-ans [IC95 : 5,4-27,5] MTEV sans cancer = 2,1/100 pts-ans [IC95 : 0,7-5,0 (p = 0,002)] plus l'INR est bas, plus l'incidence est élevée

*présente les effectifs évalués/inclus lorsque l'information est disponible dans l'article ; † : par rapport aux patients sans cancer ; AVK : anti-vitamine K ; EP : embolie pulmonaire ; HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; iv : intraveineuse ; j : jour ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; np : non précisé ; ns : non significatif ; pdt : pendant ; pts : patients ; sc : sous-cutané ; TVP : thrombose veineuse profonde.

4. ÉVALUATION DES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE AU LONG COURS

4.1. Résultats de la sélection bibliographique

Deux méta-analyses sur données individuelles [FERRETTI2006] [IORIO2003] et 4 essais randomisés spécifiques de patients atteints de cancer comparant HBPM+AVK *versus* HBPM seule dans le traitement curatif au long cours [MEYER2002] [LEE2003] [HULL2006] [DEITCHER2006] ont été sélectionnés (TABLEAU 4 et TABLEAU 5).

Deux études prospectives non randomisées [NOBLE2005] [NOBLE2006] ont porté sur la tolérance des HBPM au long cours.

4.2. Synthèse des données de la littérature

Deux des 4 essais randomisés identifiés montrent un bénéfice des HBPM à long terme concernant le taux de récurrence de MTEV [LEE2003] [HULL2006]. Les 2 autres essais n'ont pas montré de différence significative entre les 2 bras [MEYER2002] [DEITCHER2006]. En revanche, aucun des 4 essais randomisés n'a mis en évidence un effet statistiquement significatif sur le taux de complications hémorragiques.

Ces 4 essais randomisés ont été inclus dans une méta-analyse publiée en 2006 par Ferretti *et al.* mais 2 de ces essais n'étaient publiés que sous forme d'*abstract* au moment de l'analyse [DEITCHER2003] [HULL2002]. Au total, l'analyse a porté sur 2907 patients inclus dans 11 essais randomisés [FERRETTI2006]. L'analyse en sous-groupe sur les patients atteints de cancer a porté sur 1115 patients et a montré une différence statistiquement significative dans le bras HBPM seule pour les récurrences de MTEV (RR = 0,52 [IC95 : 0,359 - 0,769]).

Hull *et al.* ont publié une actualisation de la méta-analyse de Ferretti avec les données complètes de l'essai LITE [HULL2006]. Ces résultats confirment ceux de Ferretti *et al.* à savoir un bénéfice en faveur des HBPM seules sur le taux de récurrence de MTEV (RR = 0,5 [IC95 : 0,35 - 0,72]). En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le taux de complications hémorragiques (RR = 0,80 [IC95 : 0,61 - 1,05]).

La méta-analyse d'Iorio ne comprend qu'une étude spécifiquement consacrée aux patients atteints de cancer [IORIO2003]. Elle montre, pour l'ensemble des patients, que les HBPM prescrites pendant 3 mois sont aussi efficaces et ont le même taux de complications que les AVK. La mortalité à 3 mois des patients atteints de cancer n'est pas affectée par la prescription d'HBPM au long cours (5,3 %) ou d'AVK (5,9 %).

Deux études prospectives publiées par Noble *et al.* en 2005 et en 2006 ont évalué l'acceptabilité à long terme des traitements par HBPM [NOBLE2005] [NOBLE2006]. Ces 2 études, qui ont porté respectivement sur 28 et 40 patients, rapportent les résultats d'entretiens semi-directifs de 30 minutes conduits auprès des patients atteints de cancer et traités par HBPM. Au total, l'étude suggère que les HBPM ont un impact positif sur la qualité de vie des patients hospitalisés atteints d'un cancer avancé et recevant des soins palliatifs et que les HBPM ont une acceptabilité supérieure aux anticoagulants oraux. Ces données ne sont pas limitées aux malades en soins palliatifs car l'analyse de l'étude CLOT montre une amélioration de la qualité de vie des patients traités par HBPM (score de 0,66 pour les HBPM et de 0,34 pour les AVK) (Dranitsaris Pharmacoeconomics 2006).

4.3. Commentaires cliniques et méthodologiques

L'essai le plus critiquable du point de vue de la méthodologie et de la pertinence clinique est sans doute l'essai ONCENOX [DEITCHER2006]. Aucune hypothèse n'est clairement formulée concernant l'efficacité et la toxicité du traitement évalué. D'ailleurs l'objectif principal de l'essai était l'étude de la compliance au traitement, ce qui limite la fiabilité des résultats présentés sur les autres critères de jugement. La méthode de confirmation des récurrences de thrombose (critère de jugement secondaire) n'est pas précisée. Cette étude présente principalement des statistiques descriptives, difficilement interprétables en raison de la méthode insuffisamment décrite.

À noter également que les types de cancer concernés ne sont pas mentionnés et que l'essai a été clôturé prématurément en raison de difficultés d'inclusion. Si le bras contrôle est effectivement approprié, la subdivision en 2 sous-groupes pour le bras traitement pose en revanche le problème du probable sous-dosage du bras traité avec 1 mg/kg/jour d'enoxaparine [DEITCHER2006].

Le bras contrôle de l'essai LITE peut être controversé : d'une part, l'association HNF+AVK n'est pas le traitement de référence pour le traitement des TVP et d'autre part, cette association a été démontrée d'efficacité inférieure à l'association HBPM+AVK dans la population générale [HULL2006]. Enfin, la différence entre les deux bras de traitement n'apparaît qu'au 12^e mois.

Le critère de jugement principal utilisé pour l'essai CANTHANOX était un critère combiné (taux de récurrence et complications hémorragiques) pour lequel aucune différence significative n'a pu être mise en évidence [MEYER2002]. L'analyse du temps écoulé jusqu'à l'événement (récurrence de MTEV ou hémorragie majeure) en utilisant le test du *log rank* a cependant révélé une différence significative en faveur des patients traités par l'enoxaparine ($p = 0,04$). Au vu des résultats obtenus, il est légitime de supposer que cette différence aurait pu être significative sur le critère combiné de jugement si l'essai n'avait pas été interrompu prématurément en raison d'une période d'inclusion jugée trop longue.

Dans les études de Noble *et al.*, l'acceptabilité du traitement n'a pas été basée uniquement sur le rapport bénéfice/risque, mais également sur la notion de banalité de l'injection par rapport à la qualité de vie des patients, en comparaison avec la « lourdeur » des adaptations de dose liées à l'administration des anti-vitamines K. Cependant, d'une part la définition des critères de tolérance est subjective et non argumentée et d'autre part, le biais de sélection des patients est important. En effet, pour la plupart ces patients n'ont reçu aucun traitement anti-tumoral, ont fait des séjours prolongés dans des unités de soins palliatifs et présentaient des contre-indications à l'utilisation des AVK [NOBLE2005] [NOBLE2006].

La méta-analyse d'Iorio *et al.* ne comporte qu'une étude spécifique sur la MTEV au cours du cancer et ses conclusions ne peuvent de ce fait que s'appliquer à la population générale [IORIO2003]. La méta-analyse de Ferretti *et al.*, qui a inclus à la fois des études avec des patients atteints de cancer et sans cancer, souligne bien que le bénéfice obtenu avec les HBPM au long cours est dû aux 4 études spécifiques de la MTEV associée au cancer [FERRETTI2006].

4.4. Conclusions des données de la littérature

Les données de la littérature rapportées pour les patients atteints de cancer par 3 des 4 essais randomisés de bonne qualité et les méta-analyses sont cohérentes. Par comparaison aux HBPM avec un relais précoce AVK, les HBPM seules administrées au long cours (3 à 6 mois) chez les patients cancéreux atteints de MTEV sont associées à une diminution (statistiquement significative) de 50 % des taux de récurrence, sans augmentation du risque hémorragique, ni d'effet sur le taux de mortalité (niveau de preuve A).

TABLEAU 4**AVK versus HBPM au long cours dans le traitement curatif : méta-analyses**

Références	[FERRETTI2006]	[IORIO2003]
Recherche bibliographique	Medline® ; CCTR ; ASCO abstract database, ASH abstract database, depuis 1966	Medline®, Embase® jusqu'en 2003
Essais inclus	11 études [LEE2003] [PINI1994] [DAS1996] [GONZALEZFAJARDO1999] [LOPACIU1999] [VEIGA2000] [LOPEZBERET2001] [MEYER2002] [HULL2002] [KAKKAR2003] [DEITCHER2003] Pour l'analyse en sous-groupe des patients atteints de cancer : [LEE2003] [MEYER2002] [HULL2002] [DEITCHER2003]	7 études [PINI1994] [DAS1996] [GONZALEZFAJARDO1999] [LOPACIU1999] [VEIGA2000] [LOPEZBERET2001] [HULL2002]
Critère de jugement principal	Récidive de MTEV sous traitement	Taux de récurrence (TVP ou EP) à 3 mois
Critères de jugement secondaires	np	Complications hémorragiques et mortalité à 3 mois
Type d'analyse	Variance inverse / test de Mantel-Haenszel	Test de Mantel-Haenszel
Résultats	Diminution des récurrences de MTEV sous traitement en faveur des patients traités par les HBPM : analyse en sous-groupe pour le cancer (n = 1115) RR = 0,525 [IC95 : 0,359-0,769] (p = 0,001)	Pas de résultats en sous-groupe pour les patients atteints de cancer sur le critère de jugement principal Récurrences de MTEV : AVK = 44/672 (6,5 %) HBPM = 31/688 (4,5 %) (ns) Complications hémorragiques : AVK = 14/685 (2 %) HBPM = 6 Mortalité par cancer : AVK = 24/451 (5,3 %) HBPM = 27/457 (5,9 %) (ns)
Conclusions des auteurs	Les études qui ont inclus une proportion importante de patients atteints de cancer sont principalement responsables de la différence significative observée en faveur des HBPM au long cours (par rapport aux AVK) pour l'ensemble des patients inclus dans la méta-analyse (résultat non significatif lorsque les études « cancer » sont exclues). Par conséquent, les HBPM sont plus efficaces que les AVK chez les patients atteints de cancer et traités pour une MTEV et elles peuvent donc être une alternative possible dans le traitement à long terme	Dans la population générale, les HBPM prescrites pendant 3 mois sont aussi efficaces et ont le même taux de complications que les AVK sans réduction de mortalité.

AVK : anti-vitamines K ; CCTR : *Cochrane Controlled Trial Register* ; EP : embolie pulmonaire ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; np : non précisé ; ns : non significatif ; RR : risque relatif ; TVP : thrombose veineuse profonde.

TABLEAU 5
AVK versus HBPM au long cours dans le traitement curatif : essais randomisés

Référence période inclusion	Effectifs*	Population	Intervention	Suivi	Récidives de MTEV	Toxicités	Mortalité
[MEYER2002] essai CANTHANOX multicentrique 2/4/1995-31/3/1999	138/146 Bras A : 71/75 Bras B : 67/71	Patients adultes atteints d'un cancer avec TVP et/ou EP Âge moyen : 65,5 ans 52,7 % de stades métastatiques et 10,9 % de tumeurs hématologiques	Bras A (bras contrôle) Enoxaparine sc 1,5 mg/kg 1x/jour puis warfarine <i>per os</i> 6-10 mg pdt 3 mois (ajustement de la dose pour atteindre un INR entre 2 et 3) Bras B Enoxaparine sc 1,5mg/kg 1x/jour pdt 3 mois	3 mois	Bras A : 6 % Bras B : 3 % (p ns)	Complications hémorragiques majeures à 3 mois Bras A : 16 % [IC95 : 8,6-26,3] Bras B : 7 % [IC95 : 2,3-15,7] (p ns) Décès hémorragiques Bras A : 8 % [IC95 : 3,0-16,6] Bras B : 0 % [IC95 : 0-5,1] (p = 0,03)	À 6 mois Bras A : 22,7 % [IC95 : 13,8-33,8] Bras B : 11,3 % [IC95 : 5,0-21,0] (p ns)
[LEE2003] essai CLOT multicentrique 5/1999-10/2001	671/676 Bras A : 335/338 Bras B : 336/338	Patients adultes atteints d'un cancer avec TVP et/ou EP Âge moyen : 62,5 ans 67,3 % de stades métastatiques et 10,3 % de tumeurs hématologiques	Bras A (bras contrôle) Daltéparine 200UI/kg sc 1x/jour pdt 5-7 jours puis warfarine ou acenocoumadol <i>per os</i> Bras B Daltéparine 200UI/kg sc 1x/jour pdt 1 mois puis 150UI/kg sc 1x/jour pdt 5 mois	6 mois	Bras A : 16,9 % Bras B : 8 % HR = 0,48 [IC95 : 0,30-0,77] (p = 0,002) probabilité de récurrence Bras A : 17 % Bras B : 9 %	Complications hémorragiques Bras A : 19 % / 4 %† Bras B : 14 % / 6 %† (p ns, ns†)	Bras A : 41 % Bras B : 39 % (p ns)
[DEITCHER2006] essai ONCENOX multicentrique 26/01/2001- 28/03/2002	101/102 Bras A : 34/34 Bras B : 67/68	Patients adultes atteints d'un cancer avec TVP et/ou EP Âge moyen : 63,7 ans 58,4 % de stades métastatiques	Bras A (bras contrôle) Enoxaparine sc 1 mg/kg/12 h pdt 5 jours au moins et warfarine <i>per os</i> de J2 à J180 Bras B Enoxaparine sc 1mg/kg/12h pdt 5 jours puis 1mg/kg/j (gpe 1a) ou 1,5mg/kg/j (gpe 1b) pdt 175 jours	6 mois	Bras A : 6,7 % Bras B : 3,4 % (1a) / 3,1 % (1b) (p ns)	Complications hémorragiques majeures Bras A : 2,9 % Bras B : 6,5 % (1a) / 4,0 % (1b) (p ns) Effets indésirables graves Bras A : 50 % Bras B : 51,6 % (1a) et 63,9 % (1b) (p ns)	nd

[HULL2006] essai LITE multicentrique 1994-07/2003	200/200 Bras A : 100/100 Bras B : 100/100	Patients adultes atteints d'un cancer avec MTEV Patients ≥ 60 ans : bras A (62 %), bras B (76 %) 41,5 % de stades métastatiques 11,5 % de tumeurs hématologiques	Bras A (bras contrôle) Heparine iv bolus 80 U/kg ou 5000 U puis perfusion continue + warfarine 5-10 mg J1 à J6 Bras B Tinzaparine sc 1x/jour (175 U/kg)	12 mois	Bras A : 16 % Bras B : 7 % Risk ratio = 0,44 (p = 0,044) Différence absolue = -9 % [IC95 : -21,7 ; -0,7]	Complications hémorragiques à 3 mois Bras A : 24 % Bras B : 27 % Différence absolue = 3 % [IC95 : -9,1 ; 15,1] (p ns) Complications hémorragiques majeures (stratification selon le risque hémorragique†† au moment de la randomisation) : Haut risque : Bras A : 11,5 % / Bras B 14,5 % (p ns) Bas risque : Bras A : 2,1 % / Bras B : 0 % (p = 0,001)	À 3 mois Bras A : 19 % Bras B : 20 % Différence absolue = 1,0 % [IC95 : -10,2 ; 11,9] À 12 mois Bras A : 47 % Bras B : 47 % Différence absolue = 0,0 % [IC95 : -14,6 ; 13,2]
--	---	--	--	------------	--	---	---

*présente les effectifs évalués/inclus lorsque l'information est disponible dans l'article ; † : événements hémorragiques majeurs ; EP : embolie pulmonaire ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; iv : intraveineuse MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; TVP ; thrombose veineuse profonde ; nd : non déterminé ; ns : non significatif ; pdt : pendant ; sc : sous-cutané ; vs : *versus*.

†† : risque d'hémorragie stratifié en fonction de l'absence (bas risque) ou de présence (haut risque) d'un facteur de risque hémorragique ou plus incluant : une chirurgie ou un trauma durant les 14 derniers jours, un antécédent d'ulcère gastro-duodénal, des hémorragies gastro-intestinales ou génito-urinaires, un accident cérébro-vasculaire durant les 14 derniers jours, un nombre de plaquettes < 150 x 10⁹ / L ou diverses raisons (facteurs de risque) induisant un risque hémorragique élevé.

5. ÉVALUATION DES AGENTS ACTIVATEURS DU PLASMINOGÈNE À VISÉE THROMBOLYTIQUE (FIBRINOLYTIQUES)

5.1. Résultats de la recherche bibliographique

Aucune méta-analyse ni aucun essai randomisé n'a été retrouvé par la recherche bibliographique. Seule une étude rétrospective a été sélectionnée [MIKKOLA1997].

5.2. Synthèse des données de la littérature

L'étude publiée par Mikkola *et al.* en 1997 est une étude rétrospective non comparative reconstituée à partir de 5 essais randomisés qui a évalué l'efficacité et la toxicité d'un traitement par fibrinolytique (activateur tissulaire du plasminogène ou urokinase) suivi par héparine chez 57 patients atteints d'un cancer et d'une embolie pulmonaire avérée [MIKKOLA1997] (Tableau 6). L'évaluation par angiographie et scintigraphie pulmonaire a révélé une régression du caillot après thrombolyse pour 77 % et 72 % des patients, respectivement. Le taux de récurrence a été de 6 % dans les 14 jours qui ont suivi le traitement et les complications hémorragiques majeures dans les 72 heures ont concerné 12 % des patients.

5.3. Commentaires cliniques et méthodologiques

Bien que l'analyse rétrospective ait été réalisée à partir de populations incluses dans 5 essais randomisés, aucune hypothèse n'a été formulée *a priori*. D'autre part, l'évaluation par scintigraphie et par angiographie de la régression de l'embolie pulmonaire n'est pas un critère formellement démontré comme étant corrélé à la clinique, ce qui limite donc la pertinence du critère de jugement principal utilisé dans l'étude.

5.4. Conclusions des données de la littérature

L'analyse *a posteriori* des bras actifs (fibrinolytiques) des 5 études prises en compte suggère que la thrombolyse est possible chez les patients cancéreux avec 6 % de taux de récurrence et 12 % de complications hémorragiques majeures (niveau de preuve C).

TABLEAU 6**Fibrinolytiques dans le traitement curatif**

Références Période d'inclusion	Effectifs	Suivi	Population	Intervention	Récidives de MTEV	Toxicités	Mortalité
[MIKKOLA1997] cohorte rétrospective multicentrique 1985-1994	57 patients	14 jours	Patients avec un cancer et une embolie pulmonaire avérée	Thrombolyse par activateur tissulaire du plasminogène ou urokinase puis héparine en intraveineuse (doses ajustées pour maintenir TCA entre 60 et 90 secondes)	(Dans les 14 j) 6 %	Complications hémorragiques majeures (dans les 72 h) : 12 %	Pendant l'hospitalisation : 9 %

MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; TCA : temps de céphaline activée.

6. ÉVALUATION DES FILTRES CAVES

6.1. Résultats de la recherche bibliographique

La littérature sur l'intérêt des interruptions de la veine cave inférieure par filtre cave dans la population générale est certes abondante mais de qualité méthodologique souvent limitée (caractère rétrospective et/ou évaluation non systématique et centralisée des événements). À ce jour, il n'existe qu'une seule étude randomisée ayant comparé, chez des patients présentant une MTEV et tous traités par anticoagulants à dose curative, l'intérêt d'un filtre cave ou non [DECOUSUS1998]. Les résultats de cette étude n'ont pas modifié les recommandations concernant la place des filtres caves dans le traitement de la MTEV dans la population générale à savoir en général :

- une recommandation contre l'utilisation systématique des filtres caves dans cette indication (haut grade) ;
- une suggestion d'utilisation en cas de récurrence sous traitement bien conduit ou de contre-indication à un traitement anticoagulant [BULLER2004].

En cas de MTEV et cancer, la littérature est tout aussi pauvre tant sur le plan quantitatif que qualitatif avec notamment l'absence de série prospective bien conduite ou d'essai randomisé. Dans la seule étude randomisée disponible [DECOUSUS1998], environ 10 % des 400 patients de cette étude étaient porteurs d'un cancer et les données de ce sous-groupe n'amènent rien dans la discussion. On pourrait donc s'arrêter là et ne reprendre que les recommandations faites dans la population générale mais le fait que les patients cancéreux soient à plus haut risque de récurrences sous traitement anticoagulant optimal (plus de 5 % de récurrences dans les groupes HBPM des études CLOT, LITE, ONCENOX et CANTHANOX) et à haut risque hémorragique sous traitement, (plus de 5 % dans les mêmes études sous HBPM). Ces deux situations relativement fréquentes justifient donc l'intérêt tout particulier d'un chapitre spécifique évaluant l'intérêt du filtre cave chez la population atteinte de cancer.

Ainsi aucune méta-analyse, ni aucun essai randomisé n'a été retrouvé par la recherche bibliographique.

Dix études rétrospectives ont été sélectionnées [COHEN1991] [COHEN1992] [HUBBARD1994] [SCHWARZ1996] [GREENFIELD1997] [IHNA1998] [JARRETT2002] [WALLACE2004] [ZERATI2005] [SCHUNN2006].

6.2. Synthèse des données de la littérature

Dix séries rétrospectives publiées entre 1991 et 2006 ont évalué l'efficacité de la pose d'un filtre cave pour le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer (Tableau 7). Ces études ont porté sur des séries variant de 29 à 308 patients et ont concerné pour la plupart des patients qui présentaient des contre-indications à un traitement anticoagulant (héparine ou AVK).

Au total, les récurrences d'embolie pulmonaire et de thromboses veineuses profondes après la pose du filtre ont été inférieures à 5 % pour 4 des 10 études [COHEN1991] [COHEN1992] [GREENFIELD1997] [JARRETT2002].

Toutes les autres études ont rapporté des taux de récurrences supérieurs à 5 % et parfois proches de 20 % [HUBBARD1994] [SCHWARZ1996] [IHNAT1998] [WALLACE2004] [ZERATI2005] [SCHUNN2006].

La disparité des résultats s'explique par la prise en compte d'événements différents selon les études (EP seule, TVP ou thrombose de filtre) mais aussi en grande partie par une disparité des traitements anticoagulants associés qui sont rarement mentionnés dans ces séries.

Seulement 2 de ces 10 études ont comparé l'efficacité des filtres *versus* un traitement anticoagulant « classique » par héparine ou warfarine [COHEN1991] [SCHUNN2006]. L'étude de Cohen *et al.* a comparé un groupe de 18 patients avec filtre cave *versus* 11 patients traités par héparine puis warfarine. Aucune complication hémorragique ni aucune embolie pulmonaire n'ont été rapportées dans le groupe « filtre » sur une durée moyenne de suivi de 7 mois alors que 4 cas de complications hémorragiques et 1 cas d'embolie pulmonaire ont été observés chez les 11 patients traités par anticoagulant ($p < 0,05$) [COHEN1991]. L'étude de Schunn *et al.* est une analyse cas-témoins sur 16 patients qui a rapporté un taux de récurrence de TVP de 18,2 % chez les patients avec filtre cave alors qu'aucune récurrence n'a été observée chez les patients sous anticoagulant. La survie médiane a également été plus élevée chez les patients traités avec un anticoagulant (104 jours *versus* 90 jours ; $p = 0,05$) avec un taux de complications similaire (18,7 % *versus* 12,5 % ; $p : ns$) [SCHUNN2006].

À noter que toutes ces études ont été conduites avec des filtres caves dits définitifs sans possibilité de retrait. Or il existe aujourd'hui des filtres caves dits retirables ou optionnels (avec option de retrait) [IMBERTI2006]. Dans la mesure où les récurrences sont souvent précoces dans les 3 premiers mois suivant l'épisode aigu et que les contre-indications sont temporaires, ces filtres caves retirables peuvent représenter une option thérapeutique en permettant de couvrir la période à haut risque et de ne pas exposer indéfiniment les patients aux complications des filtres. Malheureusement les données de la littérature spécifiques aux patients cancéreux sont vraiment trop pauvres pour conclure. Toutefois si une indication de filtre cave est posée, le choix d'un filtre pouvant être retiré (optionnel) pourrait être discuté.

6.3. Commentaires cliniques et méthodologiques

En l'absence d'études prospectives sur l'évaluation des filtres caves dans le cadre de la prise en charge de la maladie thromboembolique chez les patients atteints de cancer, les seules études sélectionnées sont rétrospectives et présentent donc les biais inhérents à ce type d'études, à savoir un biais de sélection des patients, l'absence d'hypothèse formulée *a priori* et des critères de jugement souvent mal définis et un recueil rétrospectif des données qui limitent considérablement la portée des conclusions qui pourront être émises à partir de ces résultats.

La pertinence clinique des études est critiquable car les études disponibles ont utilisé, en association avec les filtres caves, les AVK ou l'HNF lorsque le traitement anticoagulant était prescrit. Or, ces molécules se sont montrées inférieures aux HBPM dans le traitement de la MTEV associé au cancer, ce qui peut expliquer des taux de récurrence plus élevés.

L'étude de Schunn *et al.* est quant à elle très critiquable, tant d'un point de vue méthodologique que clinique [SCHUNN2006]. D'une part, cette étude est intitulée étude cas-témoin mais les critères de sélection des témoins ne sont pas définis, et d'autre part, la définition des complications n'est pas précisée.

6.4. Conclusions des données de la littérature

Malgré les nombreuses limites méthodologiques liées à la structure des études, les 8 études non comparatives rapportent des résultats globalement cohérents et concluent à la faisabilité de la mise en place des filtres caves, lorsqu'ils sont indiqués, chez les patients cancéreux (niveau de preuve C).

Il est utile de rappeler que la mise en place d'un filtre cave est un geste invasif, non dénué de risque iatrogène (néphrotoxicité, risque infectieux, thrombose de filtre, migration et perforation) et que l'efficacité de ces filtres n'est pas démontrée. Dans ces conditions, leur utilisation même en cas de récurrences sous traitement anticoagulant optimal ou en cas de contre-indication doit être remise en cause en cas de cancer à un stade avancé [JARRETT2002] [SCHUNN2006].

TABEAU 7
Filtres caves dans le traitement curatif

Références Période d'inclusion	Effectifs	Suivi	Population	Intervention	Récidives	Complications	Survie
[COHEN1991] cohorte rétrospective unicentrique 1986-1989	29 pts	Suivi moyen : 7 mois	Patients atteints d'un cancer et traités pour une TVP et/ou EP Groupe anticoagulant (n = 11) : âge moyen 60 ans (41-76) ; 8 M+/11 ; localisation cancer (poumon 18 % ; digestif 18 %) Groupe filtre (n = 18) : âge moyen 62 ans (47-74) ; 11 M+/18 ; localisation cancer (poumon 23 % ; digestif 30 %)	Pose d'un filtre cave (<i>greenfield filter</i>) vs Traitement anticoagulant (heparine iv bolus 100 U/kg puis perfusion continue 10-15 U/kg pdt 7 à 10 jours puis warfarine <i>per os</i>)	Groupe filtre : 0 % Groupe anticoag : 9 % (1/11)	Complications hémorragiques Groupe filtre : 0 % Groupe anticoag : 27 % (3/11)	Mortalité liée au traitement Groupe filtre : 0 % Groupe anticoag : 18 % (2/11) (ns)
[COHEN1992] cohorte rétrospective unicentrique 1985-1990	41 pts	Suivi moyen : 6,4 mois	Patients atteints d'un cancer et traités pour une TVP ou EP Stades métastatiques : 56 % Localisation de la tumeur : poumon (19 %) système digestif (24 %) système urinaire (19 %)	Pose d'un filtre cave, traitement anticoagulant associé non précisé	EP : 2,4 % (1 cas)*	Complications liées au filtre : 4,8 % (2 cas)	1 cas de récurrence EP fatale*
[HUBBARD1994] cohorte rétrospective unicentrique 08/1984-03/1989	31 pts	31,8 pts- an	Patients avec un cancer disséminé et un mauvais état général (faible PS) Âge médian : 58 ans (18-77) 32 % EP ; 26 % thrombose veine cave inférieure Localisation cancer : digestif (54,8 % ; prostate (9,7 %)	Héparine iv en première intention puis pose d'un filtre cave sans traitement anticoagulant associé	EP : 0 % Thrombose de filtre : 19 % (6/31)	Hémorragie : 0 % Œdème des membres inférieurs : 26 % (8/31) Recours anticoagulant : 0 % Retrait de filtre : 0 %	np
[SCHWARZ1996] cohorte rétrospective unicentrique 01/1980-04/1992	182 pts	np	Patients atteints d'un cancer et présentant TVP/EP traités par la pose d'un filtre TVP (53 %) ; EP (25 %) ; TVP+EP (21 %) Localisation de la tumeur : cerveau (15 %) ; côlon-rectum (13 %) ; poumon (11 %) Stades cancer : stades 1 (4 %) ; stades 2 (12 %) ; stades 3 (20 %) ; stades 4 (63%) Indications de filtres : échec du traitement anticoagulant (7 %) ; contre-indication de l'anticoagulation (93 %)	Pose d'un filtre cave après traitement initial : héparine iv chez 60 % des patients Traitement anticoagulant associé non précisé	EP : 2 % (4 pts dont 2 décès) TVP : 6 %	Complications liées à l'insertion du filtre : 3 %	Mortalité hospitalière : 10 % Survie à 1 an : 40 %

[GREENFIELD1997] cohorte rétrospective unicentrique 01/1988-06/1994	166 pts	np	Patients atteints d'un cancer avec MTEV traités par filtre cave Indications de pose d'un filtre cave : contre-indication anticoagulant (62 %) ; prévention récidive (17 %) ; complications anticoagulant (11 %) ; récidive EP (8 %) ; autres (2 %) Localisation de la tumeur : gastrointestinale (17 %) ; SNC (14 %) ; poumon (13 %) ; système génito-urinaire (13 %) Extension du cancer : métastatique (36,1 %) ; envahissement ganglionnaire (21,7 %) ; localisé (26 %) ; <i>in situ</i> (0,6 %) ; non disponible (15,7 %)	Pose d'un filtre cave Association traitement anticoagulant 62/166 (37 %)	EP : 1,8 % (3 cas) TVP : np	Complications liées au filtre : 9,6 % (16 pts, dont 13 recevaient un traitement anticoagulant au moment)	Survie moyenne : 10 mois (1-68) (non spécifique de MTEV) ; décès par cancer (62,2 %) ; EP fatales (4,7 %) ; autres (16,5 %) dont 3 décès avant la pose du filtre ; cause inconnue (21 %)
[IHNAT1998] cohorte rétrospective unicentrique 08/1991-08/1996	60 pts†	Suivi moyen : 13,1 mois	245 patients avec un cancer et une MTEV (TVP/EP) dont 60 traités par filtre cave Population traitée par filtre cave : EP (4,8 %) ; TVP (88,6 %) ; EP+TVP (6,6 %) Indication filtre cave : Contre indication anticoagulant : 39/60 Hémorragie sous anticoagulant : 15/60 Récidive MTEV : 6/60 Thrombopénie à l'héparine : 1/60	Pose d'un filtre cave (en percutané) 2 patients traités par AVK à faibles doses	MTEV : 17 % (10/60) 8 TVP + 2 EP	Hématomes au point de ponction : 2 pts Hémorragies : np	Comparaison des 2 groupes (filtre vs anticoagulant) Survie à 1 an : 35 % vs 38 % (ns)
[JARRETT2002] cohorte rétrospective unicentrique 1993-2000	116 pts	Suivi moyen : 12,2 mois	Patients atteints d'un cancer + TVP ou EP traités par filtre cave Localisation de la tumeur : gastro-intestinale (21,6 %) ; poumon (20,7 %) ; sein (12,1 %) ; gynéco (12,1 %) ; prostate (10,3 %) ; hémato (6,9 %) ; genito-urinaire (3,4 %) autres (12,9 %) Indication filtre cave : Contre-indication anticoagulants : 52/116 Récidive MTEV : 17/116 Cœur pulmonaire chronique : 15/116 Tumeur cérébrale : 7/116 Autre : 18/116	Pose d'un filtre cave Traitement anticoagulant associé non précisé	TVP : 1,7 %‡ EP : 2,6 %	Hématomes localisés : 4,3 %	Survie : à 30 jours : 68,8% à 3 mois : 57,4% à 1 an : 26,8% ; stades IV 13,7% vs stades I II et III 77,9% (p < 0,001)

[WALLACE2004] cohorte retrospective unicentrique 01/2000-05/2003	308 pts	np	Patients atteints d'un cancer + MTEV traités avec filtre cave (VCI) Âge médian : 60 ans (24-81) Tumeurs solides : 267 pts Tumeurs hématologiques : 41 pts	Pose d'un filtre cave pour le traitement d'une TVP	EP : 1,3 % (4 cas) Thrombose de la veine cave : 4,5 % (14 cas)	Hémorragies rétropéritonéales (n = 2) Problème lié au filtre (n = 2)	Analyse en sous-groupe tumeurs solides vs tumeurs hématologiques (n = 304) Survie globale (médiane) : ▪ tumeurs solides : 145 j [IC95 : 112-183] ▪ tumeurs hématologiques : 207 j Survie à 1 an (ns) : ▪ tumeurs solides : 35 % [IC95 : 29-43] ▪ tumeurs hématologiques : 48 % [IC95 : 33-69] Causes mortalité : ▪ EP fatales : 4/308 ▪ EP facteur aggravant ayant contribué au décès : 10/308
[ZERATI2005] cohorte retrospective unicentrique 01/1998-01/2004	50 pts	5 ans	Patients atteints d'un cancer + MTEV traités par pose d'un filtre cave Indication filtre cave : Contre-indication anticoagulant (80 %) EP sous traitement anticoagulant (12 %) EP avec insuffisance respiratoire grave (8 %)	Pose d'un filtre cave avec réintroduction des anticoagulant dès que possible (nombre de traitement anticoagulant associé np)	EP : 2 % Thrombose de filtre : 2 % Thrombose veine cave inférieure : 4 %	Migration filtre : 0 % Pas de complication rapportée	60 % (décès par cancer, aucun décès lié à la MTEV) Survie médiane : 496 jours
[SCHUNN2006] cohorte retrospective unicentrique 02/1998-04/2003	Filtre cave: 55 pts Témoin : 16 pts inclus (x2) ; 3 pts perdus de vue (2 cas + 1 témoins => données censurées	Suivi moyen : 248,3 jours +/- 48,5 Suivi médian : 136 jours	Patients avec un cancer au stade III ou IV + TVP ou EP TVP seule : 42 pts EP seule : 6 pts TVP+EP : 7 pts Indication pose de filtre : Risque hémorragique trop élevé (n = 10) ; métastases cérébrales (n = 21) ; thrombopénie (n = 7) Hémorragie sous anticoagulants (n = 8) ; échec anticoagulant (n = 2) ; conditions périopératoires (n = 7)	Pose d'un filtre cave (55 pts) 22 pts ont reçu un traitement anticoagulant en plus de la pose du filtre Cas-témoins : 16 pts HBPM thérapeutique n = 2 HBPM prophylactique n = 2 AVK thérapeutique n = 5 AVK prophylactique n = 3 HNF iv n = 2 Pas de traitement n = 2	Filtre : 18,2 % (10/55) Témoins : 18,7 % (3/16) (ns)	Complications post insertion : 4/55 (non détaillées)	Décès à 1 mois : filtre : 7/16 (43,7 %) témoins : 4/16 (25 %) (ns) Survie à 1an : filtre : 19 % témoins : 12,5 % (ns)

*pendant l'hospitalisation ; † : 166 patients inclus au total dont 60 pour la pose d'un filtre (36 %) ; ‡ : inclus les cas de progression de la TVP ; vs : *versus* ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; ns : non significatif ; np : non précisé ; anticoag : anticoagulant ; PS : *Performance Status* ; iv : intraveineuse ; pdt : pendant ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; M+ : présence de métastases.

7. CAS PARTICULIER DES TUMEURS CÉRÉBRALES

7.1. Introduction

Le taux de thromboses veineuses profondes symptomatiques est de 20 à 30 % chez les patients atteints d'un gliome, forme de tumeur cérébrale primitive la plus fréquente [RUFF1983] [DHAMI1993] [CHERUKU1991] [QUEVEDO1994] [VALLADARES1980]. Les patients porteurs de tumeurs cérébrales primitives ou secondaires sont des patients à haut risque de MTEV à tous les stades de leur prise en charge. La prise en compte des risques hémorragiques intracrâniens est la cause principale de la réticence des médecins à l'utilisation des anticoagulants [WALSH2001].

7.2. Résultat de la recherche bibliographique

Aucune méta-analyse ni aucun essai randomisé n'ont été retrouvés par la recherche bibliographique. Une étude prospective non randomisée [SCHMIDT2002] et 3 études rétrospectives [ALTSCHULER1990] [LEVIN1993] [SCHIFF1994] ont été sélectionnées.

7.3. Synthèse des données de la littérature

Les populations étudiées dans les 4 études sont très hétérogènes (Tableau 8). Les effectifs des séries allaient de 11 à 51 patients et les patients concernés étaient pour certaines études atteints de tumeurs cérébrales primitives uniquement [ALTSCHULER1990] [SCHMIDT2002], de métastases cérébrales [SCHIFF1994] ou de tumeurs cérébrales primitives ou secondaires [LEVIN1993]. Les traitements ont également varié d'une étude à l'autre (traitement anticoagulant ou filtre cave).

Au total, les traitements anticoagulants ont concerné 91 patients inclus dans 4 études [ALTSCHULER1990] [LEVIN1993] [SCHIFF1994] [SCHMIDT2002]. Les taux de récurrence sous traitement et de complications hémorragiques majeures ont varié respectivement de 0 à 12 % et de 0 à 17,4 % selon les études.

L'étude de Schmidt *et al.* publiée en 2002 a évalué un traitement par HBPM (tinzaparine) en traitement initial et à long terme [SCHMIDT2002] alors que les autres études publiées entre 1990 et 1994 ont concerné des traitements par héparine non fractionnée et anti-vitamines K [ALTSCHULER1990] [LEVIN1993] [SCHIFF1994].

L'étude prospective de Schmidt *et al.* a rapporté 2 cas de thrombopénies modérées pendant le traitement à long terme qui ont nécessité de réduire les doses de tinzaparine à 75 UI/kg/jour au lieu des 100 UI administrés initialement dans le cadre de la prophylaxie secondaire [SCHMIDT2002]. Dans la série rétrospective de Altschuler *et al.*, le traitement a été interrompu chez 8 des 23 patients, en raison d'hémorragies gastro-intestinales (4 cas), d'un refus de traitement (1 cas), ou de la résorption de la thrombose veineuse profonde (3 patients) [ALTSCHULER1990].

Aucune étude, à l'exception de celle de Schiff *et al.* n'a rapporté d'hémorragies intracrâniennes liées aux anticoagulants (3 cas soit 7 %) [SCHIFF1994].

Deux études rétrospectives ont évalué l'efficacité de la pose d'un filtre cave pour le traitement curatif d'une MTEV chez 42 patients atteints d'une tumeur cérébrale (primitive ou secondaire) dans l'étude de Levin *et al.* et chez 10 patients porteurs de métastases

cérébrales (tumeur primitive non cérébrale) dans l'étude de Schiff *et al.* [LEVIN1993] [SCHIFF1994]. Les taux de complications rapportés par ces 2 études sont élevés avec près de 40 % de récurrences de MTEV dans les 2 séries et environ 7 % de complications liées à la pose de filtre dans l'étude de Levin *et al.* Aucune corrélation n'a été observée entre le type de tumeur cérébrale (primaire ou secondaire), le type de filtre ou l'année de pose du filtre et le taux de complications [LEVIN1993].

7.4. Commentaires cliniques et méthodologiques

Globalement, les 4 études ont porté sur des effectifs très faibles, sans formulation d'hypothèse *a priori* et le plus souvent sans critères diagnostiques bien définis (notamment pour l'évaluation de la récurrence et des complications hémorragiques) [ALTSCHULER1990] [LEVIN1993] [SCHIFF1994] [SCHMIDT2002]. Deux des 4 études ont comparé l'efficacité des filtres caves avec celle d'un traitement anticoagulant sans puissance suffisante pour mettre en évidence une différence statistiquement significative [LEVIN1993] [SCHIFF1994]. Dans l'étude de Schiff *et al.*, les schémas de traitement par l'héparine en sous-cutané ont été très variables d'un patient à l'autre. Certains ont reçu des doses de 10 000 à 15 000 unités/jour alors que d'autres ont reçu 60 000 unités/jour. Par ailleurs, le taux de 7 % d'hémorragies cérébrales graves survenues sous traitement anticoagulant (3 patients) doit probablement être minoré car pour 2 patients, les niveaux de TP (temps de prothrombine ou temps de Quick) et TCA (taux de céphaline activée) étaient supratherapeutiques et le troisième patient recevait des doses extrêmement élevées d'héparine au moment de l'événement [SCHIFF1994].

L'étude prospective de Schmidt *et al.* n'a concerné que 11 patients (soit seulement 7 % des patients vus dans le département de soin de l'étude sur la période de l'étude) et les 2 cas de thrombopénie rapportés en prophylaxie secondaire sont probablement à imputer aux chimiothérapies concomitantes reçues par les patients (gemcitabine ou treosulfan) [SCHMIDT2002].

Enfin, la principale critique qui peut être faite pour l'ensemble de ces études est de ne pas mentionner le niveau du déficit neurologique et de l'alitement qui sont des facteurs de survenue de TVP.

7.5. Conclusions des données de la littérature

Les résultats rapportés par les études montrent que le traitement anticoagulant curatif des TVP ou des EP chez des patients atteints d'une tumeur cérébrale primitive est associé à des taux de récurrences de 0 à 12 %. Le taux d'hémorragie intracérébrale est de 0 à 7 % (niveau de preuve C).

TABEAU 8

Traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints d'une tumeur cérébrale

Références Période d'inclusion	Effectifs (évalués/ inclus)	Suivi	Population	Intervention	Récidives de MTEV	Complications
[SCHMIDT2002] prospective 10/1998-01/2001	11/11 pts	np	Gliome diagnostiqué (confirmation histologique) et TVP confirmée (par échographie ou veinographie), pas de chirurgie dans les 48 h qui précèdent Sur les 11 pts inclus, 9 glioblastomes, 1 oligoastrocytome anaplasique et 1 astrocytome anaplasique	Tinzaparine 175 UI/kg/j pdt 10 jours puis 100 UI/kg/j pdt 3 mois Port obligatoire de bas de contention pdt les 10 premiers jours puis recommandés pdt les 3 mois suivants	Aucune récurrence de MTEV	Aucun effet secondaire grave lié au traitement par HBPM (ni hémorragie, ni thrombocytopénie grave induite par l'héparine)
[ALTSCHULER1990] rétrospective 1986-np	23 pts	np	Astrocytome ou glioblastome (diagnostiqué par biopsie chirurgicale) + TVP ou EP avérée TVP seule : 15 pts TVP + EP : 8 pts	Traitement initial heparine iv perfusion continue + warfarine <i>per os</i> 10 mg Traitement à long terme warfarine pendant 3 mois au moins	Récurrence EP 1 pt (complication hémorragique => arrêt traitement warfarine et pose filtre Greenfield)	Complications hémorragiques : 4 pts (hémorragies gastro-intestinales) Interruption de traitement : 8 pts : ▪ 4 pts pour hémorragies gastro-intestinales ▪ 3 pts en raison de la résorption de la TVP ▪ 1 pt décision partagée avec la famille (abstention thérapeutique)
[LEVIN1993] rétrospective multicentrique 1977-1991	42/49 pts	np	Patients avec tumeur cérébrale primitive ou secondaire et avec une TVP ou EP avérée	Pose d'un filtre cave inférieur (n = 42) Traitement anticoagulant exclusif par héparine et warfarine (n = 5) Ligature de la veine cave (n = 1) Pas de traitement (n = 1)	Filtre cave Récurrence EP : 11,9 % (5/42) Récurrence TVP : 21,4 % (9/42)	Filtre cave Complications suite à la pose du filtre : 3/42 Thrombose cave inférieure ou Thrombose du filtre : 11/42 (26,2 %) Traitement anticoagulant aucune complication hémorragique grave
[SCHIFF1994] rétrospective 01/1980-07/1992	51 pts inclus 42 pts évalués dans le groupe anticoagulant 10 patients évalués dans le groupe filtres	np	Patients avec métastases cérébrales et atteints d'une TVP ou EP (post diagnostic de cancer) Tumeur primitive non cérébrale	Héparine iv puis warfarine (n = 29) Héparine iv seule (n = 2) Warfarine seule (n = 2) Héparine iv et héparine sc (n = 7) Héparine iv, héparine sc et warfarine (n = 2) Filtres caves (n = 10) Pas de traitement (n = 2)	Groupe anticoagulant Récurrence de MTEV sous traitement : 12 % (5/42), dont aucune n'a été fatale Récurrence de MTEV après arrêt du traitement : 2/42 => traitement recommencé pour traiter la récurrence Groupe filtre Greenfield (n = 10) Récurrence de MTEV : 40 % (4/10)	Groupe anticoagulant Hémorragies cérébrales graves : 7 % (3/42) Groupe filtre (n = 10) Aucune complication hémorragique 3 pts ont eu un traitement anticoagulant pour traiter la récurrence de MTE (dont 2 EP) après la pose du filtre

EP : embolie pulmonaire ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; iv : intraveineuse ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; np : non précisé ; pdt : pendant ; sc : sous-cutané ; TVP : thrombose veineuse profonde ; VCI : veine cave inférieure.

8. JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS

Les résultats rapportés dans la population générale (non spécifique du cancer) par les méta-analyses semblent en faveur de l'utilisation des HBPM par rapport aux HNF pour le traitement initial des événements thromboemboliques veineux. Comme ces méta-analyses ont inclus des patients atteints de cancer et ne mentionnent pas, à l'exception d'une seule, de différence pour le sous-groupe des patients atteints de cancer, il semble donc possible d'appliquer les conclusions des méta-analyses faites dans la population générale aux patients porteurs de MTEV et de cancer, bien que le bénéfice semble moins important chez les patients atteints de cancer par rapport aux patients non cancéreux.

Globalement, malgré un certain nombre de biais méthodologiques et de limites dans la pertinence clinique des résultats avancés par la plupart des études spécifiques des patients atteints de cancer, les résultats sont cohérents et rapportent un risque augmenté de complications hémorragiques et de récurrence sous traitement anticoagulant chez les patients atteints de cancer par rapport aux patients sans cancer. Dans cette situation, si les AVK sont employés, l'INR doit être maintenu entre 2 et 3 pour éviter un taux trop important de récurrences. Cependant, les complications hémorragiques restent fréquentes malgré un INR bas (inférieur à 2) et l'équilibre des AVK reste difficile à maintenir chez les patients atteints de cancer du fait des nombreuses interactions médicamenteuses et des variations des paramètres inflammatoires.

Par comparaison aux HBPM avec un relais précoce AVK, les HBPM seules, administrées au long cours (pendant 3 à 6 mois) chez les patients atteints de cancer et de MTEV, sont associées à une diminution des taux de récurrence, sans augmentation du risque hémorragique mais sans bénéfice sur la survie globale.

Pour le traitement initial, les molécules telles que les HBPM, l'HNF, les pentasaccharides et le danaparoïde ont l'AMM en France et peuvent donc être utilisées dans les mêmes indications pour la MTEV chez les patients atteints de cancer. Pour le traitement au long cours de la MTEV, en l'absence de données spécifiques chez les patients atteints de cancer, les molécules, autres que les HBPM au long cours, ne peuvent pas être recommandées à ce jour pour cette population.

En l'absence de données de bonne qualité méthodologique évaluant la posologie des HBPM dans le traitement curatif de la MTEV, les posologies validées dans les 3 essais randomisés CLOT [LEE2003], LITE [HULL2006] et CANTHANOX [MEYER2002] doivent être employées :

- Dalteparine 200 UI/Kg une fois par jour pendant un mois puis 150 UI/Kg une fois par jour ;
- Tinzaparine 175 UI/Kg une fois par jour ;
- Enoxaparine 150 UI/Kg une fois par jour.
- L'énoxaparine et la daltéparine n'ont pas actuellement d'AMM en France chez le patient atteint de cancer pour une administration en une injection par jour.

La durée optimale du traitement anticoagulant d'un épisode de MTEV en contexte de cancer est difficile à évaluer. La poursuite du traitement entre 3 et 6 mois est validée par une étude de bonne qualité méthodologique (sur un total de 4 études) [LEE2003]. Au-delà de 6 mois, en l'absence de données de la littérature et selon un consensus d'experts, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que la maladie cancéreuse est en progression ou en cours de traitement (chimiothérapie, hormonothérapie). Le choix entre HBPM et AVK dépend

de la balance bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement.

Les données de la littérature concernant l'utilisation des fibrinolytiques dans le traitement curatif de la MTEV chez le patient atteint de cancer sont insuffisantes pour permettre de se prononcer avec certitude sur la place des fibrinolytiques dans cette indication. La thrombolyse apparaît néanmoins possible chez ces patients et l'existence d'un cancer ne constitue pas en soi une contre-indication à l'emploi de fibrinolytiques pour le traitement de l'embolie pulmonaire.

Malgré les nombreuses limites méthodologiques liées à la conception des études (études rétrospectives pour la majorité, effectifs faibles, absence de groupes contrôles, biais de sélection, etc.), les données de la littérature concernant la mise en place des filtres caves sont globalement cohérentes et permettent de conclure que la mise en place d'un filtre cave est une option thérapeutique notamment en cas de récurrences sous traitement anticoagulant optimal ou de contre-indication à un traitement anticoagulant à dose curative. Deux études émettent de réelles réserves compte-tenu de la iatrogénie potentielle des filtres caves et de l'absence de preuve formelle quant à leur efficacité [JARRETT2002] [SCHUNN2006]. Pour Jarrett *et al.*, l'absence de traitement doit être considérée comme une réelle alternative à la pose d'un filtre cave chez les patients atteints d'un cancer métastatique et ayant des contre-indications à la mise en place d'un traitement [JARRETT2002]. Schunn *et al.* n'ont pas montré d'amélioration de la survie pour les patients présentant un cancer de stade avancé traités par un filtre cave, mais suggèrent leur utilisation pour les patients ambulatoires au moment de l'événement thromboembolique [SCHUNN2006].

Au total, les filtres caves apparaissent donc comme une alternative dans le traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer en cas de contre-indication aux anticoagulants ou de récurrence sous traitement bien conduit.

Aucune donnée ne permet de préciser si la pose de filtre cave doit être associée ou non à un traitement anticoagulant (à dose préventive ou curative) pour éviter la thrombose du filtre. Cependant, compte tenu du risque important de thrombose de filtre, en l'absence de contre-indication, il apparaît légitime de recommander de prescrire un traitement anticoagulant curatif en association avec les filtres caves. La place des filtres pouvant être retirés (dits optionnels) n'a pas non plus été suffisamment étudiée dans cette population pour en évaluer l'utilisation et reste du domaine de la recherche clinique.

Si l'évaluation du traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints d'une tumeur cérébrale est intéressante à étudier spécifiquement, en raison de la fréquence des complications thromboemboliques et du risque hémorragique semblant accru, les résultats des études sont décevants, en raison des faibles effectifs de patients et de l'absence d'essai réellement dédié à cette population. Les données de la littérature montrent un risque hémorragique intracérébral faible, même chez les patients traités au long cours par la warfarine. Les craintes relatives à l'utilisation de traitements anticoagulants chez ce type de patients ont été suscitées par des événements sporadiques qui ne semblent pas refléter les résultats des principales études sur le sujet. Au total, les données disponibles semblent indiquer que, dans la plupart des cas, un traitement anticoagulant peut être envisagé pour le traitement de la MTEV chez les patients atteints d'une tumeur cérébrale.

RECOMMANDATIONS

TRAITEMENT CURATIF DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

STANDARDS

Le traitement de la MTEV chez le patient atteint de cancer doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant au moins 3 mois.

En traitement initial (jusqu'à 10 jours), il n'y a pas de spécificités pour le patient atteint de cancer et toutes les molécules ayant l'AMM peuvent être utilisées (HBPM, HNF, pentasaccharides, danaparotide).

Au-delà des dix premiers jours, le traitement de la MTEV chez le patient atteint de cancer doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant une durée optimale de 6 mois et à défaut 3 mois minimum. Ce traitement a été validé dans la littérature aux posologies suivantes :

- Dalteparine 200 UI/Kg une fois par jour pendant un mois puis 150 UI/Kg une fois par jour ;
- Tinzaparine 175 UI/Kg une fois par jour ;
- Enoxaparine 150 UI/Kg une fois par jour.

La galénique utilisée dans les 3 études n'est disponible en France que pour la tinzaparine.

En cas d'insuffisance rénale sévère, le traitement doit reposer sur l'utilisation d'HNF avec relais précoce (possible dès J1) par AVK au moins 3 mois.

En cas d'embolie pulmonaire grave (défaillance hémodynamique), les indications et les modalités de la thrombolyse sont les mêmes que chez le patient non cancéreux.

En cas de contre-indications absolues à un traitement anticoagulant ou en cas de récurrence thromboembolique veineuse sous traitement anticoagulant optimal, la mise en place d'un filtre cave doit être envisagée. Si le filtre cave est posé pour une récurrence, le traitement anticoagulant doit être poursuivi. Si le filtre cave est posé pour une contre-indication, quand celle-ci disparaît, le traitement anticoagulant doit être repris.

En cas de MTEV chez un patient atteint de tumeur cérébrale, les indications et les modalités du traitement de la MTEV sont les mêmes que chez les patients cancéreux ayant une localisation tumorale non cérébrale.

OPTIONS

En cas de refus ou d'impossibilité de traitement pour 3 mois par HBPM, l'utilisation d'HBPM avec relais précoce par AVK pour au moins 3 mois, peut être proposée.

Entre 3 et 6 mois, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant à visée curative par HBPM selon le schéma utilisé de 0 à 3 mois.

Le traitement anticoagulant peut être arrêté après 6 mois, s'il s'agissait d'un premier événement thromboembolique veineux provoqué par un événement intercurrent et en

l'absence de maladie cancéreuse en progression ou en cours de tout traitement complémentaire.

Au-delà de 6 mois, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que le cancer est présent ou traité (chimiothérapie, hormonothérapie). Le choix entre HBPM et AVK dépend de la balance bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement.

Si une indication de filtre cave est posée, le choix d'un filtre pouvant être retiré (encore appelé optionnel) pourrait être discuté.

PARTIE II

PRISE EN CHARGE DES THROMBOSES SUR CATHETER CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

1. INTRODUCTION

1.1. Épidémiologie, pathogenèse

Différentes revues de la littérature permettent d'estimer l'incidence des thromboses sur cathéter central chez le patient atteint de cancer. Dans la revue publiée par Klerk *et al.* en 2003, l'incidence des thromboses sur cathéter veineux pour perfusion de chimiothérapie chez les patients atteints de cancer se situe entre 0 et 20 % [KLERK2003]. Le travail de Verso *et al.* chiffre cette incidence aux environs de 4 à 5 % (0 à 28 % selon les études) lorsqu'elles sont symptomatiques, et à 30 % (27 % à 66 %) quand les thromboses sont détectées de façon systématique par phlébographie [VERSO2003]. Ces données sont confirmées par les études cliniques comportant un bras contrôle ou placebo [COUBAN2005] [PARK1999] [VERSO2005] [MONREAL1996]. Diverses raisons peuvent expliquer cette variabilité de l'incidence :

- une différence dans les définitions utilisées (prise en compte des thrombus limités à l'extrémité distale du cathéter et des manchons de fibrine) ;
- une différence dans les critères diagnostiques retenus ;
- une hétérogénéité des populations étudiées, des types de cathéters, des voies d'abord et des techniques de pose.

Les conséquences des thromboses sur cathéter central sont :

- **médicales** : l'incidence des embolies pulmonaires (EP) en résultant serait comprise entre 10 % et 15 % [VERSO2003], le retrait du cathéter serait nécessaire dans 10 % des thromboses veineuses sur cathéter central (TVKTC) [VERSO2003]. La prévalence, la durée et les conséquences des traitements des TVKTC n'ont jamais été estimées.
- **économiques** : dans une étude américaine étudiant une population générale non spécifique des patients atteints de cancer, la durée d'hospitalisation d'une thrombose veineuse sur cathéter central (TVKTC) (9 jours) est supérieure à celle d'une thrombose du membre supérieur en l'absence de cathéter (5 jours) et à celle d'une thrombose des membres inférieurs (3 jours) [JOFFE2004].

La TVKTC chez le patient atteint de cancer est le résultat d'une agression de la paroi veineuse responsable de la formation d'un thrombus secondairement pérennisé par un facteur thrombogène local (cathéter trop court ou de trop gros diamètre, solutions hyperosmolaires) ou général (thrombophilie). Ainsi les cathéters à double ou triple lumière, posés du côté gauche ou en fémoral [MORAZIN2005], dont l'extrémité distale se situe au dessus de la jonction veine cave supérieure/oreillette droite [LUCIANI2001] ou dont la pose est prolongée [MORAZIN2005], sont associés à une plus forte incidence de TVKTC en raison d'une agression plus importante de la paroi veineuse. Dans la majorité des cas, les thrombus créés disparaissent en raison de la fibrinolyse locale [VERSO2003]. Du fait de cette régression spontanée fréquente du thrombus mais aussi d'une situation intramédiastinale et d'une collatéralité veineuse développée, la majorité des TVKTC est asymptomatique. Cependant, lorsqu'il existe un facteur thrombogène général (mutation Q506 du facteur V ou G20210 du facteur II) ou local chronique, le thrombus se pérennise et s'organise [DENTALI2008].

1.2. Définitions

Même s'il n'existe pas de définition reconnue, la thrombose veineuse sur cathéter central peut s'énoncer comme le développement à partir de la paroi veineuse, sur le cathéter et dans la lumière de la veine, d'un thrombus avec ou sans traduction clinique. Cette définition permet de distinguer les vraies thromboses sur cathéter des autres obstructions de cathéter :

- le **thrombus distal** intraluminal où le thrombus est limité à la partie distale du cathéter et n'a pas de composante pariétale ;
- les **manchons de fibrine** qui se développent de manière précoce et qui ne sont pas prédictifs de TVKTC ;
- le **syndrome de la pince costoclaviculaire (*pinch off* des Anglo-Saxons)** qui correspond à la compression du cathéter dans l'espace constitué en dedans par le ligament costoclaviculaire, en dehors par le scalène antérieur, en bas par la première côte et en haut par la clavicule [BIFI2001].

1.2.1. Complications liées à la pose du cathéter

La pose de cathéters veineux centraux est associée à des complications [VERSO2003]. On en distingue deux formes :

- les complications dites « précoces », qui surviennent au décours immédiat de l'insertion du cathéter veineux central ;
- les complications dites « tardives », qui surviennent à tout moment lors du maintien *in situ* du dispositif. Ces complications tardives comportent en particulier :
 - les obstructions de cathéters par des manchons de fibrine ou de collagène ;
 - les infections locales, loco-régionales et/ou systémiques ;
 - les complications mécaniques (rupture et déplacement de cathéter) ;
 - les thromboses veineuses profondes liées aux dispositifs veineux de longue durée (DVLD) ;
 - le syndrome de la pince costo-claviculaire.

Dans ce travail, les thromboses veineuses sur cathéter ont été distinguées des autres obstructions de cathéters non accompagnées de thrombus pariétal.

1.2.2. Complications hémorragiques sous anticoagulant

Les hémorragies majeures sont définies dans un article publié par Schulmann *et al.* [SCHULMAN2005] :

- hémorragies fatales et/ou ;
- hémorragies symptomatiques à topographie critique (intracrânienne, intraspinale, rétropéritonéale, intraoculaire, intra-articulaire ou péricardique, ou intramusculaire avec un syndrome de compartiment, et/ou ;

- hémorragies entraînant une chute du taux d'Hb de 20 g/L (1,24 mmol/L) ou plus, ou nécessitant une transfusion de deux unités ou plus de globules rouges ou de sang total.

Les hémorragies qui ne remplissent pas ces critères sont considérées comme des hémorragies mineures.

2. ÉVALUATION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DANS LA PRÉVENTION PRIMAIRE

2.1. Résultats de la sélection bibliographique

Pour ce chapitre, l'analyse critique a été basée sur :

- 5 essais randomisés [BERN1990] [COUBAN2005] [HEATON2002A] [RUUD2006] [YOUNG2005] (TABLEAU 9). Un de ces essais représente une communication à l'ASCO encore non publiée intégralement [YOUNG2005] ;
- 2 synthèses méthodiques [KLERK2003] [CUNNINGHAM2006] et 5 méta-analyses [AKL2007] [RAWSON2007] [KIRKPATRICK2007] [CARRIER2007] [CHAUKIYAL2008] (TABLEAU 10).

Dans le cas particulier de la warfarine administrée en prévention primaire en présence du 5-fluoro-uracile (5-FU), l'analyse critique a été basée sur (TABLEAU 11) :

- 2 études rétrospectives [MASCI2003] [MAGAGNOLI2003] ;
- 1 étude prospective non randomisée [MAGAGNOLI2006A].

2.2. Synthèse des données de la littérature

Plusieurs essais ont évalué l'efficacité et la toxicité de la warfarine à faible dose fixe de 1 mg/jour. L'INR (*International Normalized Ratio*) était seulement mesuré pour des raisons de sécurité. Il n'y avait pas d'adaptation de posologie sauf pour 2 essais [RUUD2006] [YOUNG2005].

Dans un essai randomisé, l'administration de 1 mg de warfarine en prophylaxie chez 40 patients ayant reçu la pose d'un cathéter a été examinée [BERN1990]. Le temps de Quick (TQ) a été régulièrement mesuré. La warfarine était stoppée quand l'INR était $\geq 1,6$. Il en ressort une réduction significative des thromboses asymptomatiques confirmées par phlébographie, sous warfarine par comparaison au contrôle (9,5 % *versus* 37,5 %) ainsi qu'une réduction des thromboses symptomatiques. Malgré cette différence d'efficacité thérapeutique, la warfarine n'a pas eu d'impact significatif sur le TQ chez la majorité des patients analysés et n'a pas non plus été associée à une augmentation des hémorragies majeures. À noter qu'une augmentation de l'INR était retrouvée chez 9,5 % des patients, en particulier en cas d'anorexie ou d'insuffisance hépatocellulaire. Ce résultat correspond aux « hypersensibilités à la warfarine » avec un INR significatif pour des doses de warfarine de 1 mg/j [BERN1990].

Bien que l'essai de Bern *et al.* montre un impact positif de la prophylaxie par warfarine, d'autres études plus récentes n'ont pas réussi à confirmer ces résultats.

L'étude de Couban *et al.*, de plus grande envergure par son effectif et par son caractère en double aveugle, a montré que la warfarine administrée à 1 mg/jour n'entraînait pas de réduction de l'incidence des thromboses veineuses symptomatiques associées au cathéter chez les patients atteints d'un cancer [COUBAN2005].

L'étude de Heaton *et al.* a rapporté dans un essai incluant 88 patients atteints de tumeurs hématologiques et recevant une prophylaxie par warfarine dès la pose du cathéter, une baisse non significative de l'incidence de thromboses de 9 % [HEATON2002A]. De même, l'étude de l'impact de la warfarine dans une population pédiatrique a retrouvé une absence de bénéfice aussi bien en termes de thromboses asymptomatiques sur cathéter dépistées par écho-doppler qu'en termes de thromboses symptomatiques [RUUD2006].

Dans un essai randomisé présenté à l'ASCO en 2005, Young *et al.* ont rapporté une absence de bénéfice apparent lié à l'utilisation de la warfarine à faible dose dans la prévention des thromboses symptomatiques sur cathéters veineux centraux chez les patients atteints de cancer [YOUNG2005]. Par comparaison à la warfarine à dose fixe, la warfarine à dose ajustée pour obtenir un INR entre 1,5 et 2, a permis une meilleure prévention des thromboses. Elle a néanmoins été associée à une fréquence plus élevée d'hémorragies majeures [YOUNG2005].

Sur la base des résultats d'une méta-analyse spécifiques des patients atteints de cancer porteurs d'un cathéter veineux central, les auteurs rapportent que la prophylaxie par warfarine à faible dose ou à dose ajustée pour maintenir un INR entre 1,5 et 2,0, n'entraîne pas une réduction des thromboses sur cathéter veineux central [RAWSON2007].

Les 2 synthèses méthodiques sur données publiées ont inclus respectivement 9 et 12 études [KLERK2003] [CUNNINGHAM2006].

La synthèse de Klerk *et al.* a étudié 3 populations porteuses d'un cathéter veineux central au niveau de la veine sous-clavière, la veine jugulaire ou la veine fémorale [KLERK2003]. Parmi la population de patients atteints de cancer, les études comparant un traitement prophylactique à l'abstention totalisent un effectif de 111 patients car cette synthèse a inclus seulement 2 études de niveau de preuve I (études randomisées) : une première étude qui se rapporte à la warfarine [BERN1990] et une seconde qui évalue les HBPM [MONREAL1996]. Les autres études incluses sont observationnelles, prospectives, sans bras contrôle et ne donnent que l'incidence de TVKTC chez des patients traités par warfarine 1 mg ou surveillés. De plus, elles prennent en compte les thromboses asymptomatiques sans qu'un critère de définition ne soit précisé. Les auteurs concluent que, chez les patients atteints de cancer avec un cathéter veineux central, la prophylaxie par warfarine ou HBPM entraîne une réduction du risque thrombotique sans augmentation des complications hémorragiques. Ce résultat s'explique par la prise en compte de l'étude de Bern *et al.* qui est très en faveur des anti-vitamines K (AVK) et par la faible qualité, l'ancienneté et l'hétérogénéité des autres études incluses.

La synthèse méthodique de Cunningham a comparé la prévention primaire des thromboses veineuses profondes, par warfarine et par HBPM [CUNNINGHAM2006]. Cette synthèse, spécifique des patients atteints de cancer, ne comporte pas d'analyse statistique des données regroupées des différentes études mais a présenté les résultats individuels rapportés par chacune des études incluses. Ces résultats n'ont concerné que l'incidence des événements thromboemboliques et les hémorragies majeures. Les conclusions des études sur la warfarine sont contradictoires probablement en raison de leur différence de conception, de population incluse (tumeurs solides ou hématologiques) et de la méthode diagnostique retenue (phlébographie ou écho-doppler). Les conclusions de cette synthèse suggèrent qu'il n'existe pas de preuve en faveur de la prophylaxie par petites doses de warfarine ou d'HBPM chez les patients atteints d'un cancer et porteurs d'un cathéter central.

Cas particulier : warfarine + 5-fluoro-uracile (5-FU) (TABLEAU 11)

Toutes les études sur l'efficacité de la warfarine à 1 mg/jour rapportent que cette prophylaxie n'induit pas d'allongement du temps de Quick (TQ), ni d'aggravation des

hémorragies. En revanche, certaines études rapportent une interaction délétère entre la warfarine et les agents cytotoxiques, tout particulièrement, le 5-fluoro-uracile.

Dans l'étude de Masci *et al.*, 95 patients ont reçu une perfusion continue de 5-fluoro-uracile et de la warfarine à faible dose (1 mg/jour) en prophylaxie primaire des thromboses veineuses profondes sur cathéter [MASC2003]. En moyenne, 5 mesures de l'INR (4-12) ont été effectuées pour chaque patient pendant la chimiothérapie. Les auteurs rapportent un INR supérieur à 3 chez 19 % des patients et une absence de complications hémorragiques graves. À noter que les INR élevés étaient fréquents dans cette cohorte de patients, plus particulièrement chez ceux traités par le protocole FOLFOX [MASC2003]. Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude rétrospective évaluant 50 patients atteints de tumeurs solides et traités par différents protocoles de 5-FU [MAGAGNOLI2003].

Afin de confirmer l'existence de l'interaction warfarine-5FU, une analyse prospective a été conduite en 2006 chez 247 patients atteints de cancer gastro-intestinal recevant des régimes de chimiothérapie à base de 5-FU et 1 mg/jour de warfarine administrée en prophylaxie des thromboses veineuses sur cathéter [MAGAGNOLI2006A]. Tous les patients avaient des taux normaux d'INR au moment de l'insertion du cathéter. La seule différence par rapport à l'étude de Masci *et al.* réside dans les incidences d'INR relativement élevés (42 % d'INR > 1,5) qui ont été rapportées pour le protocole LV5FU2 (36 % *versus* 27 % dans l'étude de Masci) et le protocole FOLFIRI (51 % *versus* 26 % dans l'étude de Masci) (cf. TABLEAU 11). À l'arrêt de la warfarine, aucune élévation de l'INR (> 1,5) n'a été observée. En revanche, 2 thromboses sur cathéter ont été rapportées. Cette analyse prospective semble montrer que l'administration conjointe de la warfarine à faible dose et de régimes de chimiothérapie à base de 5-FU entraîne une augmentation de l'INR [MAGAGNOLI2006A].

Dans ces trois séries, des hémorragies majeures ont été rapportées pour 3,2 % à 8 % des patients et environ 90 % des hémorragies graves sont survenues lors d'INR élevés [MASC2003] [MAGAGNOLI2003] [MAGAGNOLI2006A].

HNF, HBPM ou AVK

La prévention des thromboses veineuses symptomatiques sur cathéter a été évaluée dans la méta-analyse de Carrier *et al.* [CARRIER2007]. Six essais randomisés ont été sélectionnés pour analyse. L'hétérogénéité entre les études a été démontrée non significative. Les auteurs rapportent que les HBPM ou les AVK (warfarine) n'entraînent pas de réduction significative des thromboses veineuses symptomatiques. Ce résultat a été confirmé dans une méta-analyse récente [CHAUKIYAL2008] qui rapporte, par ailleurs, un risque d'hémorragies majeures comparable en présence ou en l'absence d'une anticoagulation. Ces deux méta-analyses ont inclus les mêmes essais randomisés retrouvés et analysés dans le cadre de notre synthèse méthodique et relatent les mêmes limites méthodologiques, à savoir, une absence de définition consensuelle des thromboses sur cathéter, des méthodes diagnostiques différentes, des patients atteints de tumeurs malignes différentes ou recevant différents régimes de chimiothérapie.

Une méta-analyse de la *Cochrane Collaboration*, conduite récemment, a pour but d'évaluer 5 types d'anticoagulants (HNF, HBPM, AVK, Fondaparinux et Ximelagatran) dans la prévention des thromboses veineuses de cathéter en cancérologie [AKL2007]. Après recherche et sélection de la littérature, aucune donnée relative aux interventions par le Fondaparinux ou le Ximelagatran n'a été retrouvée. Bien qu'elle se caractérise par une bonne qualité méthodologique (plan d'analyse et tests d'hétérogénéité bien documentés, stratégie bibliographique exhaustive), cette méta-analyse étudie les thromboses veineuses sur cathéter en tant que critère de jugement secondaire seulement, la mortalité étant le critère principal.

Après exclusion de l'étude avec une HNF en perfusion continue, il ressort que les héparines ne donnent pas de réduction des TVKTC symptomatiques (RR = 0,49 [IC95 : 0,17 - 1,39 ; p : np]) et que l'effet de la warfarine sur la réduction des TVKTC symptomatiques n'atteint pas le seuil de la significativité (RR = 0,56 [IC95 : 0,10 - 2,99 ; p non significatif]). En revanche, l'analyse globale des différents types d'anticoagulants, montre une diminution de 44 %, statistiquement significative sur les TVKTC symptomatiques. La comparaison entre AVK et héparines ne montre pas de différence d'efficacité. En termes d'hémorragies majeures, les données disponibles ne montrent pas d'effet statistiquement significatif de l'utilisation des anticoagulants.

Une méta-analyse récente, non spécifique de la population atteinte de cancer, a évalué l'impact des anticoagulants (HNF, HBPM et AVK) sur la prophylaxie primaire des thromboses veineuses sur cathéter [KIRKPATRICK2007]. À la différence des résultats rapportés par les autres méta-analyses [CARRIER2007] [CHAUKIYAL2008] [AKL2007], les auteurs concluent que les anticoagulants (AVK + HBPM) sont efficaces dans la prévention de toutes thromboses profondes (symptomatiques + asymptomatiques) sur cathéter central. En revanche, leur effet sur les thromboses symptomatiques n'atteint pas le seuil de la significativité en raison du faible nombre d'essais inclus ainsi que du faible effectif de patients dans chacun de ces essais. Dans cette même méta-analyse, l'étude de deux essais randomisés comparant les AVK aux HBPM [MISMETTI2003] [DECICCO2006] montre que ces dernières sont moins efficaces que les AVK dans la prévention des TVKTC.

Une limite méthodologique commune aux 4 méta-analyses citées ci-dessus réside dans le faible nombre d'essais randomisés inclus rendant délicate l'interprétation des résultats.

2.3. Commentaires méthodologiques et cliniques

L'étude de Bern *et al.* présente de nombreuses limites méthodologiques [BERN1990] :

- l'incidence des complications thrombotiques symptomatiques a été plus faible que prévu : 4 % au lieu de 32,5 %. Cette faible incidence aurait nécessité des effectifs plus importants que ceux initialement calculés pour démontrer une différence statistiquement significative ;
- la fréquence élevée d'arrêt du traitement (60 % des traitements par warfarine ont été interrompus au moins 7 jours), ce qui a pu nuire au bras « warfarine » ;
- la prophylaxie par warfarine a été débutée dans les 3 jours suivant la mise en place du cathéter et non dès sa pose (voire la veille de la pose). Des thromboses précoces, en relation avec l'agression de la paroi veineuse lors de la pose du cathéter, auraient ainsi potentiellement pu être prévenues dans le bras « warfarine » [VOOG2007] ;
- cet essai n'analyse pas la position de l'extrémité du cathéter puisque la veine brachiocéphalique est considérée comme acceptable pour positionner l'extrémité du cathéter alors que dans d'autres études, un tel positionnement est associé à des taux de thromboses plus élevés. Un essai a notamment rapporté que la veine cave supérieure et la jonction oreillette-cave sont considérées comme étant les seules positions acceptables [BIFFI2001].

Bien qu'il étudie un critère de jugement principal pertinent cliniquement (taux de thromboses symptomatiques), l'essai de Couban *et al.* présente des limites méthodologiques liées à l'administration tardive de la warfarine (72 heures après la pose de cathéter) et à l'inclusion excessive de tumeurs hématologiques (80 %) [COUBAN2005]. Dans cette étude, la prescription d'antiplaquettaires, d'HNF ou d'HBPM préventive visant la prophylaxie de la

maladie venocclusive hépatique en cas de greffe de moelle osseuse était autorisée et le traitement par warfarine ou placebo était interrompu en cas de thrombopénie inférieure à 20 G/l. À noter, 196 interruptions du traitement pour au moins 7 jours chez 153 sur 255 patients étudiés, la plupart étaient liées à une thrombopénie. Dans 4 cas dont 3 sous warfarine, on note un INR > 2. La taille de cet essai était basée sur l'hypothèse d'un risque de thrombose veineuse symptomatique dans le groupe placebo de 32,5 % observé dans la série de Bern [BERN1990] alors que l'incidence habituellement observée est de l'ordre de 4 à 5 % [COUBAN2005].

De même les patients de la série de Heaton *et al.* ne sont pas représentatifs de la population cancérologique en raison de l'inclusion exclusive de tumeurs hématologiques [HEATON2002A]. Dans cet essai, le critère de jugement, incluant aussi le thrombus intraluminal, n'est pas pertinent cliniquement.

Dans l'essai de Ruud *et al.*, même si la topographie jugulaire justifie l'emploi de l'échodoppler, méthode diagnostique considérée comme la plus spécifique pour le diagnostic des TVKTC symptomatiques dans cette localisation [MALE2002], cette technique n'est pas validée dans le dépistage des TVKTC asymptomatiques. De plus, contrairement à la phlébographie non réalisée dans cette étude, l'échographie doppler a une très faible spécificité et sensibilité pour les thromboses caves, brachiocéphaliques ou sous-clavières dont la prévalence risque d'être sur- ou sous-estimée. Enfin, cet essai présente des limites méthodologiques liées, aussi, au faible effectif et à l'arrêt prématuré non planifié de l'essai [RUUD2006].

Cas particulier : Warfarine + 5-Fluoro-Uracile (5-FU)

Les trois études non comparatives portant sur la prévention primaire par warfarine en présence du 5-FU, menées par la même équipe, présentent des résultats cliniquement intéressants. Néanmoins, l'utilisation de l'élévation de l'INR n'est pas un critère de jugement cliniquement pertinent. De plus, les complications hémorragiques, ne sont pas définies clairement pour chacune des études [MASC12003] [MAGAGNOLI2003] [MAGAGNOLI2006A].

À la différence des 2 études rétrospectives [MASC12003] [MAGAGNOLI2003], l'analyse des 247 patients atteints de cancer gastro-intestinal a l'avantage d'être la seule étude prospective analysant l'interaction de la warfarine en traitement prophylactique des thromboses sur cathéter avec des régimes de chimiothérapie à base de 5-FU [MAGAGNOLI2006A]. En plus de son effectif relativement important (247 *versus* 50 et 95), cette étude présente une sélection exclusive de patients atteints de cancer gastro-intestinal qui reste une des principales indications du 5-FU.

2.4. Conclusions des données de la littérature

L'incidence des thromboses sur cathéters veineux centraux rapportée chez les patients atteints de cancer varie selon les études.

Les études les plus récentes rapportent un taux de thromboses similaire avec ou sans traitement préventif (environ 5 % de thromboses symptomatiques) (niveau de preuve A).

La warfarine, à dose fixe de 1 mg/jour avec un INR < 1,5, ne présente pas de bénéfice dans la prévention des thromboses veineuses sur cathéter en territoire cave supérieur chez les patients atteints de cancer (niveau de preuve B1).

Les données de la littérature montrent un effet délétère (augmentation de l'INR avec risque hémorragique) des AVK à faibles doses lorsqu'ils sont associés au 5-FU (niveau de preuve B2).

TABLEAU 9
Anticoagulants oraux dans la prévention des thromboses sur cathéter : essais randomisés

Références période d'inclusion	Effectifs (suivi)	Population	Intervention	Rinçage du cathéter	Critères de jugement	Résultats
[BERN1990] nd	121 pts inclus (82 évalués) (90 jours)	Tumeurs solides Lymphomes KTVC (« port-a-cath® », site sous-clavier) sous CT Inclusion 3 jours avant l'insertion des cathéters	Bras A (n = 42) : warfarine 1 mg/jour (3 jours avant la pose du KT puis durant 90 jours suivant la pose) Bras B (n = 40) : pas de warfarine (ni de placebo)	Héparine jusqu'à 500 UI / semaine	TVKTC asymptomatiques dépistée par phlébographie à J 90	Bras A : 9,5 % (4/42) 4 symptomatiques Bras B : 37,5 % (15/40) 13 symptomatiques (p < 0,001)
[COUBAN2005] 03/1999-07/ 2002	255 pts inclus (255 évalués) (25 semaines [1-184])	Tumeurs solides : 20 % Tumeurs hématologiques pour la majorité	Bras A (n = 130) : warfarine 1 mg/jour (72 h après la pose du KT), durée médiane : 8 semaines Bras B (n = 125) : placebo, durée médiane : 9 semaines	np	TVKTC confirmée par phlébographie ou écho- doppler	Bras A : 4,0 % [IC95 : 1,3-9,1] Bras B : 4,6 % [IC95 : 1,7-9,8] HR = 1,20 [IC95 : 0,37-3,94] (p ns)
					Décès	Bras A : 17 % Bras B : 17 % (p ns)
					Hémorragies majeures	Bras A : 0 % (0 / 130) Bras B : 2 % (3 / 125) (p ns)
[HEATON2002A] nd	102 KT (88 pts) inclus (88 KT/pts analysés) (90 jours)	Tumeurs hématologiques Cathéter sous-clavier Hickman®	Bras A (45 / 51) : 1 mg warfarine/jour initié le jour de la pose du KT Bras B (43 / 51) : aucune anticoagulation	KT Hickman® : héparine 50 µg (2x/j) KT Groshong® : solution saline	Thromboses confirmées par phlébographie	Bras A : TVKTC = 2/ TIL = 6 Bras B : TVKTC = 1/ TIL = 4 (p ns)
[RUUD2006] 01/2002-10/2003	73 pts inclus (62 évalués) (6 mois)	Enfants Cancer Cathéter posé au niveau de la veine jugulaire	Bras A (n = 29) : warfarine débuté le jour de la pose du KT, pour 1,3 < INR < 1,9 Bras B (n = 33) : pas de warfarine	np	TVKTC asymptomatiques jugulaires diagnostiquées par écho doppler à 1/3/6 mois	Bras A : 48 % (en ITT des 73 pts : 48 %) Bras B : 36 % (en ITT des 73 pts : 40 %) (p ns) (en ITT des 73 pts : p ns)
					TVP symptomatique (TVKTC + EP)	Bras A : 1 patient / 0 patient Bras B : 1 patient / 0 patient (p nd)

[YOUNG2005] abstract ASCO nd	1589 pts inclus (90 % analysés) (nd)	Tumeurs solides ou hématologiques Taux élevé de tumeurs colorectales (52 %) KTVC CT > 16 ans	Bras A : warfarine 1 mg/j Bras B : warfarine, dose ajustée pour un INR entre 1,5 et 2,0 Bras C : contrôle (pas de warfarine) Série 1 A + B : 408 pts (A : 20,5 % ; B, 1 mg : 79,5 %) vs C : 403 pts Série 2 A : 471 pts vs B : 473 pts	np	Série 1 TVKTC symptomatiques confirmées radiologiquement	A + B : 5 % C : 6 % OR = 0,94 [IC95 : 0,52-1,72] (p ns)
					Série 2 TVKTC symptomatiques confirmées radiologiquement	A : 7% B : 3 % OR = 0,43 [IC95 : 0,23-0,81] (p < 0,01)
					Série 1 Hémorragies majeures	A + B : 2 % C : 0,2 % (p ns)
					Série 2 Hémorragies majeures	A : 2 % B : 4 % (p ns)

IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; ITT : en intention de traiter ; KT : cathéter ; KTVC : cathéter veineux central ; TVKTC : thromboses veineuses profondes sur cathéter central ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TIL : thrombus intraluminal ; pts : patients ; EP : embolie pulmonaire ; CT : chimiothérapie ; ns : statistiquement non significatif ; nd : non déterminé ; np : non précisé.

TABLEAU 10
Anticoagulants oraux et HBPM dans la prévention des thromboses sur cathéter : synthèses méthodiques et méta-analyses

Références	Recherche bibliographique	Critères de jugement 1- principal 2- secondaires	Essais inclus	Résultats
[CUNNINGHAM2006]	<i>Medline® ; Embase® ; CCTR</i> (01/1966-11/2005)	1- Incidence des thromboses symptomatiques ou asymptomatiques 2- Hémorragies majeures	9 études prospectives randomisées ou non : HNF : [BOZZETTI1983], résultats non considérés dans notre synthèse car avant 1990 HBPM : [MONREAL1996] [MISMETTI2003] [VERSO2005] Warfarine 1 mg/j : [NIGHTINGALE1997] [BORAKS1998] [BERN1990] [HEATON2002A] [COUBAN2005] [MISMETTI2003]	Résultats globaux non quantitatifs mais résultats individuels par étude
[KLERK2003]	<i>Medline®</i> (1966-05/2002) <i>Embase®</i> (1988-05/2002)	1- Incidence des thromboses sous KTV symptomatiques et asymptomatiques (pour la plupart des études) confirmées par une technique d'imagerie (écho-doppler, phlébographie) 2- Hémorragies majeures	12 études retrouvées dont : - 2 études de niveau de preuve I (randomisées : intervention vs placebo ou intervention vs no intervention) : [BERN1990] [MONREAL1996] - 10 études de niveau de preuve II (prospectives non randomisées ou randomisées mais évaluant les facteurs pronostiques comme le type de KT) : (BOZZETTI1983) (HORNE1995) (LOKICH1983) (KNOFLER1999) (TOLAR1996) (DE CICCIO1997) (DE CICCIO1995) (BROWN-SMITH1990) (BORAKS1998) [NIGHTINGALE1997]	Incidence des thromboses (à partir d'essais randomisés) Warfarine à faible dose : RR = 0,25 [IC95 : 0,09-0,70] HBPM : RR = 0,10 [IC95 : 0,01-0,71] Hémorragies (à partir d'essais randomisés) : absence d'hémorragies sous warfarine [BERN1990] ou sous HBPM [MONREAL1996]
[CARRIER2007]	<i>Medline®</i> (1950 - sem. 4 de 2007) <i>Embase®</i> (1980 - sem. 5 de 2007) CCTR (premier trimestre 2007)	1- Incidence des thromboses sous KTV symptomatiques définies par des thromboses veineuses profondes des membres supérieurs ou par des occlusions de cathéter 2- Hémorragies majeures	6 essais randomisés sélectionnés pour analyse : HBPM : [MONREAL1996] [VERSO2005] [KARTHAUS2006] Warfarine 1 mg/j : [BERN1990] [HEATON2002A] [COUBAN2005] [YOUNG2005]	Incidence des thromboses symptomatiques : Warfarine : RR = 0,82 [IC95 : 0,46-1,47] HBPM : RR = 0,43 [IC95 : 0,12-1,56] TOTAL (HBPM ou warfarine) : RR = 0,71 [IC95 : 0,42-1,20] Hémorragies majeures : [KARTHAUS2006] : RR = 0,49 [IC95 : 0,03-7,83] [COUBAN2005] : RR = 0,14 [IC95 : 0,001-2,63]

[CHAUKIYAL2008]	Medline® (1966 - juin 2006) CCTR (juin 2006) « Central and Google Scholar » (juin 2006)	1- Incidence des thromboses sous KTV 2- Hémorragies majeures	8 essais randomisés (1428 patients) sélectionnés pour analyse : Héparines (HBPM ou HNF) : [MONREAL1996] [VERSO2005] [KARTHAUS2006] [ABDELKEFI2004] AVK (warfarine 1 mg/j) : [BERN1990] [HEATON2002A] [COUBAN2005] Héparine vs AVK : [MISMETTI2003]	1- Incidence des thromboses (symptomatiques et/ou asymptomatiques) : Warfarine vs placebo ou aucun traitement : RR = 0,75 [IC95 : 0,24-2,35 ; p = 0,63] 3 essais, 425 patients Héparines (HBPM ou HNF) vs placebo ou aucun traitement : RR = 0,46 [IC95 : 0,18-1,20 ; p = 0,06] 4 essais, 886 patients HBPM vs warfarine (faible dose) : RR = 1,71 [IC95 : 0,56-5,26] 1 essai, 45 patients TOTAL (warfarine ou HNF ou HBPM) vs placebo ou aucun traitement : RR = 0,59 [IC95 : 0,31-1,13 ; p = 0,11] 7 essais, 1311 patients 2- Hémorragies majeures : Warfarine vs placebo ou aucun traitement : RR = 0,14 [IC95 : 0,01-2,63 ; p = 0,49] 2 essais, 343 patients Héparines (HBPM ou HNF) vs placebo ou aucun traitement : RR = 0,41 [IC95 : 0,05-3,30 ; p = 0,49] 4 essais, 958 patients TOTAL (warfarine ou HNF ou HBPM) vs placebo ou aucun traitement : RR = 0,44 [IC95 : 0,12-1,67 ; p= 0,28] 6 essais, 1301 patients
[KIRKPATRICK2007]	Medline® (1964 - 2006) Embase® (2002 - 2005) ASH, abstracts (2002 - 2005) ASCO, abstracts (1999 - 2006) International Society of Thrombosis and Haemostasis (2001 - 2005)	1- Thromboses veineuses profondes (symptomatiques + asymptomatiques) 2- Thromboses veineuses symptomatiques 3- Hémorragies majeures	Résultats des essais spécifiques de la population atteinte de cancer 1- Thromboses veineuses profondes (symptomatiques + asymptomatiques) : AVK à faible dose fixe vs placebo [BERN1990] [DECICCO2006] RR = 0,37 [IC95 : 0,26-0,52 ; p < 0,0001] HBPM vs placebo (CONTE2003) [DECICCO2006] [KARTHAUS2006] [MONREAL1996] [VERSO2005] RR = 0,72 [IC95 : 0,57-0,90 ; p = 0,0045] HBPM vs anti-vitamine K [MISMETTI2003] [DECICCO2006] RR (pour HBPM) = 1,88 [IC95 : 1,28-2,75 ; p nd] 2- Thromboses veineuses symptomatiques : AVK à faible dose fixe vs placebo [BERN1990] [COUBAN2005] [HEATON2002A] RR = 0,60 [IC95 : 0,30-1,20 ; p = 0,1492] HBPM vs Placebo [KARTHAUS2006] [MONREAL1996] [VERSO2005] RR = 0,69 [IC95 : 0,30-1,59 ; p = 0,3808] 3- Hémorragies majeures : AVK à faible dose fixe vs placebo [COUBAN2005] [HEATON2002A] RR = 0,25 [IC95 : 0,03-2,13 ; p = 0,2003] HBPM vs Placebo (CONTE2003) [KARTHAUS2006] [MONREAL1996] [VERSO2005] RR = 0,66 [IC95 : 0,12-3,68 ; p = 0,6339]	

[RAWSON2007]	<i>Medline®</i> (1966 - 2007) <i>Embase®</i> (1988 - 2007) Cancerlit® (1975 - 2007) Cinahl® (1982 - 2007) CCTR Sites internet en EBM ASCO, <i>abstracts</i> (1999 - 2007) ASH, <i>abstracts</i> (2001 - 2007)	1- Thromboses veineuses symptomatiques et asymptomatiques	4 essais randomisés : warfarine à dose fixe ou à dose ajustée pour maintenir un INR > 1,5 vs placebo ou aucun traitement [BERN1990] [HEATON2002A] [COUBAN2005] [YOUNG2005]	Thromboses veineuses symptomatiques et asymptomatiques MH différence de risque = 2,0 % [IC95 : -9,0 % - +5,0 % ; p = 0,56]
[AKL2007] Revue de la <i>Cochrane</i>	<i>Medline®</i> (1966 - np) <i>Embase®</i> (1980 - np) CCTR Sites internet en EBM ASCO, <i>abstracts</i> (1982 - np) ASH, <i>abstracts</i> (2003 - np)	1- Mortalité (de toute cause) 2- Thromboses veineuses profondes (DVT) sur cathéter 3- Hémorragies majeures	HNF : [ABDELKEFI2004] + HBPM : [MONREAL1996] [VERSO2005] [KARTHAUS2006] Décès : RR = 0,74 [IC95 : 0,40 - 1,36 ; p significatif] DVT symptomatiques : RR = 0,43 [IC95 : 0,18 - 1,06 ; p significatif] DVT asymptomatiques : RR = 0,82 [IC95 : 0,51 - 1,32 ; p significatif] Hémorragies majeures : RR = 0,68 [IC95 : 0,10 - 4,78 ; p np] HBPM : [MONREAL1996] [VERSO2005] [KARTHAUS2006] Décès : RR = 0,73 [IC95 : 0,39 - 1,36 ; p np] DVT symptomatiques : RR = 0,49 [IC95 : 0,17 - 1,39 ; p np] DVT asymptomatiques : RR = 0,84 [IC95 : 0,52 - 1,36 ; p np] AVK : [BERN1990] [HEATON2002A] DVT symptomatiques : RR = 0,56 [IC95 : 0,10 - 2,99 ; p non significatif] AVK : [BERN1990] [HEATON2002A] [YOUNG2005] DVT symptomatiques : RR = 0,62 [IC95 : 0,30 - 1,27 ; p non significatif] HBPM vs AVK : [MISMETTI2003] Décès à 90 j : RR = 0,64 [IC95 : 0,20 - 2,05 ; p non significatif] Décès à 6 mois : RR = 0,48 [IC95 : 0,19 - 1,24 ; p non significatif] Evènements thromboemboliques veineux à 90 j : RR = 0,75 [IC95 : 0,18 - 3,05 ; p non significatif] Hémorragies majeures : RR = 0,32 [IC95 : 0,01 - 7,61 ; p non significatif] HNF + HBPM + AVK : [ABDELKEFI2004] [MONREAL1996] [VERSO2005] [KARTHAUS2006] [BERN1990] [HEATON2002A] [YOUNG2005] Décès : RR = 0,74 [IC95 : 0,40 - 1,36, p non significatif] DVT symptomatiques : RR = 0,56 [IC95 : 0,34 - 0,92 ; p significatif] DVT asymptomatiques : RR = 0,82 [IC95 : 0,73 - 1,68 ; p non significatif] Hémorragies majeures : RR = 1,83 [IC95 : 0,34 - 9,87 ; p non significatif]	

IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; CCTR : *Cochrane Controlled Trial Register* ; KTV : cathéter veineux central ; RR : risque relatif ; sem. : semaine ; ASCO : « *American Society of Clinical Oncology* » ; ASH : « *American Society of Hematology* » ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; CCTR : *Cochrane Controlled Trial Register* ; EBM : *Evidence-Based Medicine* ; KTV : cathéter veineux central ; MH : Mantel-Haenszel ; np : non précisé ; RR : risque relatif ; sem. : semaine ; vs : *versus*.

TABLEAU 11
Warfarine en présence de 5-FU dans la prévention des thromboses sur cathéter

Références période d'inclusion	Effectifs	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats
[MASC2003] rétrospective non comparative 07/1999-08/2001	95 pts évalués	Cancer dont 43 % métastases hépatiques 83 % : Groshong® 16 % : chambres implantables Tous les KT sont du côté droit INR normal (entre 0,90 et 1,18) au moment de l'insertion CT à base de 5-Fluorouracile (5-FU) en continu Âge médian : 59 ans PS : 0 à 1	Warfarine orale, 1 mg/j, le lendemain de l'insertion du KT	Taux de patients ayant un INR > 1,5	INR élevé chez 33 % (31/95) des patients dont 19 % avec un INR > 3,0 et dont 39 % (12/31) ayant des métastases hépatiques INR élevé chez 57 % (12/21) sous le régime FOLFOX (FU, acide folinique, oxaliplatine) INR élevé chez 27 % (11/40) sous le régime LV5FU2 (FU, acide folinique) INR élevé chez 25 % (5/19) sous le régime FOLFIRI (FU, acide folinique, irinotecan) L'analyse des 80 patients montre une association statistiquement significative entre l'augmentation de l'INR et le régime FOLFOX (p = 0,041)
				Hémorragies	Hémorragies observées chez 8 % (8/95) dont 90 % (7/8) ayant des INR élevés
[MAGAGNOLI2003] rétrospective non comparative 04/2000-08/2002	72 pts inclus (50 évalués)	KTVC 35 patients : Groshong® 15 patients : Chambres implantables	Warfarine minidose (1 mg/j) + régime FOLFOX-4 de 1 ^{ère} ligne (39 pts) ou de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} ligne (11 pts)	INR > 1,5	25/50 pts (50 %) Temps médian pour un INR élevé est de 69 jours (14-160)
[MAGAGNOLI2006A] prospective non comparative np	247 pts	Cancer gastro-intestinal KTVC INR normal (entre 0,90 et 1,18) au moment de l'insertion de KT	Warfarine 1 mg/j + CT à base de 5-FU	INR > 1,5 (pour au moins une mesure effectuée)	Sur 1141 mesures d'INR, INR élevé a été observé chez 103/247 patients (42 %) dont 48 % (40/83) des pts traités sous FOLFOX ; 36 % (33/91) sous LVFU2 ; 51 % (23/45) sous FOLFIRI Temps médian pour un INR élevé : 95 jours (14-298) depuis le début de la CT.
				Événements thrombotiques	6 événements dont 5 directement liés au cathéter
				Hémorragies	3,2 % (8 patients) dont 90 % (7/8) ont un INR anormal

CT : chimiothérapie ; j : jour ; KT : cathéter ; KTVC : cathéter veineux central ; np : non précisé ; PS : *Performance Status* ; pts : patients.

3. ÉVALUATION DE L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF) DANS LA PRÉVENTION PRIMAIRE

3.1. Résultats de la sélection bibliographique

L'analyse critique est basée sur un seul essai randomisé [ABDELKEFI2004] (TABLEAU 12).

3.2. Synthèse des données

Un essai randomisé contrôlé a été conduit afin d'évaluer le rôle d'une faible dose d'héparine non fractionnée (HNF) dans la prévention primaire des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de tumeurs hématologiques [ABDELKEFI2004]. Les cathéters non « tunnélisés » et à double lumière ont été placés en percutané au niveau de la veine sous-clavière. Les veines des membres supérieures ont été systématiquement examinées par échographie en cas de survenue de signes cliniques de thrombose ou en cas de retrait de cathéter. Il en ressort une incidence de thromboses liées au cathéter plus faible sous HNF (1,5 %), par comparaison au bras contrôle (12,6 %). Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,03$). À la fin de l'étude, aucun effet indésirable attribuable à l'administration de l'HNF n'a été rapporté.

3.3. Commentaires cliniques et méthodologiques

Dans cet essai, la population de l'étude, exclusivement atteinte de tumeurs hématologiques, est *a priori* caractérisée par une incidence faible de thromboses et par des complications hémorragiques plus importantes [ABDELKEFI2004]. Cette population est hétérogène puisqu'elle concerne l'inclusion simultanée d'adultes et d'enfants sans toutefois que la proportion ni les résultats de chacun des deux sous-groupes ne soient communiqués. De plus, une partie de la population est atteinte d'une pathologie non maligne (34 patients / 108 patients) sans que les résultats du sous-groupe « cancer » n'aient été rapportés. Enfin l'HNF est délivrée en perfusion continue, ce qui est contraignant pour une stratégie préventive.

L'analyse de cet essai révèle 2 biais méthodologiques. Le premier est lié à une absence d'analyse en intention de traiter malgré une différence entre les deux nombres de patients inclus et des patients évalués. Le second est en rapport avec le bras comparateur qui est représenté par une absence de toute thérapie anticoagulante et non pas par un placebo.

Le résultat n'est pas représentatif de tous les patients vus en pratique, et ce pour les raisons suivantes :

- tous les patients inclus sont issus d'une unité de greffe ;
- les patients ayant reçu l'insertion successive de plusieurs cathéters ont été pris en compte ;
- les cathéters totalement implantés sous la peau et les cathéters veineux centraux « tunnélisés » n'ont pas été considérés.

Le critère de jugement « incidence des thromboses asymptomatiques » ne répond pas aux critères diagnostiques habituels puisqu'il est évalué par écho-doppler, méthode non validée dans les TVKTC asymptomatiques.

3.4. Conclusions des données de la littérature

Il est impossible de conclure sur l'efficacité et la tolérance des HNF dans la prévention primaire des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer (niveau de preuve, non évaluable).

TABLEAU 12**HNF dans la prévention des thromboses sur cathéter : essais randomisés**

Références période d'inclusion	Effectifs (suivi)	Caractéristiques des patients	Intervention	Rinçage du cathéter	Critères de jugement	Résultats
[ABDELKEFI2004] 05/2002-09/2003	108 patients 128 cathéters (17 mois)	Adultes et enfants (4 ans à 60 ans) Greffes de moelle osseuse 70 % tumeurs hématologiques	Bras A (55 évalués) : HNF iv (perfusion continue de 100 UI/Kg/j), dose maximale de 10000 UI/j Bras B (53 évalués) : solution saline 1 N, 50 mL/j	Si dysfonctionnement thrombotique = urokinase (2500 UI dans 9,5 mL)	TVKTC symptomatiques + TVKTC asymptomatiques au retrait KT, diagnostic par échographie-doppler	Bras A : 1,5 % (1/65 cathéters insérés) Bras B : 12,6 % (8/63 cathéters insérés) (p ns)
					Hémorragies graves	Bras A : 2 patients Bras B : 3 patients (1 décès) (p ns)

iv : intraveineuse ; j : jour ; ns : statistiquement non significatif ; TVKTC : thromboses veineuses profondes sur cathéter central.

4. ÉVALUATION DES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) DANS LA PRÉVENTION PRIMAIRE

4.1. Résultats de la sélection bibliographique

L'analyse critique a été basée sur 6 essais randomisés [KARTHAUS2006] [MISMETTI2003] [MONREAL1996] [VERSO2005] [DECICCO2006] [NIERS2007] (TABLEAU 13). L'un de ces essais est issu d'une communication de l'ASCO et n'a pas encore été publié intégralement [DECICCO2006].

4.2. Synthèse des données de la littérature

L'essai le plus ancien a été publié en 1996 et a inclus 29 patients [MONREAL1996]. La daltéparine, administrée en prophylaxie primaire à la dose de 2500 UI/jour a entraîné une réduction des thromboses asymptomatiques (RR = 6,75 [IC95 : 1,05-43,58]) sans toutefois augmenter l'incidence des hémorragies majeures (6,2 % *versus* 0 %, risque relatif non précisé). On note un excès de thromboses dans le bras observation (62 %) par rapport au bras warfarine (6 %). Ce taux très élevé n'a été rapporté que dans cette étude.

Deux essais multicentriques randomisés en double aveugle ont testé l'efficacité et la toxicité des HBPM chez des patients atteints de cancer et porteurs d'un cathéter veineux central [VERSO2005] [KARTHAUS2006]. Dans le premier essai, l'énoxaparine a été administrée contre un placebo et l'incidence des thromboses veineuses symptomatiques et asymptomatiques du membre supérieur a été évaluée par phlébographie [VERSO2005]. Le traitement, débuté 2 heures avant la pose du cathéter, a été poursuivi durant 6 semaines. Dans cette étude, le taux de thromboses asymptomatiques a été plus faible, sans atteindre le seuil de supériorité, chez les patients traités par enoxaparine par comparaison au placebo (RR = 0,78 [IC95 : 0,47-1,31]). L'énoxaparine à la dose de 40 mg/jour n'a entraîné aucune hémorragie majeure dans cette étude [VERSO2005]. L'étude de Karthaus *et al.* a inclus un effectif aussi élevé de patients [KARTHAUS2006]. Par comparaison au placebo, la daltéparine 5000 UI/jour n'a pas entraîné de réduction de la fréquence des thromboses symptomatiques (RR = 1,08 [IC95 : 0,37-3,19]) ni des thromboses asymptomatiques (OR = 0,81 [IC95 : 0,29-2,29]). Administrée durant 16 semaines, la daltéparine n'a pas entraîné de surcroît d'hémorragies (RR = 1,20 [IC95 : 0,69-2,10]).

Deux études ont comparé AVK et HBPM en prophylaxie primaire de TVKTC [MISMETTI2003] [DECICCO2006]. Dans l'étude pilote de Mismetti *et al.*, portant sur 59 patients atteints de tumeurs solides traités par warfarine et nadroparine, les résultats montrent des rapports bénéfice/risque similaires en termes de prophylaxie primaire des thromboses asymptomatiques associées au cathéter chez les patients atteints de cancer : 28,6 % de TVKTC et 4,7 % d'hémorragie pour les HBPM contre respectivement 16,7 % et 0 % pour les AVK [MISMETTI2003]. L'essai randomisé de De Cicco *et al.* présenté à l'ASCO en 2006 a comparé sur une plus courte période (J3 à J8) l'acénocoumarol 1 mg/jour, la daltéparine 5000 UI/jour à la simple surveillance chez des patients atteints de cancer ayant reçu la pose d'un cathéter veineux central [DECICCO2006]. Le critère de jugement principal était le taux de thromboses veineuses confirmées par phlébographie. La daltéparine et l'acénocoumarol ont entraîné une réduction de la fréquence des thromboses détectées par phlébographie par rapport à la surveillance simple (40 % pour la daltéparine, 21,9 % pour l'acénocoumarol *versus* 55,3 % dans le bras surveillance), l'acénocoumarol (AVK) s'avérant plus efficace que la daltéparine (HBPM). Les AVK et les HBPM aux doses employées n'ont entraîné aucune hémorragie grave.

À noter que les fréquences des thromboses occlusives en présence ou en absence de prophylaxie anticoagulante étaient similaires (0,9 % *versus* 5,0 % *versus* 4,4 % ; $p = 0,18$). Globalement, 5,1 % des patients avec des thromboses veineuses sur cathéter étaient symptomatiques, et toutes étaient occlusives. D'autre part, une partie des patients avec des thromboses occlusives (42 %) n'étaient pas symptomatiques et la majorité des thromboses (95,6 %) ont été observées 8 jours après l'insertion du cathéter.

Dans un essai randomisé en double aveugle, la nadroparine a été comparée au placebo chez des patients atteints de tumeurs hématologiques [NIERS2007]. La phlébographie a été réalisée au 21^{ème} jour suivant l'insertion du KTVC. L'incidence des TVKTC ainsi que celle des hémorragies majeures ne sont pas différentes entre les deux bras.

4.3. Commentaires méthodologiques et cliniques

Dans l'essai de Monreal, on note un arrêt prématuré après l'inclusion de 32 patients/100 patients prévus, suite à un excès de thromboses dans le bras observation par rapport au bras warfarine [MONREAL1996]. La daltéparine ayant cependant été comparée à l'absence de traitement, cette étude ne permet pas de confirmer la supériorité des HBPM par rapport à un placebo.

Les essais en double aveugle de Verso *et al.* et de Karthaus *et al.* sont importants par leur effectif et par leur recrutement international [VERSO2005] [KARTHAUS2006]. Cependant, dans le travail de Karthaus *et al.*, les taux des thromboses symptomatiques rapportés sont à considérer avec prudence puisque la définition est non conforme aux critères diagnostiques habituels en raison de la prise en compte des obstructions par des manchons de fibrine et par des thrombus intraluminaux. Malgré la prise en compte des manchons de fibrine et des thrombus intraluminaux, les événements sont anormalement faibles mais cette faible fréquence des complications peut s'expliquer dans cette étude par des règles rigoureuses de pose de cathéters. De plus, ces résultats montrent des différences relativement faibles entre les 2 bras, et ce pour tous les critères de jugement étudiés. De ce fait, cette étude a une trop faible puissance pour détecter de telles petites différences et aurait nécessité un plus grand effectif.

Malgré l'inclusion d'un effectif arbitraire de patients et l'absence d'évaluation statistique de la puissance (étude pilote), l'étude de Mismetti *et al.* a l'avantage d'inclure 2 groupes de patients homogènes [MISMETTI2003]. Après traitement par la nadroparine et par la warfarine, l'incidence des thromboses des membres supérieurs reste relativement élevée dans les 2 bras (28,6 % et 16,7 % respectivement) mais elle demeure plus faible que celles rapportées dans d'autres essais en l'absence de thérapie antithrombotique (37,5 % et 61,5 % dans les études de Bern et Monreal [BERN1990] [MONREAL1996]).

Bien qu'il n'ait pas été publié intégralement à ce jour, l'essai de De Cicco *et al.* est le seul essai à 3 bras comparant 2 molécules à une absence de toute prophylaxie anticoagulante [DECICCO2006]. Sa publication sous forme d'*abstract* ne permet pas une critique méthodologique fiable.

L'essai de Niers *et al.* [NIERS2007] a l'avantage d'être randomisé en double aveugle. Néanmoins, il présente un faible effectif relatif à la faible incidence des TVKTC. À noter, par ailleurs, que dans cet essai, pour des raisons diverses, environ 25 % des patients randomisés n'ont pas été évalués par phlébographie. Cependant, les deux bras de patients restent comparables en termes de données initiales et de variables pronostiques.

Globalement, les études de cette revue (prévention par AVK ou par HBPM) amènent deux critiques méthodologiques :

- la prise en compte des thromboses asymptomatiques sur cathéter comme critère de jugement. En effet, bien que prédictives de thromboses symptomatiques, les thromboses asymptomatiques disparaissent dans 75 % des cas [VERSO2003] sans traduction clinique et donc sans conséquence pour le patient. De plus les thromboses sur cathéter sont recherchées par phlébographie en général à 90 jours (sauf dans l'essai de Verso à 42 jours) mais l'analyse de la littérature [VERSO2003] montre qu'elles surviennent avec un pic de fréquence dans le premier mois après la pose du cathéter ;
- les différents autres facteurs de risque de TVKTC (technique de pose, position de l'extrémité distale du cathéter, mutation du facteur V et II, type et topographie du cathéter, etc.) ne sont pas considérés.

4.4. Conclusions des données de la littérature

Sur la base de 5 essais randomisés concordants et de bonne qualité méthodologique [KARTHAUS2006] [MISMETTI2003] [VERSO2005] [DECICCO2006] [NIERS2007], chez les patients atteints de cancer, les HBPM, n'entraînent pas un excès d'accidents hémorragiques et ne présentent pas de bénéfice en termes de prévention des thromboses symptomatiques en territoire cave supérieur (niveau de preuve A).

TABLEAU 13
HBPM dans la prévention des thromboses sur cathéter : essais randomisés

Références période d'inclusion	Effectifs (suivi)	Population	Intervention	Rinçage du cathéter	Critères de jugement	Résultats
[KARTHAUS2006] 08/1999-06/2001	439 pts inclus (425 évalués) (16 semaines)	Cancer sous CT CVC 5 à 7 jours avant la randomisation Tumeurs solides N = 271 (A)/N = 125 (B) Hémopathies N = 23 (A)/N = 20 (B)	Bras A (294 inclus / 285 traités) : Daltéparine 5000 UI en sc, 1x/j, durant 16 semaines Bras B (145 inclus / 140 traités) : placebo en sc, 1x/j, durant 16 semaines	Héparine 500 UI	Thromboses symptomatiques	Bras A : 3,4 % / Bras B : 3,4 % RR = 1,08 [IC95 : 0,37-3,19] (p ns)
					Thromboses asymptomatiques par phlébographie ou échographie-doppler	Bras A : 3,4 % / Bras B : 4,1 % OR = 0,81 [IC95 : 0,29-2,29] (p ns)
					Événements hémorragiques	Bras A : 17,5 % / Bras B : 15,0 % RR = 1,20 [IC95 : 0,69-2,10]
[MISMETTI2003] 05/1998-03/2000	59 pts inclus (45 évalués) (6 mois)	Adultes tumeurs solides KTVC Étude pilote	Bras A (29 inclus / 21 évalués) : nadroparine sc 2850 UI, 1x/j, 2 h avant l'insertion du cathéter Bras B (30 inclus / 24 évalués) : warfarine 1 mg/j, oral, 3 jours avant l'insertion du cathéter	Solution saline (10 mL) et solution héparinée (5 mL, 500 UI d'héparine)	TVKTC asymptomatique par phlébographie à J 90	Bras A : 28,6 % (6/21) / Bras B : 16,7 % (4/24) (p ns)
					TVKTC symptomatique par phlébographie	
					Tout événement thromboembolique ^a à J 90 / 6 mois	
[MONREAL1996] 03/1993-03/1995	32 pts inclus (29 évalués) (90 jours)	Cancer cathéter Plaquettes > 100 G/L ATCD TVP = 0	Bras A (n = 16) : daltéparine 2500 UI, débuté 2 h avant l'insertion du cathéter Bras B (n = 13) : surveillance durant 90 jours ou arrêté à la survenue de thromboses confirmées par phlébographie	Solution saline héparinée (10 mL), 1x/semaine	Hémorragies	Bras A : 31,8 % / 36,4 % Bras B : 16,7 % / 16,7 % (p ns / p ns)
					Bras A : 1 patient / Bras B : 0 patient (p nd)	
[VERSO2005] 03/2000-03/2003	385 pts inclus (310 évalués) (3 mois)	Cancer Cathéter	Bras A (n = 191 inclus/155 évalués) : Enoxaparine 40 mg, sc, 1x/j Bras B (n = 194 inclus / 155 évalués) : placebo débuté 2 h avant l'insertion du cathéter et poursuivi durant 6 semaines	np	TVKTC asymptomatique par phlébographie à J 42	Bras A : 6,2 % (1/16) / Bras B : 61,5 % (8/13) RR = 6,75, [IC95 : 1,05-43,58] (p = 0,002)
					TVKTC symptomatique < J42	
					Hémorragies majeures	
[VERSO2005] 03/2000-03/2003	385 pts inclus (310 évalués) (3 mois)	Cancer Cathéter	Bras A (n = 191 inclus/155 évalués) : Enoxaparine 40 mg, sc, 1x/j Bras B (n = 194 inclus / 155 évalués) : placebo débuté 2 h avant l'insertion du cathéter et poursuivi durant 6 semaines	np	EP confirmée par des tests objectifs ^b	Bras A : 22/155 (14,1 %) / Bras B : 28/155 (18,0 %) RR = 0,78 [IC95 : 0,47-1,31] (p ns)
					Hémorragies majeures	Bras A : 2/155 (1 %) / Bras B : 6/155 (3,1%) RR = 0,32 [IC95 : 0,07-1,66]
					Décès J42	Bras A : 0 % / Bras B : 1,6 % (p nd)
						Aucune complication majeure
[VERSO2005] 03/2000-03/2003	385 pts inclus (310 évalués) (3 mois)	Cancer Cathéter	Bras A (n = 191 inclus/155 évalués) : Enoxaparine 40 mg, sc, 1x/j Bras B (n = 194 inclus / 155 évalués) : placebo débuté 2 h avant l'insertion du cathéter et poursuivi durant 6 semaines	np		Bras A : 2,6 % / Bras B : 1,0 % (p nd)

[DECICCO2006] <i>abstract ASCO</i> np	450 pts inclus (348 évalués) (np)	Cancer KTVC	Bras A (n = 120/150) : Acénocoumarol 1 mg/j J-3 à J8 / insertion du cathéter Bras B (n = 114/150) : Daltéparine 5000 UI, H-2 à J8 / insertion du cathéter Bras C (n = 114/150) : aucun traitement anticoagulant	np	TVKTC asymptomatiques par phlébographie J 1, J 8, J 30 puis tous les 2 mois	Bras A : 21,9 % Bras B : 40 % Bras C : 55,3 % A vs B OR = 2,37 [IC95 : 1,34-4,22] (p = 0,003) A vs C OR = 4,35 [IC95 : 2,43-7,69] (p < 0,001) B vs C OR = 1,85 [IC95 : 1,10-3,13] (p < 0,02)
					Hémorragie / EP	Aucune hémorragie / EP relevées
[NIERS2007]	113 inclus/87 évalués par phlébographie 20 j (A) vs 19 j (B)	Tumeurs hématologiques KTVC CT + greffes de cellules souches autologues	Bras A (n = 41/56) : nadroparine 2850 aXa, 1x/j durant 3 semaines Bras B (n = 46/57) : placebo, 1x/j durant 3 semaines 2 h avant l'insertion du KTVC	np	TVKTC asymptomatiques confirmées par phlébographie	A : [17% ; IC95 : 0,06-0,28] B : [9% ; IC95 : 0,002-0,16] p = 0,49 (ns)
					Hémorragies majeures	0 % (A) vs 0 % (B) Pas de différence entre les deux bras

a : thromboses des membres supérieurs + thromboses profondes des membres inférieurs + EP confirmées par phlébographie des membres supérieurs, échographie Doppler, et/ou phlébographie des membres inférieurs, scintigraphie de ventilation-perfusion, angiogramme pulmonaire, tomодensitométrie hélicoidale. **b** : scintigraphie de ventilation-perfusion, tomодensitométrie, angiographie pulmonaire, autopsie.

ATCD : antécédents ; CT : chimiothérapie ; CVC : cathéter veineux central ; EP : embolie pulmonaire ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; KTVC : cathéter veineux central ; nd : non déterminé ; np : non précisé ; ns : non significatif ; OR : odd ratio ; RR : risque relatif ; sc : sous-cutané ; TVKTC : thromboses veineuses profondes sur cathéter central.

5. ÉVALUATION DES AGENTS ACTIVATEURS DU PLASMINOGÈNE À VISÉE THROMBOLYTIQUE (FIBRINOLYTIQUES) DANS LA PRÉVENTION PRIMAIRE

5.1. Résultats de la sélection bibliographique

L'analyse critique est basée sur une étude prospective non randomisée [KALMANTI2002] (TABLEAU 14).

5.2. Synthèse des données de la littérature

Dans une étude évaluant les effets de l'urokinase dans la prévention des complications liées aux cathéters veineux centraux chez les enfants atteints de cancer, le taux de complications chez 15 enfants a été comparé à celui d'une série historique de 15 autres enfants en l'absence de toute prophylaxie. Les résultats suggèrent que la thromboprophylaxie par urokinase semble efficace dans la réduction des thromboses asymptomatiques liées aux cathéters en diminuant leur incidence de 81 % à 43 %, elle est aussi sans toxicité [KALMANTI2002].

5.3. Commentaires cliniques et méthodologiques

Malgré son caractère prospectif mais non randomisé et une longue période d'observation (11761 jours de cathéters), cette étude a inclus un faible effectif de patients [KALMANTI2002]. L'efficacité du traitement a été déterminée par rapport à un comparateur non adapté représenté par une série historique dans laquelle le taux des thromboses asymptomatiques est estimé d'une manière approximative en raison d'une pratique partielle de l'échographie. Le taux de 81 % de thromboses asymptomatiques est anormalement élevé dans le bras contrôle. Une déviation au protocole qui consiste à un ajournement de l'administration de l'urokinase pour 3 cas de thrombopénie doit être soulignée. Le taux des thromboses asymptomatiques est déterminé par écho-doppler, méthode non validée à ce jour en dépistage. De plus, les thrombus intra-luminaux sont inclus dans le critère d'évaluation des thromboses sur cathéter et les événements thrombotiques sont identiques dans les deux groupes. Les résultats issus de cette étude représentent un bénéfice clinique intéressant, néanmoins, ils sont issus d'une population pédiatrique ne couvrant pas tous les types de patients. De plus, ces résultats ne traitent pas les cathéters à chambre implantable.

5.4. Conclusions des données de la littérature

Il est impossible de conclure sur l'efficacité et la tolérance des fibrinolytiques dans la thromboprophylaxie des TVKTC chez les patients atteints de cancer (niveau de preuve, non évaluable).

TABLEAU 14
Fibrinolytiques dans la prévention des thromboses sur cathéter

Références période d’inclusion	Effectifs	Population	Intervention	Rinçage du cathéter	Critères de jugement	Résultats
[KALMANTI2002] prospective non randomisée 03/1998-12/2000	15 pts / 16 KT	Enfants KTVC cancer	Bras A (15 pts / 16 KT) : urokinase 10 000 UI en 4 h, 1x/semaine Bras B (15 pts / 19 KT) : contrôle (aucun traitement prophylactique)	Flash (héparine)	Thromboses asymptomatiques diagnostiquées par écho-doppler	Bras A : 43 % (7/15) 7 thromboses de la veine interne jugulaire Bras B : 81 % (9/11) 5 thrombus de l’extrémité du KT, 4 thromboses de la veine interne jugulaire (p = 0,047)
					Hémorragies	Pas de complications hémorragiques majeures

KT : cathéter ; KTVC : cathéter veineux central ; nd : non déterminé ; pts : patients.

6. ÉVALUATION DU TYPE, DE LA POSITION ET DE LA TECHNIQUE D'INSERTION DU CATHÉTER DANS LA PRÉVENTION PRIMAIRE

De nombreux facteurs de risque de survenue de thromboses ont été proposés chez les patients porteurs d'un cathéter central :

- le matériau (polyuréthane, silicone, polyéthylène, polychlorure de vinyle ou téflon) ;
- le diamètre (calibre externe faible ou non) ;
- le type de cathéter : système Groshong® *versus* extrémité ouverte (type Hickman®-Broviac®) (cf. Annexe 7. Types de cathéters) ;
- l'emplacement de l'extrémité distale des cathéters dans le territoire cave supérieur : au dessus, au niveau ou en dessous de la jonction entre la veine cave supérieure (VCS) et l'oreillette droite (OD).

6.1. Résultats de la sélection bibliographique

L'analyse critique est basée sur 2 essais randomisés [BIFFI2001] [CARLO2004] (TABLEAU 15), 5 études prospectives non randomisées [LABOUREY2004] [LEE2006] [LUCIANI2001] [NIGHTINGALE1997] [MORAZIN2005] (TABLEAU 16) et 4 séries rétrospectives [CAERS2005] [CADMAN2004] [CRAFT1996] [EASTRIDGE1995] (TABLEAU 17).

6.2. Synthèse des données de la littérature

Dans un premier essai randomisé évaluant le type de cathéter, des patients atteints exclusivement de tumeurs solides ont été randomisés pour recevoir un cathéter de type « Groshong® » ou de type « Hickman®-Broviac® » [BIFFI2001]. Globalement, le taux de thromboses veineuses liées au cathéter a été relativement faible (5,6 % dont 2 % symptomatiques et 3,6 % asymptomatiques). Cet essai démontre que les deux systèmes ne sont pas significativement différents en termes de survenue de thromboses : 3,9 % de TVKTC dont 2 % symptomatiques pour le système Groshong® contre 7 % dont 2 % symptomatiques pour les cathéters type Hickman®-Broviac®.

Dans un second essai randomisé incluant des patients atteints de tumeurs solides, les chambres implantables munies d'un système Groshong® ont été comparées aux cathéters de type standard [CARLO2004]. Ces dispositifs ont été placés dans la veine sous-clavière ou dans la jugulaire interne. Avec un suivi maximal de 180 jours après la pose du cathéter, les auteurs ont rapporté des taux de survenue de thromboses symptomatiques similaires pour les deux types de dispositifs (1/37 dans le bras « Groshong® » *versus* 1/36 dans le bras « standard »).

L'étude de Labourey *et al.* rapporte des résultats sur 246 patients atteints de tumeurs solides diverses à qui on a posé une chambre à cathéter implantable [LABOUREY2004]. Deux-cent-quarante-neuf chambres ont été posées par voie percutanée ou après dénudation. Un contrôle radiologique était systématiquement réalisé. Aucune héparinisation d'entretien n'a été pratiquée. Une évaluation prospective des complications thrombotiques a été effectuée. En cas de dysfonctionnement du cathéter et/ou de symptômes cliniques de phlébite, une opacification veineuse par le cathéter et/ou un écho-doppler veineux ont été réalisés. Vingt-trois dysfonctionnements du cathéter ont été notés, avec la mise en évidence de 13 occlusions de cathéter. Douze patients ont présenté des signes cliniques évocateurs de phlébite. Onze thromboses veineuses ont été diagnostiquées dans ce groupe, 10 par écho-

doppler et une par scanner thoracique. Une analyse statistique univariée a été effectuée afin de rechercher d'éventuels facteurs de risque : la position de l'extrémité inférieure du cathéter au-dessus de la 4^{ème} vertèbre thoracique (T4) majore le risque d'occlusion de cathéter ($p < 0,001$) et des ganglions cervicaux et/ou médiastinaux de taille supérieure à 6 centimètres entraînent une augmentation du risque de thrombose sur cathéter ($p < 0,001$).

En termes de position de cathéter, l'équipe de Luciani *et al.* a démontré une relation entre le positionnement de l'extrémité distale du cathéter et la complication thrombotique [LUCIANI2001]. Ainsi, le risque de thrombose est significativement plus élevé chez les patients dont l'extrémité distale du cathéter est positionnée au dessus de la jonction entre l'oreillette droite et la veine cave supérieure (OD-VCS) ou au niveau de la veine cave supérieure (VCS) ($p < 0,001$). De même, dans une autre étude (949 patients) évaluant le risque de survenue de thromboses symptomatiques [NIGHTINGALE1997], il a été rapporté que les patients à l'extrémité de cathéter positionnée au niveau de la veine cave supérieure sont 2,57 fois plus à risque de retrait de cathéter que ceux à l'extrémité positionnée au niveau de l'oreillette droite [HR=2,57, 95% CI 1,29-5,11]. À noter que la survenue de TVKTC est indépendante du niveau de l'extrémité distale du cathéter (3,5 % pour une localisation dans la VCS contre 2,5 % dans l'oreillette droite (OD)).

Dans une série rétrospective de 437 patients, l'impact de la position du cathéter sur la survenue des thromboses symptomatiques confirmées par phlébographie ou par écho-doppler a été évalué chez des patients atteints de tumeurs solides ou hématologiques [CAERS2005]. En analyse multivariée, les résultats ont montré que la position de l'extrémité du cathéter était le facteur de risque de survenue de thromboses le plus important. Ainsi, plus l'extrémité distale du cathéter est éloignée de la VCS, plus le taux de TVKTC est élevé, les thromboses sur cathéter central étant maximales lorsque l'extrémité se situe au niveau du tronc veineux brachio-céphalique (45 %). Le rôle de facteur de risque indépendant de survenue de thromboses de l'extrémité distale du cathéter a été retrouvé dans la série rétrospective de Cadman *et al.* [CADMAN2004]. Une extrémité distale du cathéter en amont du TVBC était associée à 16 fois plus de risque de thrombose qu'au niveau de la jonction VCS-OD ou de la portion terminale de la VCS (41,7 % *versus* 2,6 %, $p < 0,0005$). Par ailleurs, le côté gauche d'insertion a été plus thrombogène que le côté droit (25,6 % contre 6,8 %) [CADMAN2004]. Ce même résultat a été précédemment rapporté dans une série rétrospective dans laquelle l'insertion du cathéter du côté gauche (OR = 3,86, $p = 0,012$) s'est avérée prédictive de thromboses sur cathéters de type Hickman® alors que la position de l'extrémité de cathéter et le nombre de lumières par cathéter ne le sont pas [CRAFT1996]. De la même manière, l'équipe de Pucheu *et al.* a rapporté dans une série rétrospective de 412 patients qu'il existait une différence significative en faveur du côté droit et notamment de la jugulaire interne droite, dont le taux de thrombose (10,1 %) est deux fois moins important que sur les autres sites (JIG : 23 %, SCG : 22 %, SCD : 20 %, $p = 0,006$) [PUCHEU1996]

Dans un registre de patients inclus sur 3 ans, les cathéters à triple lumière ont présenté plus de thromboses que les cathéters à double lumière (21 % contre 7 %, $p < 0,05$) [EASTRIDGE1995]. Les TVKTC ont semblé moins fréquentes en présence de dispositifs totalement implantables (6 %) par comparaison aux cathéters de type Hickman® (10 %) sans qu'un test statistique n'ait été réalisé. En revanche, elles sont bien corrélées à la position trop haute (au-dessus de la 3^{ème} vertèbre thoracique T3) de l'extrémité distale du cathéter (78 % de TVKTC si $> T3$ contre 37 % si $< T3$, $p < 0,05$).

Dans le but d'identifier les patients les plus à risque et susceptibles de bénéficier d'un traitement préventif, une étude prospective monocentrique portant sur 5447 cathéters veineux centraux posés par voie percutanée chez des patients atteints de tumeurs solides a été menée par Morazin *et al.* [MORAZIN2005]. Les thromboses symptomatiques liées aux cathéters ont été détectées cliniquement puis confirmées radiologiquement. En analyse multivariée, une durée de pose supérieure à 25 minutes et le site d'insertion (notamment fémoral) ont été des facteurs de risque de thrombose symptomatique.

Dans une étude prospective publiée en 2006 et construite selon une méthodologie rigoureuse permettant d'identifier les facteurs de risque, les patients ont été suivis 52 semaines à partir de la date de pose du cathéter central [LEE2006]. Chez les patients adultes atteints de cancer, le nombre d'essais d'insertion de cathéter (> 1), la pose antérieure de cathéter et l'obstruction de cathéter sont 3 critères associés à un risque élevé de thromboses symptomatiques. Ces résultats suggèrent qu'il est déconseillé de pratiquer plus de 2 ponctions veineuses pour la pose de cathéter.

Dans la population générale, il n'existe pas d'études consacrées directement à l'utilité, dans la prévention des thromboses sur cathéter, du repérage par échographie doppler avant la pose de cathéter. En revanche, deux méta-analyses ont comparé les complications immédiates de la pose des cathéters centraux en présence et en l'absence de l'utilisation de l'échographie ou de doppler [RANDOLPH1996] [HIND2003].

Dans la première méta-analyse datant de 1996, parmi les 8 études qui sont prises en compte, aucune étude n'est spécifique de la population cancérologique [RANDOLPH1996]. Les résultats montrent que l'échographie doppler entraîne une diminution du taux d'échec global après une seule tentative de pose et une diminution du taux de complication pour la pose des cathéters en position jugulaire et sous-clavière.

La seconde méta-analyse, réalisée en 2003, a inclus 18 essais randomisés dont un essai incluant des patients atteints de cancer [HIND2003]. Il en ressort que l'échographie seule entraîne une diminution du taux d'échec de pose et de complication aussi bien en position jugulaire qu'en position sous-clavière. Le doppler utilisé seul entraîne une diminution des complications et du taux global d'échec de pose de cathéter central en position jugulaire seulement mais pas dans le territoire sous-clavier. Paradoxalement, le doppler non couplé à l'échographie entraîne une diminution du nombre de ponctions nécessaires à la pose réussie de cathéter central sous clavier. Il n'existe donc pas de données spécifiques ni de la population cancérologique ni de la prévention de thrombose sur cathéter central dans la population générale mais ces deux méta-analyses montrent bien une diminution de l'agression de la paroi veineuse, principal facteur étiologique des TVKTC, avec l'échographie plus ou moins couplée au doppler.

6.3. Commentaires cliniques et méthodologiques

Dans l'essai de Biffi *et al.*, l'incidence des thromboses est un critère intermédiaire et non pas un critère de jugement principal. Les thromboses asymptomatiques sont évaluées par échodoppler réalisé en routine à 1 et 4 mois [BIFFI2001].

Malgré l'absence de perdus de vue et de données manquantes, l'essai de Carlo n'a pas suffisamment de puissance pour détecter de petites différences de thromboses symptomatiques si elles existent entre les 2 bras. De plus, les méthodes diagnostiques ne sont pas détaillées [CARLO2004].

Dans l'étude observationnelle de Labourey *et al.*, le résultat peut être considéré comme pertinent du point de vue clinique, la présence de masses médiastinales supérieures à 6 cm faisant contre-indiquer la pose d'un cathéter dans le territoire cave supérieur [LABOUREY2004].

Quelques points forts méthodologiques méritent d'être étayés dans l'étude de Lee *et al.* [LEE2006]. Cette étude a l'avantage de présenter une méthodologie rigoureuse par son caractère prospectif, par l'absence de perdus de vue, et par un diagnostic objectif des thromboses symptomatiques sans aucune inclusion de thromboses asymptomatiques, ce qui rend les résultats cliniquement significatifs. L'étude est monocentrique, ce qui confère une difficulté à l'extrapolation des conclusions à d'autres centres. Néanmoins, la pertinence du critère de jugement est discutable : le diagnostic échographique a été fait en présence d'un seul critère alors que la littérature retient 2 critères majeurs (thrombus + incompressibilité) plus ou moins associés à 2 critères accessoires (réduction et modulation du flux).

Dans l'étude de Luciani *et al.* peu de paramètres influencent le taux de thromboses sur cathéter [LUCIANI2001]. En effet, tous les patients, atteints du même type de tumeur (cancer de l'oropharynx), ont reçu le même type de cathéter ainsi que le même protocole de chimiothérapie. Les chambres implantables avec cathéter siliconé ont été délibérément choisies en raison des faibles taux de thromboses rapportés avec ce type de dispositif. À noter que le dépistage des thromboses asymptomatiques a été réalisé par échographie-doppler.

Dans l'étude prospective comparative de Nightingale *et al.*, la warfarine a été administrée conjointement au 5-fluoro-uracile, ce qui rend difficile l'analyse de l'impact de la position du cathéter en termes de risque de survenue de thromboses [NIGHTINGALE1997]. De plus, les patients ne sont pas représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante puisque seulement les cathéters « tunnés » ont été employés. La méthode diagnostique n'a pas été précisée.

Dans la série d'Eastridge *et al.*, 65 % des cathéters posés sont « tunnés » mais surtout le diagnostic de thrombose sur cathéter est fait seulement sur la survenue de signes cliniques chez 5 des 26 patients présentant une TVKTC [EASTRIDGE1995].

Dans la série de Caers *et al.*, tous les cathéters, représentatifs de ceux vus en pratique médicale courante, sont de type « chambres implantables percutanées » (CIP), ce qui limite le facteur confondant lié à la variabilité des types de cathéters [CAERS2005]. Cette donnée n'a pas été retrouvée dans la série de Cadman *et al.* dans laquelle le type de cathéter posé n'a pas été précisé [CADMAN2004]. Dans cette étude, les cathéters ont été insérés sans aucune vérification par imagerie. En revanche, les rapports radiologiques ont été revus par un seul consultant radiologue, ce qui minimise le facteur confondant lié à ce critère. De plus, le nombre de patients analysés est faible par rapport au nombre de patients inclus puisque seulement 113 radiographies étaient disponibles sur les 334 patients ayant bénéficié de la pose d'un cathéter. Ceci est inhérent au caractère rétrospectif de l'étude. En termes de critères de jugement, les obstructions de cathéter et les manchons de fibrine, si cliniquement significatifs, sont considérés comme des thromboses, dans le cas contraire, ils sont inclus dans le critère « dysfonctionnements ».

La série rétrospective de Craft *et al.* apporte un résultat cliniquement intéressant en ce qui concerne le côté de pose du cathéter, mais ne définit pas précisément les critères diagnostiques de thromboses. L'utilisation d'un traitement par urokinase laisse supposer la présence d'une obstruction plutôt qu'une thrombose veineuse vraie [CRAFT1996]. Ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à tous les types de patients puisque, seuls des cathéters « tunnés » ont été posés.

L'étude de Morazin *et al.*, a l'avantage d'être prospective et d'inclure une population homogène ainsi qu'un effectif important [MORAZIN2005]. Le critère de jugement « thromboses symptomatiques » a été défini selon les critères diagnostiques habituels (clinique puis échographique). L'analyse statistique est basée sur un modèle de Cox qui est parfaitement adapté au critère « survenue de thrombose », variable au cours du temps. Néanmoins, quelques biais sont à considérer :

- biais de sélection de la population : femmes 81,5 % *versus* hommes 18,5 % ;
- cancer du sein le plus fréquent : 57 % contre 4 à 7 % pour les autres types de tumeurs ;
- antécédents thromboemboliques : 8,3 % (nombre de données manquantes : 503 cathéters) ;
- cathéter antérieur : 34 % (nombre de données manquantes : 209 cathéters).

6.4. Conclusions des données de la littérature

Les résultats concordants des études soulignent le caractère moins thrombogène de certaines techniques de pose des cathéters centraux :

- positionnement de l'extrémité du cathéter au niveau de la jonction oreillette droite-veine cave supérieure (niveau de preuve B2) ;
- insertion du cathéter du côté droit, lorsque cela est possible (niveau de preuve B2).

À l'inverse sont thrombogènes :

- le nombre de ponctions (> 2) et la durée de pose (niveau de preuve D) ;
- une masse médiastinale supérieure à 6 cm contre-indiquant la pose de cathéter dans le territoire cave supérieur (niveau de preuve C) ;
- le positionnement du cathéter au niveau fémoral (niveau de preuve D).

TABLEAU 15

Influence du type de cathéter, de la technique et de la position d'insertion dans la prévention des thromboses sur cathéter : essais randomisés

Références période d'inclusion	Effectifs (suivi)	Population	Intervention	Rinçage du cathéter	Critères de jugement	Résultats
[BIFFI2001] 07/1997-09/1998	304 pts inclus (302 évalués) (237 jours)	Tumeurs solides	Bras A (152 pts inclus / 152 évalués) : cathéter 8.0-F silastique Groshong® Bras B , contrôle (152 pts inclus/150 évalués) : cathéter 9.6-F silastique « bout ouvert »	20 mL de sérum physiologique puis solution saline Héparinée (5 mL de 50 UI/mL) après chaque utilisation	Thromboses de la jugulaire interne et de la veine sous-clavière diagnostiquées par écho-doppler à 1 mois et 4 mois et confirmées par phlébographie	Bras A : 3,9 % [IC95 : 1,4-8,4] 6/152 : 3 symptomatiques (2 %), 3 asymptomatiques Bras B : 7,3 % [IC95 : 3,7-12,7] 11/150 : 3 symptomatiques (2 %), 8 asymptomatiques (p : nd)
					Retrait du cathéter	Bras A : 2,7 % [IC95 : 0,7- 6,6] Bras B : 3,3 % [IC95 : 1,1-7,6] (p : nd)
					Hémorragies cliniquement significatives	Bras A : 0 patient Bras B : 0 patient (p : nd)
[CARLO2004] np	73 pts inclus (73 évalués) (180 jours après la pose ou jusqu'au retrait du cathéter)	Adultes Tumeurs solides KTVC	Bras A (37 inclus) : chambre implantable type « Groshong® » Bras B , contrôle (36 inclus) : chambre implantable	Bras A : 10 mL de sérum physiologique Bras B : 10 mL d'une solution héparinée	Thromboses symptomatiques de la jugulaire interne	Bras A : 2,7 % (1 patient) Bras B : 2,8 % (1 patient)) (p : ns)

IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; KTVC : cathéter veineux central ; nd : non déterminé ; ns : non significatif

TABEAU 16

Influence du type de cathéter, de la technique et de la position d'insertion dans la prévention des thromboses sur cathéter : études prospectives non randomisées

Références période d'inclusion	Effectifs (suivi)	Population	Intervention	Rinçage du cathéter	Critères de jugement	Résultats
[LABOUREY2004] non comparative 07/2000-07/2001	246 patients / 249 cathéters 332 jours (1-725)	Tumeurs solides (55,7 % avec métastases) KTVC durant une année CT	Évaluation prospective des dysfonctionnements et des thromboses sur cathéter	3 à 5 mL d'une solution héparinée à 100 U/mL	TVKTC symptomatiques diagnostiquées par écho-doppler ou par scanner thoracique	Dysfonctionnements KT = 9,7 % dont 5,2 % d'obstructions Thromboses veineuses = 4,4 % dont 10 diagnostiquées par écho- doppler et 1 par scanner Intervalle de temps entre l'insertion du cathéter et la survenue d'événements thrombotiques : 57 jours (3-425)
[LEE2006] comparative 03/2002-07/2003	444 patients / 555 cathéters Mars 2002 Juillet 2003	Cancer ▪ 66 % tumeurs solides (64 % métastatiques) ▪ 34 % tumeurs hématologiques CVC > 4 semaines et < 52 semaines Tous types KT (avec chambre, Hickman®, PICC)	Évaluation prospective TVKTC symptomatiques, EP, récides TVKTC Analyse multivariée par régression logistique des facteurs prédictifs de TVKTC symptomatiques	KT avec chambre: solution héparinée 100 U/mL Autres KT sérum : physiologique	TVKTC symptomatiques diagnostiquées par échographie doppler +/- phlébographie (ou IRM ou angioscanner)	Facteurs prédictifs de TVKTC : 2 essais d'insertion de KT ou plus vs 1 seul essai : OR = 5,5 [IC95 : 1,2-24,6] (p = 0,03) KT précédant l'insertion vs no KT : OR = 3,8 ; 95% CI, 1,4 - 10,4 (p = 0,01) Obstruction de KT : OR = 14,7 [IC95 : 5,5-40] (p < ,0001)
[LUCIANI2001] comparative 10/1995-06/1998	145 patients / 113 cathéters > 3 ans	Cancer de l'oropharynx Pas de métastases Cathéter : même type pour tous les patients chambres implantables CT cisplatine + 5-FU	Étude de la position distale KT Bras A : extrémité distale du KT jonction OD-VCS ou VCS Bras B : extrémité du KT > jonction VCS-TVB	Rinçage 10 mL sérum physiologique puis verrou 5 mL solution avec 50 UI/mL d'héparine sodique	TVKTC asymptomatiques diagnostiquées par écho-doppler	17 thromboses sur cathéter (11,7 %) dont 13/17 (76 %) asymptomatiques Intervalle moyen entre la pose de KT et la détection de thromboses est de 42,2 jours TVKTC = 5/87 patients (6 %) bras A TVKTC = 12/26 (46 %) bras B (p < 0,001) TVKTC = 11/17 pts (65 %) KT implanté côté gauche vs 6/17 (35 %) côté droit ; (p ns).

[NIGHTINGALE1997] comparative 01/1993-12/1994	949 KT / 832 patients Insertion : évaluation de 811 KT Retrait de KT : évaluation de 817 KT	Tumeurs gastro-intestinales KTVC tunnésés 727 KT sous claviers D 81 KT sous claviers G 2 KT fémoraux D 1 KT jugulaire D 1 ^{er} KT = 685 patients 2 ^{ème} KT = 128 patients 3 ^{ème} KT = 15 patients 4 ^{ème} KT = 4 patients	Étude prospective des complications mécaniques, infectieuses et thrombotiques de KT Bras A : insertion OD Bras B : insertion veine cave supérieure Pour tous, avant insertion du KT : antibiotique prophylactique warfarine (1 mg/j) en prophylaxie	Solution saline d'héparine	Complications thrombotiques entraînant le retrait du KT	TVKTC avec retrait de KT : 4,7 % TVKTC sans retrait de KT : 0,5 % TVKTC extrémité distale VCS : 3,5 % TVKTC extrémité distale OD : 2,5 % (p ns) Analyse multivariée : retrait KT 2,57 fois plus fréquent si extrémité distale VCS par rapport OD
[MORAZIN2005] comparative 01/1995-12/1999	5447 KT Suivi jusqu'à l'ablation	Tumeurs solides (50 % cancer du sein) KT en silicone, tous tunnésés ▪ KT simples 30,4 % ▪ KT de type Broviac® 45,3 % ▪ KT avec chambre 24,3 %	Étude prospective avec analyse multivariée des facteurs de risque de TVKTC symptomatiques	nd	TVKTC symptomatiques confirmées par phlébographie, écho-doppler ou scanner	TVKTC symptomatiques : 135 cas / 5447 KT Analyse multivariée (modèle de Cox) ▪ Sites d'insertion : sous-clavière droite vs sous-clavière gauche + jugulaire (RR = 2,6 ; p = 0,0001) vs fémoraux (RR = 6,5 ; p = 0,0002) ▪ Duré de pose : < ou = 25 min vs > 25 min (RR = 1,52 ; p = 0,02).

CT : Chimiothérapie ; D : droit ; G : gauche ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; KT : cathéter ; KTVC : cathéter veineux central ; nd : non déterminé ; ns : statistiquement non significatif ; OD : oreillette droite ; OR : odd ratio ; RR : risque relatif ; TVB : tronc veineux brachio céphalique ; TVKTC : thromboses veineuses sur cathéter central ; VCS : veine cave supérieure ; vs : *versus*.

TABLEAU 17
Influence du type de cathéter, de la technique et de la position d'insertion dans la prévention des thromboses sur cathéter : études rétrospectives

Références période d'inclusion	Effectifs (suivi)	Population	Intervention	Rinçage du cathéter	Critères de jugement	Résultats
[CAERS2005] comparative Registre de patients suivis entre 10/1993 et 10/1998	448 KT avec chambre (437 pts)	84,4 % tumeurs solides 13,2 % tumeurs hématologiques	Rôle position extrémité distale KT dans la survenue TVKTC I- TVBC II- 1 ^{er} 1/3 VCS III- 2 ^{ème} 1/3 VCS IV- 3 ^{ème} 1/3 VCS V- OD ou VCI	Rinçage 10 mL sérum physiologique puis verrou 5 mL de sérum salé avec 100 U/mL héparine	TVKTC symptomatiques confirmées par phlébographie ou par écho-doppler	• TVKTC : 8,46 % = 37/437 patients - Délai survenue TVKTC symptomatique = 137 j (4-927 j) • TVKTC I : 45 % vs II : 19 % vs III : 4,2 % vs IV : 1,5 % vs V : 5,6 % ; p < 0,001 • Analyse multivariée : extrémité insertion/thromboses - I : OR = 64,73 [IC95 : 7,56-553,8] - II : OR = 17,39 [IC95 : 2,03-148,8]
[CADMAN2004] randomisée par tiers puis rétrospectivement analysé KT insérés entre 1996 et 2001	428 KT (334 pts) (72 jours (1-720))	Cancer 69,2 % tumeurs solides 30,8 % tumeurs hématologiques	Analyse multivariée par régression logistique Extrémité distale KT : distale : < 3 ^{ème} 1/3 VCS ou jonction VCS-OD intermédiaire : 2 ^{ème} 1/3 VCS proximale > 1 ^{ème} 1/3 VCS		TVKTC symptomatiques diagnostiquées par phlébographie, écho-doppler	TVKTC KT dans OD : 0 % KT distal : 2,6 % KT intermédiaire : 5,3 % KT proximal : 41,7 % (p < 0,0005 proximal vs distal) 6,8 % KT droit vs 25,6 % KT gauche (p < 0,0005)
[CRAFT1996] comparative sur 36 mois	153 KT (122 pts) inclus 150 KT (120 pts analysés) (suivi des KT = 55j)	Tumeurs solides 48 % Leucémie 18 % Lymphomes 23 % Autres 11 %	Aucune administration prophylactique d'antibiotiques ou d'anticoagulants Extrémité distale KT : distale : < 3 ^{ème} 1/3 VCS ou jonction VCS-OD proximale : > 3 ^{ème} 1/3 VCS	Solution saline héparinée	TVKTC symptomatiques confirmées par phlébographie	TVKTC = 8 % KT distal : 8,2 % KT proximal : 7,5 % RR = 0,9 [IC95 : 0,2-3,4] (ns) KT gauche : 19 % KT droit : 5 % RR = 4,4 [IC95 : 1,2-16] (p = 0,04)
[EASTRIDGE1995] comparative Registre de patients entre 08/1989-02/1992	322 KT (274 pts)	Tumeurs solides 51 % Leucémie 30 % Lymphomes 19 % Type de KT : ▪ KT tunnélisés 65 % ▪ chambres implantables - percutanées 35 %	Étude des facteurs de survenue de TVKTC, ablation et infection de KT Extrémité distale KT : distale : > 3 ^{ème} vertèbre dorsale proximale : < 3 ^{ème} vertèbre dorsale	Solution d'héparine 100 U/mL (3 mL)/j	TVKTC symptomatiques confirmées par phlébographie ou sur suivi clinique	24 TVKTC territoire cave supérieur : KT distal : 78 % si TVKTC KT distal : 37 % sans TVKTC ; (p < 0,05) KT triple lumière : 21 % (10/48) KT double lumière : 7 % (11/160) ; (p < 0,05) KT avec chambre implantable = 6 % (7/113) KT de type Hickman® : 10 % (21/209) ; (p : np)

j : jour ; KT : cathéter ; np : non précisé ; OD : oreillette droite ; OR : odd ratio ; pts : patients ; RR : risque relatif ; TVBC : tronc veineux brachio céphalique ; TVKTC : thromboses veineuses sur cathéter central ; VCS : veine cave supérieure.

7. JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS

Au vu des résultats concordants et de bonne qualité de 4 essais randomisés et de 2 synthèses méthodiques, le groupe de travail déduit que les AVK ne confèrent pas de bénéfice dans la prophylaxie des thromboses sur cathéter central, et ce malgré deux autres études qui montrent un bénéfice des AVK dans cette indication. Les conclusions de ces dernières études n'ont pas été prises en considération en raison de nombreux biais méthodologiques identifiés dans la première [BERN1990] et d'une conclusion en rapport avec un groupe INR entre 1,5 et 2 pour la seconde [YOUNG2005].

Sur un total de 6 essais randomisés, 5 essais concordants et de bonne qualité montrent une absence de bénéfice des HBPM dans la thromboprophylaxie. Seul l'essai de Monreal *et al.* [MONREAL1996] montre un bénéfice. La méta-analyse de la *Cochrane* [AKL2007] prend en compte cette étude et ne retrouve pas de bénéfice des HBPM dans la prévention des TVKTC. Le groupe de travail considère que cette conclusion n'est applicable qu'aux cathéters dans le territoire cave supérieur car d'une part, la majorité des patients inclus dans les études ont un cathéter veineux central dans cette topographie et d'autre part, le taux des thromboses caves inférieures reste important malgré une prévention par les HBPM.

Les données de la littérature relative à l'évaluation des HNF dans la prévention primaire des TVKTC se limitent à un seul essai avec des biais méthodologiques importants et portent sur une population trop ciblée ne permettant pas de conclure sur la place des HNF dans cette indication.

Sur la base de ces trois arguments majeurs, le groupe de travail ne recommande pas l'utilisation des anticoagulants dans la prévention primaire des thromboses veineuses sur cathéter central.

Par ailleurs, en l'absence de données de qualité suffisante, les fibrinolytiques ne sont pas recommandés dans la prévention primaire des TVKTC.

Au final, les seules données montrant un bénéfice dans la prophylaxie des TVKTC sont celles relatives à la technique de pose de cathéter. Ainsi, une position de l'extrémité distale du cathéter au niveau de la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite est recommandée. Pour des raisons anatomiques, l'insertion de cathéter du côté droit est privilégiée par rapport au côté gauche. Cette Recommandation ne peut être classée qu'en Option en raison des situations particulières (ex : cancer du sein, pose préalable de cathéter) justifiant une insertion du côté *gauche*. Il est souhaitable que le poseur du cathéter ait l'expérience de cet acte technique.

Au vu des travaux, le repérage échographique de la pose de cathéter qui doit entraîner une diminution du nombre de ponctions veineuses, est souhaitable. Il paraît possible de recommander la réalisation d'une échographie associée ou non au doppler pour la pose des cathéters centraux chez les patients atteints de cancer. Ces derniers représentent une population à risque de complications du fait de la fréquence de la chirurgie, de la radiothérapie thoracique ou de la pose préalable d'autres cathéters centraux. Ces Recommandations sont cohérentes avec celles du « National Institute for Clinical Excellence » de 2002 qui préconisent, chez les patients à risque, l'utilisation systématique de l'échographie pour le territoire jugulaire et chaque fois que possible dans les autres situations [NICE2002].

RECOMMANDATIONS

PRÉVENTION PRIMAIRE DES THROMBOSES SUR CATHÉTER CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER

STANDARDS

L'extrémité distale du KTVC doit être située à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite.

La prévention primaire de la TVP KTC par anticoagulants n'est pas recommandée chez le patient atteint de cancer.

OPTION

Il faut privilégier l'insertion du KTVC du côté droit, le repérage échographique de la veine et la pose en milieu spécialisé.

Ces recommandations ne concernent pas :

- les patients atteints d'une « thrombose tumorale » ;
- les patients présentant des dysfonctionnements de cathéter non induits par une thrombose (manchon de fibrine, *pinch off*, thrombus intraluminal) ou des infections de cathéters.

8. ÉVALUATION DES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE DANS LE TRAITEMENT CURATIF

8.1. Résultats de la sélection bibliographique

L'analyse critique est basée sur une étude prospective non randomisée [SAVAGE1999] (TABLEAU 18).

8.2. Synthèse des données de la littérature

Une étude de cohorte prospective a évalué les HBPM suivies de la warfarine dans la prise en charge des thromboses symptomatiques des membres supérieurs (UEDVT) objectivement documentées chez 46 patients non hospitalisés [SAVAGE1999]. Après traitement ambulatoire comprenant au moins 5 jours de daltéparine avec relais précoce par warfarine pendant 12 semaines, une seule récurrence de thrombose a été rapportée sans complication hémorragique.

8.3. Commentaires cliniques et méthodologiques

Les résultats de cette étude montrent la faisabilité de l'utilisation des HBPM suivies d'anti-vitamine K chez les patients pris en charge en externe. En revanche, la population ne correspond pas aux critères prédéfinis puisque seule une partie est atteinte de cancer (75 %) et 35 % des patients sont porteurs d'un cathéter central. Les résultats du sous-groupe « cancer + cathéter » ne sont pas disponibles.

8.4. Conclusions des données de la littérature

Les données de la littérature (une seule étude de faible qualité) ne permettent pas de conclure sur l'efficacité et la tolérance des HBPM avec un relais précoce par AVK dans le traitement curatif des TVKTC chez les patients atteints de cancer (niveau de preuve, non évaluable).

TABLEAU 18**HBPM dans le traitement curatif des thromboses sur cathéter : étude prospective non randomisée**

Références période d'inclusion	Effectifs	Population	Intervention	Rinçage du cathéter	Critères de jugement	Résultats
[SAVAGE1999] 03/1996 -02/1998	46 adultes 12 semaines depuis le diagnostic	Cancer : 74 % KTVC : 35 % TVP membre supérieur confirmée par écho-doppler pour 44 patients et par phlébographie ou IRM pour 2 patients	Daltéparine : 200 aXa u/kg sc 1x/j ≥ 5 jours Warfarine 10 mg, J1, INR = 2 à 3	nd	Récidives symptomatiques TVP membre supérieur confirmées par écho-doppler ou phlébographie	EP : 0 patient Récidive TVP : 1 patient (2,2 %), [IC95 : 2,0-6,4].
					Hémorragies majeures	1 patient

aXa u : en unités « anti-facteur Xa » ; EP : embolie pulmonaire ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; KTVC : cathéter veineux central ; nd : non déterminé ; sc : sous-cutané ; TVP : thrombose veineuse profonde.

9. ÉVALUATION DES AGENTS ACTIVATEURS DU PLASMINOGÈNE À VISÉE THROMBOLYTIQUE (FIBRINOLYTIQUES) DANS LE TRAITEMENT CURATIF

9.1. Résultats de la sélection bibliographique

L'analyse critique est basée sur 2 études prospectives non randomisées [RODENHUIS1993] [SCHINDLER1999] et sur 1 série rétrospective [PUCHEU1996] (TABLEAU 19).

9.2. Synthèse des données de la littérature

Dans une étude incluant 5 patients présentant des symptômes cliniques ou des signes radiologiques de thrombose veineuse sur cathéter, l'efficacité curative d'une perfusion concomitante d'héparine et d'activateur du plasminogène (rt-PA) a été évaluée [RODENHUIS1993]. Une perfusion de 5 à 7 jours de fibrinolytiques a permis la disparition complète de la thrombose chez les 5 patients mais au prix de 2 hémorragies sévères. Parmi 300 patients traités par chimiothérapie à hautes doses avec ou sans autogreffe de cellules souches périphériques, 18 des 51 TVKTC diagnostiquées par phlébographie (13 patients) et par échographie-doppler (5 patients) ont été traitées par urokinase injectée dans une veine du bras homolatérale à la thrombose [SCHINDLER1999]. La phlébographie de contrôle ne montre aucune réponse complète (définie par la disparition totale de la thrombose), 50 % de lyse partielle du caillot alors que la totalité des patients ont une amélioration clinique significative. Dans ces deux études, le taux de complication grave est respectivement de 2/5 et 4/18 [RODENHUIS1993] [SCHINDLER1999].

L'efficacité des fibrinolytiques a été comparée à celle des HBPM dans un travail rétrospectif publié par Pucheu *et al.* [PUCHEU1996]. Ainsi, après dépistage systématique par échographie-doppler chez 412 patients, 57 TVKTC dont 34 asymptomatiques sont diagnostiquées. Les auteurs ont comparé *a posteriori* 32 patients traités par fibrinolytiques à 25 sujets traités par HBPM. Le critère d'évaluation de l'efficacité d'une fibrinolyse pour les thromboses complètes est la reperméabilisation totale (efficacité complète) ou partielle (efficacité incomplète) des vaisseaux thrombosés, avec réapparition d'un flux au doppler. Pour les thromboses partielles, la fibrinolyse a été jugée efficace lorsqu'il y a eu disparition complète des images de thrombus et normalisation des flux, si ceux-ci étaient au préalable perturbés. Il en ressort que les résultats sont en faveur du traitement par des fibrinolytiques qui entraînent une reperméabilisation complète ou partielle des cathéters dans 50 % des cas (*versus* 5 % pour les HBPM). En l'absence de décès et d'hémorragies, les auteurs ont noté l'absence d'effets secondaires graves liés aux fibrinolytiques malgré la fragilité des patients. Un plus grand nombre d'effets secondaires mineurs (allergiques surtout) a été rapporté avec la streptokinase.

9.3. Commentaires cliniques et méthodologiques

L'étude de Rodenhuis *et al.* est de très faible qualité méthodologique en raison de son petit effectif [RODENHUIS1993]. D'autre part, malgré son envergure et un résultat cliniquement intéressant, l'étude de Schindler ne représente pas tous les patients vus en pratique médicale courante puisque seulement les cathéters « tunnés » et les cathéters centraux à insertion périphérique ont été évalués [SCHINDLER1999]. De plus, il s'agit de patients traités par chimiothérapie intensive dont la majorité a reçu une greffe de cellules souches, ce qui confère une difficulté de généralisation à l'ensemble de la population.

Dans la série de Pucheu *et al.*, les 57 thromboses ont été diagnostiquées par écho-doppler de dépistage mais seulement 40 % des patients avaient des symptômes, rarement révélateurs [PUCHEU1996]. Il est à noter que tous les dispositifs ont été implantés en percutané par le même chirurgien, ce qui minimise le facteur confondant lié au manipulateur ou à la technique d'insertion. Le résultat n'apparaît pas cliniquement pertinent dans la mesure où l'objectif thérapeutique du traitement c'est-à-dire la reperméabilisation du cathéter se serait produite sans traitement chez la majorité des patients asymptomatiques (60 % des cas).

9.4. Conclusions des données de la littérature

Il est impossible de conclure sur l'efficacité et la tolérance de la thrombolyse, utilisée par voie systémique ou localisée.

La faisabilité de son administration, y compris chez des patients traités par chimiothérapie intensive, a été montrée dans la littérature (niveau de preuve D).

TABLEAU 19
Fibrinolytiques dans le traitement curatif des thromboses sur cathéter : études non randomisées

Références période d'inclusion	Effectifs	Population	Intervention	Rinçage du cathéter	Critères de jugement	Résultats
[RODENHUIS1993] étude pilote non comparative 01/1989-07/1991	5 patients	Cancer 4 adultes/1 enfant KTVC	rt-PA : bolus de 5 mg ou de 2 mg (enfant) puis perfusion continue de 0,5 mg/Kg/jour 5 à 7 jours + héparine (faible dose), perfusion continue jusqu'à obtention d'une valeur adéquate de prothrombine.	nd	Taux de résorption complète des signes thrombotiques cliniques et radiologiques	5/5 patients
					Hémorragies	Hémorragies graves (avec destruction que partielle du thrombus) : 2/5 patients
[PUCHEU1996] comparative 01/1989-10/1994	412 patients 57 TVKTC	Cancer dispositifs de perfusion implantables (DPI) CT	Bras A (n = 32 pts) streptokinase : 16 patients urokinase : 5 patients rt-PA : 4 patients streptokinase puis urokinase : 7 patients Bras B (n = 25 pts) : enoxaparine à dose curative x 3 semaines puis AVK	nd	Taux de reperméabilisation évaluée par échographie-doppler systématique	Bras A : 16 cas / 32 (50 %), sans aucune différence significative entre les différents types de fibrinolytiques Bras B : 1 cas de reperméabilisation / 25 (5 %) (p = 0,009)
					Morbidité	2 DPI non fonctionnels 5 séquelles douloureuses (1 syndrome cave invalidant) 2 EP sans confirmation paraclinique 0 décès
[SCHINDLER1999] non comparative 03/1993-06/1997	300 patients 18/51 TVKTC 14 KT Hickman® 4 PICC	Cancer adultes et enfants chimiothérapie hautes doses	Urokinase : perfusion continue de 75 000 - 150 000 U/h durant 24 à 96 h (durée médiane : 48 h) dans une veine du membre supérieur homolatéral à la TVKTC	Solution héparinée 200 à 2000 U/jour	Réponse complète : lyse totale thrombus Réponse partielle : lyse partielle thrombus + recanalisation de la veine Échec : pas de lyse thrombus Évaluation par phlébographie	Réponse clinique : 18/18 pts (100 %) : ▪ Réponse complète confirmée : 0/18 pts (0 %) ▪ Réponse partielle confirmée : 9/18 pts (50 %) ▪ Aucune réponse confirmée : 9/18 pts (50 %)
					Hémorragies majeures	4/18 patients

AVK : anti-vitamine K ; CT : chimiothérapie ; DPI : dispositifs de perfusion implantables ; EP : embolie pulmonaire ; KTVC : cathéter veineux central ; nd : non déterminé ; PICC : cathéter central à insertion périphérique ; rt-PA : recombinaut tissue plasminogene activator ; TVKTC : thrombose veineuse sur cathéter central.

10. ÉVALUATION DU RETRAIT DU CATHÉTER DANS LE TRAITEMENT CURATIF

10.1. Résultats de la sélection bibliographique

L'analyse critique est basée sur 2 études : 1 série rétrospective [FRANK2000] et une série prospective [KOVACS2007] (Tableau 20).

10.2. Synthèse des données de la littérature

Une série rétrospective a analysé l'impact de différents traitements curatifs des thromboses veineuses sur cathéter [FRANK2000]. Pour cela, les thromboses veineuses ont été recherchées par phlébographie isotopique (au fibrinogène marqué) chez 319 patients ayant des signes de TVKTC ou un dysfonctionnement de cathéter. Les 112 cas de thromboses identifiées (35 %) ont été pris en charge par différents traitements curatifs. La persistance des symptômes cliniques n'est constatée que chez 4 patients traités par retrait ou remplacement du cathéter. Le traitement anticoagulant a semblé aussi efficace que le retrait du cathéter. Les résultats sont remarquables par l'absence d'effets indésirables graves, et ce indépendamment de l'intervention thérapeutique, qu'elle soit basée sur des anticoagulants (héparine ou coumadine ou les deux), sur le retrait ou le remplacement du cathéter ou la combinaison de ces deux interventions.

Une deuxième étude prospective non comparative chez 74 patients atteints d'un cancer et porteurs d'une thrombose veineuse sur cathéter veineux central objectivement diagnostiquée, montre que la daltéparine 200 UI/kg, 1x/j, pendant 5 jours (INR > 2,0) avec relais par la warfarine pour un INR maintenu entre 2,0 et 3,0 présente une efficacité de 100 % en termes de maintien de la fonctionnalité du cathéter et de progression ou de récurrence des thromboses veineuses ou de l'embolie pulmonaire sans pour autant engendrer une incidence élevée d'hémorragies majeures [KOVACS2007].

10.3. Commentaires cliniques et méthodologiques

Bien qu'elle analyse un grand nombre de thromboses dans un seul centre, la série de Frank *et al.* présente quelques limites méthodologiques [FRANK2000]. Ainsi, par son caractère non prospectif non randomisé, il est possible que le bon rendement observé soit lié à un choix astucieux d'un traitement correct par le clinicien plutôt qu'à une équivalence entre les différentes options thérapeutiques disponibles. L'emploi de la phlébographie isotopique, méthode non conforme aux critères diagnostiques actuels, est essentiellement motivé dans ce travail par un dysfonctionnement de cathéter. Enfin, le retrait ne se montre pas efficace dans la disparition des signes cliniques car, dans cette étude rétrospective, il a dû très probablement être effectué chez les patients les plus symptomatiques.

Dans l'étude de Kovacs *et al.*, on note un effectif de patients relativement faible, une absence d'analyse comparative ainsi qu'une limitation des résultats aux thromboses des membres supérieurs uniquement [KOVACS2007]. Les thromboses ont été diagnostiquées majoritairement par échographie-doppler (n = 71). La durée de suivie (3 mois) est non pertinente cliniquement. On note un retrait du cathéter avant la fin du suivi chez 32 patients indépendamment de la survenue de récurrence ou en cours de progression. En revanche, cette étude prospective a l'avantage d'être multicentrique, de présenter une analyse en intention

de traiter et un bon plan statistique avec une hypothèse et une puissance de l'étude définies *a priori*.

10.4. Conclusions des données de la littérature

Les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure sur l'intérêt du retrait du cathéter.

L'étude de Kovacs *et al.* suggère, néanmoins, que pour la majorité des patients avec une thrombose veineuse des membres supérieurs (UEDVT) induite par un cathéter veineux central, le traitement de thrombose veineuse profonde par la daltéparine et la warfarine peut être un standard permettant la continuité de la fonctionnalité du cathéter sans toutefois engendrer des récurrences de thrombose (niveau de preuve C).

Ainsi, le retrait automatique du cathéter au moment du diagnostic d'une UEDVT n'apparaît pas nécessaire.

En cas de retrait du cathéter, il n'existe aucune donnée sur la chronologie optimale entre le retrait et le début du traitement anticoagulant (niveau de preuve non évaluable).

TABEAU 20

Evaluation du retrait du cathéter dans le traitement curatif des thromboses sur cathéter

Références Type d'étude période d'inclusion	Effectifs	Population	Intervention	Rinçage du cathéter	Critères de jugement	Résultats
[FRANK2000] rétrospective comparative 01/1992-2/1995	319 patients 112 TVKTC en phlébographie isotopique 6 mois	Cancer KTVC	52 % de retrait de KT : ▪ 62 % sans anticoagulant ▪ 38 % avec anticoagulant ▪ 50 % de remplacement KT une semaine après retrait 1 ^{er} KT Anti-coagulation sans retrait de KT : 33 % + 2 % traités par urokinase	5 mL d'une solution héparinée	Disparition des symptômes	Pas de disparition des symptômes = 4 patients (4 patients traités par remplacement de KT) Pour tous les traitements, aucun patient ne présente d'effet indésirable (EP ou décès)
[KOVACS2007] prospective non comparative 11/2002-12/2005	74 patients inclus 71 patients évalués 3 mois	Cancer CVC UEDVT symptomatique ± EP Confirmées par écho-doppler ou phlébographie	Daltéparine 200 UI/kg, 1x/j, pdt 5 jours (INR>2,0) Warfarine INR maintenu entre 2,0 et 3,0	tPA (1-2 mg)	Principal : dysfonctionnement du cathéter (échec de perfusion ou retrait du KT ou récidive/progression de thrombose) Secondaires : 1- récurrence de thrombose 2- hémorragies majeures 3- décès	Efficacité : 100 % où KT fonctionnel : 57 % KT retiré (pas de retrait pour thrombose ou dysfonction de KT) 43 % KT en place Récidive ou progression de thrombose ou EP sous antociagulants (n=64) : 0 % Hémorragies majeures : 3 épisodes

EP : embolie pulmonaire ; KT : cathéter ; KTVC : cathéter veineux central ; tPA : activateur du plasminogène tissulaire ; TVKTC : thromboses veineuses sur cathéter central ; UEDVT : « Upper Extremity Deep Vein Thrombosis ».

11. JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS

Les données relatives à l'évaluation des HBPM dans le traitement curatif des TVKTC ne sont pas suffisantes pour conclure. En revanche, sur la base de l'analyse des données de la littérature sur les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire, présentée dans la Partie I chapitre 4. « Évaluation des HBPM au long cours » (données de bonne qualité, résultats concordants), l'utilisation des HBPM seules, sur des durées de 3 à 6 mois, peut être envisagée dans le traitement curatif des thromboses veineuses sur cathéter, en fonction des données cliniques du patient.

Au vu de la littérature évaluant les fibrinolytiques et en raison de leur risque intrinsèque, leur emploi dans le traitement curatif des TVKTC, ne peut être envisagé que dans certaines circonstances très précises où les risques de la thrombose apparaissent supérieurs à ceux de l'emploi des fibrinolytiques :

- thromboses caves supérieures avec syndrome cave mal toléré d'apparition récente, de diagnostic certain (au moins un angio-scanner thoracique et/ou opacification de la veine cave supérieure) ;
- maintien indispensable du cathéter.

Les données de la littérature sont insuffisantes pour permettre de formuler une Recommandation sur le retrait du cathéter et encore moins sur la place des anticoagulants lorsque le retrait de cathéter est envisagé. Ainsi, sur la base de la pratique clinique des membres du groupe de travail, l'arrêt des HBPM 6 semaines après le retrait du cathéter est autorisé si le patient ne présente pas de maladie tumorale résiduelle ni de traitement anti-tumoral.

Le groupe de travail ne préconise pas le retrait de cathéter dans les cas suivants :

- lorsque l'extrémité distale du cathéter est bien positionnée (au niveau de la jonction OD-VCS) ;
- lorsque le cathéter est utile, fonctionnel (bon reflux sanguin) et indispensable pour le patient ;
- en l'absence de fièvre et/ou de signes de thrombophlébite septique.

En revanche, le retrait de cathéter est justifié quand il représente un facteur de risque prédominant de la thrombose (trop court, déplacé,...). Dans ce cas, une durée plus courte du traitement peut être envisagée.

RECOMMANDATIONS

TRAITEMENT CURATIF DES THROMBOSES SUR CATHETER CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

STANDARDS

Le traitement curatif des thromboses sur cathéter doit reposer sur l'utilisation prolongée des HBPM.

En cas d'insuffisance rénale sévère, le traitement doit reposer sur l'utilisation d'HNF avec relais précoce (possible dès J1) par AVK.

Le maintien du cathéter nécessite qu'il soit indispensable, fonctionnel, bien positionné et non infecté, avec une évolution clinique favorable sous surveillance rapprochée. Dans ce cas, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant qu'un cathéter est en place.

En cas de retrait du cathéter, il n'y a pas d'attitude standard concernant la chronologie de la mise en route d'un traitement anticoagulant par rapport au retrait.

OPTIONS

En cas de nécessité de poser un nouveau cathéter, il convient d'évaluer au préalable l'état du réseau veineux cave supérieur par scanner ou échographie doppler.

En cas de refus ou d'impossibilité de traitement prolongé par HBPM, l'utilisation d'HBPM avec relais par AVK peut être proposée.

Les fibrinolytiques peuvent être envisagés en milieu spécialisé en cas de mauvaise tolérance clinique (syndrome cave supérieur) et en l'absence de contre-indications.

Durée du traitement anticoagulant en cas de retrait de cathéter :

- le cathéter est retiré et le cancer est en progression ou en cours de traitement : il est recommandé 3 à 6 mois de traitement par HBPM suivi par un relais par AVK (cf. Partie I. « MTE hors cathéter ») ;
- le cathéter est retiré et le cancer n'est pas en progression ni en cours de traitement : il est recommandé 6 semaines de traitement par HBPM.

Ces recommandations ne concernent pas :

- les patients atteints d'une « thrombose tumorale » ;
- les patients présentant des dysfonctionnements de cathéter non induits par une thrombose (manchon de fibrine, *pinch off*, thrombus intraluminal) ou des infections de cathéters.

SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS

◆ TRAITEMENT CURATIF DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (HORS THROMBOSE SUR CATHÉTER) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER (CF. PARTIE I)

STANDARDS

Le traitement de la MTEV chez le patient atteint de cancer doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant au moins 3 mois.

En traitement initial (jusqu'à 10 jours), il n'y a pas de spécificités pour le patient atteint de cancer et toutes les molécules ayant l'AMM peuvent être utilisées (HBPM, HNF, pentasaccharides, danaparotide).

Au-delà des dix premiers jours, le traitement de la MTEV chez le patient atteint de cancer doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant une durée optimale de 6 mois et à défaut 3 mois minimum. Ce traitement a été validé dans la littérature aux posologies suivantes :

- Dalteparine 200 UI/Kg une fois par jour pendant un mois puis 150 UI/Kg une fois par jour ;
- Tinzaparine 175 UI/Kg une fois par jour ;
- Enoxaparine 150 UI/Kg une fois par jour.

La galénique utilisée dans les 3 études n'est disponible en France que pour la tinzaparine.

En cas d'insuffisance rénale sévère, le traitement doit reposer sur l'utilisation d'HNF avec relais précoce (possible dès J1) par AVK au moins 3 mois.

En cas d'embolie pulmonaire grave (défaillance hémodynamique), les indications et les modalités de la thrombolyse sont les mêmes que chez le patient non cancéreux.

En cas de contre-indications absolues à un traitement anticoagulant ou en cas de récurrence thromboembolique veineuse sous traitement anticoagulant optimal, la mise en place d'un filtre cave doit être envisagée. Si le filtre cave est posé pour une récurrence, le traitement anticoagulant doit être poursuivi. Si le filtre cave est posé pour une contre-indication, quand celle-ci disparaît, le traitement anticoagulant doit être repris.

En cas de MTEV chez un patient atteint de tumeur cérébrale, les indications et les modalités du traitement de la MTEV sont les mêmes que chez les patients cancéreux ayant une localisation tumorale non cérébrale.

OPTIONS

En cas de refus ou d'impossibilité de traitement pour 3 mois par HBPM, l'utilisation d'HBPM avec relais précoce par AVK pour au moins 3 mois, peut être proposée.

Entre 3 et 6 mois, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant à visée curative par HBPM selon le schéma utilisé de 0 à 3 mois.

Le traitement anticoagulant peut être arrêté après 6 mois, s'il s'agissait d'un premier événement thromboembolique veineux provoqué par un événement intercurrent et en l'absence de maladie cancéreuse en progression ou en cours de tout traitement complémentaire.

Au-delà de 6 mois, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que le cancer est présent ou traité (chimiothérapie, hormonothérapie). Le choix entre HBPM et AVK dépend de la balance bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement.

Si une indication de filtre cave est posée, le choix d'un filtre pouvant être retiré (encore appelé optionnel) pourrait être discuté.

◆ PRÉVENTION PRIMAIRE DES THROMBOSES SUR CATHÉTER CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER (CF. PARTIE II)

STANDARDS

L'extrémité distale du KTVC doit être située à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite.

La prévention primaire de la TVP KTC par anticoagulants n'est pas recommandée chez le patient atteint de cancer.

OPTION

Il faut privilégier l'insertion du KTVC du côté droit, le repérage échographique de la veine et la pose en milieu spécialisé.

Ces recommandations ne concernent pas :

- les patients atteints d'une « thrombose tumorale » ;
- les patients présentant des dysfonctionnements de cathéter non induits par une thrombose (manchon de fibrine, *pinch off*, thrombus intraluminal) ou des infections de cathéters.

◆ TRAITEMENT CURATIF DES THROMBOSES SUR CATHÉTER CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER (CF. PARTIE II)

STANDARDS

Le traitement curatif des thromboses sur cathéter doit reposer sur l'utilisation prolongée des HBPM.

En cas d'insuffisance rénale sévère, le traitement doit reposer sur l'utilisation d'HNF avec relais précoce (possible dès J1) par AVK.

Le maintien du cathéter nécessite qu'il soit indispensable, fonctionnel, bien positionné et non infecté, avec une évolution clinique favorable sous surveillance rapprochée. Dans ce cas, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant qu'un cathéter est en place.

En cas de retrait du cathéter, il n'y a pas d'attitude standard concernant la chronologie de la mise en route d'un traitement anticoagulant par rapport au retrait.

OPTIONS

En cas de nécessité de poser un nouveau cathéter, il convient d'évaluer au préalable l'état du réseau veineux cave supérieur par scanner ou échographie doppler.

En cas de refus ou d'impossibilité de traitement prolongé par HBPM, l'utilisation d'HBPM avec relais par AVK peut être proposée.

Les fibrinolytiques peuvent être envisagés en milieu spécialisé en cas de mauvaise tolérance clinique (syndrome cave supérieur) et en l'absence de contre-indications.

Durée du traitement anticoagulant en cas de retrait de cathéter :

- le cathéter est retiré et le cancer est en progression ou en cours de traitement : il est recommandé 3 à 6 mois de traitement par HBPM suivi par un relais par AVK (cf. Partie I. « MTE hors cathéter ») ;
- le cathéter est retiré et le cancer n'est pas en progression ni en cours de traitement : il est recommandé 6 semaines de traitement par HBPM.

Ces recommandations ne concernent pas :

- les patients atteints d'une « thrombose tumorale » ;
- les patients présentant des dysfonctionnements de cathéter non induits par une thrombose (manchon de fibrine, pinch off, thrombus intraluminal) ou des infections de cathéters.

Annexes

Annexe 1. Groupe de travail et groupe de relecture

Membres du groupe de travail

Philippe Debourdeau, oncologue médical, Hôpital des Armées de Desgenettes, Lyon (coordonnateur)
Dominique Farge-Bancel, interniste et spécialiste de pathologie vasculaire, Hôpital Saint-Louis, Paris (coordinatrice)
Lise Bosquet, méthodologiste SOR, chef de projet, FNCLCC, Paris
Diana Kassab-Chahmi, méthodologiste SOR, chef de projet, FNCLCC, Paris
Francis Cajfinger, oncologue médical, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris
Hélène Desmurs-Clavel, interniste, Hôpital Édouard Herriot, Lyon
Eric Desruennes, anesthésiste-réanimateur, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Marie-Cécile Douard, anesthésiste-réanimateur, Hôpital Saint Louis, Paris
Antoine Elias, cardiologue et spécialiste de pathologie vasculaire, Hôpital Font Pré, Toulon
Ismail Elalamy, biologiste, Hôpital Tenon, Paris
Claire Grange, interniste, Hôpital Lyon Sud, Lyon
Hamid Hocini, oncologue médical, Hôpital Saint Louis, Paris
Irène Kriegel, anesthésiste-réanimateur, Institut Curie, Paris
Grégoire Le Gal, interniste, Hôpital de la Cavale-Blanche, Brest
Hervé Lévesque, interniste et spécialiste de pathologie vasculaire, Hôpital Bois Guillaume, Rouen
Isabelle Mahé, interniste, Hôpital Louis Mourier, Colombes
Guy Meyer, pneumologue, Hôpital Georges Pompidou, Paris
Patrick Mismetti, pharmacologue, Hôpital Nord, Saint-Étienne
Michel Pavic, oncologue médical, Hôpital des Armées de Desgenettes, Lyon
Isabelle Quéré, spécialiste de pathologie vasculaire, Hôpital Saint-Éloi, Montpellier
Jean Marc Renaudin, spécialiste de pathologie vasculaire, Hôpital Georges Pompidou, Paris
Marie-Lorraine Scrobohaci, biologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris

Les membres du groupe de travail ont effectué une déclaration auprès du comité d'organisation des SOR afin d'identifier les intérêts compétitifs potentiels. Aucun membre du groupe de travail n'a déclaré d'intérêt majeur (définition des intérêts disponible dans le document « grille de dépistage des conflits d'intérêts » de l'Institut national du cancer, www.e-cancer.fr).

Relecteurs

Thierry André, Oncologue médical, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris
Elias Assaf, Oncologue médical, Hôpital Henri Mondor, Créteil
Marie-Françoise Avril, Oncologue médical - Dermatologue, Hôpital Cochin, Paris
Marie-Thérèse Barrelier, Médecine vasculaire, CHU Côte de Nacre, Caen
Jean Michel Baud, Angiologue, Cabinet privé, Chesnay
François Becker, Médecine vasculaire, Hôpital Cantonal, Genève
Jean-François Bergmann, Interniste, Hôpital Lariboisière, Paris
Jean-Yves Blay, Oncologue médical, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
Philippe Bouju, Anesthésiste-réanimateur, CHI Robert Ballanger, Aulnay-sous-Bois
Luc Bressolette, Médecine vasculaire, Hôpital de la Cavale Blanche, Brest
Pauline Brice, Hématologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
Pascal Cathebras, Interniste, Hôpital Nord, Saint-Étienne
Bruno Chauffert, Oncologue médical, Centre Georges François Leclerc, Dijon
Gisèle Chvetzoff, Oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
Thierry Conroy, Oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-Lès-Nancy
Joel Constans, Médecine vasculaire, Hôpital Saint André, Bordeaux
Paul Cottu, Oncologue médical, Institut Curie, Paris
Francis Couturaud, Pneumologue, CHU de Brest, Brest

Didier Cupissol, Oncologue médical, Centre Val d'Aurelle, Montpellier
 Marc Espié, Oncologue médical, Hôpital Saint-Louis, Paris
 Pierre-Luc Etienne, Oncologue médical, Clinique Armoricaïne de Radiologie, Saint-Brieuc
 Philippe Girard, Pneumologue, Institut Mutualiste Monsouris, Paris
 Bernard Goichot, Interniste, Hôpital de Haute-pierre, Strasbourg
 Jean-Paul Guastalla, Oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
 Daniel Hayoz, Interniste, Hôpital Cantonal Fribourg, Lausanne
 Jean-Léon Lagrange, Oncologue médical, Hôpital Henri Mondor, Créteil
 Jean-Pierre Laroche, Médecine vasculaire, Cabinet Angéiologie, Avignon
 Alain Le Quellec, Interniste, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier
 Thomas Lecompte, Hématologue, CHU de Nancy - Vandoeuvre-Les-Nancy
 Claire Le Hello, Médecine vasculaire, CHU Côte de Nacre, Caen
 Christophe Leroyer, Pneumologue, Hôpital de la Cavale Blanche, Brest
 Anne Long, Médecine vasculaire, Hôpital Robert Debré, Reims
 Alain Lortholary, Interniste, Centre Catherine de Sienne, Nantes
 Nadine Magy-Bertrand, Interniste, CHU Jean Minjoz, Besançon
 Jean-Baptiste Meric, Oncologue médical, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris
 Laurent Mineur, Oncologue-radiothérapeute, Institut Sainte Catherine, Avignon
 Jane Muret, Anesthésiste-réanimateur, Institut Gustave Roussy, Villejuif
 Dominique Musset, Radiologue, Hôpital Antoine Béclère, Clamart
 Sylvie Négrier, Oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
 Martine Pacailler, Angiologue, Clinique Trenel, Sainte Colombe
 Erwan Papin, Médecin généraliste, Cabinet privé, Saint-André-de-Cubzac
 Gilles Pernod, Médecine vasculaire, CHU de Grenoble, Grenoble
 Eric Perrier, Médecine vasculaire, HIA Percy, Clamart
 Pierre Philippe, Interniste, CHU Hôtel Dieu, Clermont-Ferrand
 Pascal Piedbois, Oncologue médical, Hôpital Henri Mondor, Créteil
 Laurent Pinède, Interniste, Clinique Protestante, Caluire-et-Cuire
 Jean-Luc Reny, Interniste, CH de Béziers, Béziers
 Marc Righini, Médecine vasculaire, Hôpital Cantonal, Genève
 Pascal Roblot, Interniste, CHU, Poitiers
 Luc Ronchi, Anesthésiste-réanimateur, CH de Saint-Nazaire, Saint-Nazaire
 Marc Samama, Anesthésiste-réanimateur, Hôpital Hôtel Dieu, Paris
 François Saunier, Anesthésiste-réanimateur, CHU de Lyon Sud, Pierre-Bénite
 Stéphane Schneider, Oncologue médical, Hôpital de l'Archet, Nice
 Jean-François Schved, Hématologue, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier
 Marie-Antoinette Sevestre, Médecine vasculaire, Hôpital Sud CHU, Amiens
 Pascal Sève, Interniste, Hôpital Hôtel Dieu, Lyon
 Annick Steib, Anesthésiste-réanimateur, Hôpital civil, Strasbourg
 Antoine Thyss, Oncologue médical, Centre Antoine Lacassagne, Nice
 Jean Tredaniel, Oncologue médical, Hôpital Saint-Louis, Paris
 Bruno Tribout, Médecine vasculaire, Hôpital Sud CHU, Amiens
 Jean-Pierre Vannier, Hémato-oncologue pédiatre, Hôpital Charles Nicolle, Rouen
 Michel Vayssairat, Médecine vasculaire, Hôpital Tenon, Paris
 Eric Voog, Hémato-oncologue, Clinique Victor Hugo, Le Mans
 Denis Wahl, Médecine interne et vasculaire, CHU de Nancy, Nancy
 Marc Ychou, Oncologue médical, Centre Val d'Aurelle, Montpellier

Annexe 2. Recommandations pour la pratique clinique, méthode SOR

Le programme « Standards, Options : Recommandations » (SOR) en cancérologie a été initié par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) en 1993. L'Institut National du Cancer, chargé par la loi de produire les recommandations nationales en cancérologie, pilote le programme SOR depuis le 1^{er} mai 2008.

La méthode d'élaboration et d'actualisation des SOR repose sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles et sur le jugement argumenté des experts au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des patients atteints de cancer. Cette méthode dite « mixte » combine le niveau de preuve scientifique et l'accord d'experts. Le rapport intégral est revu par des experts indépendants à l'aide d'une grille de lecture basée sur la grille AGREE [AGREE2003]. Les commentaires sont compilés et analysés par le groupe de travail et la nature des modifications engendrées est décrite dans le processus de relecture. Les considérations médico-économiques et l'évaluation des stratégies de dépistage ne sont pas abordées dans les recommandations SOR. Les opinions et les préférences des patients ne sont pas actuellement intégrées.

Une Recommandation est une proposition d'une ou de plusieurs attitudes cliniques pour l'aide à la décision du professionnel de santé. Elle est destinée à améliorer la prise en charge du patient atteint de cancer. Les Recommandations sont établies à partir de l'analyse critique des données actuelles de la science (cf. Tableau A. Niveaux de preuve), et du jugement argumenté des experts en cancérologie.

Il existe deux niveaux de gradation pour les recommandations : les Standards et les Options (cf. Tableau B. Gradation des recommandations).

La mise en œuvre des Standards et des Options doit tenir compte du contexte organisationnel de soin, de la situation particulière du patient et de l'expression de ses préférences.

Ces recommandations pour la pratique clinique sont accessibles gratuitement sur Internet (www.sor-cancer.fr et www.e-cancer.fr) sous forme :

- de rapport intégral présentant l'ensemble des références bibliographiques, leur analyse et les conclusions sur lesquelles se basent les recommandations pour la pratique clinique établies ;
- de rapports abrégés présentant uniquement les recommandations pour la pratique clinique ;

Tableau A. Niveaux de preuve

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est explicitement spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante :

Niveau A	Il existe une (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.
Niveau B	Il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.

Tableau B. Gradation des recommandations

Standards	Un Standard correspond à une attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts.
Options	Des Options correspondent à plusieurs attitudes cliniques reconnues comme appropriées par les experts. Une Option peut avoir la préférence des experts. Lorsque cela est justifié, une des attitudes cliniques proposées peut être d'inclure le patient dans un essai thérapeutique en cours.

Annexe 3. Questions posées par la recommandation

Les principales questions posées par le groupe de travail dans le cadre de ce projet ont été les suivantes :

1. Le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'un cancer (hors thromboses sur cathéter) :

- évaluation des héparines (héparine non fractionnée et héparine de bas poids moléculaire) avec relais précoce par anti-vitamines K ;
- évaluation des héparines au long cours ;
- évaluation des agents activateurs du plasminogène à visée thrombolytique (fibrinolytiques) ;
- évaluation des filtres caves ;
- cas particulier des tumeurs cérébrales.

2. La prévention primaire des événements thromboemboliques induits par un cathéter chez des patients atteints d'un cancer :

- évaluation des anti-vitamines K ;
- interférence entre la warfarine à faible dose (1 mg/jour) et les chimiothérapies à base de 5-fluoro-uracile ;
- évaluation de l'héparine non fractionnée ;
- évaluation des héparines de bas poids moléculaire ;
- évaluation des agents activateurs du plasminogène à visée thrombolytique (fibrinolytiques) ;
- évaluation du type, de la technique et de la position du cathéter.

3. Le traitement curatif des événements thromboemboliques induits par un cathéter chez des patients atteints d'un cancer :

- évaluation des agents activateurs du plasminogène à visée thrombolytique (fibrinolytiques) ;
- évaluation des héparines de bas poids moléculaire ;
- évaluation du retrait du cathéter.

Cette revue ne couvre pas les questions suivantes :

- les facteurs pronostiques de survenue des événements thromboemboliques ;
- l'impact pronostique de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer ;
- les différentes méthodes diagnostiques des thromboses veineuses des membres inférieurs et sur cathéter veineux central ;
- le rôle des héparines dans l'allongement de la survie chez les patients atteints de cancer.

En l'absence de données de la littérature, cette revue ne couvre pas les questions suivantes :

- la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux en dehors des thromboses sur cathéter chez le patient atteint de cancer, chez qui la prophylaxie primaire de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ne doit s'envisager qu'en cas de chirurgie ou d'affection médicale aiguë intercurrente, et ce selon les Recommandations de l'*American College of Chest Physician* (ACCP) élaborées dans la population générale [GEERTS2004] ;
- les conduites à tenir spécifiques en cas de thrombopénies quelle qu'en soit l'origine : chimiothérapie, envahissement médullaire, les coagulations intravasculaires disséminées (CIVD), microangiopathie thrombotique, thrombopénies immuno-allergiques. La seule donnée issue d'une étude randomisée concerne l'essai CLOT dans lequel les anticoagulants sont arrêtés en cas de plaquettes inférieures à 50 G/L [LEE2003] ;
- le traitement par L-Asparaginase ;
- les contre-indications à la poursuite d'un traitement anticoagulant sans indication de mise en place de filtre ;
- les patients sous thérapies ciblées (anti-angiogéniques, thalidomide), molécules nouvelles n'étant pas évaluées avec suffisamment de recul ;
- les leucémies aiguës ;
- les insuffisances rénales chroniques et l'âge qui sont non spécifiques du cancer.

Annexe 4. Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a porté sur :

- l'interrogation en janvier 2007 de la base de données *Medline*® sur la période 1990-2007, basée sur les critères de sélection des études (cf. infra). Les équations de recherche utilisées sont présentées dans les Tableaux 21 à 23.
- le suivi prospectif et continu de la littérature dans la base de données *Medline*® entre janvier 2007 et janvier 2008 ;
- la consultation de plusieurs sites d'Evidence-Based Medicine (EBM) présentant des Recommandations pour la pratique clinique ou des revues systématiques de la littérature (cf. Tableau 24).

La stratégie de la recherche bibliographique a été limitée aux publications en français et en anglais.

Les équations de recherche utilisées ont permis de retrouver 418 références sur le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (hors thromboses sur cathéter) et 175 références sur la prise en charge des thromboses veineuses sur cathéter.

La stratégie de recherche bibliographique a également permis de retrouver :

- Trois Recommandations pour la pratique clinique (RPC) non spécifiques de la population atteinte de cancer :
 - des Recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* [NCCN2006] ;
 - des Recommandations du *Thrombosis Interest Group of Canada* [SCULLY2005] ;
 - des Recommandations de l'*American College of Chest Physician* [BULLER2004] [GEERTS2004].
- Deux Recommandations pour la pratique clinique (RPC) spécifiques de la population atteinte de cancer :
 - des Recommandations de l'*American Society of Clinical Oncology* [ASCO2007] ;
 - des Recommandations de l'*Italian Association of Medical Oncology* [MANDALA2006].
 - Un rapport d'évaluation des pratiques professionnelles de la Haute autorité de santé [ANAES2000] non spécifique de la population atteinte de cancer.

TABEAU 21**Équation Medline® (via Ovid®) : traitement curatif au long cours**

Module de recherché	Signification	Nombre de références
1. exp neoplasms/ 2. (cancer\$1 or carcinoma\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumour\$1 or tumor\$1 or malignan\$).ti. 3. 1 or 2	Cancer	
4. ((thrombos\$ or DVT or VTE or thromboembol\$ or (pulmonary adj1 embolism)) adj4 (recurrence or recurrent or second\$)).ti,ab. 5. (thromboprophylaxis adj2 (recurrence or recurrent or secondary)).ti,ab. 6. (risk or prevent\$ or prophylaxy or prophiylaxi\$).ti,ab. 7. venous thrombosis/pc 8. pulmonary embolism/pc 9. thrombosis/pc 10. thromboembolism/pc 11. or/7-10 12. 3 and ((thrombos\$ or DVT or VTE or thromboembol\$ or (pulmonary adj1 embolism)) adj4 (recurrence or recurrent or second\$) adj2 (risk or prevent\$ or prophylaxy or prophiylaxi\$)).ti,ab. 13. 3 and 5 14. 3 and 11 and 4 15. 12 or 13 or 14	Prévention secondaire de la maladie thromboembolique veineuse dans le cancer	
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case-reports.pt. 20. review of reported cases.pt. 21. in-vitro.de. 22. animal/ 23. or/16-22 24. 15 not 23	Filtre d'exclusion (type de publication non pertinentes : éditoriaux, lettres, news etc)	
25. limit 24 to ((english or french) and human and yr=1990-2007)	Limite aux articles de langues française et anglaise et indexés dans Medline® entre 1990 et 2007	79
26. randomized controlled trial.pt. 27. random allocation.de. 28. random\$.ti. 29. double-blind method.de. 30. 26 or 27 or 28 or 29	Filtre « essais randomisés »	
31. meta-analysis.pt. 32. meta-analy\$.ti. 33. metaanaly\$.ti. 34. (systematic adj overview\$).tw. 35. (systematic adj review\$).tw. 36. (quantitative adj overview\$).tw. 37. (quantitative adj review\$).tw. 38. or/31-37	Filtre « méta-analyses et synthèses méthodiques »	
39. 25 and 30		8
40. 25 and 38		2

TABLEAU 22**Équation Medline® (via Ovid®) : traitement curatif**

Module de recherché	Signification	Nombre de références
1. exp neoplasms/ 2. (cancer\$1 or carcinoma\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumour\$1 or tumor\$1 or malignan\$).ti. 3. 1 or 2	Cancer	
4. thrombosis/ 5. venous thrombosis/ 6. thromboembolism/ 7. Pulmonary Embolism/ 8. (thrombos\$ or DVT or (pulmonary adj1 embolism) or VTE or thromboembol\$).ti. 9. or/4-8	Maladie thromboembolique veineuse	
10. exp Thrombolytic Therapy/ 11. exp Antithrombins/ 12. exp Heparin, Low-Molecular-Weight/ 13. exp anticoagulants/ 14. antivitamins K.nm. 15. tinzaparin.nm. 16. reviparin.nm. 17. Fondaparinux.nm. 18. or/10-17 19. thrombosis/dt, th 20. venous thrombosis/dt, th 21. thromboembolism/dt, th 22. pulmonary embolism/dt, th 23. ((thrombos\$ or DVT or (pulmonary adj1 embolism) or VTE or thromboembol\$) and (treatment\$1 or therapy or therapeutic)).ti. 24. or/19-23	Traitement de la maladie thromboembolique veineuse	
25. 3 and 9 and 18 26. 3 and 24 27. 25 or 26	Traitement de la maladie thromboembolique dans le cancer	
28. limit 27 to (human and (english or french) and yr=1990-2007)	Limite aux articles de langues française et anglaise et indexés dans Medline® entre 1990 et 2007	
29. editorial.pt. 30. letter.pt. 31. news.pt. 32. case-reports.pt. 33. review of reported cases.pt. 34. in-vitro.de. 35. animal/ 36. or/29-35 37. 28 not 36 38. review.pt. 39. (prevention or prophylax\$ or prophylact\$ or thromboprophylax\$).ti. 40. 37 not (38 or 39)	Filtre d'exclusion (type de publication non pertinentes : éditoriaux, lettres, news etc. et études spécifiques de la prévention)	321
41. clinical trial.pt. 42. Controlled clinical trial.pt. 43. Randomized controlled trial.pt. 44. Multicenter study.pt. 45. Meta-Analysis.pt. 46. Évaluation Studies.pt. 47. Comparative Study.pt. 48. exp cohort studies/ 49. exp case control studies/ 50. or/41-49	Filtre « type de publication »	
51. 40 and 50		191
52. 40 not 51		130

TABLEAU 23Équation *Medline*® (via Ovid®) : thromboses sur cathéter

Module de recherche	Signification	Nombre de références
1. exp neoplasms/ 2. (cancer\$1 or carcinoma\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumour\$1 or tumor\$1 or malignan\$).ti. 3. 1 or 2	Cancer	
4. thrombosis/ 5. venous thrombosis/ 6. thromboembolism/ 7. Pulmonary Embolism/ 8. (thrombos\$ or DVT or (pulmonary adj1 embolism) or VTE or thromboembol\$).ti. 9. or/4-8	Maladie thromboembolique veineuse	
10. Catheterization/ 11. Catheterization, Central Venous/ 12. (Catheterization\$ or CCV or (central adj1 venous) or catheter\$).ti. 13. or/10-12	Cathéters	
14. 3 and 9 and 13	Cancer, thrombose et cathéter	
15. limit 14 to (human and (english or french) and yr=1990-2007)	Limite aux articles de langues française et anglaise et indexés dans <i>Medline</i> ® entre 1990 et 2007	
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case-reports.pt. 20. review of reported cases.pt. 21. in-vitro/ 22. animal/ 23. or/16-22 24. 15 not 23	Filtre d'exclusion (type de publication non pertinentes : éditoriaux, lettres, news etc.)	172
25. randomized controlled trial.pt. 26. random allocation/ 27. random\$.ti. 28. double-blind method/ 29. 25 or 26 or 27 or 28	Filtre « essais randomisés »	
30. meta-analysis.pt. 31. meta-analy\$.ti. 32. metaanaly\$.ti. 33. (systematic adj overview\$).tw. 34. (systematic adj review\$).tw. 35. (quantitative adj overview\$).tw. 36. (quantitative adj review\$).tw. 37. or/30-36	Filtre « méta-analyses et synthèses méthodiques »	
38. 24 and 29		17
39. 24 and 37		2

TABLEAU 24
Sites EBM consultés (janvier 2007)

Nom de l'organisme	Adresse URL
AFSSAPS	http://agmed.sante.gouv.fr/
HAS	http://www.has-sante.fr/
ASCO guideline (American Society of Clinical Oncology)	http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002138,00.asp?
CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment)	http://www.ccohta.ca/
CCO (Cancer Care Ontario, Practice Guidelines Initiative)	http://www.cancercare.on.ca/
Clinical evidence	http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp
Cochrane CDSR	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/home
JCO	http://www.jco.org/subscriptions/etoc.shtml
NGC (National guidelines clearinghouse)	http://www.guideline.gov/
NHS HTA	http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/
NICE (National institute for clinical evidence)	http://www.nice.org.uk/cat.asp?c=16422
NZZG	http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?screenSize=1024&ScreenResSet=yes&CFTOKEN
PRESCRIRE	http://www.prescrire.org/
SBU (The Swedish council on technology assessment in health care)	http://www.sbu.se/www/index.asp
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	http://www.sign.ac.uk/index.html
START	http://www.startoncology.net/default.jsp
Tripdatabase	http://www.tripdatabase.com/
Thériaque	http://www.theriaque.org/

Annexe 5. Sélection des études

Une première sélection des références a été faite en double aveugle par deux méthodologistes. Lorsqu'un désaccord est apparu sur la sélection de certaines références, le choix de la sélection ou du rejet de cette référence a été discuté. Dans un second temps, ces listings bibliographiques ont été soumis aux membres du groupe de travail.

L'ensemble des commentaires transmis sur la présélection des références a été revu et discuté par les méthodologistes et les coordonnateurs scientifiques du projet :

- des références pertinentes non retrouvées par l'équation de recherche *Medline*® ont été ajoutées ;
- des références incluses à tort ont été rejetées (type d'étude non approprié, population non atteinte de cancer, obstruction de cathéter, etc.).

Lorsque pour une question d'évaluation donnée, des essais randomisés étaient disponibles, il n'a pas été jugé souhaitable d'inclure les études prospectives non randomisées et les séries rétrospectives.

Au total :

- 38 références ont été sélectionnées pour la rédaction de la synthèse méthodique relative au traitement de la maladie thromboembolique veineuse (hors thrombose sur cathéter) chez les patients atteints de cancer. Parmi ces références, 10 ont concerné spécifiquement la pose de filtres caves ;
- 40 références ont été sélectionnées pour la rédaction de la synthèse méthodique relative à la prise en charge des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer.

Le résultat global de la sélection bibliographique est présenté dans les tableaux 25 et 26. Le résultat détaillé est repris systématiquement au début de chaque chapitre dans une section intitulée « résultat de la sélection bibliographique ».

Types d'études

Les études sélectionnées ont été les suivantes :

- méta-analyses, synthèses méthodiques ;
- essais randomisés ;
- études prospectives non randomisées ou rétrospectives lorsqu'aucun essai randomisé n'était disponible.

Les Recommandations pour la pratique clinique (RPC) ont également été recherchées pour compléter la recherche systématique des essais randomisés et des méta-analyses.

À l'exception des synthèses méthodiques, les études qui ne présentaient pas de données originales ont été exclues de la sélection (doublons de publications et revues non systématiques notamment). Les éditoriaux, les lettres à l'éditeur, les cas rapportés, les communiqués, les références qui ne présentaient pas d'*abstract* ainsi que les études conduites spécifiquement chez l'animal ont également été exclus de la sélection.

Population d'étude

Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse

Les études sélectionnées ont porté sur des patients atteints d'un cancer en cours de prise en charge et d'une maladie thromboembolique veineuse avérée (hors thromboses sur cathéter) localisée aux membres ou à la veine cave. Ont été exclues les études qui portaient sur des patients non cancéreux ou des patients avec un cancer en rémission depuis plus de 5 ans, les études qui concernaient la prise en charge des thromboses tumorales et des thromboses sur cathéter.

Traitement et prévention de la thrombose veineuse sur cathéter

Les études sélectionnées ont porté sur des patients (enfants et adultes) atteints de cancers solides ou hématologiques en cours de prise en charge, ayant eu un cathéter veineux central (CVC), n'ayant jamais présenté de thrombose veineuse profonde (prévention primaire) ou ayant déjà présenté des épisodes thromboemboliques (traitement curatif). Ont été exclues de fait les études qui ne portaient que sur :

- des patients non atteints de cancer ou avec un cancer en rémission depuis plus de 5 ans ou des patients non concernés par la pose d'une voie centrale ;
- des patients atteints d'une « thrombose tumorale » ;
- des patients ayant une thrombopénie ;
- des patients présentant des dysfonctionnements de cathéter non induits par une thrombose (manchon de fibrine, *pinch off*, thrombus intraluminal) ou des infections de cathéters.

Interventions évaluées

Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse

Les interventions considérées ont été le traitement (traitements d'attaque et d'entretien) des événements thromboemboliques veineux (thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires), en dehors des thromboses sur cathéter. Les études qui ont concerné l'évaluation de la prophylaxie primaire ont été exclues de la sélection.

Traitement et prévention de la thrombose veineuse sur cathéter

Les interventions considérées ont été la prévention primaire et le traitement curatif des événements thromboemboliques induits par un cathéter.

Dans les études sélectionnées, les différentes prises en charge étaient comparées à un placebo, à l'absence de traitement ou à un autre traitement.

Les études exclues sont celles qui ont concerné l'évaluation des différentes méthodes diagnostiques des TVKTC et celles qui ont évalué les facteurs de risque de TVKTC à l'exception des études relatives au type, à la position et à la technique d'insertion du cathéter qui ont été retenues et analysées (cf. Parties II, chapitre 6. Évaluation du type, de la position et de la technique d'insertion du cathéter dans la prévention primaire).

Critères d'évaluation

Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse

Les critères d'évaluation pour l'analyse des études sélectionnées ont été les suivants :

- taux de récurrences de la maladie thromboembolique ;
- taux de complications sous traitement (événements hémorragiques, thrombopénies induites) ;
- mortalité ;

Les hémorragies majeures sont définies dans un article publié par Schulman *et al.* [SCHULMAN2005] :

- hémorragies fatales ;
- et/ou hémorragies symptomatiques à topographie critique (intracrânienne, intraspinale, rétro-péritonéale, intraoculaire, intra-articulaire ou péricardique, ou intramusculaire avec un syndrome de compartiment) ;
- et/ou hémorragies entraînant une chute du taux d'Hb de 20 g/L (1,24 mmol/L) ou plus, ou nécessitant une transfusion de deux unités ou plus de globules rouges ou de sang total.

Traitement et prévention de la thrombose veineuse sur cathéter

Les principaux critères de jugement pris en considération pour l'évaluation de la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse liée à la pose d'un cathéter veineux central ont été les suivants :

Prévention primaire

- incidence des thromboses symptomatiques (œdème ou douleur du membre supérieur ou du cou, syndrome cave, difficulté d'utilisation du cathéter) ou asymptomatiques ;
- incidence des thromboses (symptomatiques ou asymptomatiques) confirmées par une technique diagnostique (écho-doppler, phlébographie, angioscanner) ;
- incidence d'embolie pulmonaire ;
- taux d'hémorragies majeures.

Traitement curatif

- incidence des récurrences de thromboses ;
- incidence d'embolie pulmonaire ;
- taux d'hémorragies majeures.

Dans certaines publications analysées, seule une partie de ces données était disponible.

TABLEAU 25

Sélection bibliographique : traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse

Questions	Types d'études	Références
HNF + relais AVK	1 bras contrôle d'une étude randomisée 3 séries rétrospectives	[CALLIGARO1991] [CHAN1992] [DEBOURDEAU1996] [HULL2006]
HBPM + relais AVK	8 méta-analyses (non spécifiques cancer)	[LENSING1995] [SIRAGUSA1996] [HETTIARACHCHI1998] [GOULD1999] [DOLOVICH2000] [ROCHA2000] [QUINLAN2004] [MISMETTI2005]
	7 études prospectives (dont 3 bras contrôles d'études randomisées)	[BONA2000] [PALARETI2000] [PRANDONI2002] [VUCIC2002] [MEYER2002] [LEE2003] [DEITCHER2006]
HBPM au long cours	2 méta-analyses	[FERRETTI2006] [IORIO2003]
	4 essais randomisés	[MEYER2002] (essai CANTHANOX) [LEE2003] [LEE2005] (essai CLOT) [DEITCHER2006] (essai ONCENOX) [HULL2006] (essai LITE)
	1 cohorte prospective sur l'acceptabilité du traitement au long cours	[NOBLE2005] [NOBLE2006]
Fibrinolytiques	1 série rétrospective	[MIKKOLA1997]
Filtres caves	10 séries rétrospectives	[COHEN1991] [COHEN1992] [HUBBARD1994] [SCHWARZ1996] [GREENFIELD1997] [IHNAT1998] [JARRETT2002] [WALLACE2004] [ZERATI2005] [SCHUNN2006]
Cas particulier des tumeurs cérébrales	1 étude prospective non randomisée	[SCHMIDT2002]
	3 séries rétrospectives	[ALTSCHULER1990] [SCHIFF1994] [SCHWARZ1996]

AVK : anti-vitamine K ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée.

TABLEAU 26
Sélection bibliographique : thromboses sur cathéter veineux central chez le patient atteint de cancer

Questions	Prévention primaire		Traitement curatif	
Anticoagulants oraux	5 essais randomisés	[BERN1990] [COUBAN2005] [HEATON2002A] [RUUD2006] [YOUNG2005] (<i>abstract</i> ASCO)	-	-
Warfarine + 5-FU	3 études prospectives non randomisées	[MASC12003] [MAGAGNOLI2003] [MAGAGNOLI2006A]	-	-
HBPM	6 essais randomisés	[KARTHAUS2006] [MISMETTI2003] [MONREAL1996] [VERSO2005] [NIERS2007] [DECICCO2006] (<i>abstract</i> ASCO)	1 étude prospective non randomisée	[SAVAGE1999]
HNF	1 essai randomisé	[ABDELKEFI2004]		
Tout type d'anticoagulants	2 synthèses méthodiques	[CUNNINGHAM2006] [KLERK2003]		
	5 méta-analyses	[AKL2007] [RAWSON2007] [KIRKPATRICK2007] [CARRIER2007] [CHAUKIYAL2008]		
Type et positionnement de cathéter, technique d'insertion	2 essais randomisés	[BIFFI2001] [CARLO2004]	-	-
	4 études prospectives non randomisées	[LABOUREY2004] [LEE2006] [LUCIANI2001] [NIGHTINGALE1997]		
	5 séries rétrospectives	[CAERS2005] [CADMAN2004] [CRAFT1996] [EASTRIDGE1995] [MORAZIN2005]		
Fibrinolytiques	1 étude prospective	[KALMANTI2002]	2 études prospectives non randomisées	[RODENHUIS1993] [SCHINDLER1999]
			1 série rétrospective	[PUCHEU1996]
Retrait du cathéter			2 séries rétrospectives	[FRANK2000] [SCHIMP2003]

ASCO : « American Society of Clinical Oncology » ; 5-FU : 5-Fluro-Uracile ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée.

Annexe 6. Modèle de grille d'analyse critique

TABLEAU 27

Grille d'analyse des essais randomisés*

VALIDITÉ MÉTHODOLOGIQUE	L'hypothèse testée a-t-elle été formulée <i>a priori</i> ?
	L'objectif de l'essai est-il clairement précisé dans l'introduction ?
SORTIE D'ESSAI ATTRIBUTION	L'analyse a-t-elle été réalisée en intention de traiter ?
	Le nombre de patients analysés est-il identique au nombre de patients randomisés ?
INSU	Est-ce que les arrêts de traitements, les déviations aux protocoles et les traitements concomitants ont été recueillis et sont convenablement documentés ?
	Le recours aux traitements concomitants a-t-il été aussi fréquent dans tous les groupes ?
	Les taux de déviation au protocole sont-ils similaires dans les deux groupes ?
	Les taux d'arrêt du traitement de l'étude sont-ils similaires dans les deux groupes ?
	L'évaluation du critère de jugement est-elle faite de la même façon quel que soit le traitement reçu ?
RANDOMISATION	Est-ce que la méthode de randomisation garantit l'imprévisibilité du traitement ?
	Est-ce que les groupes sont initialement comparables ?
FACTEURS DE CONFUSION	Existe-il un groupe contrôle ?
	L'effet du traitement est-il déterminé par rapport à ce groupe contrôle ?
REALITÉ STATISTIQUE DU RÉSULTAT	Peut-on considérer que le risque alpha a été parfaitement contrôlé pour le résultat avancé ?
	N'y a-t-il pas eu de mesures multiples du critère de jugement (mesures répétées) ?
	Le résultat avancé n'est-il pas issu d'une analyse en sous-groupes ?
PERTINENCE CLINIQUE	Le résultat représente-t-il un bénéfice clinique intéressant en pratique et est-il représentatif des patients vus en pratique ?
	Le critère de jugement est-il pertinent cliniquement et correspond-il à l'objectif thérapeutique du traitement ?
	Le résultat de l'essai correspond-il à un effet suffisamment important du point de vue clinique ?
	Les patients sont-ils représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante ?
	L'effet a-t-il été déterminé par rapport à un comparateur adapté, placebo ou traitement de référence validé ?
	Si l'essai est contre un traitement de référence, ce traitement, a-t-il montré son efficacité dans des essais thérapeutiques ?
	Dans un essai avec un traitement contrôle actif, ce traitement a-t-il été utilisé de façon optimale ?

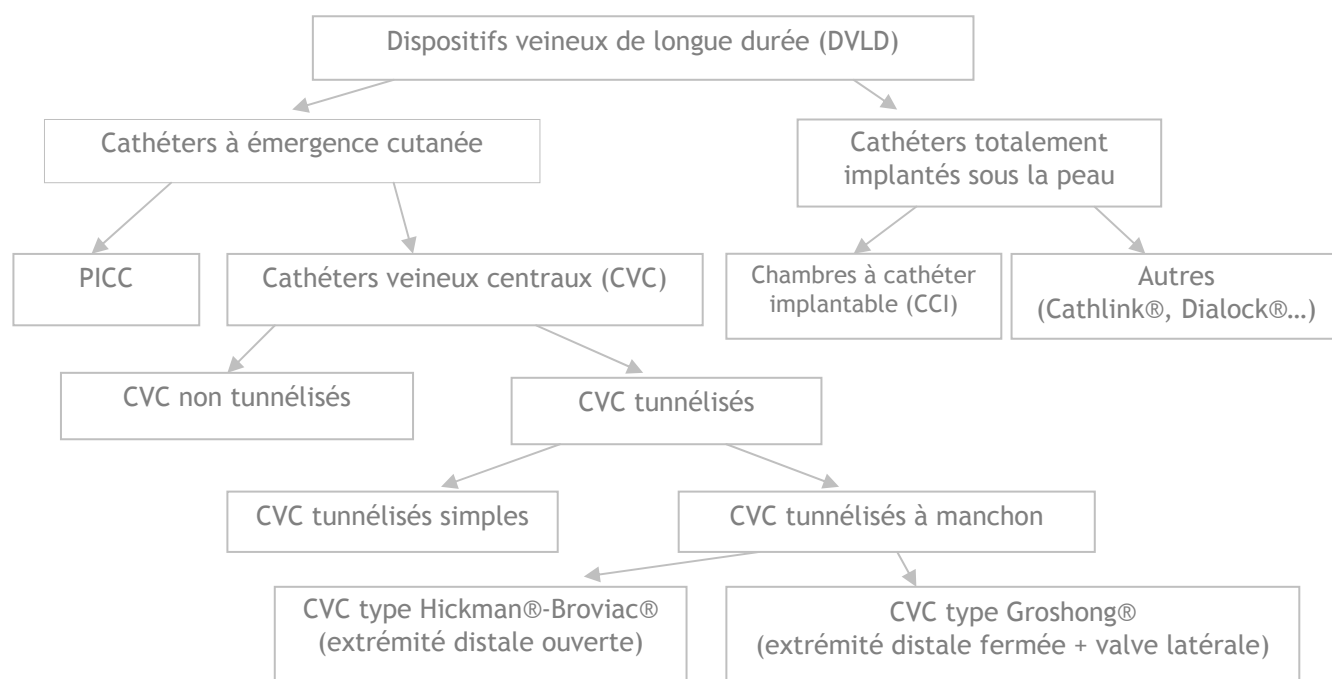
*D'après Cucherat *et al.* [CUCHERAT2006]

TABLEAU 28
Grille d'analyse des méta-analyses*

ÉVALUATION DE LA VALIDITÉ INTERNE D'UNE MÉTA-ANALYSE
Les objectifs de la méta-analyse sont-ils clairement définis ? Les critères utilisés pour sélectionner les essais sont-ils corrects ? Est-il improbable que des études aient été oubliées ? Un biais de publication est-il possible ? L'éventualité de ce biais est-elle discutée par les auteurs ? La qualité méthodologique des essais inclus a-t-elle été évaluée ? Est-il possible que des essais inclus soient potentiellement biaisés ? Les résultats des essais inclus sont-ils homogènes ? L'analyse statistique a-t-elle été réalisée correctement ? La stabilité des résultats a-t-elle été éprouvée par des analyses de sensibilité ? Est-ce que tous les critères de jugement importants ont été étudiés ? Les conclusions sont-elles en rapport avec les résultats ?
ÉVALUATION DE LA PERTINENCE CLINIQUE D'UNE MÉTA-ANALYSE
Ces traitements sont-ils toujours utilisés actuellement ? ont-ils été utilisés correctement (dose et schéma d'administration corrects) ? La définition et/ou la méthode de recueil du critère est-elle satisfaisante ? Les patients inclus dans les essais sont-ils représentatifs des patients rencontrés dans la réalité ou sont-ils hyper sélectionnés et donc non représentatifs ? Les critères diagnostiques sont-ils ceux utilisés actuellement ? La valeur de la taille de l'effet est-elle pertinente cliniquement ?

*D'après Cucherat *et al.* [CUCHERAT2003]

Annexe 7. Types de cathéters



PICC : cathéters veineux centraux mis en place par abord d'une veine périphérique

CVC : cathéter veineux central mis par abord direct d'une veine centrale.

Tous ces DVLD peuvent être uni ou multi-lumières.

Annexe 8. Processus de relecture nationale

Ce document a été adressé pour relecture nationale, le 28 novembre 2007 à 230 experts indépendants du groupe de travail et représentatifs de tous les modes d'exercice (FIGURE 1 et FIGURE 2).

Une grille de lecture a été proposée pour aider les relecteurs à évaluer la validité, la clarté, la pertinence et l'acceptabilité des nouvelles Recommandations pour la pratique clinique ainsi élaborées par le groupe de travail. La date limite de réponse pour clore le processus de relecture a été fixée au 3 janvier 2008. Seules les personnes ayant répondu figurent de façon nominative dans la section « Relecteurs » de ce document (cf. Annexe 1). En cas de commentaires ou de réserve, une justification écrite et détaillée est demandée, faisant référence aux données de la science et/ou à l'expérience argumentée des médecins. Les commentaires sont ensuite compilés et analysés par le groupe de travail et la nature des modifications engendrées est décrite dans le résultat du processus de relecture.

FIGURE 1
Échantillon sollicité : répartition par spécialité

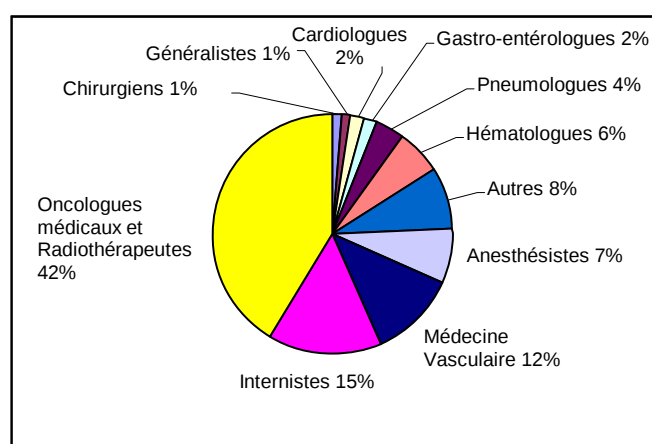
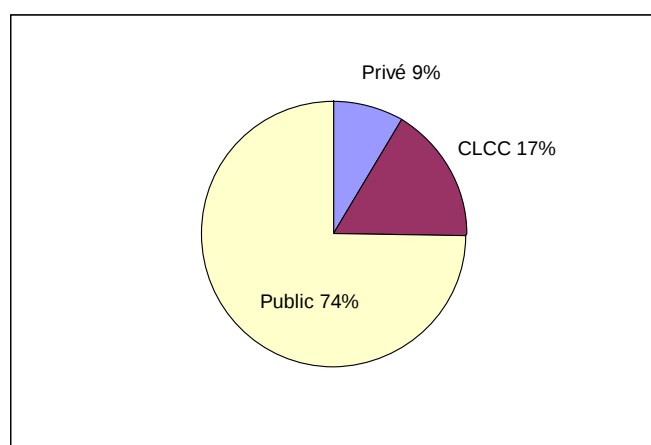


FIGURE 2
Échantillon sollicité : répartition par mode de pratique



Parmi les 230 relecteurs sollicités, 65 ont répondu (28 %). En réponse à la grille de lecture, 93,93 % des contributeurs ont déclaré que toutes les Recommandations ou une grande partie étaient applicables à leur pratique clinique, 92,53 % ont approuvé toutes les Recommandations ou une grande partie des Recommandations et 93,93 % étaient d'accord pour utiliser ces recommandations dans leur pratique clinique (en totalité ou en grande partie), (Annexe 8. Processus de relecture nationale). Les principales remarques des contributeurs et les réponses apportées par le groupe de travail sont disponibles sur demande à l'adresse suivante : recommandations@institutcancer.fr.

Les contributeurs ayant répondu ont été principalement des oncologues médicaux (33 %), des spécialistes de pathologie vasculaire (21 %) et des internistes (17 %)

Soixante-quatorze pour cent des contributeurs provenaient du secteur public, 14 % du secteur privé et 12 % des centres de lutte contre le cancer (Annexe 8. Processus de relecture nationale).

FIGURE 3
Répartition par spécialité des relecteurs ayant répondu

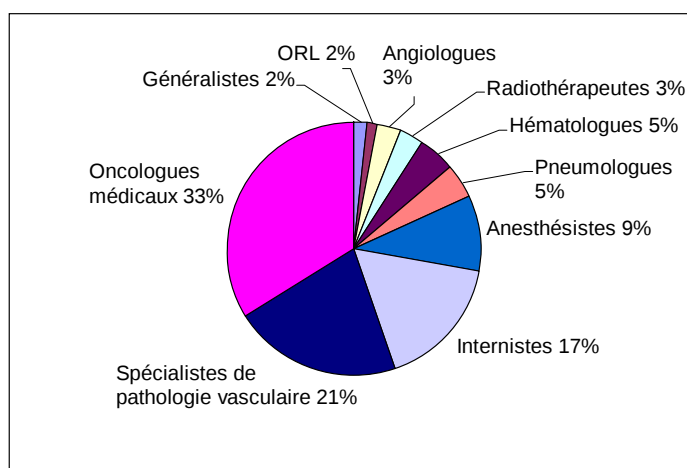


FIGURE 4
Répartition par mode d'exercice des relecteurs ayant répondu

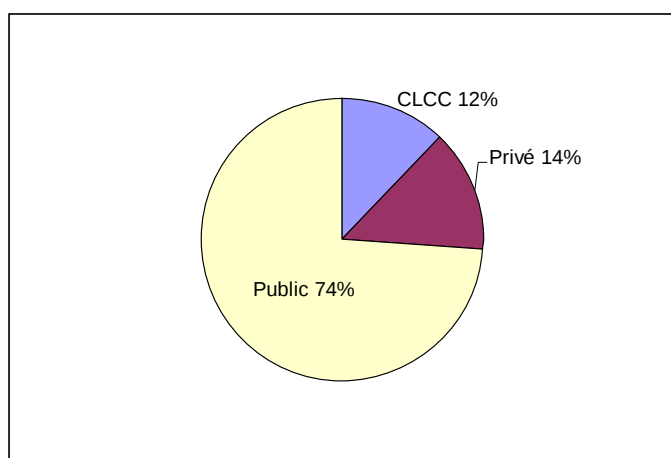


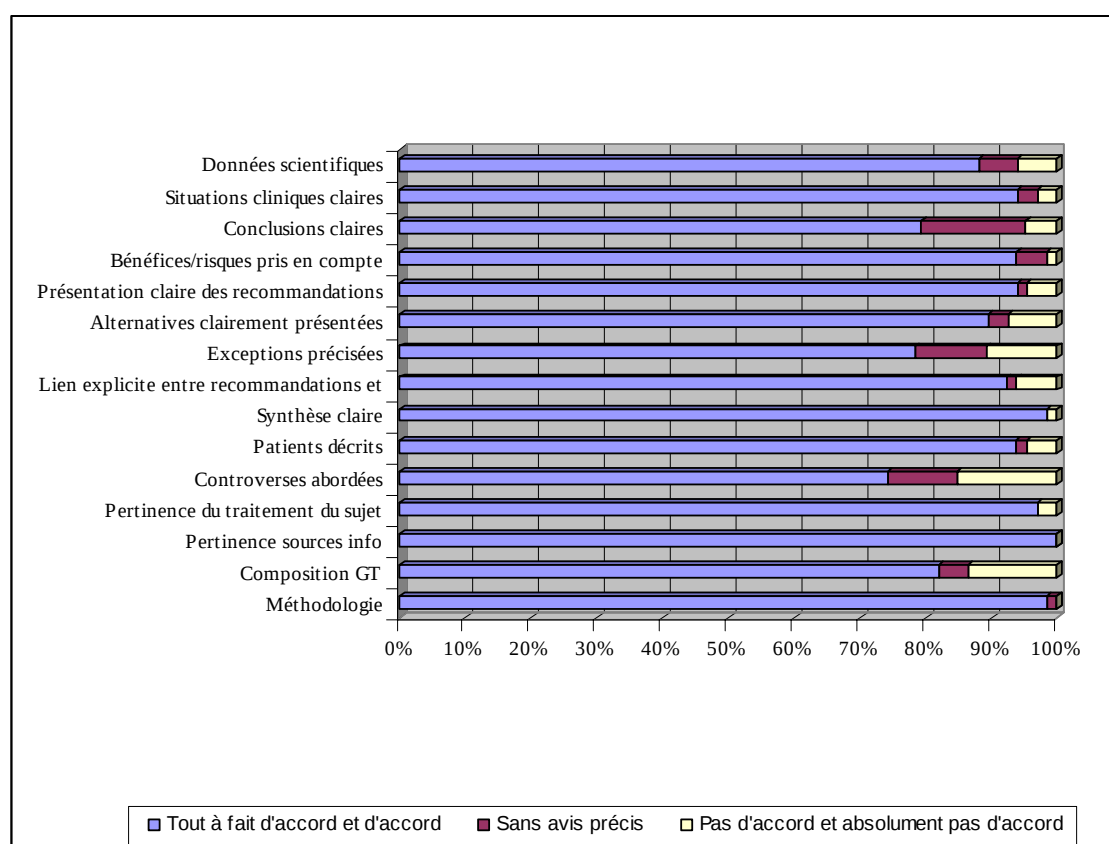
TABLEAU 29

Résultats du processus de relecture en termes d'applicabilité, d'approbation et d'utilisation des Recommandations

Références	Tous	En grande partie	Certains	Aucun
Applicabilité des Recommandations	73,13 %	17,91 %	7,46 %	1,49 %
Approbation des Recommandations	73,13 %	19,40 %	7,46 %	0 %
Utilisation des Recommandations dans la pratique clinique	74,24 %	19,69 %	4,54 %	1,51 %

FIGURE 5

Avis des relecteurs sur le document



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [ANON1989] Traitement des thromboses veineuses profondes constituées. Etude comparative d'un fragment d'héparine de bas poids moléculaire (Fragmine) administrée par voie sous-cutanée et de l'héparine standard administrée par voie intraveineuse continue. Etude multicentrique. *Rev Med Interne* 1989;10(4):375-81.
- [ANON1991] A randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A collaborative European multicentre study. *Thromb Haemost* 1991;65(3):251-6.
- [ANON1997] Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997;337(10):657-62.
- [ABDELKEFI2004] Abdelkefi A, Ben OT, Kammoun L, Chelli M, Romdhane NB, Kriaa A *et al.* Prevention of central venous line-related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with haemato-oncological disease. *Thrombosis & Haemostasis* 2004;92(3):654-61.
- [AGREE2003] AGREE C. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12(1):18-23.
- [AKL2007] Akl EA, Karmath G, Yosucio V, Kim SY, Barba M, Sperati F *et al.* Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD006468.
- [ALBADA1989] Albada J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ. Treatment of acute venous thromboembolism with low molecular weight heparin (Fragmin). Results of a double-blind randomized study. *Circulation* 1989;80(4):935-40.
- [ALCALAY2006] Alcala A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H *et al.* Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1112-8.
- [ALIKHAN2004] Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A *et al.* Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164(9):963-8.
- [ALTSCHULER1990] Altschuler E, Moosa H, Selker RG, Vertosick FT, Jr. The risk and efficacy of anticoagulant therapy in the treatment of thromboembolic complications in patients with primary malignant brain tumors. *Neurosurgery* 1990;27(1):74-6.
- [ANAES2000] ANAES, (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé). Évaluation de la qualité de l'utilisation et de la surveillance des chambres à cathéter implantables [online]. 2000. Available: URL: http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_5233&pcid=c_5233.
- [ASCO2007] ASCO, (American Society of Clinical Oncology). American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. [online]. ASCO American Society of Clinical Oncology, ed. 2007. Available: URL: <http://www.asco.org/portal/site/ASCO>.
- [BERN1990] Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A, Jr., Benotti PN, Arkin CF *et al.* Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112(6):423-8.
- [BIFFI2001] Biffi R, De BF, Orsi F, Pozzi S, Arnaldi P, Goldhirsch A *et al.* A randomized, prospective trial of central venous ports connected to standard open-ended or Groshong catheters in adult oncology patients. *Cancer* 2001;92(5):1204-12.
- [BONA2000] Bona RD, Hickey AD, Wallace DM. Warfarin is safe as secondary prophylaxis in patients with cancer and a previous episode of venous thrombosis. *American Journal of Clinical Oncology* 2000;23(1):71-3.
- [BORAKS1998] Boraks P, Seale J, Price J, Bass G, Ethell M, Keeling D *et al.* Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies. *British Journal of Haematology* 1998;101(3):483-6.
- [BOZZETTI1983] Bozzetti F, Scarpa D, Terno G, Scotti A, Ammatuna M, Bonalumi mg *et al.* Subclavian venous thrombosis due to indwelling catheters: a prospective study on 52 patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983;7(6):560-2.
- [BRATT1990] Bratt G, Aberg W, Johansson M, Tornebohm E, Granqvist S, Lockner D. Two daily subcutaneous injections of fragmin as compared with intravenous standard heparin in the treatment of deep venous thrombosis (DVT). *Thromb Haemost* 1990;64(4):506-10.
- [BRATT1985] Bratt G, Tornebohm E, Granqvist S, Aberg W, Lockner D. A comparison between low molecular weight heparin (KABI 2165) and standard heparin in the intravenous treatment of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1985;54(4):813-7.
- [BULLER2004] Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):401S-28S.
- [CADMAN2004] Cadman A, Lawrance JA, Fitzsimmons L, Spencer-Shaw A, Swindell R. To clot or not to clot? That is the question in central venous catheters. *Clin Radiol* 2004;59(4):349-55.
- [CAERS2005] Caers J, Fontaine C, Vinh-Hung V, De MJ, Ponnet G, Oost C *et al.* Catheter tip position as a risk factor for thrombosis associated with the use of subcutaneous infusion ports. *Supportive Care in Cancer* 2005;13(5):325-31.
- [CALLIGARO1991] Calligaro KD, Bergen WS, Haut MJ, Savarese RP, DeLaurentis DA. Thromboembolic complications in patients with advanced cancer: anticoagulation versus Greenfield filter placement. *Annals of Vascular Surgery* 1991;5(2):186-9.
- [CAMPBELL1998] Campbell IA, Yeoh J, Medlicott S. Duration of hospital stay in patients with pulmonary venous thromboembolism: a randomised comparison of unfractionated heparin versus low molecular weight heparin [abstract]. *Thorax* 1998;53:254.

- [CARLO2004] Carlo JT, Lamont JP, McCarty TM, Livingston S, Kuhn JA. A prospective randomized trial demonstrating valved implantable ports have fewer complications and lower overall cost than nonvalved implantable ports. *American Journal of Surgery* 2004;188(6):722-7.
- [CARRIER2007] Carrier M, Tay J, Fergusson D, Wells PS. Thromboprophylaxis for catheter-related thrombosis in patients with cancer: a systematic review of the randomized, controlled trials. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2552-4.
- [CHAN1992] Chan A, Woodruff RK. Complications and failure of anticoagulation therapy in the treatment of venous thromboembolism in patients with disseminated malignancy. *Australian & New Zealand Journal of Medicine* 1992;22(2):119-22.
- [CHAUKIYAL2008] Chaukiyal P, Nautiyal A, Radhakrishnan S, Singh S, Navaneethan SD. Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99(1):38-43.
- [CHERUKU1991] Cheruku R, Tapazoglou E, Ensley J, Kish JA, Cummings GD, al-Sarraf M. The incidence and significance of thromboembolic complications in patients with high-grade gliomas. *Cancer* 1991;68(12):2621-4.
- [CHEW2006] Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458-64.
- [COHEN1992] Cohen JR, Grella L, Citron M. Greenfield filter instead of heparin as primary treatment for deep venous thrombosis or pulmonary embolism in patients with cancer. *Cancer* 1992;70(7):1993-6.
- [COHEN1991] Cohen JR, Tenenbaum N, Citron M. Greenfield filter as primary therapy for deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism in patients with cancer. *Surgery* 1991;109(1):12-5.
- [COUBAN2005] Couban S, Goodyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D *et al.* Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(18):4063-9.
- [CRAFT1996] Craft PS, May J, Dorigo A, Hoy C, Plant A. Hickman catheters: left-sided insertion, male gender, and obesity are associated with an increased risk of complications. *Aust N Z J Med* 1996;26(1):33-9.
- [CUCHERAT2003] Cucherat M. Lecture critique des méta-analyses [online]. Université Lyon-1 HdLSdb&E6, ed. Lecture critique des essais cliniques. 2003. Available: URL: <http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture%2Dcritique/metaanalyse/frame1.htm>.
- [CUCHERAT2006] Cucherat M. Guide de lecture critique d'un essai thérapeutique. *Médecine Thérapeutique* 2006;12(5-6):354-8. Available: URL: <http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/grille%20de%20lecture/frame1.htm>.
- [CUNNINGHAM2006] Cunningham MS, White B, Hollywood D, O'Donnell J. Primary thromboprophylaxis for cancer patients with central venous catheters--a reappraisal of the evidence. *British Journal of Cancer* 2006;94(2):189-94.
- [DAS1996] Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin *versus* warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg* 1996;20(5):521-6.
- [DEBOURDEAU1996] Debourdeau P, Meyer G, Sayeg H, Marjanovic Z, Bastit L, Cabane J *et al.* Traitement anticoagulant classique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients cancéreux. A propos d'une série rétrospective de 71 patients. *Revue De Medecine Interne* 1996;17(3):207-12.
- [DECICCO2006] DeCicco M, Matovic M, Pacenzia R, Fantin D, Caserta R, Bortolussi F *et al.* Short-term acenocumarin (A) or dalteparine (D) for the prevention of central venous catheter-related thrombosis (CVCrT) in cancer patients. A randomized controlled study based on serial venographies. 2006 (abstr ASCO 8549).
- [DECOUSUS1998] Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P *et al.* A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(7):409-15.
- [DEITCHER2006] Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J *et al.* Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone *versus* initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis* 2006;12(4):389-96.
- [DEITCHER2003] Deitcher SR, Kessler mg, Lyons RM. Treatment of venous thromboembolic events (VTE) in patients with active malignancy: a randomized study of enoxaparin alone *versus* initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period [abstract]. *Blood* 2003;102:322a.
- [DENTALI2008] Dentali F, Gianni M, Agnelli G, Ageno W. Association between inherited thrombophilic abnormalities and central venous catheter thrombosis in patients with cancer: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008;6(1):70-5.
- [DHAMI1993] Dhami MS, Bona RD, Calogero JA, Hellman RM. Venous thromboembolism and high grade gliomas. *Thromb Haemost* 1993;70(3):393-6.
- [DOLOVICH2000] Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G, Dolovich LR *et al.* A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160(2):181-8.
- [DUROUX1991] Duroux P, Bécère A. Collaborative european multicenter study: a randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1991;65:251-6.
- [EASTRIDGE1995] Eastridge BJ, Lefor AT. Complications of indwelling venous access devices in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13(1):233-8.
- [FAIVRE1987] Faivre R, Neuhart E, Kieffer Y, Toulemonde F, Bassand JP, Maurat JP. Subcutaneous administration of a low molecular weight heparin (CY 222) compared with subcutaneous administration of a standard heparin in patients with acute deep vein thrombosis [abstract]. *Thromb Haemost* 1987;58(suppl):120 (abstr 430).

- [FAIVRE1988] Faivre R, Neuhart Y, Kieffer Y, Apfel F, Magnin D, Didier D *et al.* Un nouveau traitement des thromboses veineuses profondes: les fractions d'héparine de bas poids moléculaire. Etude randomisée. Presse Med 1988;17(5):197-200.
- [FERRETTI2006] Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, Carlini P, Felici A, Mandala M *et al.* Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulants? Chest 2006;130(6):1808-16.
- [FERVERS1995] Fervers B, Bonichon F, Demard F, Heron JF, Mathoulin S, Philip T *et al.* Méthodologie de développement des Standards, Options et Recommandations diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie. Bull Cancer 1995;82(10):761-7.
- [FERVERS2001] Fervers B, Hardy J, Blanc-Vincent MP, Theobald S, Bataillard A, Farsi F *et al.* SOR: project methodology. Br J Cancer 2001;84 Suppl 2:8-16.
- [FIESSINGER1996] Fiessinger JN, Lopez-Fernandez M, Gatterer E, Granqvist S, Kher A, Olsson CG *et al.* Once-daily subcutaneous dalteparin, a low molecular weight heparin, for the initial treatment of acute deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1996;76(2):195-9.
- [FRANK2000] Frank DA, Meuse J, Hirsch D, Ibrahim JG, van den Abbeele AD. The treatment and outcome of cancer patients with thromboses on central venous catheters. Journal of Thrombosis & Thrombolysis 2000;10(3):271-5.
- [GEERTS2004] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW *et al.* Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
- [GERBER2006] Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. J Clin Oncol 2006;24(8):1310-8.
- [GONZALEZFAJARDO1999] Gonzalez-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J, Perez JL, Fernandez L, Agundez I *et al.* Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg 1999;30(2):283-92.
- [GOULD1999] Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM, Gould MK *et al.* Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 1999;130(10):800-9.
- [GREENFIELD1997] Greenfield LJ, Proctor MC, Saluja A. Clinical results of Greenfield filter use in patients with cancer. Cardiovascular Surgery 1997;5(2):145-9.
- [HANDELAND1990] Handeland GF, Abildgaard U, Holm HA, Arnesen KE. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. Eur J Clin Pharmacol 1990;39(2):107-12.
- [HARENBERG1990] Harenberg J, Kallenbach B, Martin U, Dempfle CE, Zimmermann R, Kubler W *et al.* Randomized controlled study of heparin and low molecular weight heparin for prevention of deep-vein thrombosis in medical patients. Thromb Res 1990;59(3):639-50.
- [HEATON2002A] Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. Intern Med J 2002;32(3):84-8.
- [HEIT2000] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160(6):809-15.
- [HETTIARACHCHI1998] Hettiarachchi RJ, Prins MH, Lensing AW, Buller HR. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the initial treatment of venous thromboembolism.[see comment]. Curr Opin Pulm Med 1998;4(4):220-5.
- [HETTIARACHCHI1999] Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Buller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. Thromb Haemost 1999;82(2):947-52.
- [HIND2003] Hind D, Calvert N, McWilliams R, Davidson A, Paisley S, Beverley C *et al.* Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. BMJ 2003;327(7411):361.
- [HOLM1986] Holm HA, Ly B, Handeland GF, Abildgaard U, Arnesen KE, Gottschalk P *et al.* Subcutaneous heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. Haemostasis 1986;16 Suppl 2:30-7.
- [HUBBARD1994] Hubbard KP, Roehm JO, Jr., Abbruzzese JL. The Bird's Nest Filter. An alternative to long-term oral anticoagulation in patients with advanced malignancies. Am J Clin Oncol 1994;17(2):115-7.
- [HULL2006] Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R *et al.* Long-term low-molecular-weight heparin *versus* usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. Am J Med 2006;119(12):1062-72.
- [HULL2002] Hull RD, Pineo GF, Mah AF, *et al.* LITE study investigators. A randomized trial evaluating long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months *versus* intravenous heparin followed by warfarin sodium [abstract]. Blood 2002;100:148a.
- [HULL1992] Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG *et al.* Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992;326(15):975-82.
- [HUTTEN2000] Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy AND achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. Journal of Clinical Oncology 2000;18(17):3078-83.
- [IHENAT1998] Ihnat DM, Mills JL, Hughes JD, Gentile AT, Berman SS, Westerband A. Treatment of patients with venous thromboembolism and malignant disease: should vena cava filter placement be routine? Journal of Vascular Surgery 1998;28(5):800-7.
- [IMBERTI2006] Imberti D, Ageno W, Carpenedo M. Retrievable vena cava filters: a review. Curr Opin Hematol 2006;13(5):351-6.
- [IORIO2003] Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. J Thromb Haemost 2003;1(9):1906-13.

- [JARRETT2002] Jarrett BP, Dougherty MJ, Calligaro KD. Inferior vena cava filters in malignant disease. *Journal of Vascular Surgery* 2002;36(4):704-7.
- [JOFFE2004] Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ, Deep Vein Thrombosis (DVT) FREE Steering Committee. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation* 2004;110(12):1605-11.
- [KAKKAR2003] Kakkar VV, Gebbska M, Kadziola Z, Saba N, Carrasco P. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003;89(4):674-80.
- [KALMANTI2002] Kalmanti M, Germanakis J, Stiakaki E, Syfridaki C, Christidou A, Tsetis D *et al.* Prophylaxis with urokinase in pediatric oncology patients with central venous catheters. *Pediatric Hematology & Oncology* 2002;19(3):173-9.
- [KARTHAUS2006] Karthaus M, Kretschmar A, Kroning H, Biakhov M, Irwin D, Marschner N *et al.* Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2006;17(2):289-96.
- [KIRCHMAIER1998] Kirchmaier CM, Wolf H, Schafer H, Ehlers B, Breddin HK. Efficacy of a low molecular weight heparin administered intravenously or subcutaneously in comparison with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep venous thrombosis. *Certoparin-Study Group. Int Angiol* 1998;17(3):135-45.
- [KIRKPATRICK2007] Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G. Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(10):901-13.
- [KLERK2003] Klerk CP, Smorenburg SM, Buller HR. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163(16):1913-21.
- [KOOPMAN1996] Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der MJ *et al.* Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(11):682-7.
- [KUIJER1995] Kuijer PM, Gallus AS, Cade JE, Buller HR. Randomized comparison of LMWH *versus* standard heparin in the initial treatment of pulmonary embolism [abstract]. *Thromb Haemost* 1995;73:974.
- [KOVACS2007] Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, Anderson DR, Andreou R, Mangel JE *et al.* A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost* 2007;5(8):1650-3.
- [LABOUREY2004] Labourey JL, Lacroix P, Genet D, Gobeaux F, Martin J, Venat-Bouvet L *et al.* Thrombotic complications of implanted central venous access devices: prospective evaluation. *Bulletin Du Cancer* 2004;91(5):431-6.
- [LEE2003] Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M *et al.* Low-molecular-weight heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine* 2003;349(2):146-53.
- [LEE2006] Lee AY, Levine MN, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(9):1404-8.
- [LEE2005] Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C *et al.* Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism [Comment in: *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2119-20. PMID: 15699474;Comment in: *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7248. PMID: 16192624;Comment in: *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7248-50; author reply 7250. PMID: 16192623]. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2123-9.
- [LENSING1995] Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J, Lensing AW, Prins MH *et al.* Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis.[see comment]. *Arch Intern Med* 1995;155(6):601-7.
- [LEVIN1993] Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, Fine HA, Black PM, Wen PY. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology* 1993;43(6):1111-4.
- [LEVINE1996] Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J *et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):677-81.
- [LEVINE1990] Levine M, Hirsh J. The diagnosis and treatment of thrombosis in the cancer patient. *Semin Oncol* 1990;17(2):160-71.
- [LINDMARKER1993] Lindmarker P, Holmstrom M, Granqvist S, *et al.* Fragmin once daily subcutaneously in a fixed dose compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis [abstract]. *Thromb Haemost* 1993;69:648.
- [LINDMARKER1994] Lindmarker P, Holmstrom M, Granqvist S, Johnsson H, Lockner D. Comparison of once-daily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72(2):186-90.
- [LOPACIUUK1999] Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, Bielawiec M, Witkiewicz W, Filipecki S *et al.* Low molecular weight heparin *versus* acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81(1):26-31.
- [LOPACIUUK1992] Lopaciuk S, Meissner AJ, Filipecki S, Zawilska K, Sowier J, Ciesielski L *et al.* Subcutaneous low molecular weight heparin *versus* subcutaneous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis: a Polish multicenter trial. *Thromb Haemost* 1992;68(1):14-8.
- [LOPEZBERET2001] Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblas M, Martinez A, Lozano G *et al.* Low molecular weight heparin *versus* oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2001;33(1):77-90.
- [LUCIANI2001] Luciani A, Clement O, Halimi P, Goudot D, Portier F, Bassot V *et al.* Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology* 2001;220(3):655-60.
- [LUOMANMAKI1996] Luomanmaki K, Grankvist S, Hallert C, Jauro I, Ketola K, Kim HC *et al.* A multicentre comparison of once-daily subcutaneous dalteparin (low molecular weight heparin) and continuous intravenous heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *J Intern Med* 1996;240(2):85-92.

- [MAGAGNOLI2003]** Magagnoli M, Masci G, Carnaghi C, Zucali PA, Castagna L, Morenghi E *et al.* Minidose warfarin is associated with a high incidence of International Normalized Ratio elevation during chemotherapy with FOLFOX regimen. *Ann Oncol* 2003;14(6):959-60.
- [MAGAGNOLI2006A]** Magagnoli M, Masci G, Castagna L, Morenghi E, Santoro A. High incidence of INR alteration in gastrointestinal cancer patients treated with mini-dose warfarin and 5-fluorouracil-based regimens. *Ann Oncol* 2006;17(1):174-6.
- [MALE2003]** Male C, Chait P, Andrew M, Hanna K, Julian J, Mitchell L *et al.* Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood* 2003;101(11):4273-8.
- [MALE2002]** Male C, Chait P, Ginsberg JS, Hanna K, Andrew M, Halton J *et al.* Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase. *Thromb Haemost* 2002;87(4):593-8.
- [MANDALA2006]** Mandala M, Falanga A, Piccioli A, Prandoni P, Pogliani EM, Labianca R *et al.* Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;59(3):194-204.
- [MASC2003]** Masci G, Magagnoli M, Zucali PA, Castagna L, Carnaghi C, Sarina B *et al.* Minidose warfarin prophylaxis for catheter-associated thrombosis in cancer patients: can it be safely associated with fluorouracil-based chemotherapy? *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(4):736-9.
- [MERLI2001]** Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A *et al.* Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134(3):191-202.
- [MEYER1995]** Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Gillet JK, Charbonnier B *et al.* Subcutaneous low-molecular-weight heparin fragmin *versus* intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995;74(6):1432-5.
- [MEYER2002]** Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P *et al.* Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162(15):1729-35.
- [MIKKOLA1997]** Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Attenuation over 24 hours of the efficacy of thrombolysis of pulmonary embolism among patients with cancer. *American Heart Journal* 1997;134(4):603-7.
- [MISMETTI2003]** Mismetti P, Mille D, Laporte S, Charlet V, Buchmuller-Cordier A, Jacquin JP *et al.* Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: a pilot randomized trial. *Haematologica* 2003;88(1):67-73.
- [MISMETTI2005]** Mismetti P, Quenet S, Levine M, Merli G, Decousus H, Derobert E *et al.* Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *Chest* 2005;128(4):2203-10.
- [MONREAL1996]** Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R *et al.* Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices--prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thrombosis & Haemostasis* 1996;75(2):251-3.
- [MORAZIN2005]** Morazin F, Kriegel I, Asselain B, Falcou MC. Thrombose symptomatique sur cathéter veineux central de longue durée en oncologie: un score de risque prédictif? *Revue De Medecine Interne* 2005;26(4):273-9.
- [NCCN2006]** NCCN, (national comprehensive cancer network). Venous thromboembolic disease [online]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, ed. 2006. Available: URL: www.nccn.org.
- [NICE2002]** NICE, (National Institute for Clinical excellence). Guidance on the use of ultrasound locating devices for placing central venous catheters. Technology Appraisal No. 49. [online]. last update august 2005 2002. Available: URL: http://www.nice.org.uk/pdf/Ultrasound_49_GUIDANCE.pdf.
- [NIERS2007]** Niers TM, Di NM, Klerk CP, Baarslag HJ, Buller HR, Biemond BJ. Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study. *J Thromb Haemost* 2007;5(9):1878-82.
- [NIGHTINGALE1997]** Nightingale CE, Norman A, Cunningham D, Young J, Webb A, Filshie J. A prospective analysis of 949 long-term central venous access catheters for ambulatory chemotherapy in patients with gastrointestinal malignancy. *Eur J Cancer* 1997;33(3):398-403.
- [NOBLE2005]** Noble SI, Finlay IG. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. *Palliative Medicine* 2005;19(3):197-201.
- [NOBLE2006]** Noble SI, Nelson A, Turner C, Finlay IG. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study [Comment in: *BMJ*. 2006 Mar 25;332(7543):728-9. PMID: 16565137;Comment in: *BMJ*. 2006 Mar 25;332(7543):729. PMID: 16565142]. *BMJ* 2006;332(7541):577-80.
- [NOTARBARTOLO1988]** Notarbartolo A, Salanitri G, Davi G, Averna M, Barbagallo C, Catalano I. Low molecular weight heparin in the short and long-term treatment of deep vein thrombosis in diabetic subjects. *Med Prax* 1988;9:393-405.
- [PALARETI2000]** Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A *et al.* A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thrombosis & Haemostasis* 2000;84(5):805-10.
- [PARK1999]** K Park, SY Oh, WS Kim, HS Jeong, JT Lee, K Kong, K Kim, S. Yoon, WK Kang, L Mark, CH Park Randomized Phase III Trial of Very Low Dose Warfarin to Prevent Catheter-Associated Thrombosis (Meeting abstract). 15 June 1999; 1999 (abstr 2330).
- [PINI1994]** Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T *et al.* Low molecular weight heparin *versus* warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72(2):191-7.
- [PRANDONI1992]** Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M *et al.* Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992;339(8791):441-5.

- [PRANDONI2002] Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B *et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484-8.
- [PRANDONI1990] Prandoni P, Vigo M, Cattelan AM, Ruol A. Treatment of deep venous thrombosis by fixed doses of a low-molecular-weight heparin (CY216). *Haemostasis* 1990;20 Suppl 1:220-3.
- [PUCHEU1996] Pucheu A, Dierhas M, Leduc B, Sillet-Bach I, Lefort S, Assaf W *et al.* Fibrinolyse des thromboses veineuses profondes sur dispositifs de perfusion implantables. A propos d'une série consécutive de 57 thromboses et de 32 fibrinolyse. *Bull Cancer* 1996;83(4):293-9.
- [QUEVEDO1994] Quevedo JF, Buckner JC, Schmidt JL, Dinapoli RP, O'Fallon JR. Thromboembolism in patients with high-grade glioma. *Mayo Clin Proc* 1994;69(4):329-32.
- [QUINLAN2004] Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140(3):175-83.
- [RANDOLPH1996] Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Pribble CG. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1996;24(12):2053-8.
- [RAWSON2007] Rawson KM, Newburn-Cook CV. The use of low-dose warfarin as prophylaxis for central venous catheter thrombosis in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncol Nurs Forum* 2007;34(5):1037-43.
- [ROCHA2000] Rocha E, Martinez-Gonzalez MA, Montes R, Panizo C. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. *Haematologica* 2000;85(9):935-42.
- [RODENHUIS1993] Rodenhuis S, van't Hek LG, Vlasveld LT, Kroger R, Dubbelman R, van Tol RG. Central venous catheter associated thrombosis of major veins: thrombolytic treatment with recombinant tissue plasminogen activator. *Thorax* 1993;48(5):558-9.
- [RUFF1983] Ruff RL, Posner JB. Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol* 1983;13(3):334-6.
- [RUUD2006] Ruud E, Holmstrom H, De Lange C, Hogstad EM, Wesenberg F. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies--a randomized, controlled study. *Acta Paediatr* 2006;95(9):1053-9.
- [SAUVE2000] Sauve C, Boffa MC, Meyer G, Farge-Bancel D. Maladie thromboembolique veineuse et cancer. *Rev Med Interne* 2000;21(3):266-77.
- [SAVAGE1999] Savage KJ, Wells PS, Schulz V, Goudie D, Morrow B, Cruickshank M *et al.* Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thrombosis & Haemostasis* 1999;82(3):1008-10.
- [SCHIFF1994] Schiff D, DeAngelis LM. Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer* 1994;73(2):493-8.
- [SCHIMP2003] Schimp VL, Munkarah AR, Morris RT, Deppe G, Malone J, Jr. Upper extremity deep vein thrombosis associated with indwelling peripheral venous catheters in gynecology oncology patients. *Gynecologic Oncology* 2003;89(2):301-5.
- [SCHINDLER1999] Schindler J, Bona RD, Chen HH, Feingold JM, Edwards RL, Tutschka PJ *et al.* Regional thrombolysis with urokinase for central venous catheter-related thrombosis in patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue. *Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis* 1999;5(1):25-9.
- [SCHMIDT2002] Schmidt F, Faul C, Dichgans J, Weller M. Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients. *Journal of Neurology* 2002;249(10):1409-12.
- [SCHULMAN2005] Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):692-4.
- [SCHUNN2006] Schunn C, Schunn GB, Hobbs G, Vona-Davis LC, Waheed U. Inferior vena cava filter placement in late-stage cancer. *Vascular & Endovascular Surgery* 2006;40(4):287-94.
- [SCHWARZ1996] Schwarz RE, Marrero AM, Conlon KC, Burt M. Inferior vena cava filters in cancer patients: indications and outcome. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14(2):652-7.
- [SCULLY2005] Scully MF, Geerts WH, Kovacs M, Lee A. Clinical Guide - Cancer & Thrombosis [online]. The Thrombosis Interest Group of Canada, ed. 08/5 A.D. Available: URL: www.tigc.org.
- [SIMONNEAU1993] Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, Planchon B, Ninet J, Sie P *et al.* Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993;153(13):1541-6.
- [SIMONNEAU1997] Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R *et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med* 1997;337(10):663-9.
- [SIRAGUSA1996] Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS, Siragusa S *et al.* Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis.[see comment]. *Am J Med* 1996;100(3):269-77.
- [SORENSEN2000] Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343(25):1846-50.
- [TEDOLDI1993] Tedoldi A, Botticella F, Maloberti MR. Antithrombophilic effect of low molecular weight heparins in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1993;28:215-25.
- [THERY1992] Thery C, Simonneau G, Meyer G, Helenon O, Bridey F, Armagnac C *et al.* Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992;85(4):1380-9.
- [VALLADARES1980] Valladares JB, Hankinson J. Incidence of lower extremity deep vein thrombosis in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 1980;6(2):138-41.

[VEIGA2000] Veiga F, Escriba A, Maluenda MP, Lopez RM, Margalet I, Lezana A *et al.* Low molecular weight heparin (enoxaparin) *versus* oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost* 2000;84(4):559-64.

[VERSO2003] Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(19):3665-75.

[VERSO2005] Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, Di Somma FC, Paoletti F, Ageno W *et al.* Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(18):4057-62.

[VOOG2007] Voog E, Lazard E, Juhel L. Doit-on prescrire une prophylaxie de la maladie thromboembolique aux patients porteurs d'un cathéter central et/ou recevant une chimiothérapie pour une tumeur solide? *Presse Med* 2007;36(2):225-34.

[VUCIC2002] Vucic N, Ostojic R, Sviric T. Treatment of deep vein thrombosis with oral anticoagulants in patients with malignancy: prospective cohort study. *Croatian Medical Journal* 2002;43(3):296-300.

[WALLACE2004] Wallace MJ, Jean JL, Gupta S, Eapen GA, Johnson MM, Ahrar K *et al.* Use of inferior vena caval filters and survival in patients with malignancy. *Cancer* 2004;101(8):1902-7.

[WALSH2001] Walsh DC, Kakkar AK. Thromboembolism in brain tumors. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7(5):326-31.

[WHITE2005] White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D *et al.* Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005;165(15):1782-7.

[YOUNG2005] Young. WARP - A multicentre prospective randomised controlled trial (RCT) of thrombosis prophylaxis with warfarin in cancer patients with central venous catheters (CVCs) 1 June 2005; 2005 (abstr ASCO 8004).

[ZANGHI1988] Zanghi' M, Morici V, Costanzo M, Astuto L, Salanitri G. Deep vein thrombosis of the legs: new therapy by means of low molecular weight heparins. *J Int Med Res* 1988;16(6):474-84.

[ZERATI2005] Zerati AE, Wolosker N, Yazbek G, Langer M, Nishinari K. Vena cava filters in cancer patients: experience with 50 patients. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2005;60(5):361-6.