

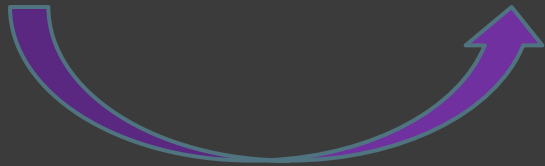
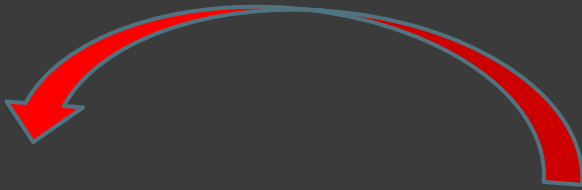
MTEV et Cancer

*7^{ème} congrès national et 3^{ème} congrès
francophone de Médecine vasculaire
21/22/Alger*

Pr. CHERFI

Cancer

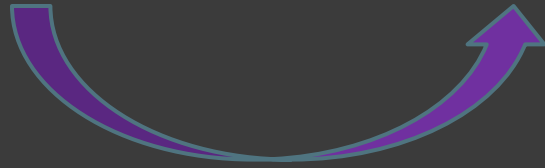
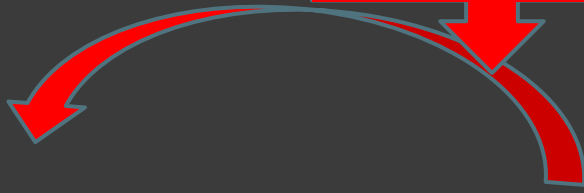
MTEV



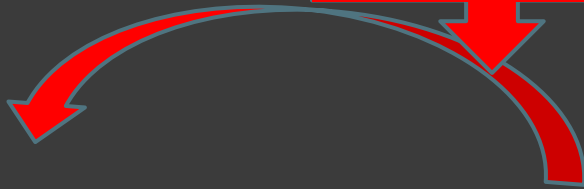
8 -12% ETEV
idiopathiques

Cancer

MTEV

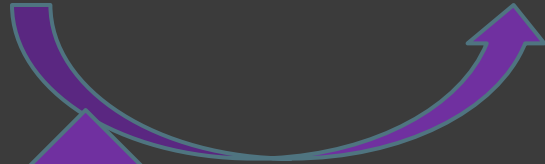


8 -12% ETEV
idiopathiques



Cancer

MTEV



X 7 ETEV
1/5 Kc

8 -12% ETEV
idiopathiques

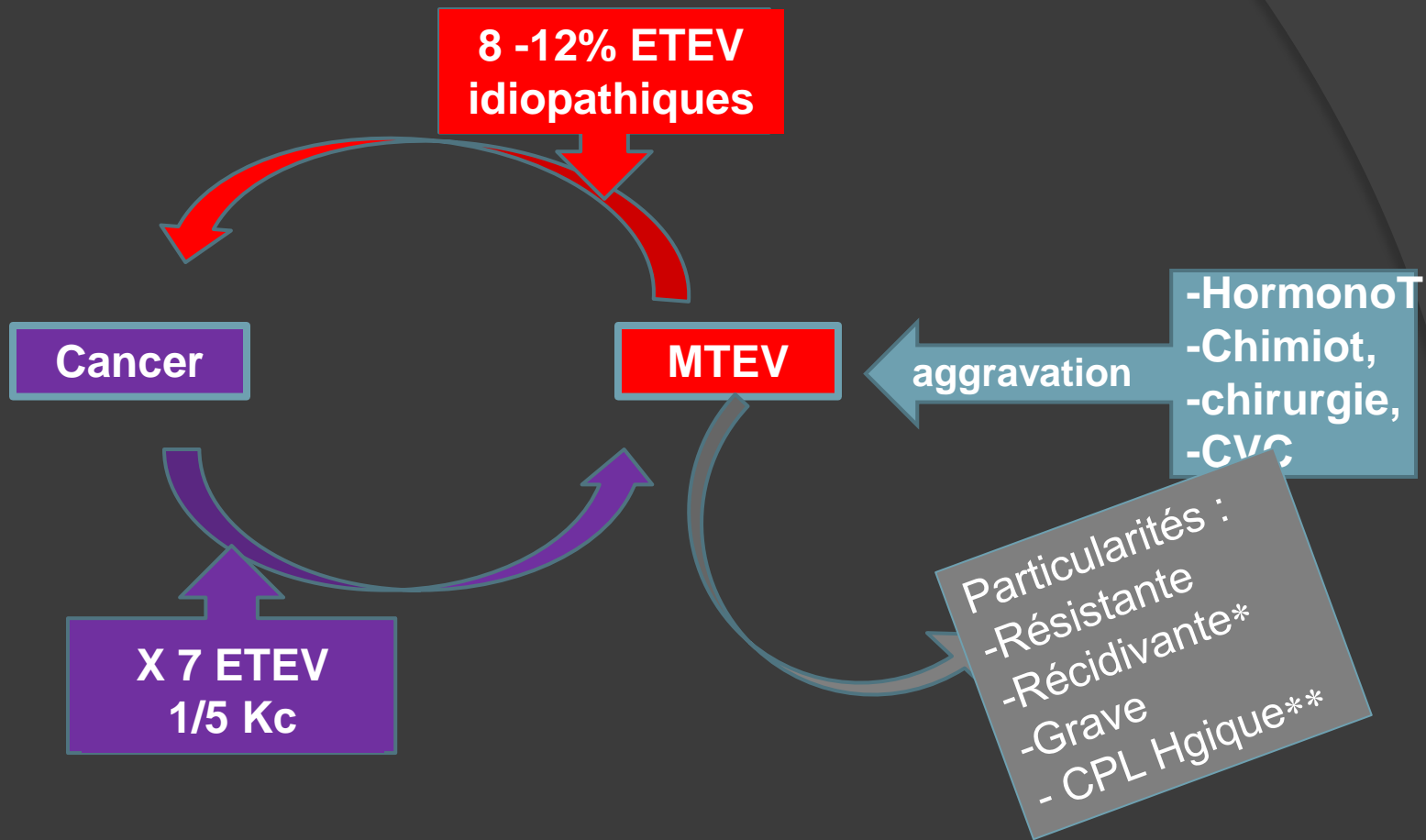
Cancer

MTEV

Aggravation
iatrogène

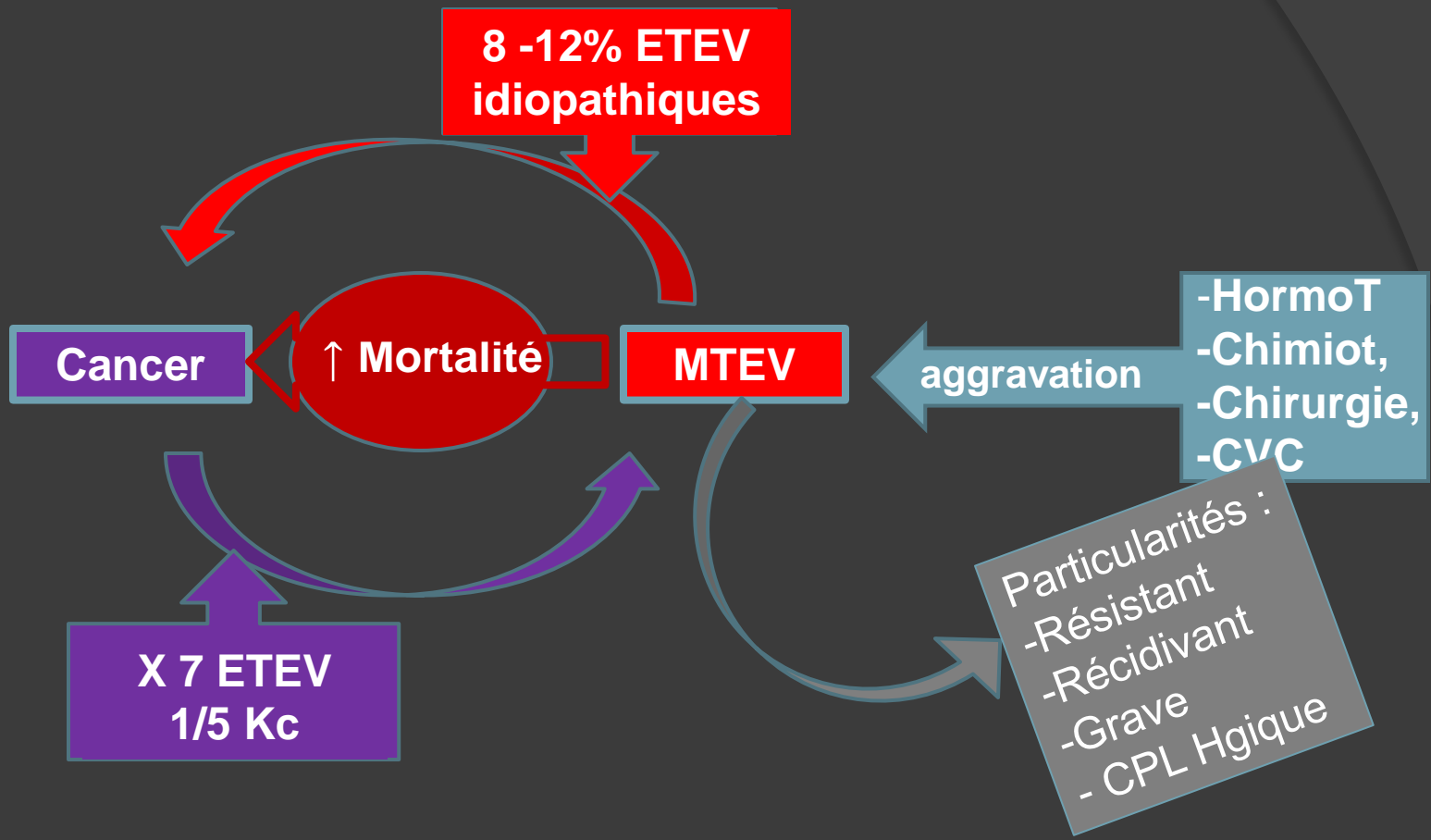
- Chimiot,
- HormonoT
- Chirurgie,
- soins: CVC

X 7 ETEV
1/5 Kc



NB/ * La récurrence est fréquente pouvant toucher 70% des cas

** CPL Hgiques x 3 (Thrombopénies iatrogènes, Dysfonctionnement hépatique ...). ATTENTION Métastases cérébrales



8 -12% ETEV
idiopathiques

Cancer

↑ Mortalité

MTEV

aggravation

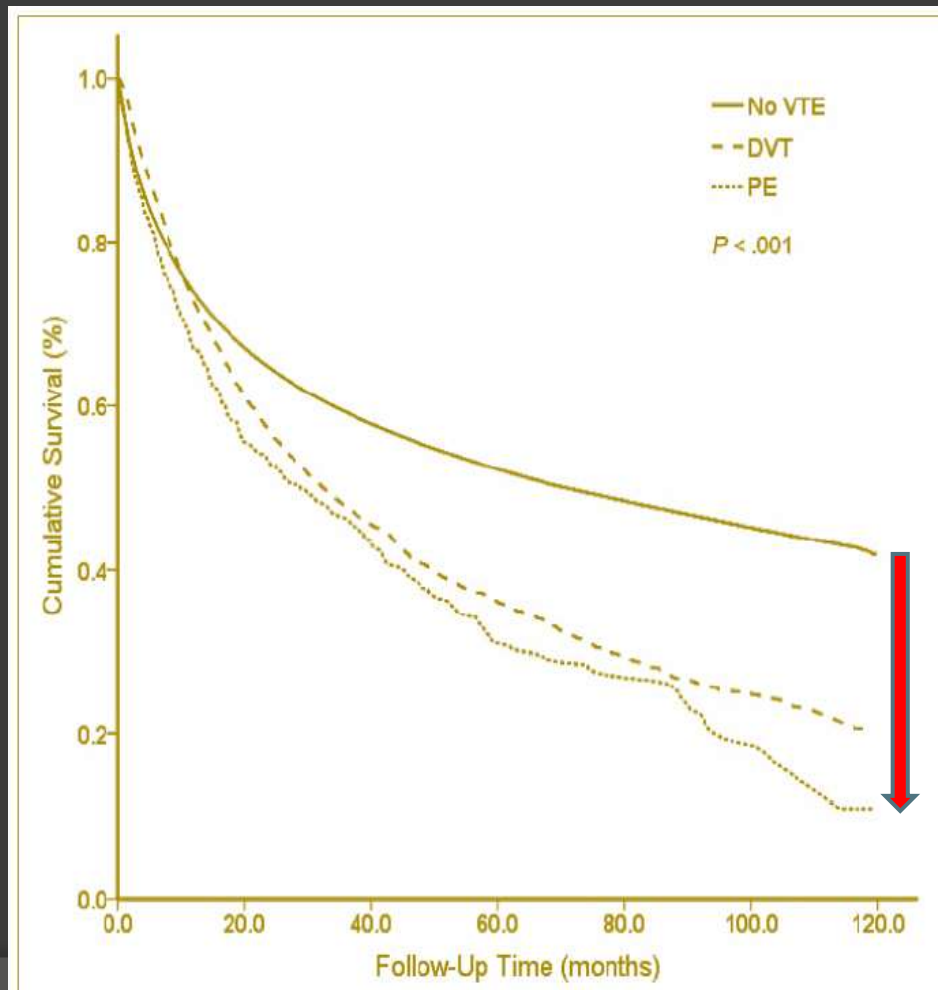
- HormoT
- Chimiot,
- Chirurgie,
- CVC

- Particularités :
- Résistant
 - Récidivant
 - Grave
 - CPL Hgique

X 7 ETEV
1/5 Kc

A nation-wide analysis of venous thromboembolism in 497,180 cancer patients with the development and validation of a risk-stratification scoring system

Yuan-Bin Yu^{1,4,5*}; Jyh-Pyng Gau^{1,4*}; Chun-Yu Liu^{1,4}; Muh-Hwa Yang^{1,4}; Shu-Chiung Chiang²; Hui-Chi Hsu^{1,4,5}; Ying-Chung Hong^{1,4}; Liang-Tsai Hsiao^{1,4}; Jin-Hwang Liu^{1,4}; Tzeon-Jye Chiou^{1,4}; Po-Min Chen^{1,4}; Tzong-Shyuan Lee^{4,5}; Li-Fang Chou⁷; Cheng-Hwai Tzeng^{1,4}; Tzeng-Ji Chen^{3,4,4}



Incidence of and Mortality from Venous Thromboembolism in a Real-world Population: The Q-VTE Study Cohort

Vicky Tagalakis, MD, MSc,^a Valérie Patenaude, MSc,^a Susan R. Kahn, MD, MSc,^a Samy Suissa, PhD^b

^aCentre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montréal, Québec, Canada;

^bDepartment of Epidemiology and Biostatistics, McGill University, Montréal, Québec, Canada.

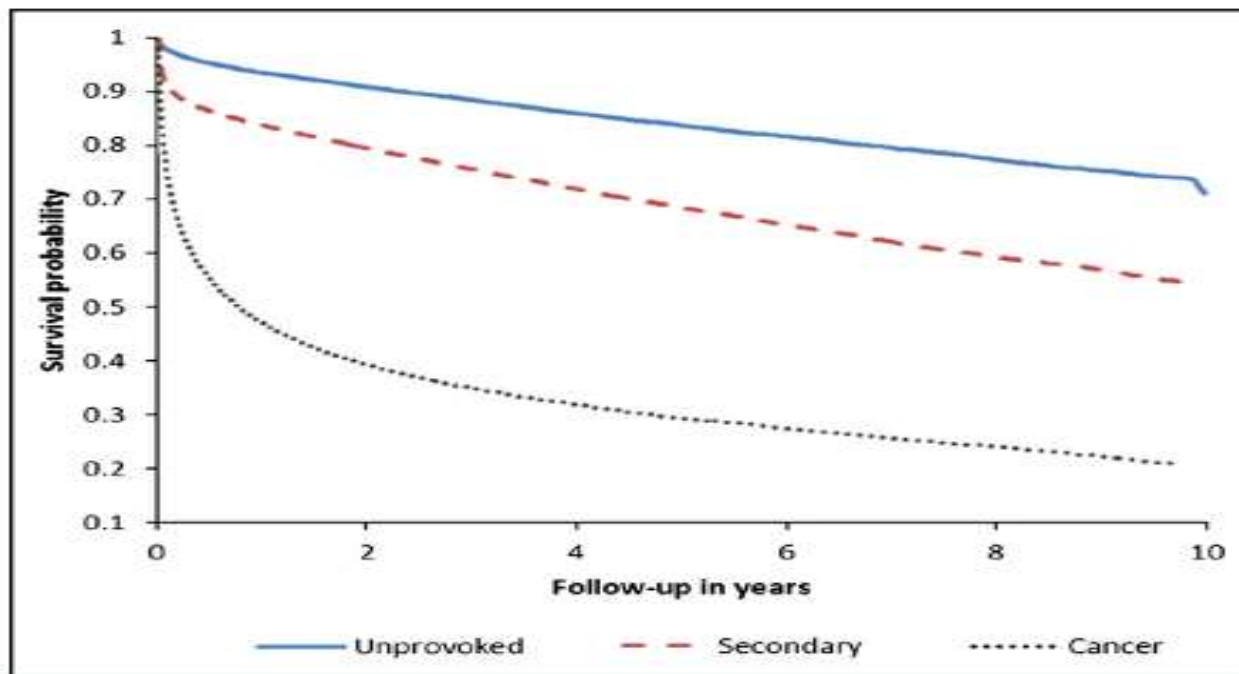


Figure 3 Kaplan-Meier overall survival probability after any venous thromboembolism (VTE) in the risk groups of unprovoked VTE, secondary noncancer VTE (secondary), and secondary to cancer VTE (cancer).

THROMBOSE ET CANCER : RELATION RECONNUE

- Risque de TVP est \uparrow x 4 à 7
- 15 à 20% TVP \pm EP au cours d'un cancer
- Risque de récurrence est \uparrow x 3 si cancer
- Risque de TVP post-opératoire \uparrow x 2 si cancer
- Risque de décès est \uparrow x 4 si TVP et cancer
- MTEV chez 50% des autopsies de cancers
- MTEV 2^{ème} cause de mortalité au cours du cancer

THROMBOSE ET CANCER : RELATION RECONNUE

- Risque de TVP est \uparrow x 4 à 7
- 15 à 20% TVP \pm EP au cours du cancer
- Risque de récurrence est \uparrow
- Risque de TVP post-traitement cancer
- Risque de décès \uparrow et cancer
- MTEV chez les patients atteints de cancers
- MTEV \uparrow mortalité au cours du cancer

MTEV = marqueur de mauvais pronostic

8 -12% ETEV
idiopathiques



**La PEC de la MTEV fait partie
intégrante du traitement du Cancer**

-Re
-Grave
- CPL Hgique

**Mais avant, quelle est la force de l'union
thrombose et cancer ?**

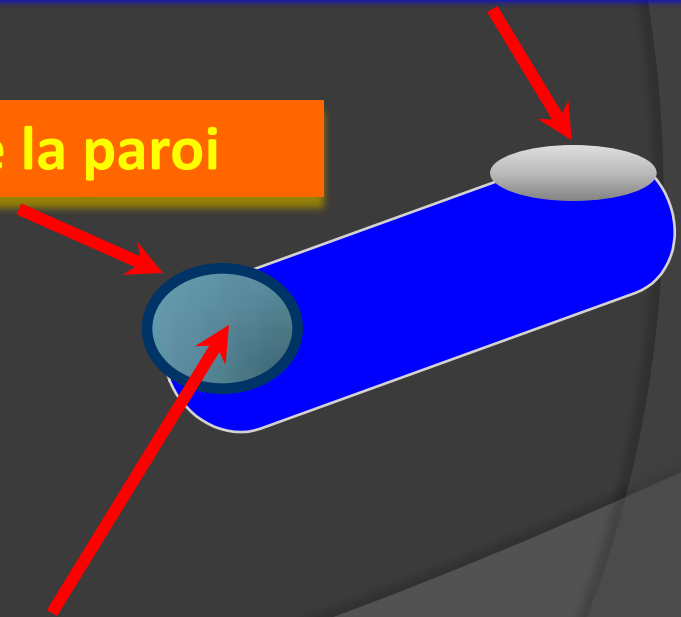
La Triade de Virchow (1856)



Stase sanguine / gêne
au retour veineux

Lésion de la paroi

« hypercoagulabilité »
→ Thrombophilie



ETAT d'HYPER COAGULABILITE

- Antécédents personnels ou familiaux de TV
- **Cancer évolutif**
- Syndrome inflammatoire
- Hyperplaquettose
- Anticorps anti-PL
- Thrombophilie congénitale
- Hémococoncentration

+

LESIONS PARIETALES

- **Cathéters veineux**
- **Geste chirurgical**
- **Cancer évolutif**
- Maladie variqueuse
- Inflammation

+

STASE

- Paralyse
- Compression extrinsèque
- Alitement
- **Perte de déambulation**
- Obstacle au retour veineux (Insuffisance cardiaque droite)
- Maladie post-thrombotique
- Insuffisance veineuse
- Troubles rhéologiques

- Organe (pancréas, système nerveux, poumon, myélome)
- Type histologique (adénocarcinome)
- Stade (métastatique)
- Délai par rapport au diagnostic (4 premiers mois)

Cancer

Patient

- Antécédents thromboemboliques
- Obésité
- Immobilisation
- Anémie
- Syndrome inflammatoire

Traitements

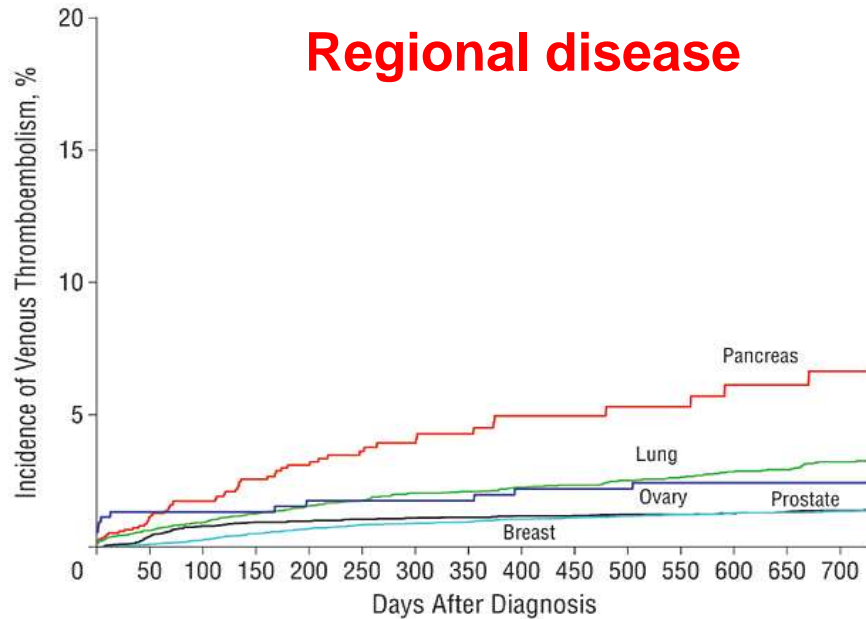
- Chimiothérapie (platine)
- Chirurgie
- Radiothérapie
- Hormonothérapie
- Érythropoïétine
- Transfusions

FIGURE Principaux facteurs de risque de maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer.

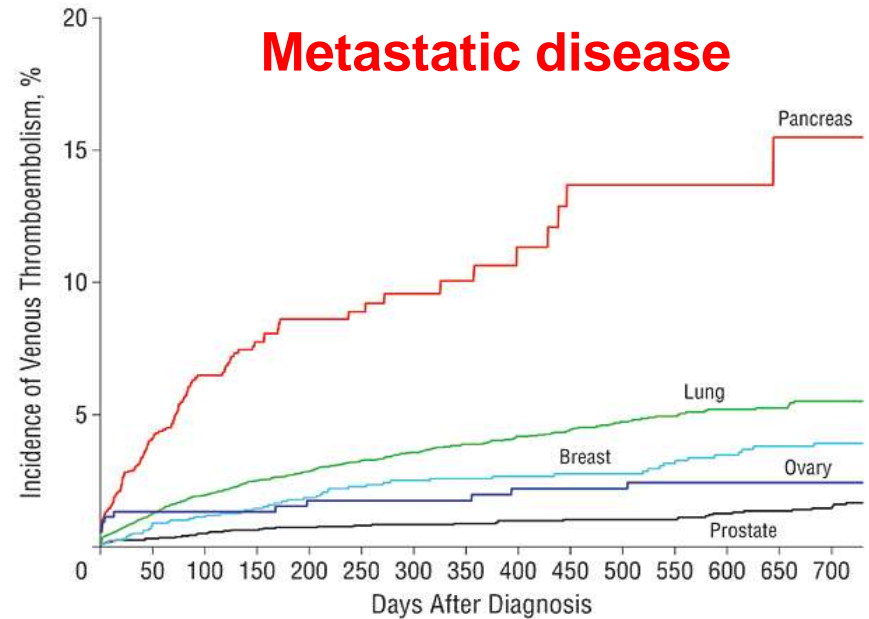
Deux facteurs importants: **Siège et Evolution**

MTEV au décours du cancer

Regional disease



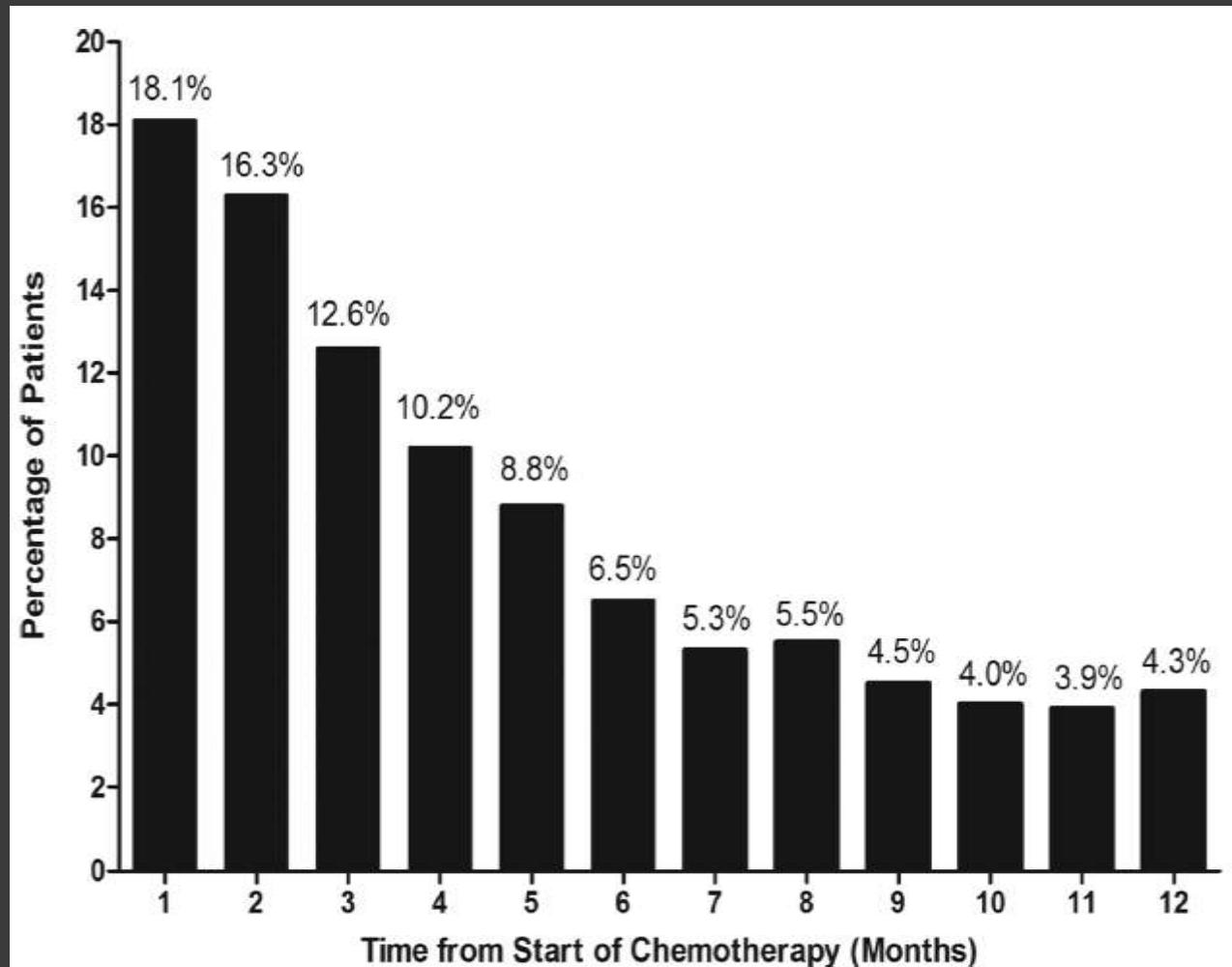
Metastatic disease



Kaplan-Meier plot of the incidence of venous thromboembolism within 2 years of diagnosis of 5 different types of cancer with regional-stage or metastatic disease at the time of diagnosis

Chew, H. K. et al. Arch Intern Med 2006;166:458-464.

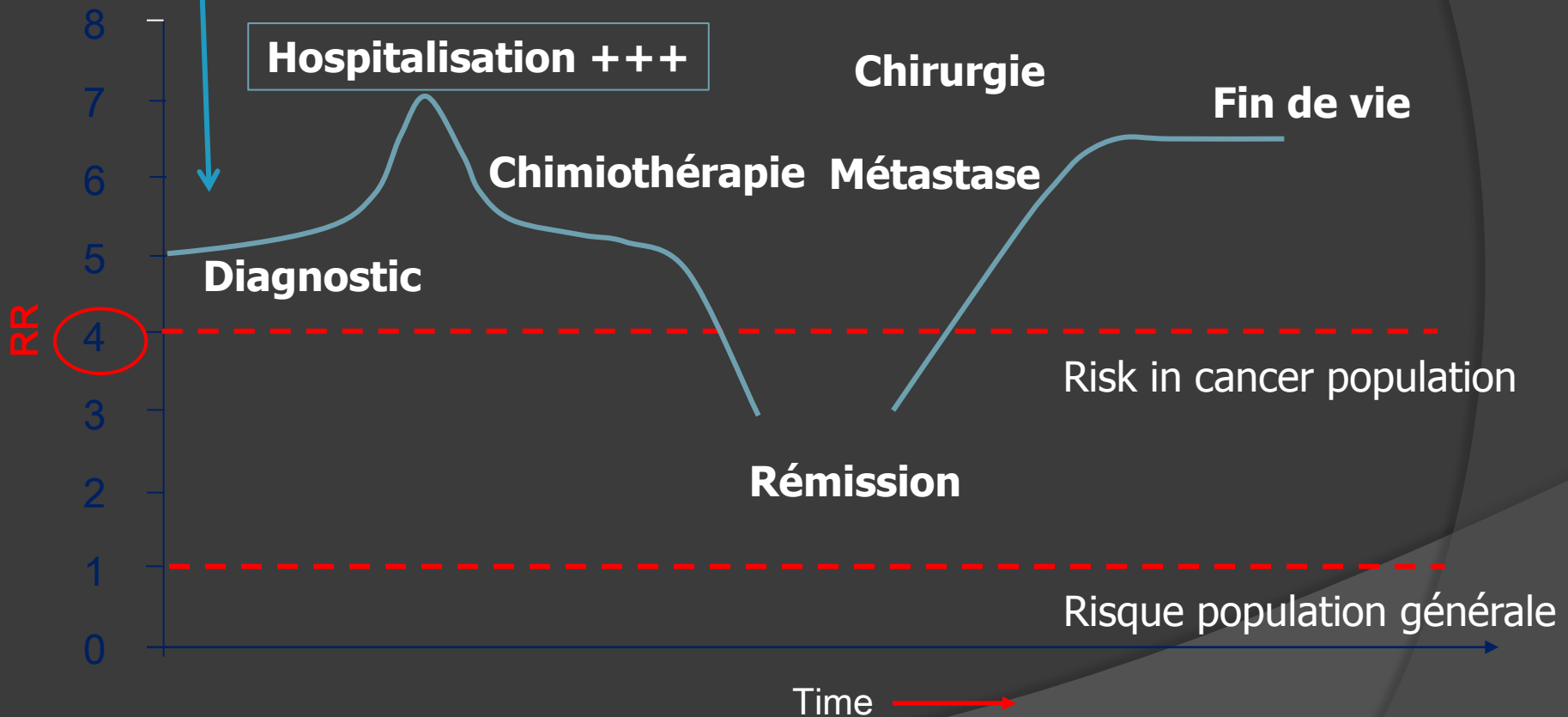
RISQUE DE MTEV ET TIMING CHIMIOThERAPIE



3 mois ++
Suivant Dgc

Délais de survenue

Ce risque dépend de l'histoire naturelle de l'affection néoplasique



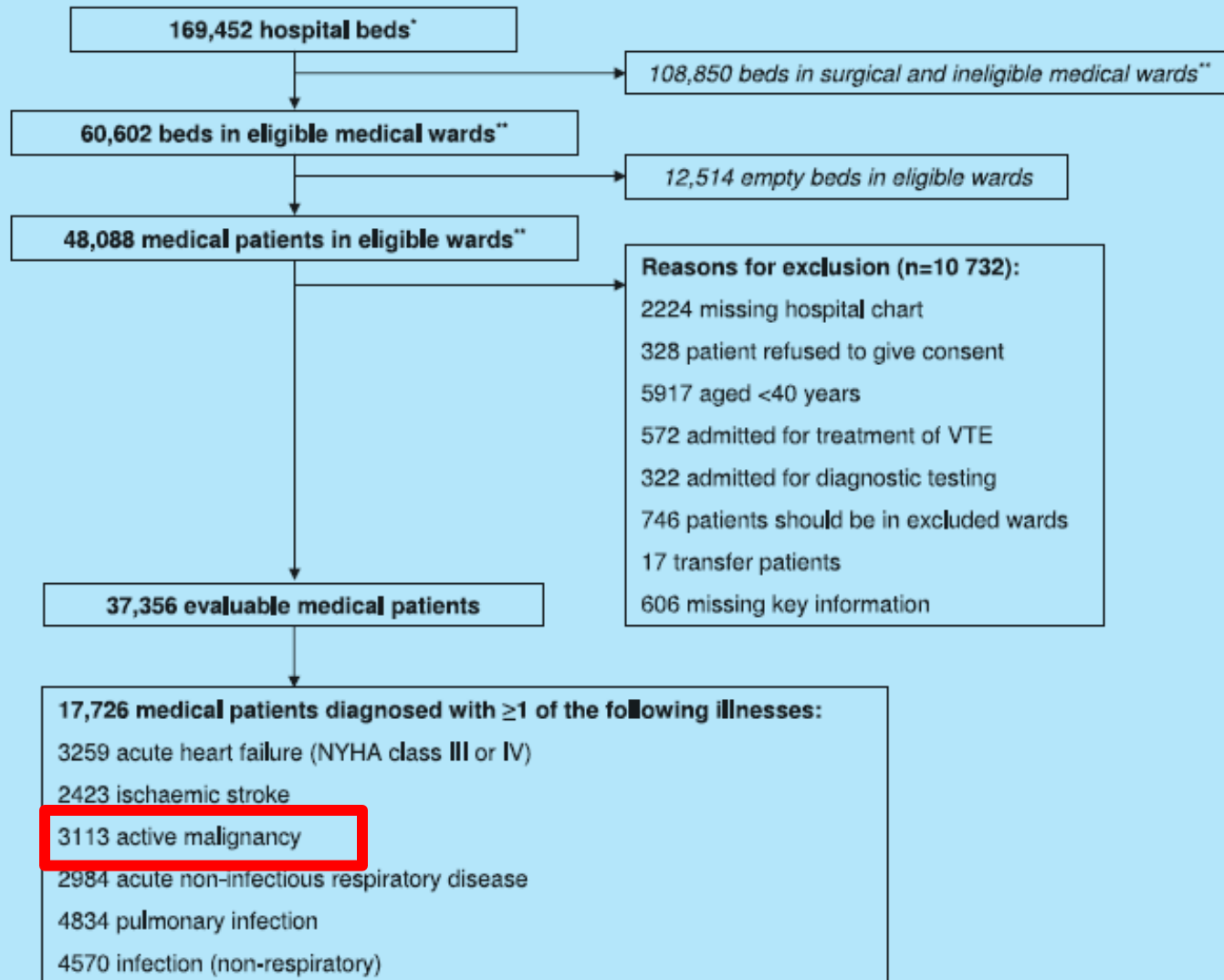
Quel est le degré de prise de conscience de cette réalité ?

Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients

The ENDORSE Global Survey

Jean-Francois Bergmann¹; Alexander T. Cohen²; Victor F. Tapson³; Samuel Z. Goldhaber⁴; Ajay K. Kakkar⁵; Bruno Deslandes⁶; Wei Huang⁷; Frederick A. Anderson Jr.⁷; for the ENDORSE Investigators*

¹Hôpital Lariboisière, University Paris 7, Paris, France; ²King's College Hospital, London, UK; ³Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA; ⁴Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ⁵Thrombosis Research Institute, London, UK and Queen Mary University of London, London, UK; ⁶sanofi-aventis, Paris, France; ⁷Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts, USA



Les enseignements d'ENDORSE

What is known about this topic?

- The ENDORSE survey showed that up to 50% of all hospitalised patients at-risk for venous thromboembolism (VTE) are not receiving appropriate prophylaxis.
- Medical patients at VTE risk are less likely to receive prophylaxis than surgical patients.

Seul 1 patient sur 3 en oncologie qui justifie d'une prévention de la MTEV selon les recommandations actuelles reçoit effectivement une prévention adaptée



**Epidemiologic International Day for the Evaluation
of Patients at Risk of Venous Thrombosis
in the Acute Hôpital Care Setting**

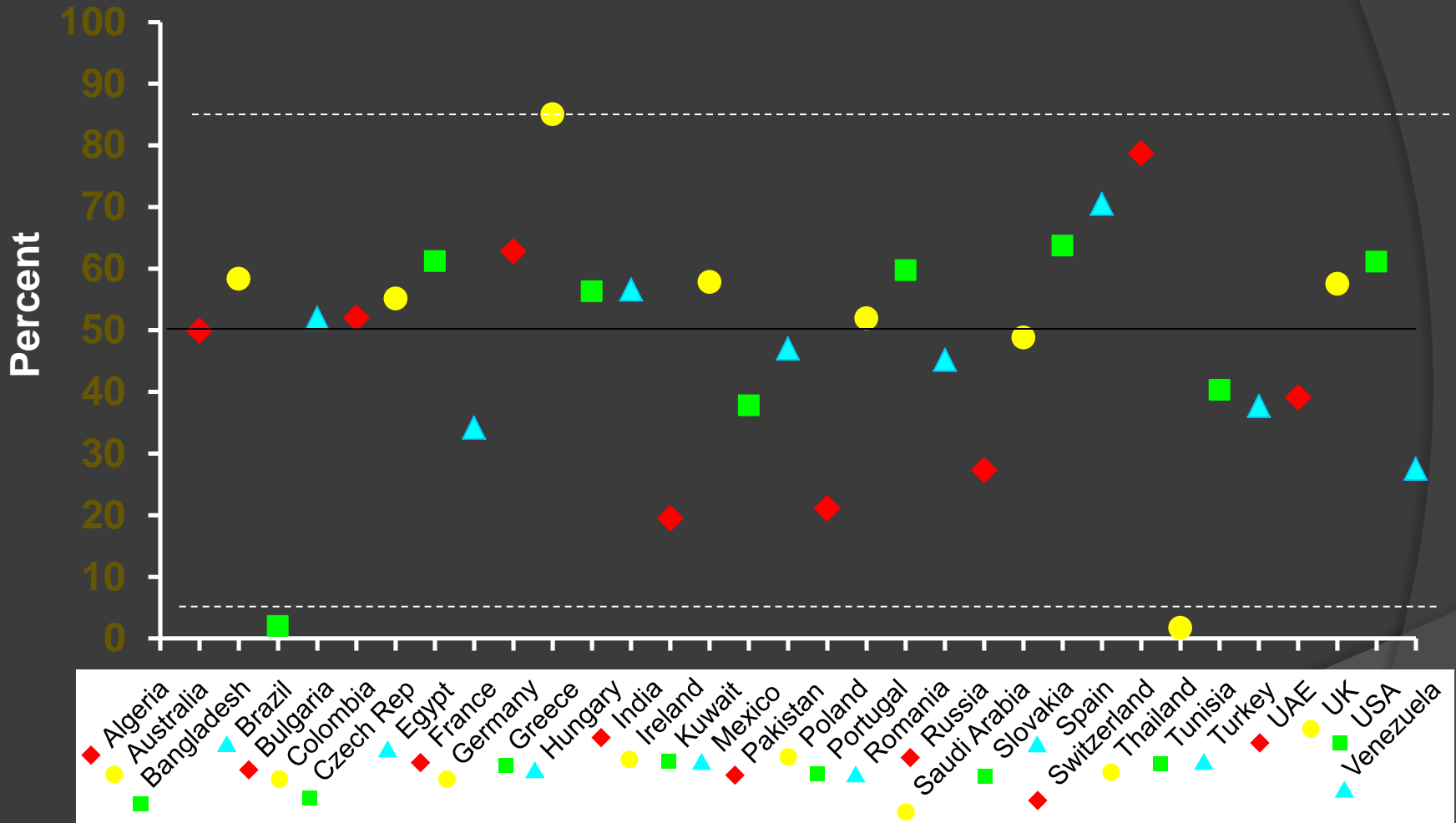
RESULTATS ALGERIE



Investigateur principal: Pr. Lyes CHERFI

**Chef de service de réanimation du centre hospitalo-
universitaire de l'hôpital central de l'armée**

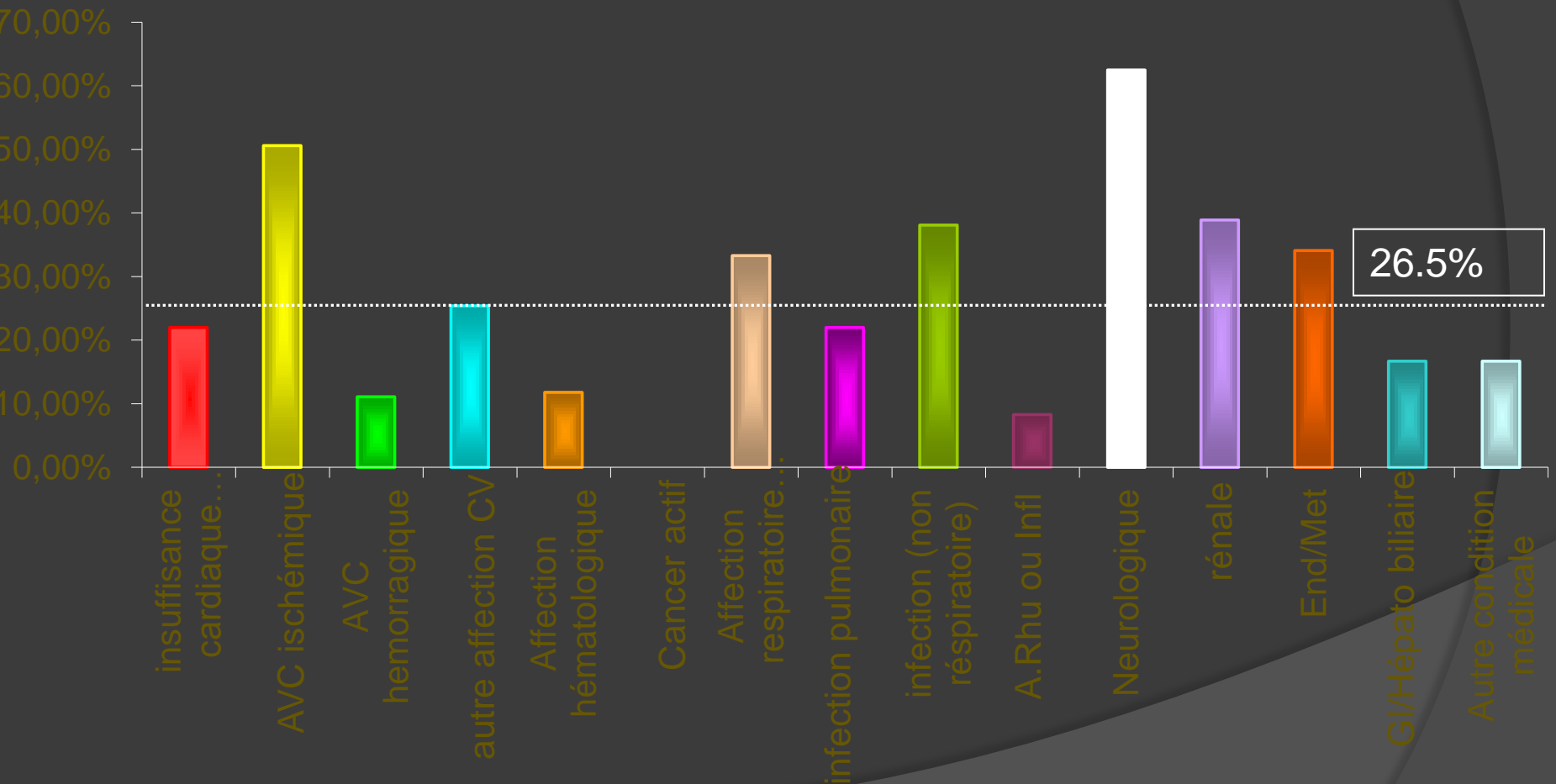
Patients recevant une prophylaxie de la MTEV selon les recommandations de l'ACCP



50% received VTE prophylaxis

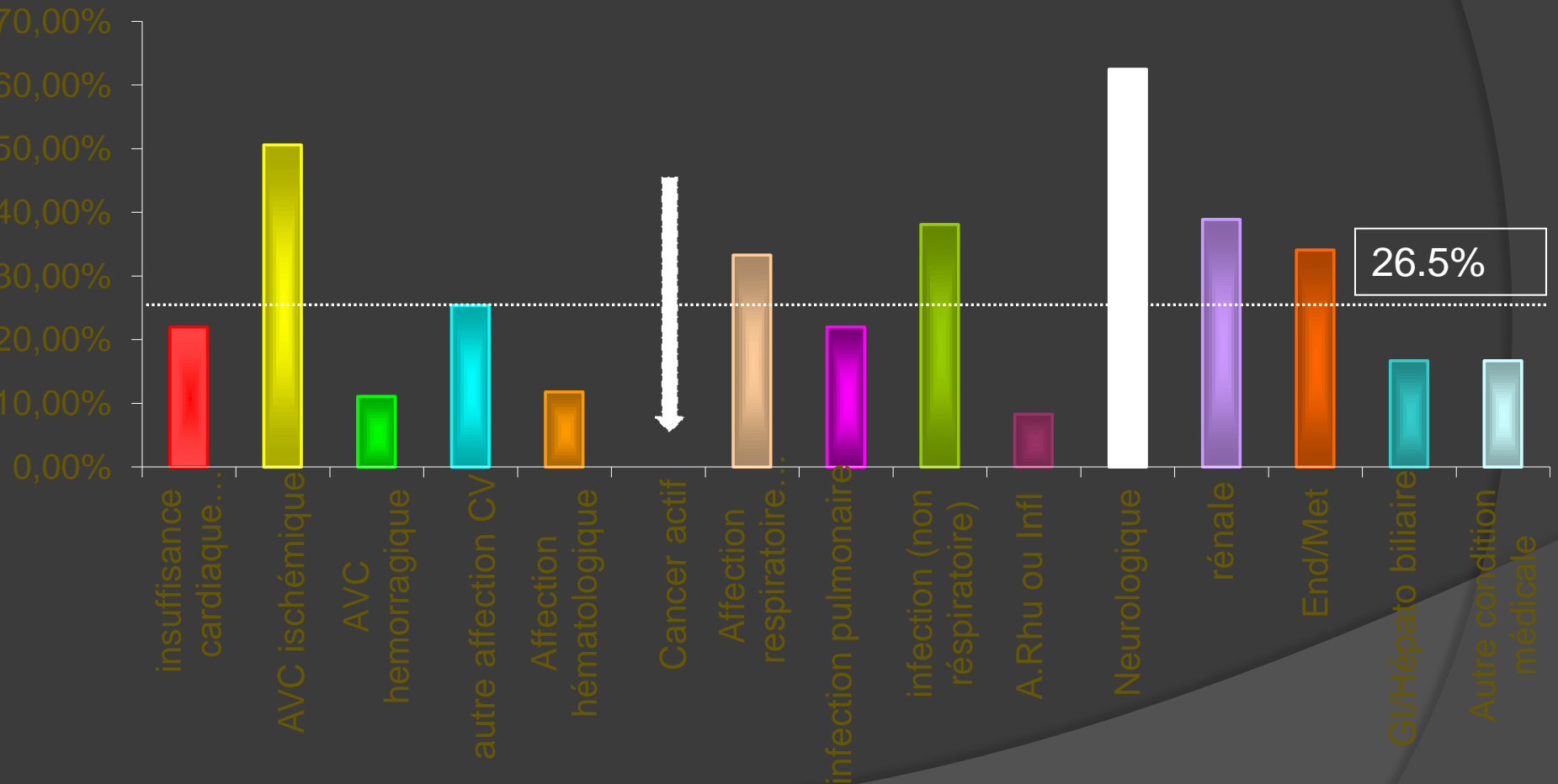
Patients médicaux à risque de MTEV recevant une prophylaxie selon les recommandations de l'ACCP: stratification par pathologie

Diagnostic (%)

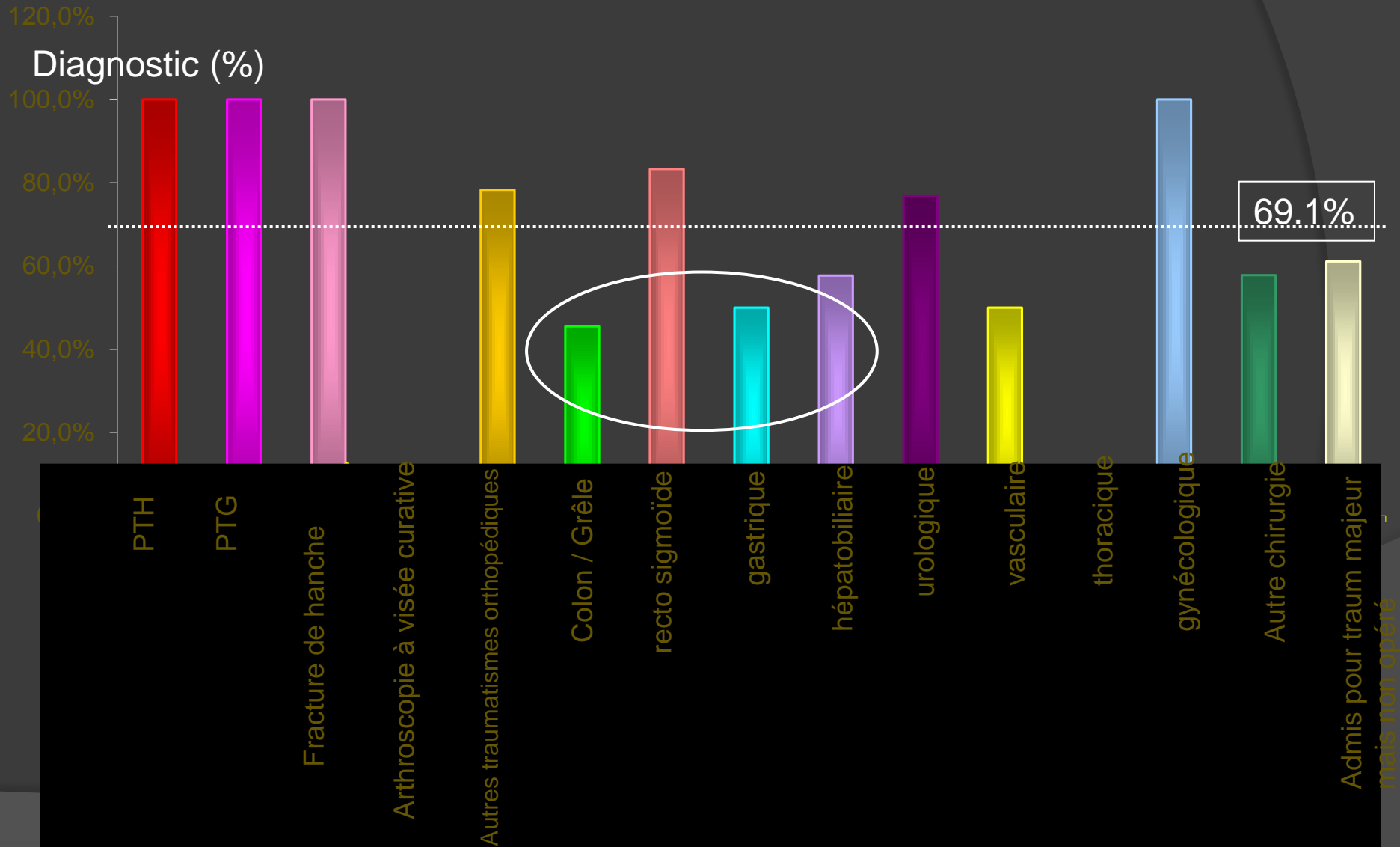


Patients médicaux à risque de MTEV recevant une prophylaxie selon les recommandations de l'ACCP: stratification par pathologie

Diagnostic (%)



Patients chirurgicaux à risque de MTEV recevant une prophylaxie selon les recommandations de l'ACCP: stratification par pathologie



Quelle prise en charge thérapeutique ?

Spécificités de la relation thrombose et cancer

- ✓ La fréquence
- ✓ La gravité
- ✓ Iatrogénie



Large prévention ?

- ✓ Localisation atypique



Quelle recherche diagnostique ?

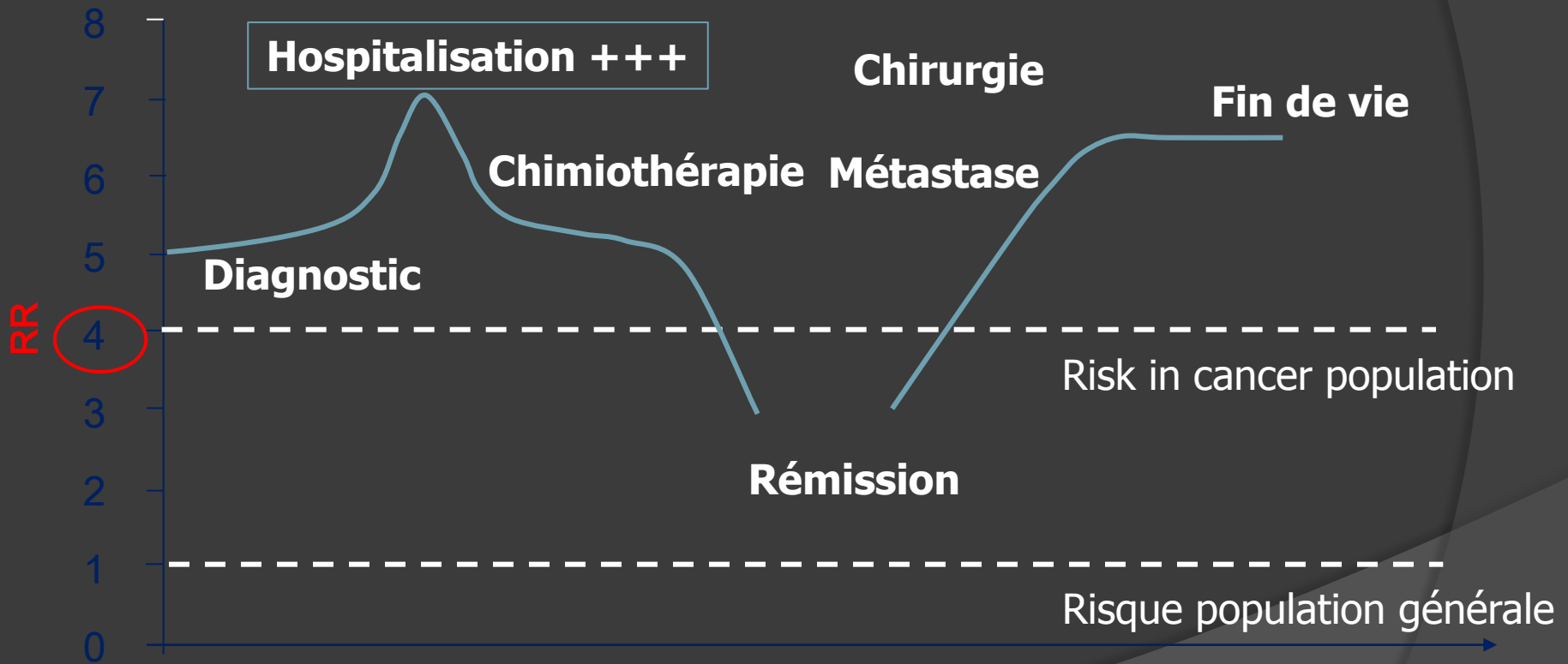
- ✓ La résistance au TRT
- ✓ La récurrence



Molécule, durée ?

Prévention

Le risque hémorragique est X 3



Quel modèle de prédiction du risque de MTEV chez les patients atteints de cancer ?

Score de Khorana ①

Scores de risque			Points
Score de risque de Khorana pour la MTEV			
Localisation du cancer	Très haut risque	Estomac, pancréas	2
	Haut risque	Poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule	1
Compte plaquettaire		$\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hémoglobine et/ou utilisation d'agents de stimulation de l'érythropoïèse		$< 10 \text{ g/dL}$	1
Compte leucocytaire		$> 11 \times 10^9/L$	1
Index de masse corporelle		$\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Probabilité de MTEV			
Bas risque (0,3–0,8 % de MTEV)			0
Risque intermédiaire (1,8–2,0 % de MTEV)			1–2
Risque élevé (6,7–7,1 % de MTEV)			> 3

NB: Le risque (élevé) d'ETEVE durant les 2 mois et 1/2

① Khorana AA. Blood 2008

Score de Vienne ①

Score de risque de Vienne pour la MTEV			
Localisation du cancer	Très haut risque	Estomac, pancréas	2
	Haut risque	Poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule	1
Compte plaquettaire		$\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hémoglobine et/ou utilisation d'agents de stimulation de l'érythropoïèse		$< 10 \text{ g/dL}$	1
Compte leucocytaire		$> 11 \times 10^9/L$	1
Index de masse corporelle		$\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
D-dimères		$\geq 1,44 \mu\text{g/mL}$	1
P-sélectine		$\geq 53,1 \text{ mg/mL}$	1
Probabilité de MTEV à 6 mois			
Bas risque (3,8 % de MTEV)			0
Risque intermédiaire (9,6 % de MTEV)			1-2
Risque élevé (17,7 % de MTEV)			≥ 3

NB: Score = 4 (risque = 20%), score ≥ 5 (risque = 35%)

① Ay and al. Blood

Diagnostic

- ✓ Pas de signes cliniques spécifiques, mais
 - Localisations diverses (exp: M.S, Kc \pm CVC). $\frac{1}{4}$ des TV/MS primitives sont associées à un Kc
 - Phlébite bleue ++
 - Kc connu +++ (scores de Wells)
- ✓ Pas de score diagnostique spécifique (Kc)
- ✓ Les DD : restent un élément diagnostique, mais

Nombre de DD pour écarter une EP

Situation clinique	Nombre de D-dimères à réaliser pour écarter un cas d'EP (<500 µg/L)
Patients avec probabilité clinique non forte aux urgences	2,5
Âge :	
< 40 ans	2
40–50 ans	2,1
50–60 ans	2,3
60–70 ans	3,9
70–80 ans	8
> 80 ans	20
Cancer actif	5 à 9
Antécédent de TVP ou d'EP	6
Patients hospitalisés	15
Grossesse :	
< 30 SA	2,6
31–42 SA	4

Encadré 24.1 Facteurs de risque clinique et biomarqueurs associés à la MTEV [61]

Facteurs de risque liés aux patients

- Patients âgés
- Origine ethnique
- Sexe
- Comorbidités médicales associées
- Obésité
- Antécédent de thrombose

Facteurs de risque liés au cancer

- Localisation primitive
- Stade
- Histologie (risque plus élevé pour les adénocarcinomes)
- Durée écoulée après le diagnostic initial (risque plus élevé dans les 3 à 6 premiers mois)

Facteurs de risque associés au traitement

- Chimiothérapie
- Agents anti-angiogéniques (thalidomide, lenalidomide)

- Traitement hormonal
- Agents de stimulation de l'érythropoïèse
- Transfusions
- Cathéter veineux centraux
- Radiothérapie
- Chirurgie oncologique

Biomarqueurs

- Facilement disponible :
 - compte plaquettaire ($\geq 350\,000/\text{mm}^3$)
 - compte leucocytaire ($> 11\,000/\text{mm}^3$)
 - taux d'hémoglobine ($< 10\text{ g/dL}$)
 - D-dimères
- Non disponible en pratique courante :
 - facteur tissulaire (expression antigénique, microparticules circulantes, niveau d'activité)
 - P-sélectines solubles ($> 53,1\text{ ng/mL}$)
 - facteur VIII
 - fragment de prothrombine F1 + 2 ($> 538\text{ pmol/L}$)

Traitement

1 - Thrombose veineuses profondes

Qui traiter ?

- ✓ TVP proximale
- ✓ TVP distale
- ✓ Embolie pulmonaire, même de découverte fortuite

Comment traiter ?

✓ Durée optimale du traitement : 6 mois et au-delà si cancer actif

✓ Choix de la molécule : HBPM (Tinzaparine ou Dalteparine ou lovenox)

Tableau 2 Essais comparant héparine de bas poids moléculaire et antagonistes de la vitamine K pour la prévention secondaire de la maladie veineuse thrombo-embolique chez les personnes atteintes de cancer. *Studies comparing heparin of low molecular weight and some vitamin K antagonists for the secondary prevention of venous thromboembolic disease in patients with cancer.*

Essai		HBPM	Type d'essai	Durée du traitement*
CANTHANOX [22]	2002	Enoxaparine 1,5 mg/kg × 1	Ouvert	3 mois
CLOT [21]	2003	Dalteparine 200 UI/kg × 1, 30 jours puis 150 UI/kg × 1	Ouvert	6 mois
ONCENOX [19]	2006	Enoxaparine 1,5 mg/kg × 1 ou Enoxaparine 1 mg/kg × 1	Ouvert	6 mois
LITE [20]	2006	Tinzaparine 175 mg/kg × 1	Ouvert	3 mois

*Durée du traitement à l'épreuve, au-delà il pouvait être poursuivi, arrêté ou remplacé par un antagoniste de la vitamine K.

Guy Meyer

Cas des récurrences d'EDEV

La récurrence (score d'Ottawa ③):

- Souvent associée à une aggravation de la pathologie néoplasique
- Plus fréquente en cas de métastases (hypercoagulabilité)

Score d'Ottawa		Points
Sexe féminin		1
Cancer pulmonaire		1
Cancer du sein		-1
Score TNM		-2
Antécédent de TVP ou EP		1
Probabilité de récurrence de MTEV	Bas risque (taux de récurrence $\leq 4,5$ %)	≤ 1
	Haut risque (taux de récurrence ≥ 19 %)	≥ 1

Si récurrence malgré un traitement bien conduit par HBPM ou AVK, majorer la dose des HBPM de 20 à 25% si traitement antérieur par HBPM ou passer aux HBPM si traitement antérieur par AVK ①②

- ① Ihaddadene R. and al. Thromb Res 2014, ② Carrier M and al. J Thromb Haemost 2009
③ Louzada ML. And al. Circulation 2012

Antithrombotic Therapy for VTE Disease

CHEST Guideline and Expert Panel Report

CHEST 2016

***3. In patients with DVT of the leg or PE and cancer (“cancer-associated thrombosis”), as long-term (first 3 months) anticoagulant therapy, we suggest LMWH over VKA therapy (Grade 2C), dabigatran (Grade 2C), rivaroxaban (Grade 2C), apixaban (Grade 2C), or edoxaban (Grade 2C).**

***4. In patients with DVT of the leg or PE who receive extended therapy, we suggest that there is no need to change the choice of anticoagulant after the first 3 months (Grade 2C).**

TABLE 6] Factors That May Influence Which Anticoagulant Is Chosen for Initial and Long-Term Treatment of VTE

Factor	Preferred Anticoagulant	Qualifying Remarks
Cancer	LMWH	More so if: just diagnosed, extensive VTE, metastatic cancer, very symptomatic; vomiting; on cancer chemotherapy.
Parenteral therapy to be avoided	Rivaroxaban; apixaban	VKA, dabigatran, and edoxaban require initial parenteral therapy.
Once daily oral therapy preferred	Rivaroxaban; edoxaban; VKA	
Liver disease and coagulopathy	LMWH	NOACs contraindicated if INR raised because of liver disease; VKA difficult to control and INR may not reflect antithrombotic effect.
Renal disease and creatinine clearance <30 mL/min	VKA	NOACs and LMWH contraindicated with severe renal impairment. Dosing of NOACs with levels of renal impairment differ with the NOAC and among jurisdictions.
Coronary artery disease	VKA, rivaroxaban, apixaban, edoxaban	Coronary artery events appear to occur more often with dabigatran than with VKA. This has not been seen with the other NOACs, and they have demonstrated efficacy for coronary artery disease. Antiplatelet therapy should be avoided if possible in patients on anticoagulants because of increased bleeding.
Dyspepsia or history of GI bleeding	VKA, apixaban	Dabigatran increased dyspepsia. Dabigatran, rivaroxaban, and edoxaban may be associated with more GI bleeding than VKA.
Poor compliance	VKA	INR monitoring can help to detect problems. However, some patients may be more compliant with a NOAC because it is less complex.
Thrombolytic therapy use	UFH infusion	Greater experience with its use in patients treated with thrombolytic therapy
Reversal agent needed	VKA, UFH	
Pregnancy or pregnancy risk	LMWH	Potential for other agents to cross the placenta
Cost, coverage, licensing	Varies among regions and with individual circumstances	

MERCI