

LES AVANCEES 2016 SUR MTEV ET CANCER

SFA / REGISTRE OCTAVE

<https://www.etude-octave.fr/>)



JIFA 2016

Petit Test d'introduction

MTEV ET CANCER

▶ 1. Le risque de MTEV chez le cancéreux est multiplié par

▶ 2 à 3 4 à 5

▶ 6 à 10 Plus de 10

Petit Test d'introduction

MTEV ET CANCER

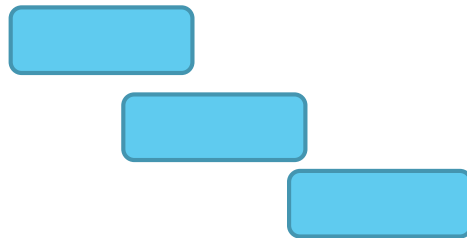
▶ 1. Le risque de MTEV chez le cancéreux est multiplié par

▶ 2 à 3  4 à 5 

▶ 6 à 10  Plus de 10 

2. Le risque n'est pas le même avec toutes les localisations de cancers. Parmi ces 3 localisations, quelles sont les deux à plus haut risque thrombotique ?

- ▶ Ovaire
- ▶ Pancréas
- ▶ Poumon



2. Le risque n'est pas le même avec toutes les localisations de cancers. Parmi ces 3 localisations, quelles sont les deux à plus haut risque thrombotique ?

- ▶ Ovaire
- ▶ Pancréas
- ▶ Poumon

1

2

3

Le risque de MTEV est de 120 pour 10 000 patientes avec cancer des ovaires et de 110 pour 10 000 avec cancer du pancréas, supérieur à celui des cancers du poumon.

- ▶ Levitan N, Dowlati A et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999 ; 78 :285-91

3. Le risque de MTEV est augmenté chez le cancéreux :

▶ traité par chimiothérapie : vrai ↑ faux ↑

▶ traité par radiothérapie : vrai ↑ faux ↑

3. Le risque de MTEV est augmenté chez le cancéreux :

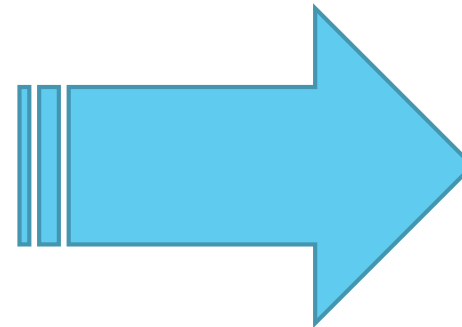
- ▶ traité par chimiothérapie : vrai

- ▶ traité par radiothérapie : vrai

Le risque est augmenté dans les deux cas. Il semble être dépendant du type de la tumeur et de l'atteinte ganglionnaire. La radiothérapie augmente aussi le risque MTEV.

Position du Problème

- ▶ La Maladie Thrombo Embolique Veineuse (MTEV) est l'un des domaines de la médecine cardio-vasculaire qui implique le plus l'angéiologue.
- ▶ Nous intervenons à toutes les étapes :
 - ▶ confirmation du diagnostic,
 - ▶ prise en charge thérapeutique et
 - ▶ surveillance « au long cours »



OCTAVE

Observatoire Cancer Thrombose Angeiologie de VillE

▶ **Comité scientifique**

Ismail Elalamy Michèle Cazaubon Viviane Arfi
Bruno Anastasie Bruno Burcheri Christian Daniel

▶ **Méthodologie et Analyse statistique**

Cenbiotech FA. Allaert, Arnaud Terrillon Romain Schueller

▶ **Période d'étude** : janvier 2015- janvier 2017

OCTAVE / 1. Objectifs

Objectif principal :

- ▶ Décrire les caractéristiques cliniques et échographiques des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) survenant chez des patients cancéreux et leurs modalités de prise en charge en angiologie de ville.

Objectifs secondaires :

- ▶ Décrire les modalités du suivi et les évolutions de ces patients en angiologie de ville.

OCTAVE / 2. Schéma de l'étude

Enquête pharmacoépidémiologique nationale prospective réalisée en angiologie de ville.

▶ **Recrutement des médecins observateurs :**

Tous les médecins angiologues seront sollicités jusqu'à obtention d'un échantillon de 50 participants.

▶ **Recrutement des patients :**

Tous les patients cancéreux présentant une MTEV vus en consultation d'angiologie de ville et satisfaisant aux critères d'inclusion et de non-inclusion seront inclus dans l'étude de manière compétitive entre les jusqu'à obtention de 500 patients, avec une limite de 25 patients pour un centre donné

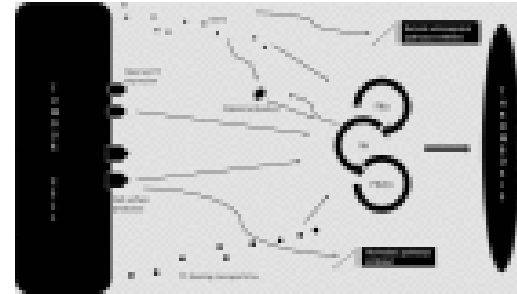
OCTAVIE / 3.CRITERES D' INCLUSION

- ▶ Tous les patients **cancéreux*** présentant une **MTEV****, vus en consultation d'angiologie de ville et acceptant que les données sur leur état de santé soient saisies et analysées dans le cadre de cette étude selon des modalités protégeant leur identité et le secret médical.
- ▶ Une lettre d'information est remise à chaque patient et toutes explications qu'il juge nécessaires lui seront données par son médecin.
- ▶ **Patients cancéreux : cancer actif ou cancer en rémission*
- ▶ *** MTEV : TVP TVS EP documentée*

Définitions

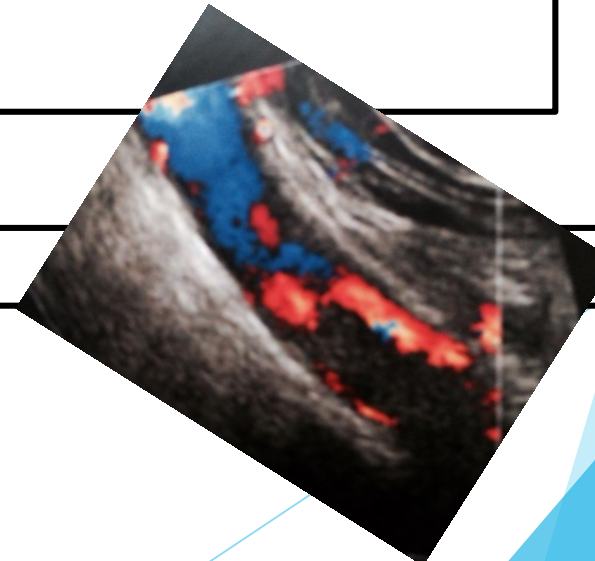
1/ CANCER ACTIF 2/ TVP AIGUEE

- ▶ Diagnostic <6 mois
- ▶ Récidive de cancer
- ▶ Cancer avec métastase
- ▶ Traitement pour cancer au cours des 6 derniers mois



DEFINITION CATCH STUDY LEE 2013

TVP AIGUEE / MOINS DE 14 JOURS



OCTAVIE /4. CRITERES D'EXCLUSION

- ▶ Aucun
- ▶ SAUF refus de participer à l'enquête !

OCTAVIE /5. DOSSIER INCLUSION

- ▶ Caractéristiques sociodémographiques du patient : âge, sexe, poids, taille, département de résidence;
- ▶ Motif de la consultation : localisation de la MTEV et existence de traitement prophylactique ou curatif;
- ▶ Caractéristiques du cancer : ancienneté, siège, statut évolutif et modalité thérapeutiques récentes : chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie ;
- ▶ *Facteurs de risque associés à la MTEV : tabagisme, IMC > 30, thrombophilie familiale, chirurgie récente, grossesse, sepsis, immobilisation > 3 jours pour raison médicale récente, antécédents personnels de MTEV, antécédents personnels de TVS, vol aérien > à 6 heures datant de moins d'un mois, thrombophilie personnelle; Comorbidité(s) associée(s) : insuffisance rénale, anémie, diabète, insuffisance respiratoire, traumatisme, autre*

OCTAVIE / 6. DOSSIER INCLUSION

Bilan Echo-Doppler :

- ▶ Localisation(s) de la thrombose, limite supérieure du thrombus le plus proximal
- ▶ Largeur maximale du thrombus le plus important
- ▶ Thrombus flottant
- ▶ Etat valvulaire
- ▶ Si TVS : sur veine saine ou variqueuse



OCTAVIE / 7.DOSSIER INCLUSION

Implications thérapeutiques :

- ▶ traitement ambulatoire ou hospitalisation,
- ▶ évaluation du score hémorragique, score HASBLED,
- ▶ nature du traitement/ relais par AVK (nature et durée)
- ▶ prescription d'une compression élastique et sa classe, durée
- ▶ prescription d'AINS

OCTAVIE /8. DOSSIER INCLUSION

- ▶ **Information ++ du patient sur les effets secondaires etc des anticoagulants , et N° tél si problème**
- ▶ Modalité de surveillance du traitement anticoagulant : plaquettes, INR, DFG, TP/TCA, D Dimères, clairance à la créatinine, ou autre..
- ▶ Recherche d'une embolie pulmonaire et sa raison éventuelle ;
- ▶ Rendez- vous de suivi



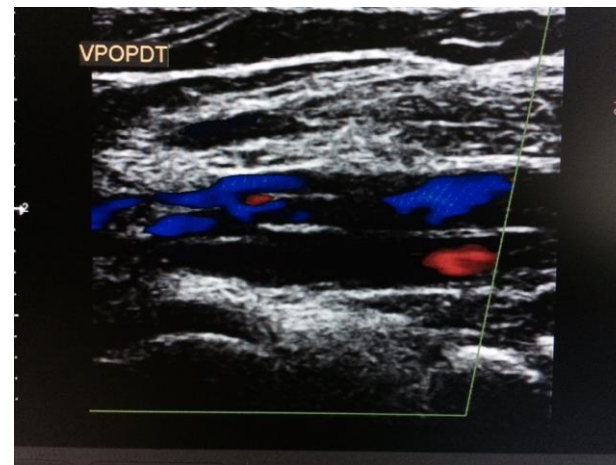
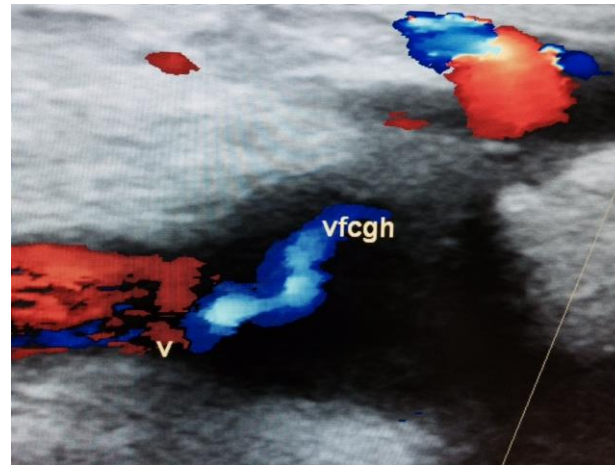
OCTAVIE /9. FICHE DE SUIVI clinique

- ▶ Date
- ▶ Motif de la consultation :
 - ▶ suivi programme,
 - ▶ survenue d'une récurrence THROMBOTIQUE
 - ▶ si récurrence : localisation et contexte thérapeutique
- ▶ Facteurs de risque et comorbidités survenus depuis la dernière visite
- ▶ Qualité du suivi du traitement anticoagulant :
 - ▶ raison d'une interruption éventuelle : intolérance, thrombopénie, intervention chirurgicale, événement hémorragique.

OCTAVIE /10. FICHE DE SUIVI échographique

Evolution du thrombus initial à l'écho
doppler:

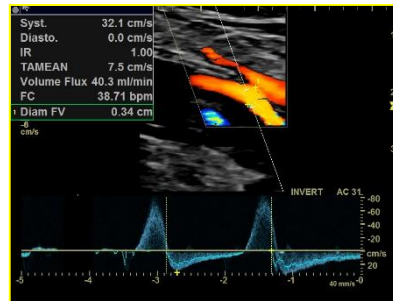
- ▶ Recanalisation partielle
- ▶ Rétraction
- ▶ Régression complète
- ▶ Présence de synéchies...
- ▶ Avalvulations
- ▶ Veines vicariantes



Proposition d'items échographiques dans la surveillance TVP ou TVS/Cancer (CD BB BA MC)

- Siège et Nombre de veines thrombosées
 - A: Proximal
 - B: Sous -poplité : veines jambières et musculaires
 - C: Superficielles
- Etendue des lésions thrombotiques en hauteur (en cm)

- Etude des valvules :
 - Reflux (chiffrer en cm/sec)
 - Parésie valvulaire
 - Épaississement valvulaire

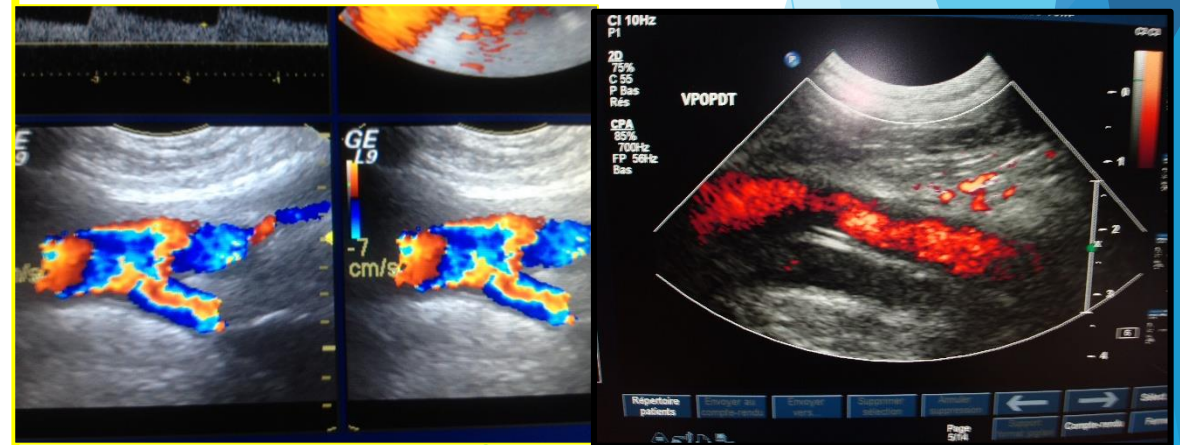


- Remarque : pas de différence significative dans le suivi des cancéreux en fonction du siège de la thrombose .

M.Hammer Cancer management and Research 2013

Evolution du thrombus

- Recanalisation complète avec parois et valvules normales
- Rétraction fibreuse et / ou modification des parois sans thrombus dans la lumière veineuse
- Régression partielle du thrombus avec aspect de double chenal (ou non)
- Aucune recanalisation



OCTAVIE /11. FICHE DE SUIVI

- ▶ Décision thérapeutique :
 - ▶ arrêt, poursuite ou reprise du traitement anticoagulant
 - ▶ et dans ces deux derniers cas:
 - ▶ nature du traitement anticoagulant
 - ▶ modalités du suivi (plaquettes, INR, DFG, TP/TCA, D Dimères, clairance à la créatinine)
- ▶ Recherche d'une embolie pulmonaire et sa raison éventuelle
- ▶ Mise en place d'une surveillance évolutive et délai du rendez vous de suivi

Discussion 1/ conformité aux recommandations dans les études TVP/K

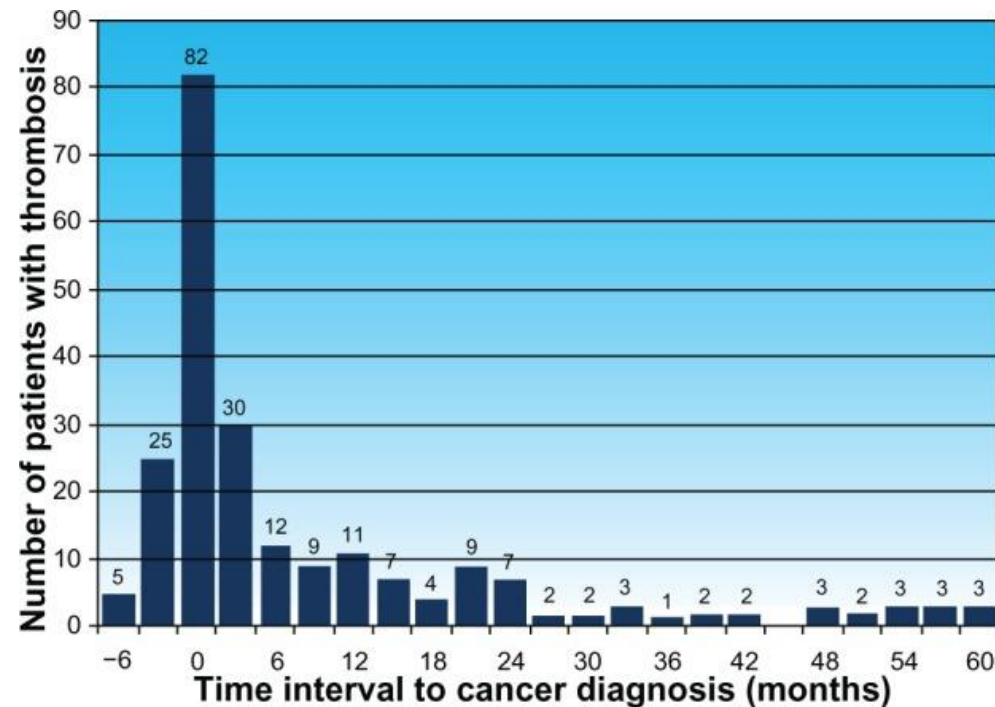
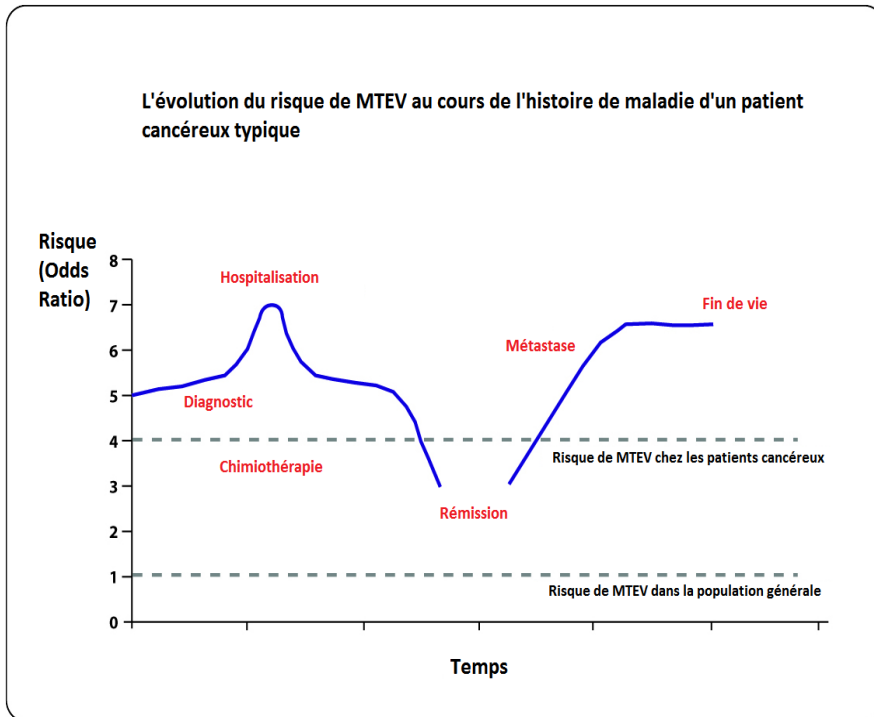
1/ **CARMEN** : enquête nationale des pratiques cliniques pour le traitement de la MTEV chez le patient cancéreux *MA Sevestre, P Debourdeau, D Farge pour le GFTC*

- ▶ Prescription conforme dans 60% des cas, dans des centres sensibilisés à ce problème
- ▶ Faible conformité en cas d'hémopathie maligne (20% p=0,05)
- ▶ Le type de MTEV n'influence pas la conformité de la prescription
- ▶ Conclusion des auteurs : Nécessité collaboration plus étroite entre les oncologues et les spécialistes de la thrombose.

Discussion 1/ conformité aux recommandations dans OCTAVE Prélim.

- ❑ Chez les patients avec K actif: Prise en charge thérapeutique en accord avec les recommandations AFFSAPS 2009 :25/38 (traitement HBPM, pas de relais AVK et durée >3 mois)
- ❑ Si récidives de TVP : 3 traitements » longue durée "/7 = score médiocre.
- ❑ Le siège de la TVP n'a pas influencé le choix du traitement ni la durée (en particulier les thromboses « surales » ont été traitées par anticoagulant à dose curative pendant au moins 3 mois.

Discussion 2/ Le risque thrombotique au cours de l'évolution de la maladie



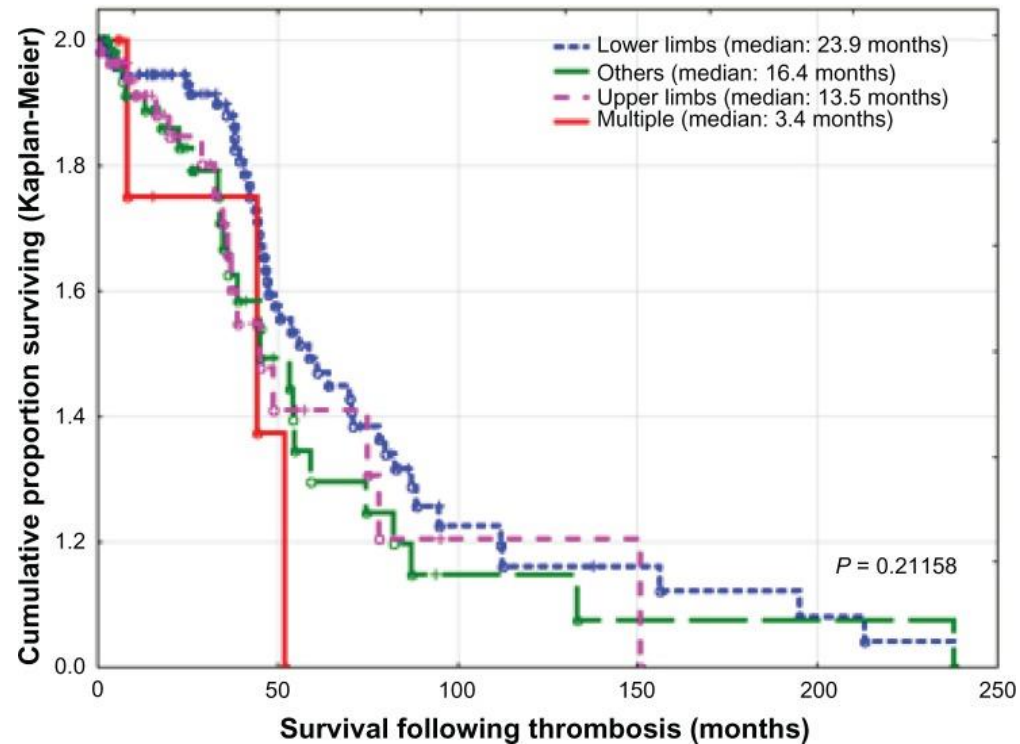
Khorana AA, Francis CW.
Cancer-associated thrombosis 2008

AMER MH. Cancer-associated thrombosis 2013

Délais d'apparition de la MTEV (TVP/TVS) dans OCTAVE (2016)

- ▶ 1 TVS « révélatrice » d'une récurrence de Hodgkin
- ▶ 1 Thrombose VP (veine poplitée) post vol aérien révélatrice d'une récurrence hémopathie maligne. 2 ème épisode thrombotique alors qu'aucun TT anticoagulant n'était pris.
- ▶ Pour les autres cas : premier cancer connu et en cours de traitement (chimiothérapie).

Discussion 3/ Espérance de vie au décours d'un épisode thrombotique



Registre OCTAVE
PERTE DE SUIVI +++

Nos ACQUITS DES RESULTATS PRELIMINAIRES D' OCTAVE (nov 2015)

- ▶ L'incidence de la MTEV est plus élevée chez les malades porteurs d'un cancer (x6)
- ▶ Un cancer latent peut être révélé lors d'un épisode thrombo-embolique veineux
- ▶ La survenue d'une thrombose veineuse modifie le pronostic du cancer de façon négative,
- ▶ le thrombus veineux dans le contexte de cancer a des particularités échographiques spécifiques (sièges multiples, évolutivité, extension)
- ▶ Enfin, certains traitements de la panoplie des anti-coagulants sont à privilégier (modalités, durée, relais)....
- ▶ OCATVE AU FIL DES ANS ET LES NLLES RECO PREVENTION ET TRAITEMENT MTEV/ ASSOCIEE AU CANCER

GUIDE POUR LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT MTEV ASSOCIEE AU CANCER

KHORANA J THROMB 2016



**1/ QUELS EXAMENS POUR RECHERCHER CANCER OCCULTE
DEVANT UNE TVP IDIOPATHIQUE**

**2/IDENTIFICATION DES PATIENTS A HAUT RISQUE
POUR UNE THROMBO PROPHYLAXIE**

**3/ QUEL EST LE TRAITEMENT IMMEDIAT ET A LONG TERME POUR UN PATIENT AVEC UN
CANCER ET UNE TVP AIGUEE**

4/ QUELLE EST LA DUREE DU TRAITEMENT

**5/ QUEL EST LE TRAITEMENT APPROPRIE CHEZ LES PATIENTS AVEC RECIDIVE DE MTEV
ALORS QU ILS SONT SOUS ANTICOAGULANTS ?**

1/ QUELS EXAMENS POUR RECHERCHER CANCER OCCULTE DEVANT UNE TVP IDIOPATHIQUE

- ❖ **Antécédents médicaux , examen clinique**
- ❖ **Analyse sanguine : NFS, bilan hépatique ...**
- ❖ **RX**
- ❖ **Bilan de dépistage du cancer adapté à l'âge : sein, prostate, colon..**

2/IDENTIFICATION DES PATIENTS A HAUT RISQUE POUR UNE THROMBO PROPHYLAXIE(TP)

- ❖ Eliminer une contre-indication à la TP
- ❖ Pas de TP systématique chez le patient avec un risque faible. Ou si à haut risque mais avec un haut risque hémorragique (ex: tumeur cérébrale)
- ❖ TP à considérer si cancer à haut risque (score de Khorana > 3) ou cancer du pancréas
- ❖ TP à considérer si patient hospitalisé pour cause médicale (HBPM)
- ❖ TP recommandée avant toute chirurgie (HBPM ou HNF)
- ❖ TP post chirurgie recommandée (HBPM) pendant au moins 4 semaines si chirurgie abdominale majeure (ou pelvienne) avec facteurs de risque associés (immobilité, obésité, ant. TVP)

SCORE DE KHORANA / risque de MTEV chez patient sous chimiothérapie.

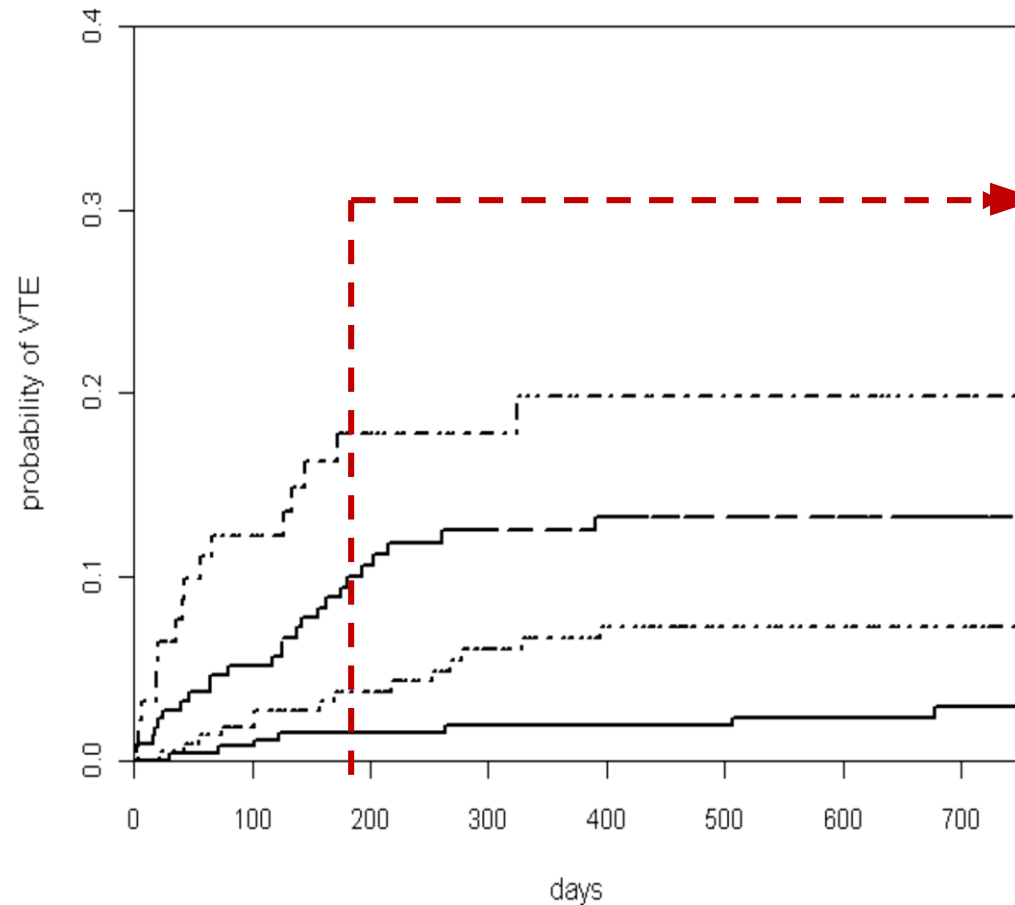
| Caractéristiques du patient | Score de risque |
|---|-----------------|
| Siège du cancer | |
| Très haut risque (gastrique, pancréas) | 2 |
| Haut risque (poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule) | 1 |
| Taux de plaquettes avant chimioth. $\geq 350,000/\text{mm}^3$ | 1 |
| Hémoglobine $< 10 \text{ g/dl}$ ou prescription de facteurs de croissance des GR. | 1 |
| Taux des leucocytes pré-chimioth. $> 11,000/\text{mm}^3$ | 1 |
| IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ou plus | 1 |

Risque Elevé > 3
Risque intermédiaire 1-2
Risque faible 0

Remarque quid des Ant MTEV ??

Khorana Model Validation

- ▶ Prospective follow up of 819 patients
- ▶ Median observation time/follow-up: 656 days



6-mo cumulative VTE rates:

| | Patients n | Events % |
|----------|---------------|-------------|
| Score ≥3 | 93 | 17.7% |
| Score 2 | 221 | 9.6% |
| Score 1 | 229 | 3.8% |
| Score 0 | 276 | 1.5% |

3/ QUEL EST LE TRAITEMENT IMMEDIAT ET A LONG TERME POUR UN PATIENT AVEC UN CANCER ET UNE TVP AIGUEE

- ❖ **K actif et TVP : HBPM au moins 6 mois**
- ❖ **Idem si TVP découverte fortuitement (ou EP) sauf si EP sous-segmentaire isolée**
- ❖ **Si Thrombose veines viscérales Décision du traitement Au cas par cas**

- ❖ **** AOD s en cours d'évaluation**

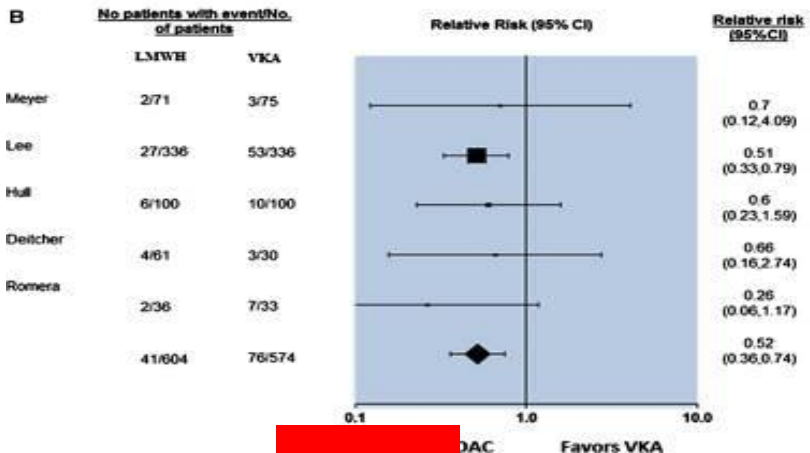
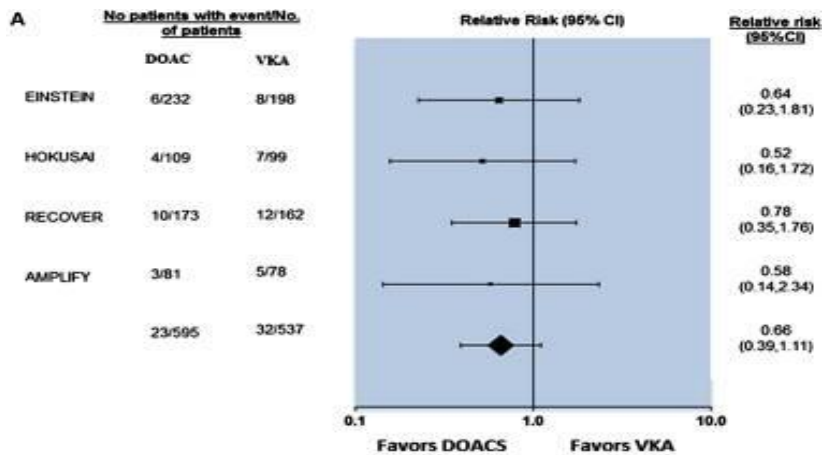
Recommandations internationales ISTH 2013

HBPM>AVK [Grade 1A]

- ▶ 6 mois minimum (essais randomisés) [Grade 1A]
- ▶ >6mois [consensus d'experts]

- ▶ Traitement préventif: Pancréas, poumon, myélome [Grade 1B]

Jl. of Thrombosis and Haemostasis 2013



Hbpm-

EMERGENCE DES AOD s

- ▶ Etudes sous-groupes avec petit nombre de patients inclus avec K
 - ▶ Non consistance définition K actif
 - ▶ Méta analyse (Carrier. Throm Res 2016): 9 études randomisées
 - ▶ 2310 patients TVP+ K actif
 - ▶ Comparaison AOD/ AVK
 - ▶ Récidives : RR=0,66 non signif (0,52 avec HBPM)
 - ▶ Réduction non significative risque hémorragique
- NÉCESSITÉ D'ÉTUDES À LONG TERME SUR LA RÉCIDIVE ET LE RISQUE HÉMORRAGIQUE COMPARANT AOD ET HBPM

4/ QUELLE EST LA DUREE DU TRAITEMENT?



- ❖ 6 mois minimum
- ❖ Prolongée si cancer en activité ou si traitement anti-cancéreux prolongé
- ❖ Si patient à faible risque de récurrence le traitement peut être arrêté à 6 mois, si rémission complète et si aucun traitement anti-cancer n'est programmé
- ❖ Si patient à haut risque de récurrence : continuer le traitement avec réévaluations régulières du bénéfice/ risque

5/ QUEL EST LE TRAITEMENT APPROPRIÉ CHEZ LES PATIENTS AVEC RÉCIDIVE DE MTEV ALORS QU'ILS SONT SOUS ANTICOAGULANTS ?

- ▶ **Si le patient a un traitement de la MTEV autre que HBPM, passer aux HBPM si pas de contre-indication**
- ▶ **Si récurrence malgré traitement HBPM optimal : augmenter la dose en commençant par + 25% de la posologie en cours**
- ▶ **Recommandation contre les filtres cave sauf si CI absolue au traitement par HBPM (contexte hémorragique) . Préférer alors les filtres temporaires**

Cancer et risque MTEV : les marqueurs

- Pre-chemo WBC > 11,000
- Pré-chimio plaquettes > 350,000
- Hb < 100 gm/l
- Elevated Tissue Factor - Hi grade expression in Tumour cells, ↑ Systemic TF levels
- ↑ D-dimer
- ↑ Soluble P-selectin (12%) RR 2.6

Risque de récurrence de MTEV chez les patients avec cancer

▶ **Development of a Clinical Prediction Rule for Risk Stratification of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Cancer-Associated Venous Thromboembolism**

Martha L. Louzada, MD, MSc; Marc Carrier, MD, MSc; Alejandro Lazo-Langner, MD, MSc; Vi Dao, MD; Michael J. Kovacs, MD; Timothy O. Ramsay, PhD; Marc A. Rodger, MD, MSc; Jerry Zhang, BSc; Agnes Y.Y. Lee, MD, MSc; Guy Meyer, MD; Philip S. Wells, MD, MSc

Circulation 2012

4 facteurs prédictifs indépendants de RECIDIVE DE MTEV

- ▶ sexe
- ▶ Siège de la tumeur primitive
- ▶ Stade de la tumeur
- ▶ Antécédents de MTEV

Conclusion

- ▶ VENEZ NOUS REJOINDRE !

- ▶ OCTAVE
 - ▶ EST ACCEUILLANT
 - ▶ SPECIFIQUE DES ANGEIOLOGUES DE VILLE

