

Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie

Contributeurs

Coordination

Dr Philippe Debourdeau, oncologue, Institut Sainte Catherine Avignon; Dr Mayeur Didier, oncologie-hématologie, Hôpital André Mignot-Le Chesnay

Membres du groupe de travail

Dr Assad Souad, Interniste hôpital Saint Luc Saint Joseph-Lyon; Dr Bonhomme Stéphanie, Médecin vasculaire, hôpital saint Joseph, Paris; Mr Brunet Abdelmadjid RRC-RA, Lyon; Dr Bureau du Colombier Pascale, Angiologue hôpital Edouard Herriot- Lyon; Dr Chareyre Stéphane, Médecin généraliste-Bron; Dr Cajfinger Francis, Oncologue hôpital La Pitié Salpêtrière – Paris; Dr Deblock Mathilde , Oncologue centre Alexis Vautrin – Nancy; Dr Demolombe Sylvie, Interniste infirmerie protestante – Lyon; Dr Denis Jean Claude, Médecin généraliste – Bron; Dr Durant Cécile Interniste hôpital Saint Louis – Paris; Dr Eche Gass Audrey, oncologue, institut Claudius Regaud, Toulouse; Pr Elalamy Ismaïl, Hémostasien hôpital Tenon-Paris; Dr Jaulmes Dominique, Hématologie, Hôpital Saint Antoine-Paris; Dr Laborier Frédéric, Médecin généraliste – Lyon; Dr Labrosse Hélène, RRC-RA, Lyon; Pr Lecompte Thomas, Hématologie - CHU Nancy; Dr Leger Philippe, Médecine vasculaire, Clinique Pasteur - Toulouse; Pr Long Anne, Pathologie vasculaire hôpital Robert Debré-Reims; Dr Magnet Marc Oncologue Soins et Santé (Hospitalisation à domicile)-Lyon; Pr Isabelle Mahé, Médecine Interne, hôpital Louis Mourier-Colombes ; Pr Guy Meyer, Département de soins intensifs et maladies respiratoires, hôpital Européen Georges Pompidou- Paris; Pr Nguyen Philippe, Hémostasien hôpital Robert Debré-Reims; Dr Roux Marielle, Interniste hôpital Pierre Oudot - Bourgoin-Jallieu.

Contributeurs (participants aux ateliers des J2R du 01/12/2011)

Dr Karine AUFFRET, médecin, CH St Nicolas Verdun; Dr Marielle BAULE, médecin, CH Epernay; Mme Annick BOUSSEAU, infirmière, CHU Reims; Dr Joël CECCALDI, médecin, CH Libourne; Dr Cyril DIMARTINO, pharmacien, Centre GF Leclercq Dijon; Dr Laure FAVIER, médecin, Centre GF Leclercq Dijon; Dr Olivier GASNIER, médecin, CHU Limoges; Mme Dominique GIAI-CHECA, infirmière, CH Chambéry; Dr Dominique JAULMES, médecin, Hopital Saint Antoine, Paris; Dr Eric KALFA, médecin, SSR La Marteray, St Jorioz; Dr Laure LADRAT, oncologue, CHU Lille; Dr Didier MAYEUR, médecin, CH Le Chesnay; Pr Philippe N GUYEN, hémostasien, CHU Reims; Mme Amélie THOMAS, infirmière, CH Verdun; Dr Alain ZANETTI, médecin, CH Cholet

Liens d'intérêt actualisation 2016

- **Pr Ismail Elalamy:**
 - Essais cliniques : Mitsubishi Pharma, Shire , Pfizer, Sanofi-Aventis, GSK, Leo-Pharma
 - Consultant: Daiichi Sankyo, BMS, NovoNordisk , Mitsubishi Pharma , Shire , Boehringer-Ingelheim, Celgène , Pfizer, Bayer HealthCare, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, GSK, LFB, Leo-Pharma
- **Pr Isabelle Mahé:**
 - Projet de recherche: Leo;
 - Consultant: Daiichi Sankyo, BMS; Leo
 - Orateur: Leo Pharma, Bayer, Boehringer, BMS
- **Dr Didier Mayeur:**
 - Orateur: Leo Pharma
- **Pr Guy Meyer:**
 - Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude : Daiichi Sankyo ; Bayer ; Sanofi Aventis ; Leo Pharma
 - Interventions ponctuelles : activités de conseil non rémunérées : Bayer, Leo Pharma
 - Conférences : invitations en qualité d'intervenant non rémunérées : Leo Pharma ; Sanofi Aventis ; Boehringer-Ingelheim, Bayer
 - Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) : Leo Pharma ; Boehringer-Ingelheim ; Bayer ; Daiichi Sankyo
 - Subventions à la recherche versées à mon établissement hospitalier : Leo Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer

Sommaire du référentiel

Méthodologie	5
Populations cibles	6
Prévention primaire de la MTEV, hors cathéter, en milieu médical	7
Myélome multiple sous thalidomide ou lénalinomide avec chimiothérapie et/ou dexaméthasone	10
Prévention primaire de la MTEV, hors cathéter, en milieu médical	11
Prophylaxie primaire de la thrombose de cathéter dans le territoire cave supérieur	12
Traitement curatif initial de la MTEV(<10j), hors thrombose de cathéter	13
Traitement curatif au long cours de la MTEV(>10j), hors thrombose de cathéter	14
Récidive de MTEV sous traitement anticoagulant	15
Traitement chez un patient thrombopénique	16
Traitement curatif initial (<10j), thrombose sur cathéter central	17
Traitement curatif au long cours (>10j), thrombose sur cathéter central	18
Nouveaux anticoagulants et cancer	19
Bévacizumab et risque de MTEV	21
FAQ: surveillance plaquettaire sous HBPM	22
FAQ : que faire en cas de mutation du facteur V Leiden?	23
Annexes	25
Annexe 1: score haemorrhages	26
Annexe 2: gestion des traitements	27
Annexe 3 : Tableau HBPM	28
Bibliographie	29

Méthodologie

- Travail réalisé initialement dans le cadre du réseau ONCORA.
- Constitution d'un groupe de travail pluridisciplinaire (médecine générale, médecine interne, oncologie, pathologie vasculaire)
- Evaluation des Préconisations disponibles (ACCP, ASCO, AIOM, Isth, NCCN, SOR) par la grille AGREE
- Adaptation des Préconisations retenues avec la méthode ADAPT en 2009
- Mise en forme des Préconisations suivant le format du réseau ONCORA en 2009
- Relecture externe par des membres du réseau ONCORA en 2009
- Présentation de la méthodologie pour validation lors des journées inter réseaux de mise en commun des référentiels en soins oncologiques de support (ONCORA / ONCOLOR; Lyon les 02 et 03 juillet 2009)
- Actualisation des données en 2011, 2013, 2016 et 2018

Population cibles

Sachant que le cancer est un facteur de risque thromboembolique veineux

Patients

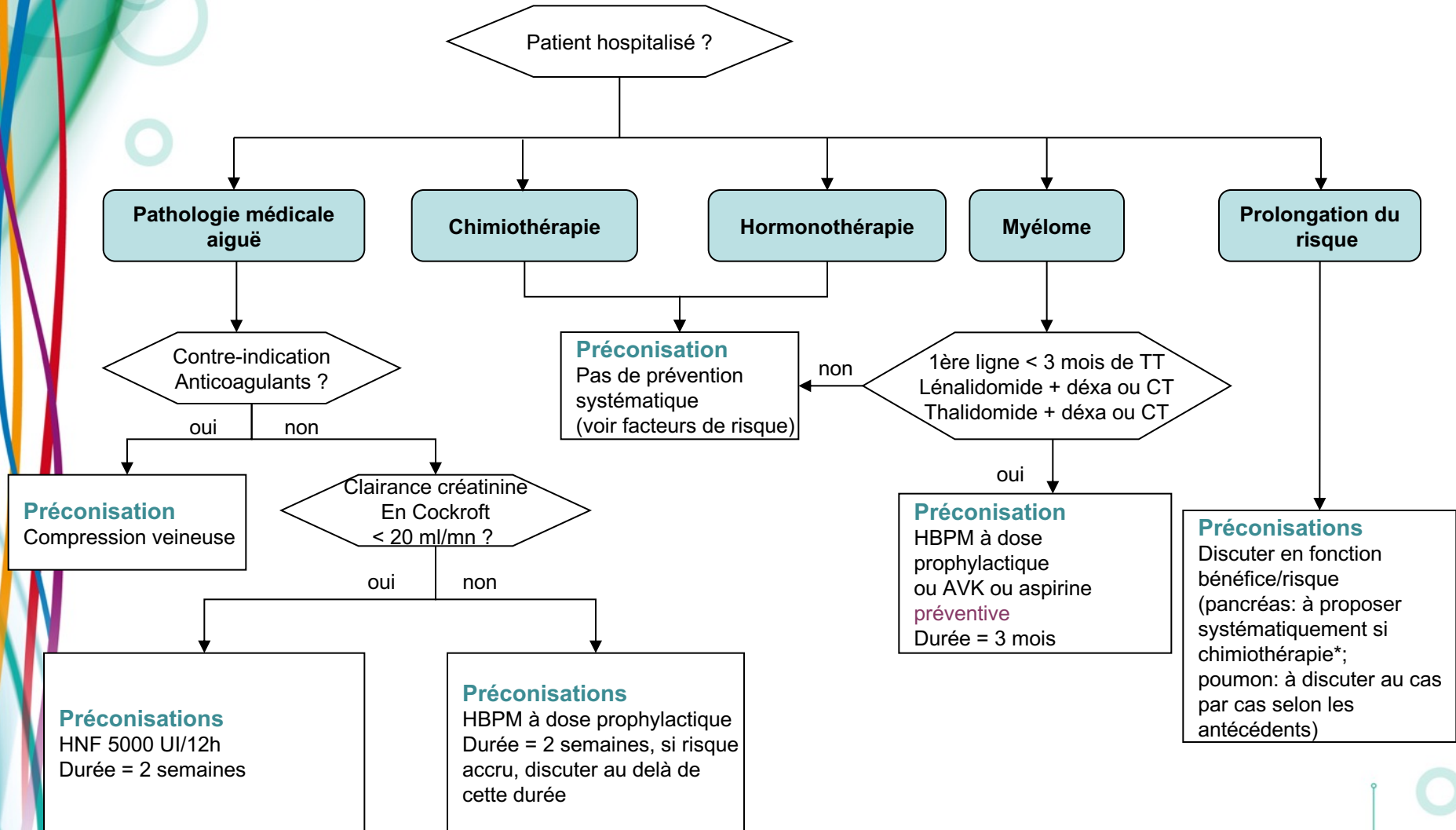
Sujets âgés de plus de 18 ans atteints de cancer ou d'hémopathie maligne :

- Ayant une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP) ou de thrombose sur cathéter central (TVKTC). *Les thromboses veineuses superficielles ne font pas partie de ces recommandations*
- Ou étant à risque d'épisode thromboembolique veineux (ETV) car :
 - Porteurs d'un cathéter central longue durée (> 3 semaines) dans le territoire cave supérieur : soit avec chambre implantable, soit tunnélisé avec ou sans manchon de Broviac. *Les patients porteurs de cathéter fémoral ou de cathéter central à insertion périphérique (PICC) ne font pas partie de ces recommandations*
 - Bénéficiant d'une intervention chirurgicale
 - Etant alité
 - Etant hospitalisé
 - Ayant un traitement à risque thrombotique

Professionnels de santé

- Etablissements membres et partenaires du réseau ONCORA (diffusion, implémentation)
- Médecins généralistes et spécialistes prenant en charge la MTEV au cours du cancer (prescription)
- Personnels paramédicaux prenant en charge la MTEV au cours du cancer (suivi des prescriptions)

**Prévention primaire de la MTEV
hors KT en milieu médical pendant une hospitalisation**



Prévention chez les patients ambulatoires: score de Khorana

Prévention primaire de la MTEV au cours de la chimiothérapie chez les patients ambulatoires

Actuellement, il n'y a pas d'indication à une thromboprophylaxie systématique. Elle sera décidée au cas par cas en prenant en compte le rapport bénéfice / risque lié au risque thrombotique (contexte et cancer) et au risque hémorragique (HBPM).

Il existe un score de stratification du risque thromboembolique veineux établi chez des patients ambulatoires recevant une chimiothérapie

- cancer estomac ou pancréas = 2 pts
- lymphome, poumon, vessie, testicule, gynécologique pelvien = 1 pt
- plaquettes > 350 G/L = 1 pt
- Hb < 100 g/L ou EPO = 1 pt
- GB > 11 G/L = 1 pt
- IMC > 35 = 1 pt

risque faible (score = 0) → 0,3 % et 0,8 % de MTEV

risque modéré (score = 1 ou 2) → 1,8 % à 2 % de MTEV

risque élevé (score > 2) → 6,7% à 7,1 % de MTEV

Ce score peut être une aide à la prise de décision en RCP.

Il n'y a pas de score de risque hémorragique actuellement validé au cours de la MTEV et encore moins au cours du cancer. Il est possible de se servir du score Hemorr₂hages. Annexe 1

Stratification du risque thrombotique chez les patients ambulatoires:

SCORE COMPASS-CAT CHEZ LES PATIENTS AVEC CANCER SEIN, POUMON, OVAIRE OU COLORECTAL

Facteurs prédictifs d'ETE	score ^a
Cancer du sein sous hormonothérapie ou sous anthracycline	6
Diagnostic de cancer ≤ 6 mois	4
CVC	3
Cancer de stade avancé	2
Facteurs de risque cardiovasculaires (composé d'au-moins 2 des antécédents suivants: histoire personnelle d'AOMI, insuffisance coronarienne, HTA, hyperlipidémie, diabète, obésité)	5
Hospitalisation récente pour pathologie médicale aiguë	5
Antécédent personnel d'ETE	1
Plaquettes ≥ 350X10 ⁹ /l	2

^a:Risque bas/intermédiaire: 0-6; risque élevé≥7

ETE: évènement thromboembolique veineux

CVC: cathéter veineux central

Niveau risque ETE	Intervalles du COMPASS-CAT RAM (min-max)	Intervalles du score COMPASS-CAT (min-max)	ETE (n)	Taux d'ETE
Bas/intermédiaire (n=506)	<-4,8	0 à 6	9 sein: 6 colorectal:2 poumon: 0 Ovaire: 1	1,7%
Haut (n= 517)	>-4,7	≥7	69 sein: 45 colorectal:1 4 poumon: 5 Ovaire: 5	13,3%

VPN: 98%

2 niveaux de risque

« Ne pas administrer de prophylaxie aux faibles risques »

D'après Gerotzias et al Oncologist 2017

Stratification du risque thrombotique chez les patients ambulatoires: SCORE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LYMPHOME

Thro(MBOSIS)Ly(MPHOMA) score

Variable	points
Antécédent d'ETE	2
Mobilité réduite	1
Antécédent d'infarctus myocardique ou d'AVC	2
Obésité (IMC > 25)	2
Extraganglionnaire	1
Médiastin	2
Neutropénie	1
Hb < 10	1

Bas risque	0,1
Risque intermédiaire	2,3
Risque élevé	≥ 4

Stratification du risque thrombotique chez les patients ambulatoires:

SCORE PRONOSTIC INTERNATIONAL DE THROMBOSE DANS LA THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE (IPSET-THROMBOSIS)

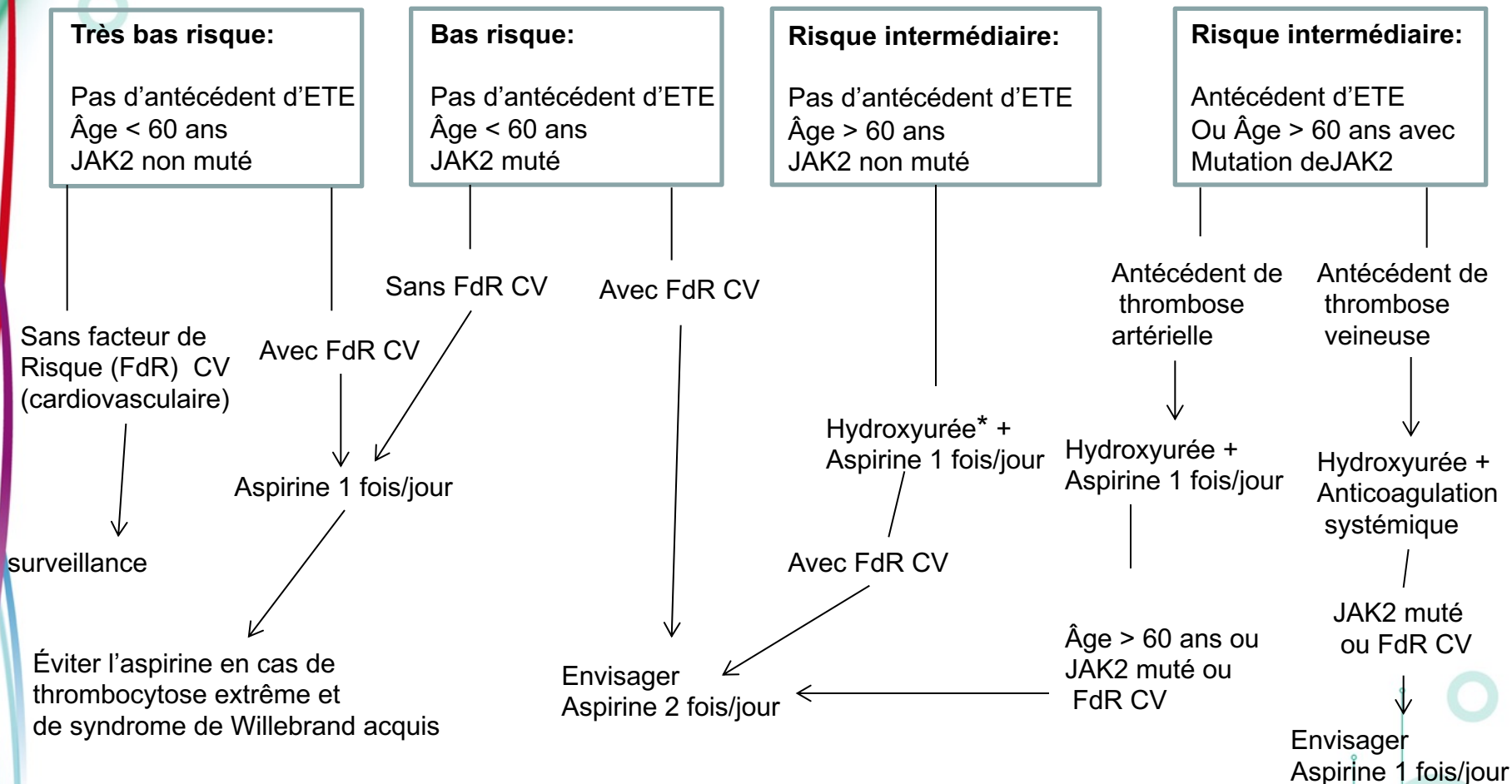
- A. Âge > 60 ans (HR 1.5 => 1 point),
- B. Antécédent d'ETE (HR 1.9 => 2 points),
- C. Facteur de risque cardiovasculaire (HR 1.6 => 1 point),
- D. JAK2V617F (HR 2.0 => 2 points).

Modèle pronostic:

- Bas risque < 2 points (1.03% pt-ans)
- Risque intermédiaire 2 points (2.35% pt-ans)
- Risque élevé > 2 points (3.56% pt-ans)

*D'après Barbui et al Blood
2012*

ALGORITHME DE GESTION DU RISQUE: THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE ET POLYGLOBULIE



*: le traitement cytoréducteur pourrait ne pas être essentiel

Myélome multiple sous thalidomide ou lénalinomide avec chimiothérapie et/ou dexaméthasone

Facteurs de risque

Obésité (IMC>30)

ATCD thrombose

KT Central

Thrombophilie congénitale

Insuffisance Cardiaque ou Rénale

Diabète

Infection Aiguë

Immobilisation...

Chirurgie (< 6 sem.)

Anesthésie

Traumatisme

Voyage prolongé...

EPO

≤ 1 facteur de risque

Préconisations:

Aspirine 75-325 mg/j
ou
HBPM à dose prophylactique*
Durée 3 à 6 mois ?

≥ 2 facteurs de risque

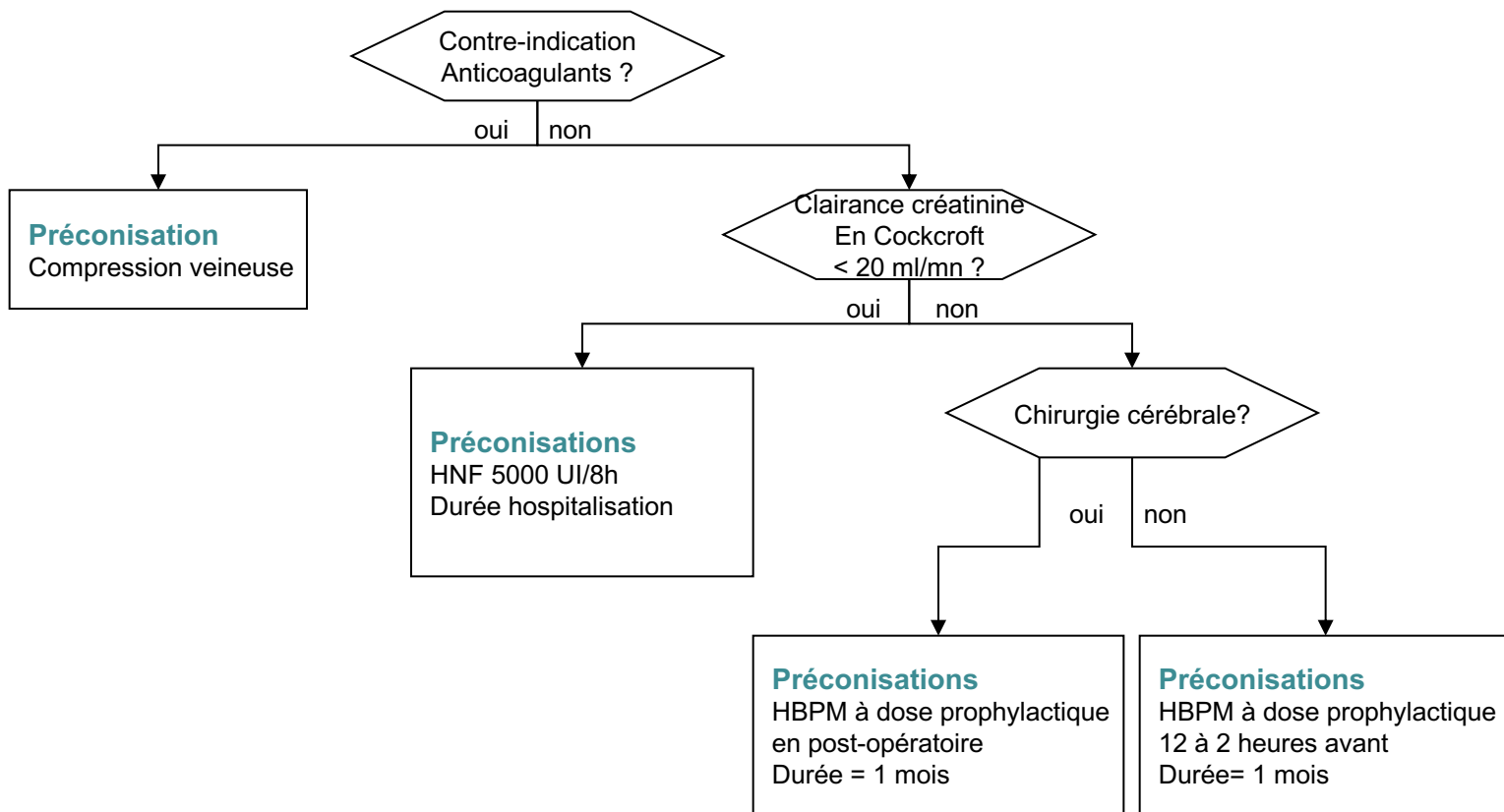
Préconisations:

HBPM à dose prophylactique*
ou
AVK (INR 2-3)
Durée 3 à 6 mois ?



Pla_q ≤ 50G/L : arrêt aspirine ou ↓ 50% HBPM
Pla_q ≤ 20 G/L : arrêt HBPM

**Prévention primaire de la MTEV
hors cathéter en milieu chirurgical oncologique**



Prophylaxie primaire thrombose sur cathéter central longue durée (> 3 semaines) dans le territoire cave supérieur

Cf référentiel AFSOS: http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/abord_veineux_AFSOS_V2.pdf

1- Matériel et pose du cathéter

- Cathéter avec Groshong = cathéter sans Groshong
- Insertion côté droit sauf cancer du sein droit, poumon unique fonctionnel droit, KT central droit récent et désir patient
- Repérage échographique indispensable de la veine si ponction percutanée
- Extrémité distale du cathéter à la jonction veine cave supérieure - oreillette droite
- Si masse médiastinale > 6 cm, pas de cathéter longue durée dans le territoire cave supérieur en première intention mais à discuter après tentative de réduction tumorale (corticoïdes, radiothérapie ou chimiothérapie sur voie veineuse périphérique ou voie veineuse centrale temporaire)
- Pose si possible par équipe entraînée
- Si KT mal positionné, demander de le repositionner avant de s'en servir

2- Prévention médicamenteuse

- Pas d'indication d'AVK à petites doses
- Pas d'indication d'HBPM à dose prophylactique
- Ne pas faire de rinçure héparinée :
 - pas d'effet sur thrombose,
 - même efficacité rinçure sérum physiologique
 - risque TIH



Dysfonctionnement de cathéter ≠ thrombose sur cathéter

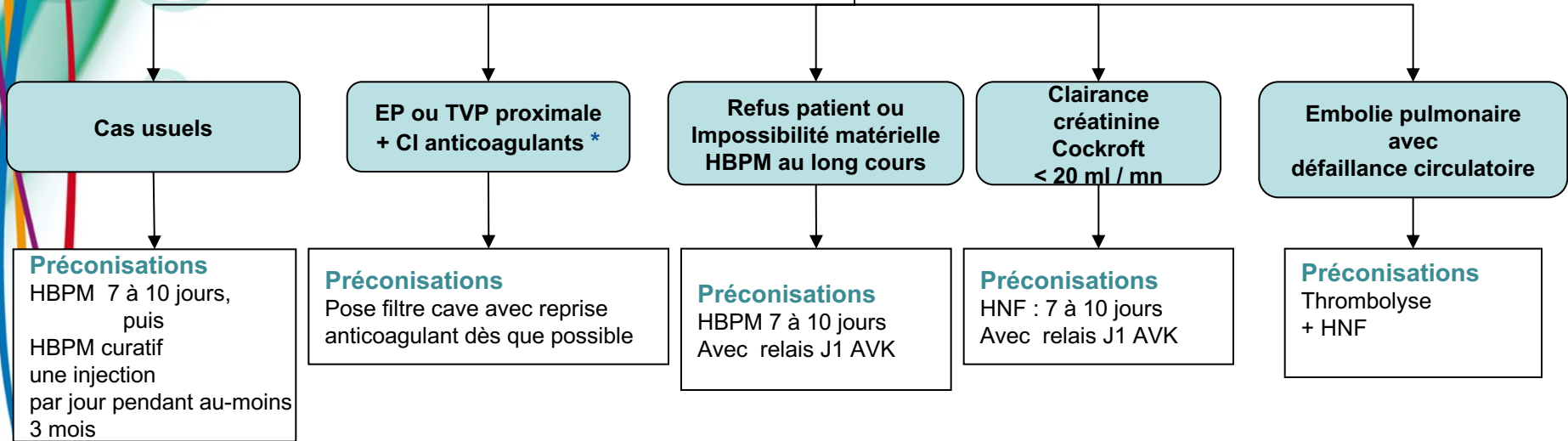
Dysfonctionnement de cathéter = impossibilité à aspirer ou perfuser

Causes dysfonctionnement :

- manchon de fibrine
- thrombus limité extrémité du KT
- pinch off (KT coudé dans la pince costoclaviculaire)
- thrombose sur cathéter

La thrombose sur cathéter ne se traduit pas toujours par un dysfonctionnement

**Traitement curatif initial de la MTEV (< 10 j)
hors thrombose de cathéter**



*** Contre indications anticoagulants à doses curatives**

- Chirurgie cérébrale récente (< 1 mois)
- Métastase cérébrale hémorragique
- Accident vasculaire cérébral hémorragique (< 1 mois)
- Diathèse hémorragique
- Lésion hémorragique active
- Endocardite infectieuse
- Péricardite

**Traitement curatif au long cours de la MTEV (> 10 j)
hors thrombose de cathéter**

Préconisations
HBPM curatif une injection par jour
Évaluation à 3 mois

Tolérance de l'HBPM ?
Décision partagée?

oui non

Préconisation
Poursuite HBPM curatif

Préconisation
AVK

Évaluation à 6 mois
Tolérance HBPM et désir du patient

Cancer en rémission sans traitement antitumoral
+ 1^{er} MTEV?

oui non

Préconisation
Arrêt anticoagulant

Préconisations
Poursuite HBPM ou relais AVK ou AOD
Durée : évolutivité cancer
ou traitement antitumoral

Cas particuliers

AOD: patient non prélevable (AVK impossibles à surveiller) ou INR instable difficile à équilibrer avec cancer stable sans traitement anticancéreux et validation en RCP

1^{ère} TVP distale + facteur déclenchant + hormonothérapie sans cancer évolutif :
Arrêt possible anticoagulants à 6 mois

Femme non ménopausée :
Discuter arrêt contraception oestroprogestative

Score de risque de récurrence de Louzada et al.

Variable	Regression Coefficient	Points
Female	0.59	1
Lung cancer	0.94	1
Breast cancer	-0.76	-1
TNM* stage I	-1.74	-2
Previous VTE	0.40	1
Clinical probability		
Low (≤ 0)	...	-3 to 0
High (≥ 1)	...	1 to 3

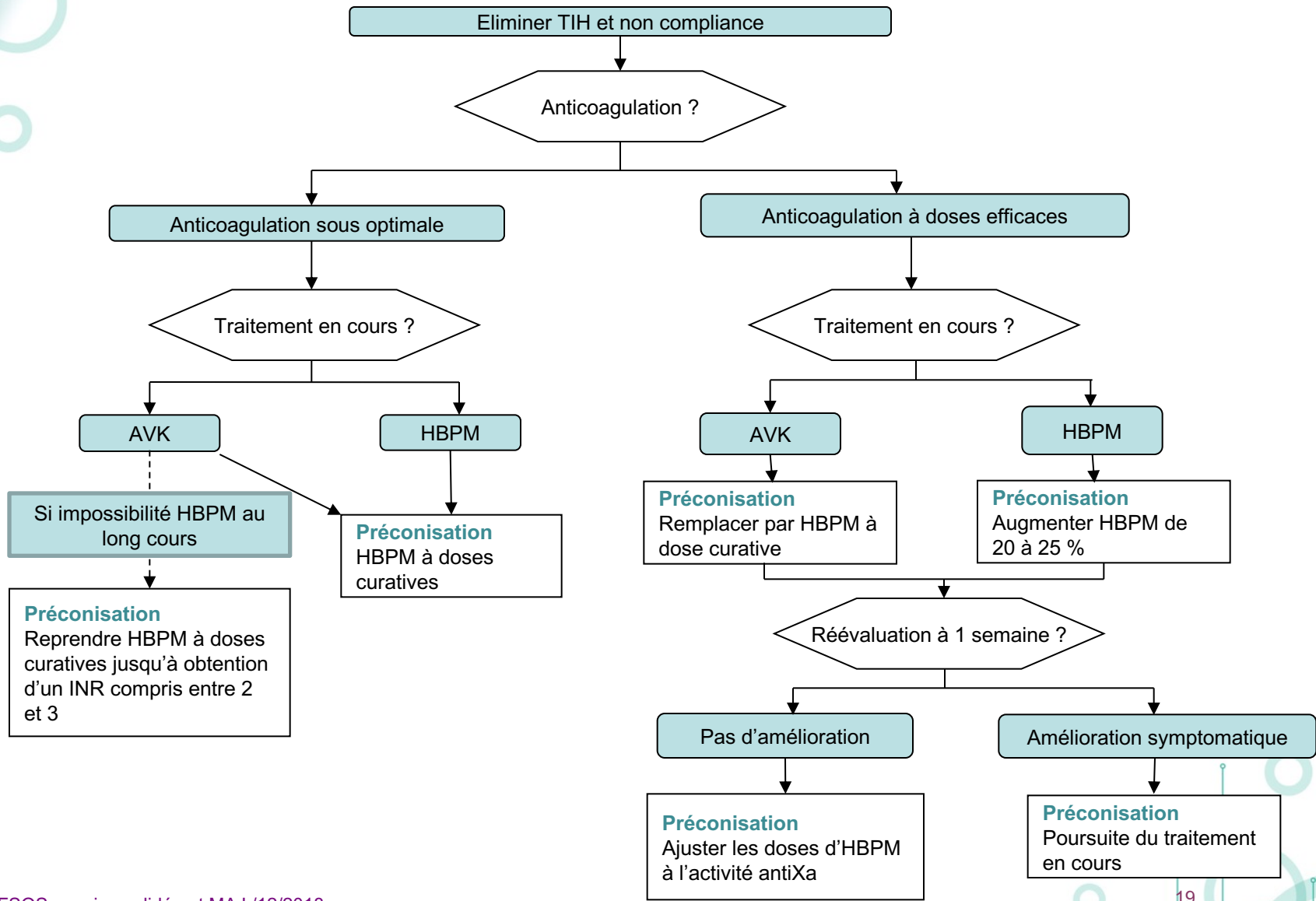
Score ≤ 0 risque faible de récurrence $< 4.5\%$

Score > 1 risque élevé de récurrence $\geq 19\%$

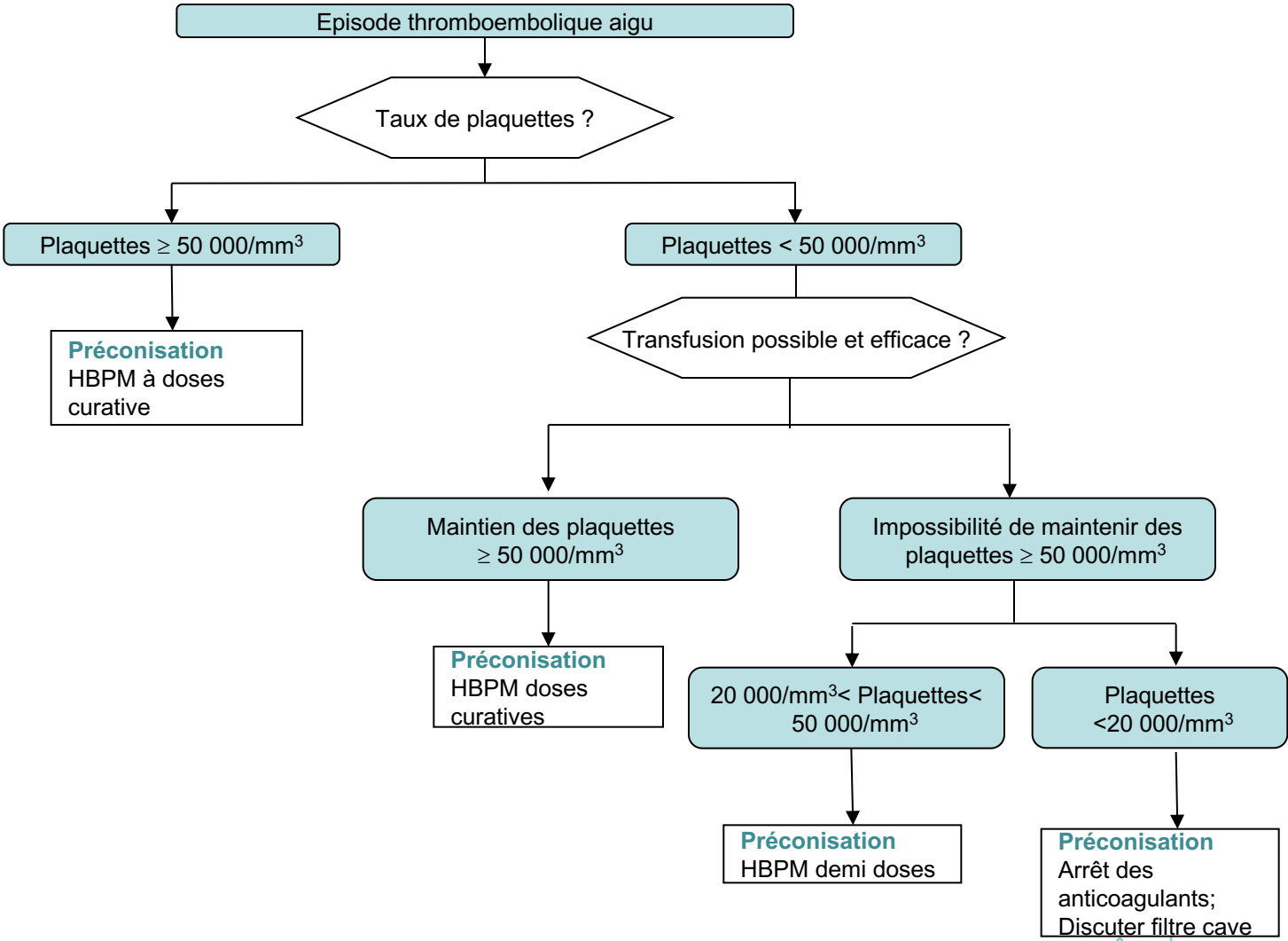
Sensibilité 100%

Cohorte (n=543) puis validation (n=819)

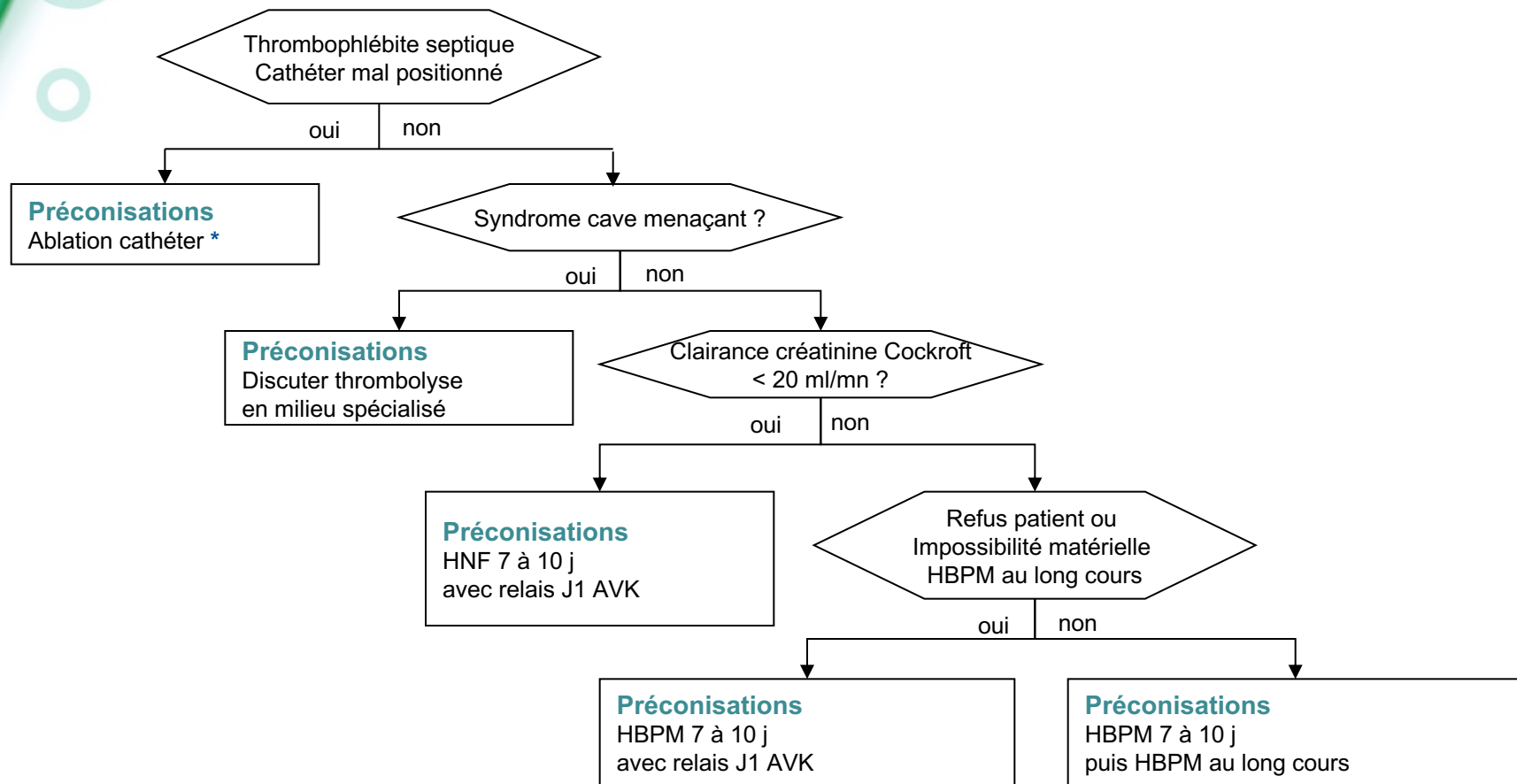
Récidive MTEV sous traitement anticoagulant



Thrombose chez un patient thrombopénique



**Traitement curatif initial (< 10 j)
thrombose veineuse sur cathéter central**



* en cas d'ablation de KT, pas de recommandations sur le timing par rapport au début des anticoagulants, ni sur la durée d'anticoagulation (au moins 6 semaines)
A discuter en fonction de la survie, si KT mal positionné

**Traitement curatif au long cours (> 10 j)
thrombose de cathéter veineux central**

Préconisations
HBPM au long cours ou
HBPM avec relais AVK

Évaluation régulière de :

- Évolution sous traitement
- Fonctionnement cathéter

Évolution favorable

oui | non

Évaluation à 3 mois
Tolérance HBPM
Décision partagée

oui | non

Préconisations
Poursuite HBPM 3 mois

Préconisations
Relais AVK

Préconisations

- Ablation cathéter
- Poursuite HBPM 3 mois après ablation KT puis discuter durée totale du traitement
- Repositionnement du KT

Évaluation à 6 mois :

- Tolérance HBPM ou AVK
- Décision partagée

Poursuite HBPM, AVK ou relais AVK
Durée : durée du cathéter

Bevacizumab (Anti-VEGF) et risque de MTEV

- **Bevacizumab + chimiothérapie**
 - Pas d'augmentation du risque MTEV (18.5/100 PA vs 20.3/100 PA)
Quelque soit le type histologique, l'âge, le performance status, les antécédents de MTEV
méta-analyse données individuelles
- **MTEV sous bevacizumab et chimiothérapie : sous anticoagulants à dose curative**
 - Pas d'augmentation du risque hémorragique
Risque de saignement majeur faible (1%) et indépendant du traitement par bevacizumab
méta-analyse données individuelles

Annexes

Foire Aux Questions (FAQ)

Faut-il surveiller les plaquettes sous HBPM?

➤ Pas de surveillance plaquettaire systématique :

- Dans un contexte non chirurgical / non traumatique, en particulier sous chimiothérapie: le risque de TIH est < 0.1%.

L'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence nécessitant un avis spécialisé. Toute baisse significative (de l'ordre de 50% de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne le seuil critique (< 150 000 mm³).

➤ **Surveillance plaquettaire systématique** pendant toute la durée du traitement, que l'indication du traitement soit préventive ou curative **en cas de :**

- contexte chirurgical (dans le mois) ou traumatique (immobilisation plâtrée ...) actuel ou récent (dans les 3 mois),

- contexte non chirurgical / non traumatique chez des patients à risque :

antécédents d'exposition à l'Héparine Non Fractionnée ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu du risque de TIH (risque de TIH > 0.1%, voire > 1%)

ou comorbidité importante, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

FAQ: que faire en cas de mutation du facteur V Leiden?



Les études impliquant les patients atteints de cancer et porteurs de thrombophilie constitutionnelle sont rares avec des collectifs limités, il est donc difficile d'en déduire des lignes directrices pour la gestion du risque thrombotique et l'influence d'une thrombophilie génétique dans ce contexte.

➤ Faut-il contre indiquer un traitement antinéoplasique ?

L'existence d'une particularité génétique à l'état hétérozygote type facteur V Leiden ou FII Leiden est associée à un risque thrombotique modéré et ne doit pas contre-indiquer un traitement anti-tumoral majorant potentiellement ce risque. Le bénéfice anti-néoplasique attendu doit l'emporter face au risque thrombotique après discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Deux essais prospectifs dans le cancer du sein n'ont pas montré d'incidence thrombotique accrue chez des patientes recevant du tamoxifène alors qu'elles étaient porteuses d'une mutation hétérozygote du facteur V Leiden ou du facteur II Leiden. En revanche, un essai plus récent a révélé que cette association était significativement plus délétère au plan vasculaire. Ces données contradictoires soulignent l'hétérogénéité des populations étudiées et l'importance des caractéristiques des patientes à considérer dans cette optique.

FAQ: que faire en cas de mutation du facteur V Leiden?



Les études impliquant les patients atteints de cancer et porteurs de thrombophilie constitutionnelle sont rares avec des collectifs limités, il est donc difficile d'en déduire des lignes directrices pour la gestion du risque thrombotique et l'influence d'une thrombophilie génétique dans ce contexte

➤ Faut-il rechercher systématiquement la mutation?

Les particularités génétiques type facteur V Leiden ou Facteur II Leiden ayant une prévalence plus ou moins grande dans la population générale (facteurs de risque dits extraordinaires), leur screening systématique n'est pas nécessaire. En revanche, il est important de vérifier le profil de risque vasculaire des patients atteints de cancer (facteurs de risques dits ordinaires) : tabac, surpoids, antécédents thrombotiques personnels et familiaux, type de cancer, stade évolutif, chimiothérapie anti-tumorale, chirurgie...

Les paramètres recueillis conditionneront la nécessité d'une thromboprophylaxie avisée, qu'ils soient associés ou non à ce type de thrombophilie génétique.

AOD et cancer

NACOs : essais de phase III – patients cancer -

Peu de données, ss groupe III

- Patients sélectionnés
- Comparateur : AVK

**PAS D'INDICATION A DONNER
UN AOD À UN PATIENT AVEC
CANCER ET MTEV**

	EINSTEIN DVT [29]	EINSTEIN PE [30]	RE-COVER [36]	HOKUSAI
Intervention	Rivaroxaban vs. VKA	Rivaroxaban vs. VKA	Dabigatran vs. VKA	Edoxaban vs VKA
No. of patients	3449	4832	2564	8292
Study design	Open label	Open label	Double-blind	Double-blind
Treatment duration	3, 6 or 12 months	3, 6 or 12 months	6 months	12 mois
Recurrent VTE	2.1% vs. 3.0%	2.1% vs. 1.8%	2.4% vs. 2.1%	3.2% vs 3.5%
Major bleeding	0.8% vs. 1.2%	1.1% vs. 2.2%	1.6% vs. 1.9%	1.4% vs 1.6%
No. of patients with active cancer	<u>207 (6.0%)</u>	<u>223 (4.6%)</u>	<u>121 (4.7%)</u>	208 (2.5%)
Recurrent VTE among cancer patients	3.4% vs. 5.6%	1.8% vs. 2.8%	3.1% vs. 5.3%	3.7% vs 7.1%
Bleeding events among cancer patients	14.4% vs. 15.9%	12.3% vs. 9.3%	NR	18.3% vs 25.3%

	EINSTEIN-EXTENSION [29]	RE-MEDY [37]	AMPLIFY-EXT [34]
Intervention	Rivaroxaban vs. placebo	Dabigatran vs. warfarin	Apixaban 2.5 mg vs. Apixaban 5 mg vs. placebo
No. of patients	1196	2866	2486
Study design	Double-blind	Double-blind	Double-blind
Treatment duration	6 or 12 months	18 months	12 months
Recurrent VTE	1.3% vs. 7.1%	1.8% vs. 1.3%	3.8% vs. 4.2% vs. 11.6%
Major bleeding	0.7% vs. 0	0.9% vs. 1.8%	0.2% vs. 0.1% vs. 0.5%
No. of patients with active cancer	<u>54 (4.5%)</u>	<u>119 (4.1%)</u>	<u>42 (1.7%)</u>
Recurrent VTE among cancer patients	NR	3.3% vs. 1.7%	NR
Bleeding events among cancer patients	NR	NR	NR

Exemples d'interactions médicamenteuses avec les nouveaux anticoagulants*

Interaction effect*	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
	P-glycoprotein	P-glycoprotein CYP3A4	P-glycoprotein CYP3A4
Increases NOAC plasma level†	Cyclosporine	Cyclosporine	Cyclosporine
	Tacrolimus	Tacrolimus	Tacrolimus
	Tamoxifen	Tamoxifen	Tamoxifen
	Lapatinib	Lapatinib	Lapatinib
	Nilotinib	Nilotinib	Nilotinib
	Sunitinib	Sunitinib	Sunitinib
	Imatinib	Imatinib	Imatinib
Reduces NOAC plasma levels‡	Dexamethasone	Dexamethasone	Dexamethasone
	Doxorubicin	Doxorubicin	Doxorubicin
	Vinblastine	Vinblastine	Vinblastine

*: il n'y a pas de donnée permettant d'affirmer que ces interactions sont cliniquement pertinentes

FAQ: où en sont les AVK dans le traitement de la MTEV liée au cancer en décembre 2018?

- La spécialité PREVISCAN est à présent réservée au renouvellement du traitement des patients équilibrés par fluindione. L'initiation de traitement par PREVISCAN n'est plus autorisée à partir du 1er décembre 2018
- Par ailleurs, l'utilisation des antivitamines K est désormais contre-indiquée au cours de la grossesse, sauf chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique qui présentent un risque thromboembolique élevé et pour lesquelles les bénéfices potentiels du traitement l'emportent sur les risques. En cas de poursuite d'un traitement par antivitamine K pendant la grossesse, la patiente doit être pleinement informée des risques pour le fœtus.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-antivitamines-K-AVK-nouvelles-informations-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

FAQ: où en sont les AOD dans le traitement de la MTEV liée au cancer en décembre 2018?

- Une phase III (*Raskob et al N Engl J Med 2018*) a montré la non-infériorité de l'edoxaban (non disponible) versus la daltéparine en traitement d'ETE chez le patient cancéreux, sur un critère mêlant récurrences et saignements. L'edoxaban s'est révélé plus efficace mais moins bien toléré (plus d'hémorragies graves, essentiellement dans les cancers digestifs)
- Des résultats similaires ont été obtenus avec le rivaroxaban dans un essai de plus petite taille (*Young et al J Clin Oncol 2018*)
- Il n'y a pas encore de données avec le dabigatran et l'apixaban

- L'ISTH (*Khorana et al J Thromb Haemost 2018*) suggère:
 - l'utilisation des AOD **en cas de faible risque de saignement et d'absence d'interaction médicamenteuse** chez les patients à faible risque de saignement, après **décision partagée** avec le patient.
 - L'utilisation d'HBPM reste le **traitement de choix en cas de risque élevé de saignement** (cancer gastrointestinal avec lésion primitive en place, à risque de saignement du tractus génitourinaire ou présentant des anomalies actives de la muqueuse gastrointestinale)

FAQ: où en sont les AOD dans le traitement de la MTEV liée au cancer en décembre 2018?



Au-delà de 6 mois?

- Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà du 6^e mois, il est suggéré
- de poursuivre l'HBPM quand un traitement par chimiothérapie est poursuivi et que le traitement par HBPM est bien toléré, efficace et bien accepté par le patient (Grade 2+)
 - de remplacer l'HBPM par un anticoagulant oral quand le traitement par HBPM est mal accepté ou mal toléré par le patient (notamment en raison des hématomes aux points de ponction) ou quand le traitement anti-tumoral ne comporte pas de chimiothérapie (hormonothérapie*, thérapie ciblée*), (Grade 2+).

Isth

“shared decision-making with patients”

*: vérifier l'absence d'interaction thérapeutique avec les AOD

*Recommandations SPLF SFMV GFHT 2018
Khorana et al J Thromb Haemost 2018*

FAQ: Quid des AOD dans la prophylaxie de la MTEV liée au cancer ?

- Le rivaroxaban en thromboprophylaxie primaire chez des patients ambulatoires ayant un score de Khorana ≥ 2 semble associé à moins d'ETE que le placebo tant que le traitement est réellement pris par le patient (*Khorana et al ASH 2018 communication orale*)

La publication définitive de cet essai est en attente.

- Dans une population identique, une autre étude publiée tout récemment montre que l'apixaban réduit significativement le risque d'ETE mais augmente significativement le risque hémorragique par rapport au placebo (*Carrier et al N Engl J Med 2018*)

Annexe 1: Score HEMORR₂HAGES

Letter	Clinical Characteristic	Points Awarded
H	Hepatic or renal disease	1
E	Ethanol abuse	1
M	Malignancy	1
O	Older age (>75)	1
R	Reduced platelet count or function	1
R	Rebleeding risk (ie: prior bleed)	2
H	Hypertension, uncontrolled	1
A	Anemia	1
G	Genetic factors (CYP2C9 variant)	1
E	Excessive fall risk	1
S	Stroke	1

Risk Score	Incidence of Major Bleeding (%/pt-yr)
0	1.9
1	2.5
2	5.3
3	8.4
4	10.4
>=5	12.3

Gage BF. et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. Am Heart J 2006; 151:713-9.

Annexe 2 : Gestion des traitements

Gestion des traitements

1. Patient traité par HNF

A dose curative

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

A dose préventive

- 5000 UI en SC toutes les 8 heures en chirurgie
- 5000 UI en SC toutes les 12 heures en médecine

Surveillance plaquettes 2 à 3 fois par semaine

2. Patient traité par HBPM

- Pas d'activité anti Xa sauf patient > 100 kg ou < 40 kg et clairance créatinine entre 30 et 60 ml/mn (curatif)
- Dans le traitement curatif, privilégier la gestion en ambulatoire chaque fois que possible
- Pas de surveillance des plaquettes (Cf FAQ en annexes) en l'absence de chirurgie, d'exposition préalable aux héparines ou de traumatisme, dans les cas contraires numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant un mois et en cas de manifestation évoquant une TIH

3. Patient traité par AVK

- En association HNF, HBPM ou fondaparinux pendant au moins 5 j à la phase initiale en curatif
- INR entre 2 et 3 en curatif
- Fréquence de la surveillance adaptée à l'équilibre de l'INR

4. Compression veineuse :

Prévention de la TVP

- Pendant l'hospitalisation ou plus si alitement
- Bas de compression classe 2

Prévention maladie veineuse post phlébitique

- Si TVP MI symptomatique, non indiqué TVP MS
- De classe 3 par collant ou chaussette en fonction de la tolérance et des capacités d'habillage
- Indication à nuancer avec la survie du patient

Annexe 3 : Héparines de bas poids moléculaires

HBPM		Dose préventive haut risque	Dose curative
DCI	Nom commercial		
Enoxaparine	LOVENOX [®]	4 000 UI/j AMM	100 UI/kg/12h Pas d'AMM en cancérologie
Daltéparine (AMM)	FRAGMINE [®]	5 000 UI/j AMM	200 UI/kg/j x 1 mois puis 150 UI/kg/j x 5 mois AMM en cancérologie
Nadroparine	FRAXIPARINE [®]	57 UI/kg/j	85 UI/kg/12h (0,1 ml/10kg/12h)
	FRAXODI [®]	Pas d'AMM en prophylaxie en médecine	171 UI/kg/j (0,1 ml/10kg/12h) Pas d'AMM en cancérologie
Tinzaparine (AMM)	INNOHEP [®]	3 500 à 4 500 UI/j	175 UI/kg/j AMM en cancérologie

Bibliographie

Méthode et processus d'adaptation des Préconisations pour la pratique clinique existantes. HAS février 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/method_process_adaptation_rpc_2.pdf

Grilles d'évaluation de la qualité des Préconisations pour la pratique clinique.
 The AGREE collaboration, version française, HAS 2002.
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/grille.pdf>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Venous Thromboembolic Disease: V1 2012
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/vte.pdf

Risk assesment for venous thromboembolism (VTE) NICE
http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/@ps/documents/digitalasset/dh_113355.pdf

Venous thromboembolism and cancer: Guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM).
 M. Mandalà. Critical Reviews in Oncology/Hematology 59 (2006) 194–204.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer.
 G Lyman et al. J Clin Oncol 2013;31: 2189-205.

•American Society of Clinical Oncology (ASCO) Guideline: Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. G Lyman et al. J Clin Oncol 2015;33:654-657.

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). ACCP
 Prevention of Venous Thromboembolism W Geerts. Chest 2008; 133:381S–453S.

Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. C Kearon. Chest 2008; 133:454–545S.

Farge D et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11: 56–70.

Debourdeau P et al.. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11: 71–80.

Standards, Options : Préconisations 2008 SOR
 Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer.
 Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer.
<http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=articles&topics=70>

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
 Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse : www.afssaps.fr/.../5/.../RBPTHromboemboliqueVeineuse-Argu.pdf
 Modifications des recommandations de la surveillance plaquettaire: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/58af9a851799004cfc1317baf34a70c9.pdf
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf

Farge D et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol, 2016, 17: e452-466.

Bibliographie

• Kearon C et al: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest, 2016; 149:315-352

• Louzada ML et al: Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. Circulation 2012 126(4):448-54

Hurwitz HI et al: Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. J Clin Oncol 2011; 29:1757-64

Traitement curatif de la MTEV

Meyer G et al: Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled étude. Arch Intern Med; 2002 162:1729–35.

Lee A et al: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med; 2003 349:146–53.

Hull et al: Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. Am J Med 2006;119:1062–72.

Den Exter PI et al. New anticoagulants in the treatment of patients with cancer-associated venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol 2013;26:163-9.

Lee AY et al: Treatment of cancer-associated thrombosis. Blood 2013; 122: 2310-2317

Lee AY et al: Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2015; 314: 677-86

Raskob GE, van Hes N, Verhamme P et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2018; 378;7: 615-624

Young AM, Marshall A, Thirwall J et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol 2018; 36:2017-2028

Khorana AA, Noble S, Lee A et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost; 2018; 16(9):1891-1894

Prophylaxie chirurgicale

Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group Br J Surg. 1997; 84:1099-103.

Bergqvist D et al: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. New England Journal of Medicine 2002;346:975-80.

Kakkar A et al: Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized étude. J Thromb Haemost 2010; 8:1223-9.

Lausen I et al: Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled of prolonged thromboprophylaxis. Eur J Surg 1998;164:657-63.

Bibliographie

Prophylaxie médicale

Macbeth F et al: Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMATIC trial. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 488-494

Pelzer U et al: Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 2028-34

Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razek H et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS–Cancer-Associated Thrombosis Study. *The Oncologist*, 2017;22:1222-1231.

Barbui T, Finazzi G, Carobbio A et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization–essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*, 2012, 120:5128-5133

Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; 92: 95–108

Facteur V Leyden:

Decousus H, Moulin N, Quenet S, Bost V, Rivron-Guillot K, Laporte S, Mismetti P. Thrombophilia and risk of venous thrombosis in patients with cancer. *Thromb Res*. 2007;120 Suppl 2:S51-61.

Ozkan M et al Ozkan M1, Sivgin S, Kocyigit I, Emirogullari F, Dikilitas M, Kaynar L, Ozkul Y, Er O. Do thrombophilic gene mutations have a role on thromboembolic events in cancer patients? *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012 Sep;8(3):e34-41

Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, Drouet L, Jude B, Lecompte T, Le Gal G, Trillot N, Wahl D; French group on haemostasis and thrombosis; French Society of vascular medicine. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc*. 2009 May;34(3):156-203

Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the IBIS Breast Cancer Prevention Trial. *Lancet*. 2002;360(9336):817–824.
Fisher B, Costantino JP, Wickerman DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1371–1388.

Garber JE, Halabi S, Tolaney SM, et al. Factor V Leiden mutation and thromboembolism risk in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(13):942–949.

Cuzick J. Tamoxifen and the factor V Leiden mutation. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jul 7;102(13):918-9.