REGISTRE THROMBOSE ET CANCER EN MEDECINE VASCULAIRE DE VILLE

l' <u>Observatoire Cancer et Thrombose veineuse en Angiologie de VILLE</u> (OCTAVIE)

M.Cazaubon, V.Arfi, C.Daniel, B.Burcheri, B. Anastasie, I.Elalamy, FA. Allaert

PARIS

JOURNEES INTERNATIONALES
ET FRANCOPHONES
ANGEIOLOGIE

2015



Introduction

MTEV est la 2° cause de décès chez les patients atteints de cancer en cours de traitement ou non

séries autopsiques : 50% de cancers <u>avec</u> thrombose

- Un cancer actif ± chimiothérapie augmente
 5 à 6 fois le risque de MTEV (Kesieme et al. 2011)
- La MTEV survient le plus souvent au cours de la 1° année du diagnostic de cancer (Kesieme et al. 2011)
- •La MTEV est plus fréquente si le cancer est avancé, métastasé et
- > geste chirurgical (Khoranna A et al. 2007)

Rappel

- La SFA a déjà mené une étude pilote sur la prévalence de l'association thrombose veineuse et cancer, en médecine vasculaire de ville.
 - ► IUA / Septembre 2014
- Forte de ses données préliminaires, elle a décidé de mettre en place un Observatoire dédié aux problèmes
 - Diagnostiques
 - Thérapeutiques
 - Non seulement lors du diagnostic
 - Mais aussi dans le suivi.

Résultats ETUDE SFA PILOTE : Age, TVP et K

F/H	âge moyen	>65 ans
25/13	66,4 ans	25/38

TVP	TVS	EP	T Cat	K actif
26	11	3	1	22/38

Localisation 9	% Total
Ovaire Utérus et Sein	31,5%
Digestif	18,5%
Vessie prostate	18,4%
Lymphome	15,7 %
Poumon	7,9%
Os	7,9%
	/

Résultats : siège et nombre de thombus

Siège	Nombre	K actif N=22	K rémission N =16	Données Littérature *
Sous poplité	12/38 = 31,5%	8	4	60%
Proximal Iliaque Fémoro-Poplité Extensif SP+P Bilatéral	4 6 = 26% 7 = 18% 5	0 2 4 4	4 4 3 1	10% 30%
Séquelles TVP	4	0	4	nc
TVS Multiples	10 Dont 2 XXX	* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	2	Nc





* M.Hammer Cancer Management and Research 2013

Résultats: Traitement MTEV

- 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) (62% dans étude CARMEN JI Mal Vasc 2014)
- 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: Indication Fondaparinux dans TVS et TVP chez cancéreux (en activité) (8/38)
 - □ 6/8 si TVS 2/8 thrombose veineuse profonde (pas de reco)

Et ADO ????

OCTAVIE

Observatoire Cancer et Thrombose veineuse en Angiologie de VILLE

Comité scientifique

Ismail Elalamy Michèle Cazaubon Viviane Arfi

Bruno Anastasie Bruno Burcheri Christian Daniel

Méthodologie et <u>Analyse statistique</u>

Cenbiotech FA. Allaert, Arnaud Terrillon Romain Schueller

Période d'étude : janvier 2015- janvier 2017

OCTAVIE / 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.

OCTAVIE / 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 / CRITERES D' INCLUSION

- Tous les patients cancéreux* présentant une MTEV, vus en consultation <u>d'angiologie de ville</u> 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

OCTAVIE / CRITERES D'EXCLUSION

Aucun

> SAUF refus de participer à l'enquête!



OCTAVIE / CRITERES D' EVALUATION

Le critère principal:

Caractéristiques cliniques et échographiques des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) survenant chez des patients cancéreux

et modalités de prise en charge(en angiologie de ville).

Les critères secondaires:

Modalités du suivi et Evolution

- 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 MTVE : 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, autre ; Comorbidité(s) associée(s) : insuffisance rénale, anémie, diabète, insuffisance respiratoire, traumatisme, autre

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



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

Implications thérapeutiques :

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

Score HASBLED

Lettre	Caractéristique clinique	Points
Н	Hypertension *	1
Α	Fonction rénale ou hépatique Anormale	1 point chacun = 1 ou 2
S	AVC/AIT/ (Stroke)	1
В	Saignement (Bleeding)	1
L	INR Labile	1
Е	age >65 ans (Elderly)	1
D	Médicaments ou alcool (Drugs)	1 point chacun = 1 ou 2
		Maximum 9 points

- 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;
- Recherche d'une embolie pulmonaire et sa raison éventuelle ;
- Rendez- vous de suivi

OCTAVIE / FICHE DE SUIVI

- Date
- Motif de la consultation :
 - rendez -vous programmé
 - survenue d'une récidive THROMBOTIQUE
 - si récidive : 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 / FICHE DE SUIVI

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)

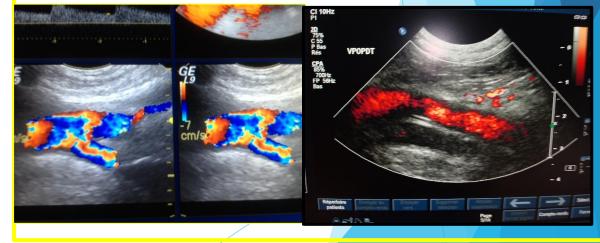
- Siège et Nombre de veines thrombosées
 - A: Proximal
 - > B: Sous -poplité : veines jambières et musculaires
 - C: Superficielles
- Etendue des lésions thrombotiques en hauteur (en cm)
- Etude des valvules :
 - Reflux (chiffrer en cm/sec)
 - Parésie valvulaire
 - > Épaississement valvulaire



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 / 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

CAS CLINIQUE HORS REGISTRE: ??

- Patiente de 46 ans, antécédent de TVP ilio-fémorale droite en 1993 (surpoids, pilule, FV Leyden hétérozygote).
- Pas d'autre épisode de TVP / Revient en 2014 pour douleurs MIDt
- A eu en juin 2012 un cancer du sein traité par mammectomie et radiothérapie... actuellement considéré comme guérie.
- Echo Doppler: TVP v perf+ surale droite+ poplitée
- D -Dimères > 1500 u

CAT: HBPM? Dose? Durée? Avis onco? Inclure registre?



PLACE DES D DIMERES DANS LA SURVEILLANCE DES TVP CHEZ PATIENT AVEC CANCER

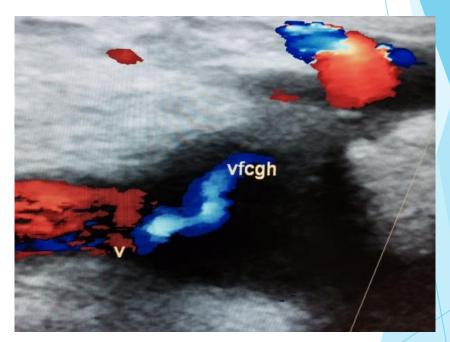
On peut se poser la question...

Causes d'augmentation des D-Dimères

- Âge
- Grossesse et le post-partum
- Chirurgie
- ► Hématome, Angiomes
- Infections, états septiques
- Cancer-hémopathie
 - Augmentation fréquente des D-Dimères
 - ► Augmentation du risque de thrombose (x2)
 - ▶ Pas d'algorithme de diagnostic de l'utilisation des D-Di et de l'exclusion de TVP
- Coagulopathie de consommation (CIVD)
- Maladies inflammatoires chroniques

Cas clinique

- Patient 70 ans
- Sous AVK depuis 6 mois pour une TVP
- Question du clinicien : Arrêt des AVK ?
- ► INR = 2,8 stable
- ▶ [D-Di] : 1500 ng/mL FEU
- Que lui dites -vous ?



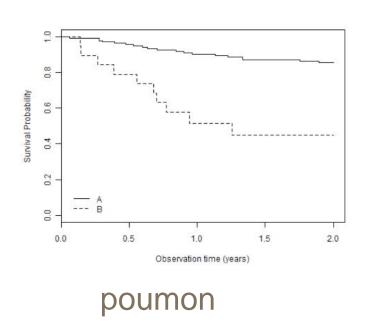
Cas clinique - Réponses

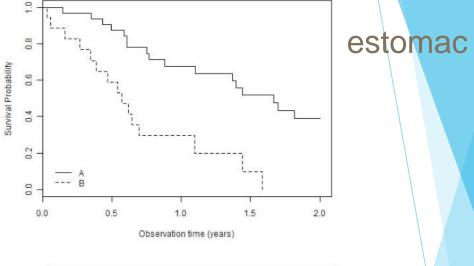
Rechercher une cause d'augmentation

Hypothèse: cancer

Le cancer sans traitement : risque de thrombose veineuse X3

Hausse des D-Dimères dans le cancer

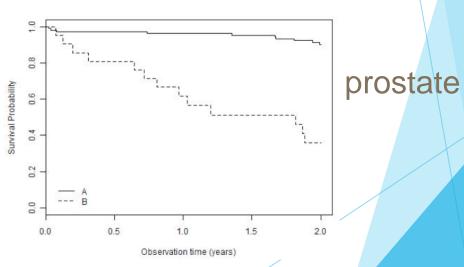




- 1. La mortalité est corrélée aux [D-Di]
- 2. Taux élevé D-Di 7 la mortalité

A: taux D-Di<0,71 μg/mL (75th percentile)

B: taux D-Di $>0,71 \mu g/mL$



Ay C., Haematologica, 2012

D-Dimères :Marqueur de Dissémination Métastatique ?

La fibrinoformation et la fibrinolyse sont des processus constants lors du développement des processus tumoraux.

Taux D-Dimères corrélé avec le stade tumoral (sein)

- Taux plus important chez les patients métastatiques
- Pas corrélé avec le taux de mortalité

Nous attendons d' OCTAVIE

- Particularités de l' ED lors du diagnostic de TVP(TVS) chez le cancéreux
- Intérêt des caractéristiques échographiques et de l'évolution du (ou des) thrombus(i) en échographie dans l'évaluation du risque de récidive de MTEV
- Ou de « réactivation « du cancer?
- Comparer modifications ED et évolution D-dimères ?

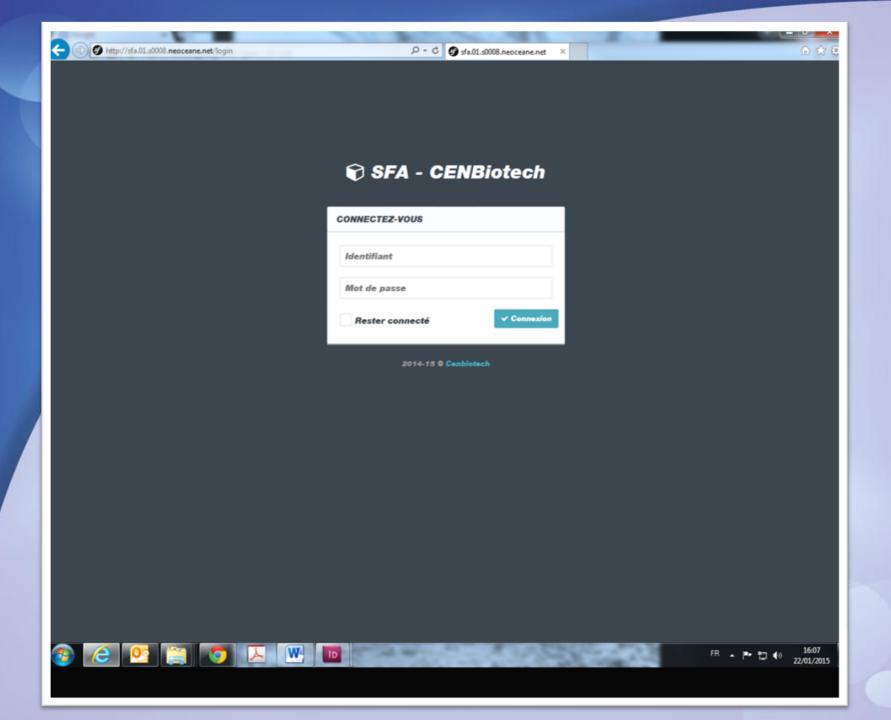
ON COMPTE SUR VOUS !!!

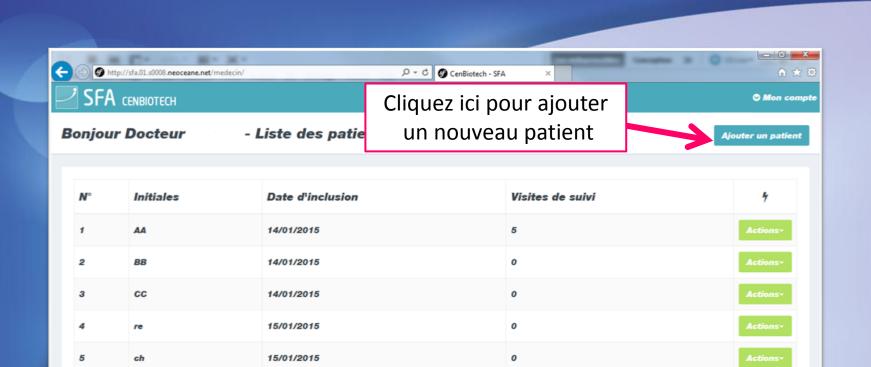
- CE SERA IMPORTANT POUR RELATIONS
 MEDECINS VASULAIRES/ONCOLOGUES /
 HEMOSTASIENS
- GESTION DU PATIENT EN VILLE
- PLACE DANS ETUDES THERAPEUTIQUES





PRESENTATION DU SITE INTERNET DE L'ETUDE OCTAVE

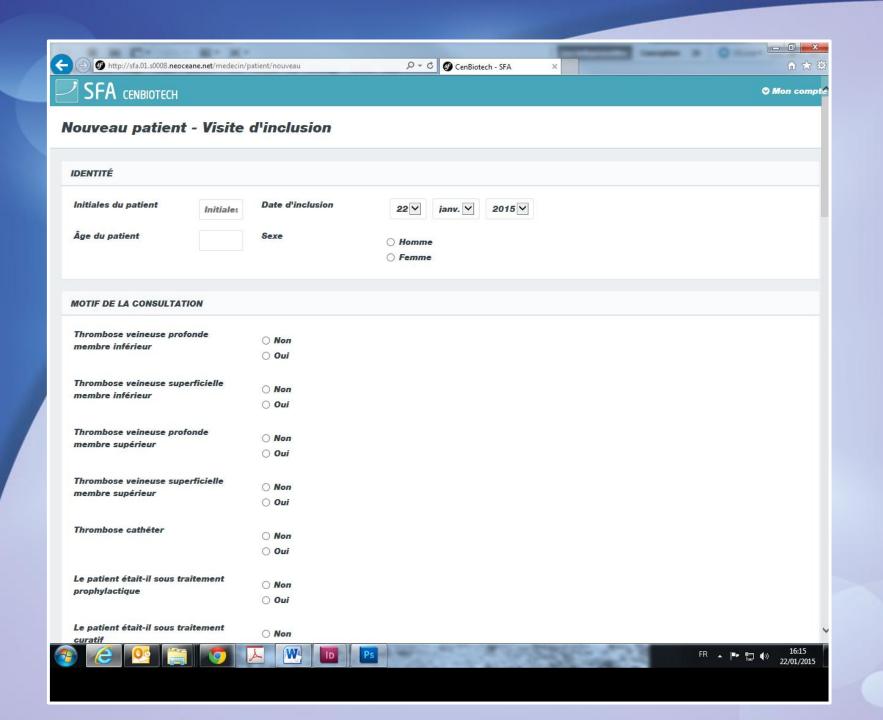


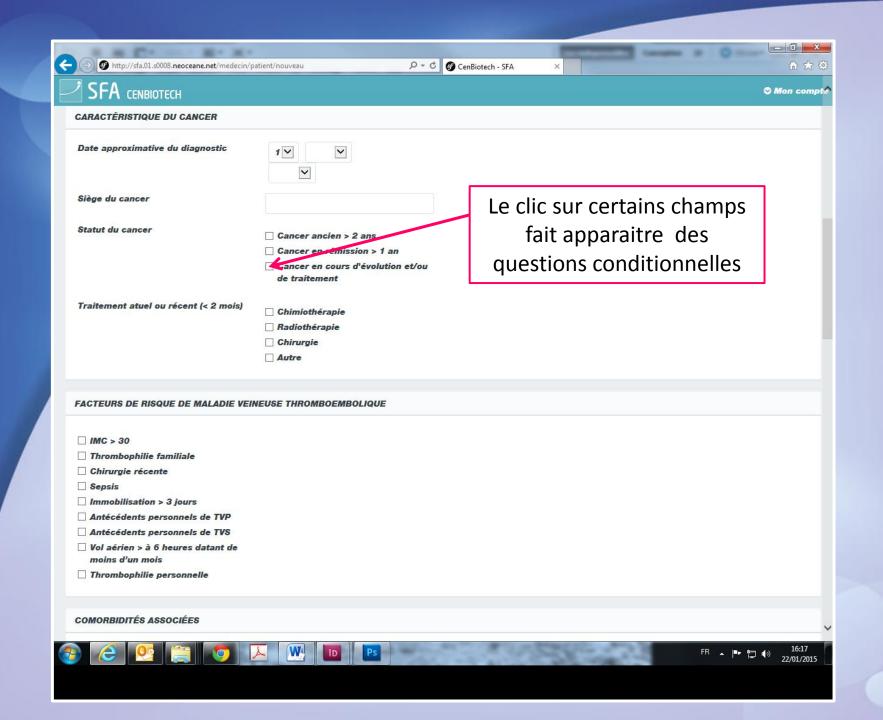


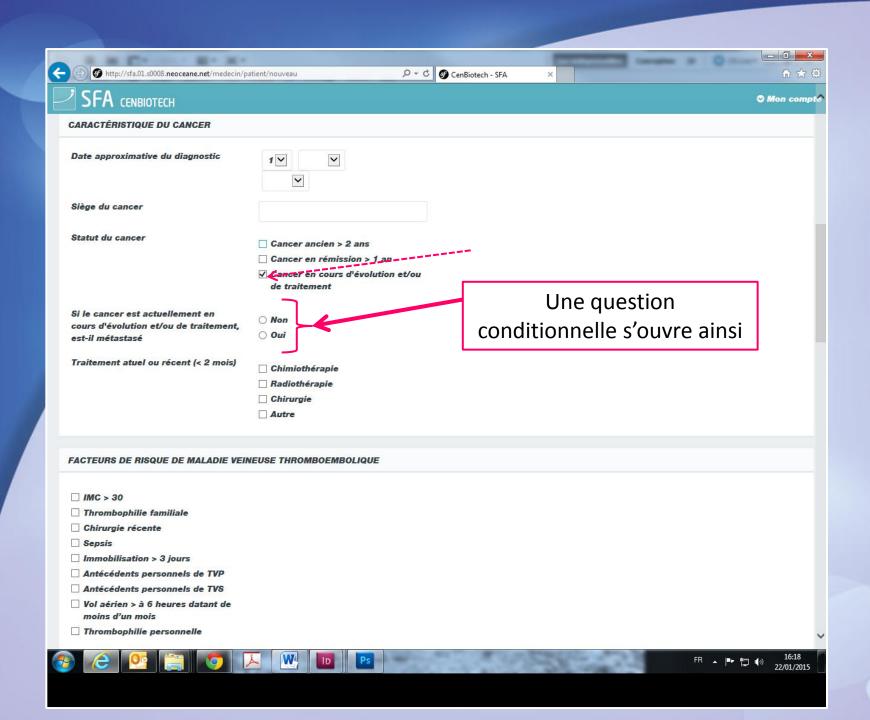
22/01/2015

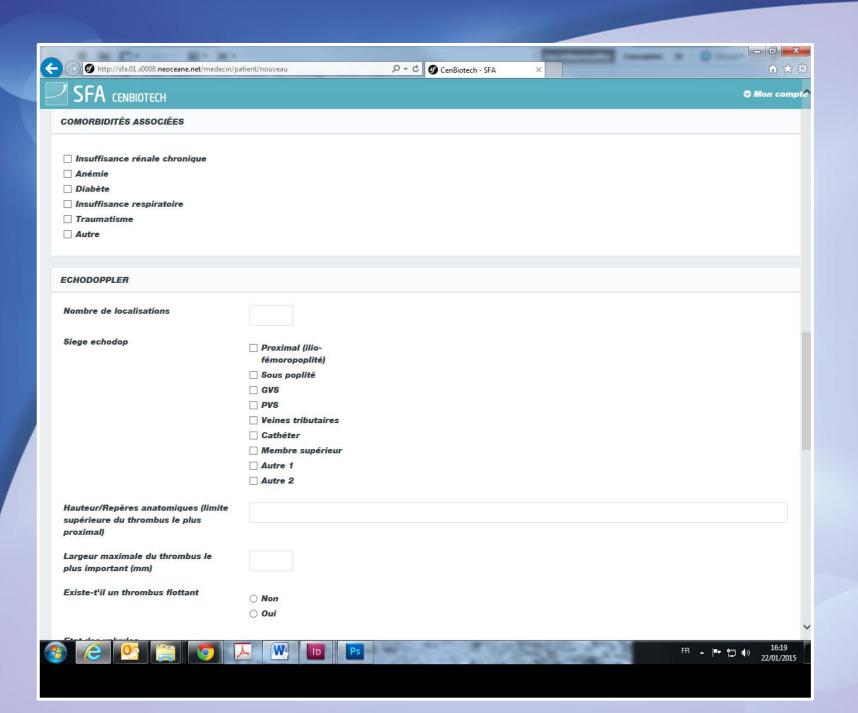
22/01/2015

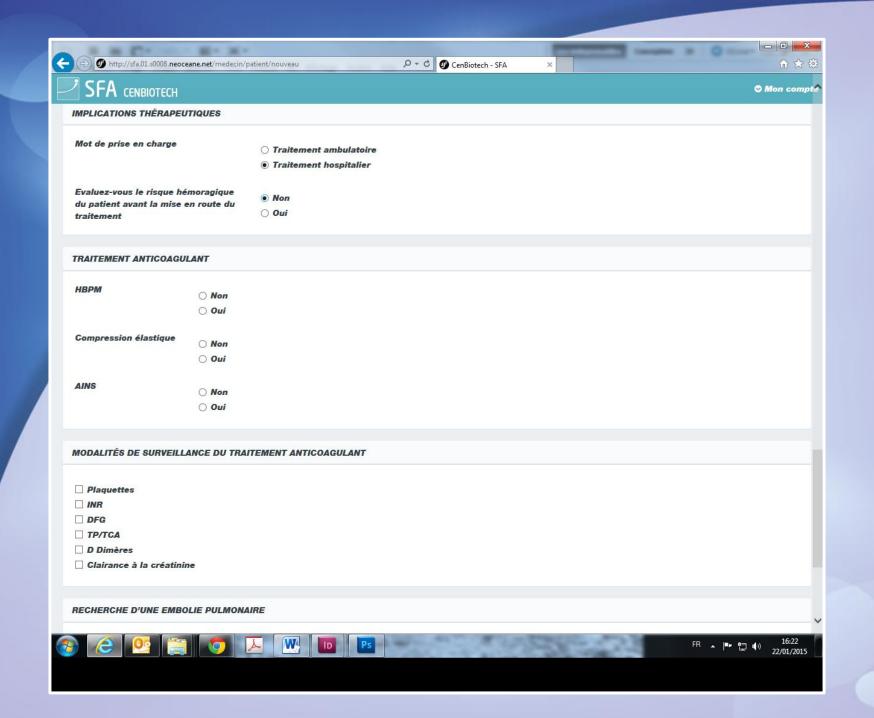


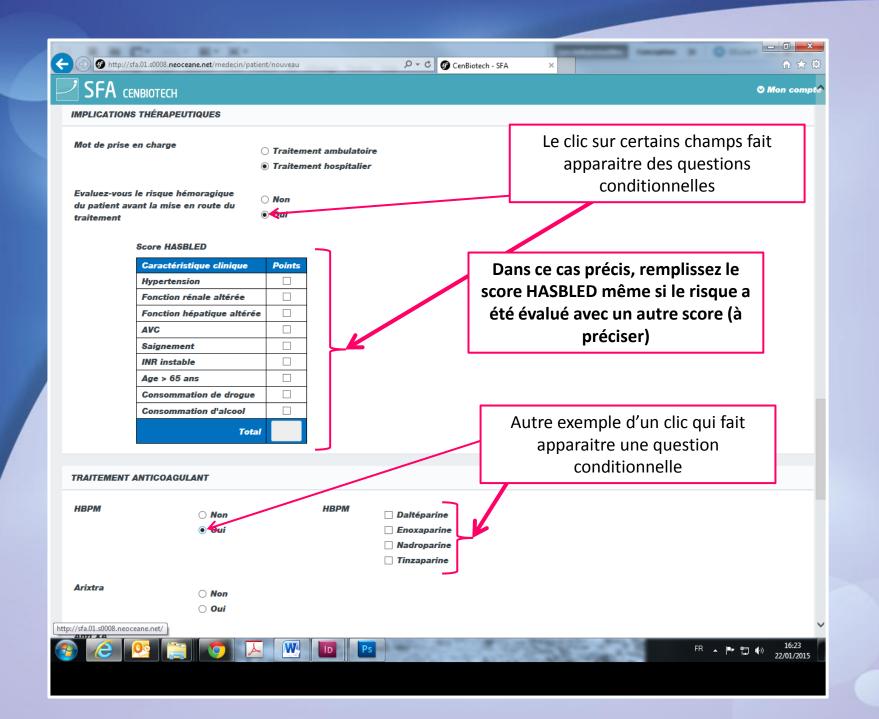


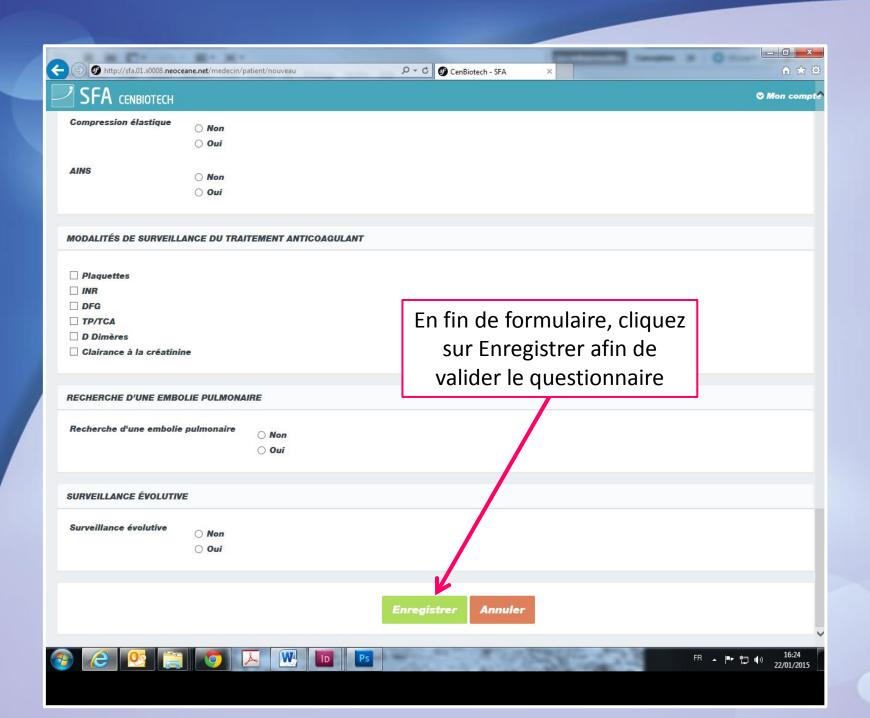


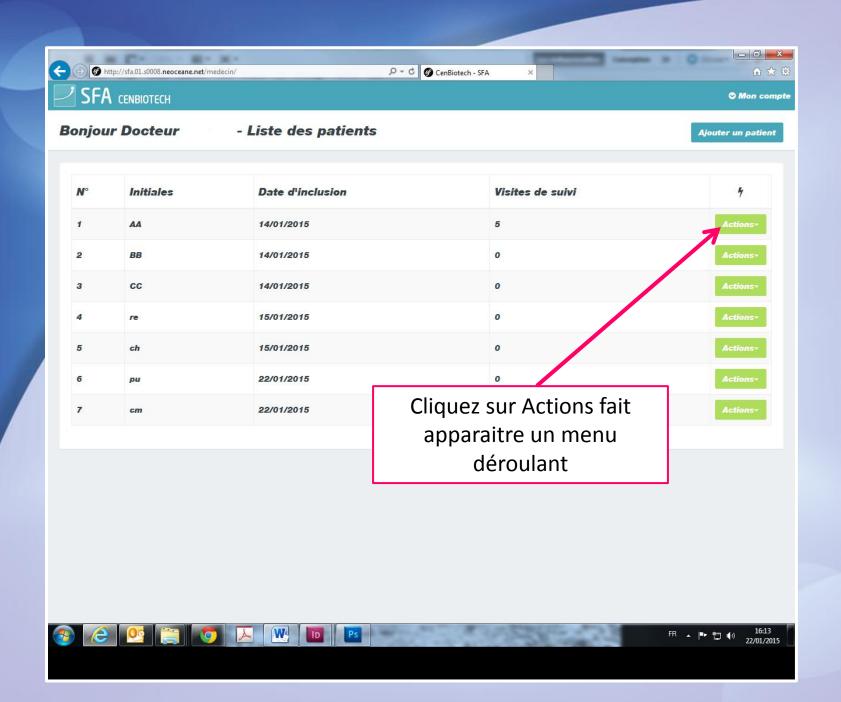


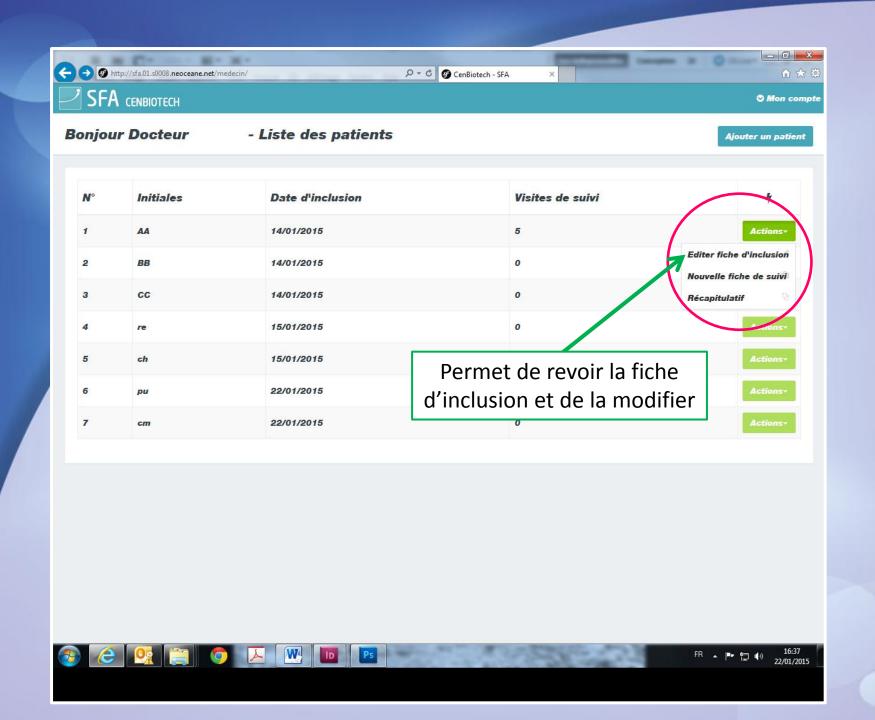


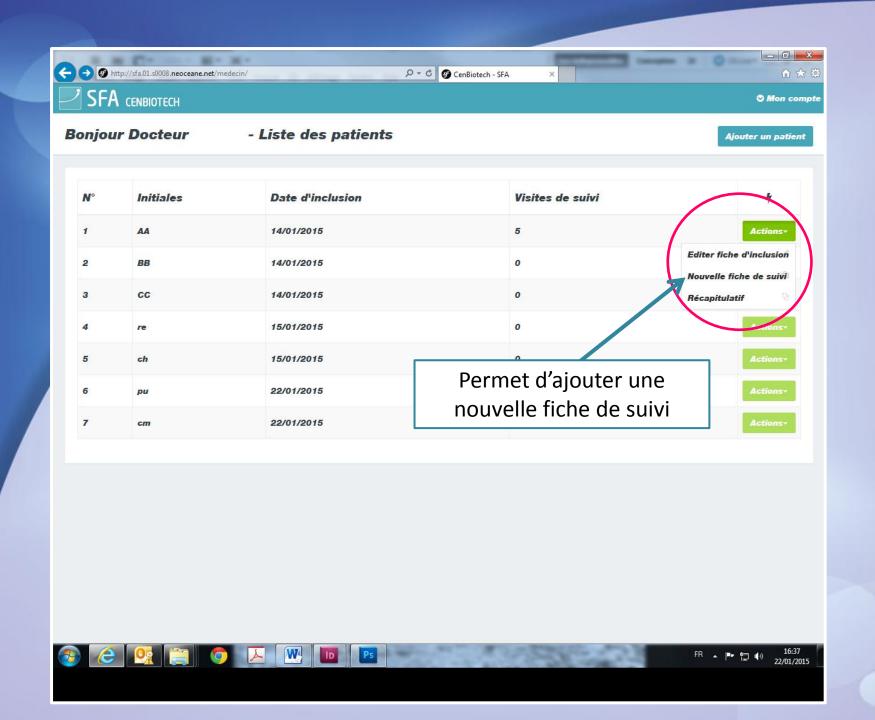


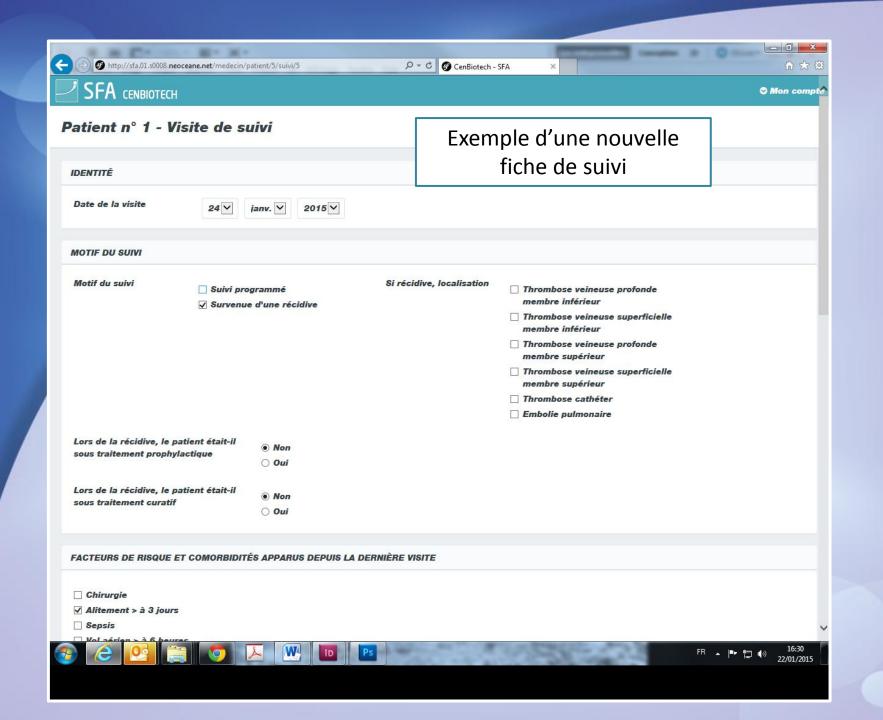


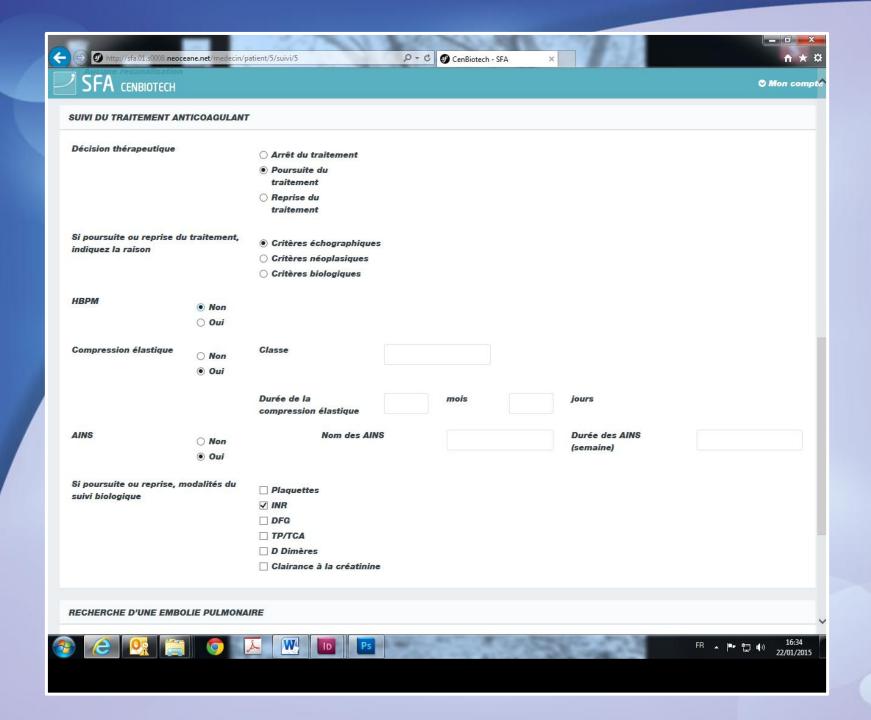


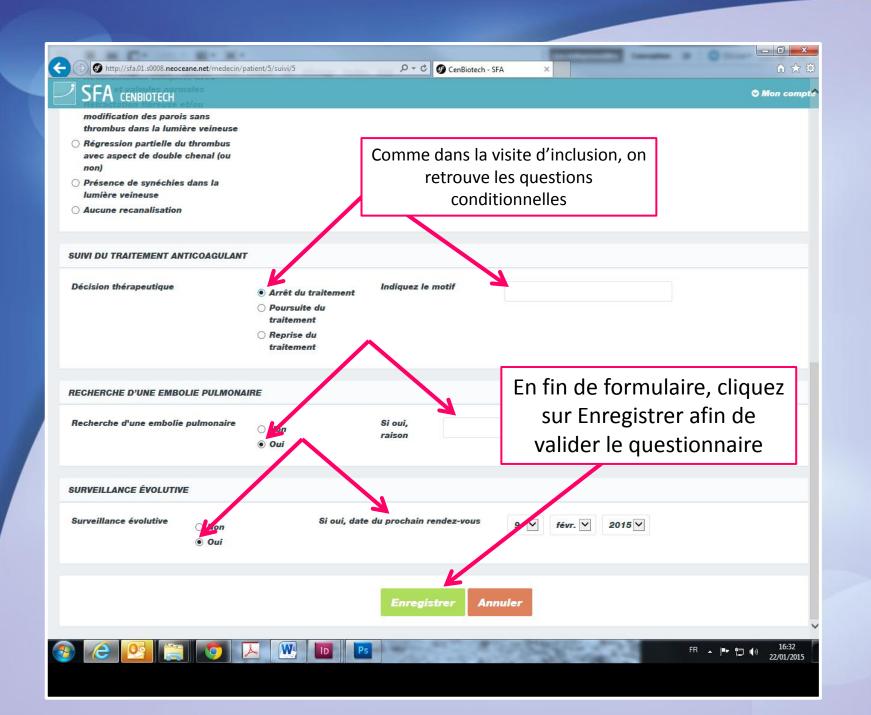


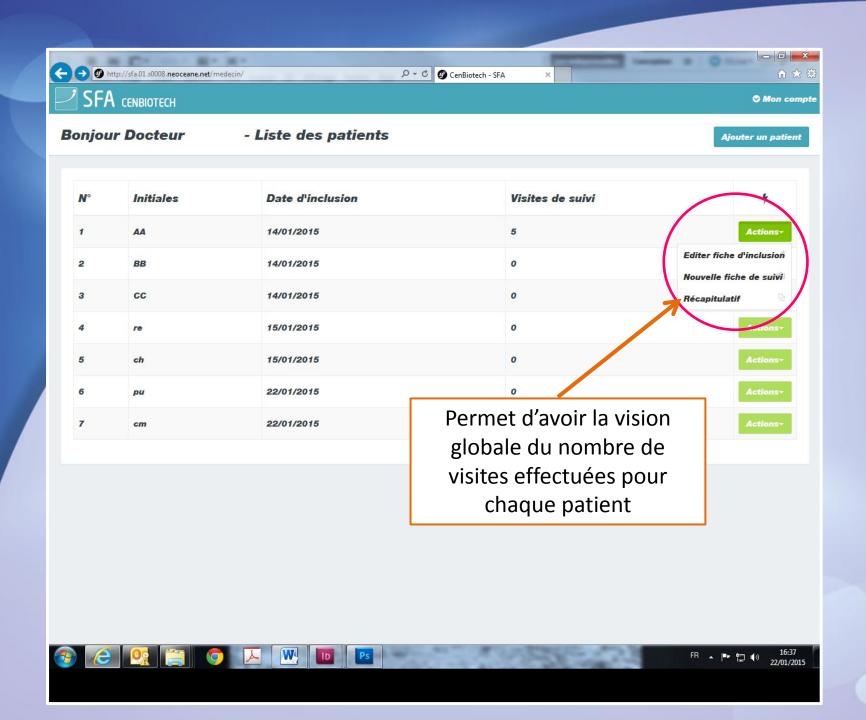


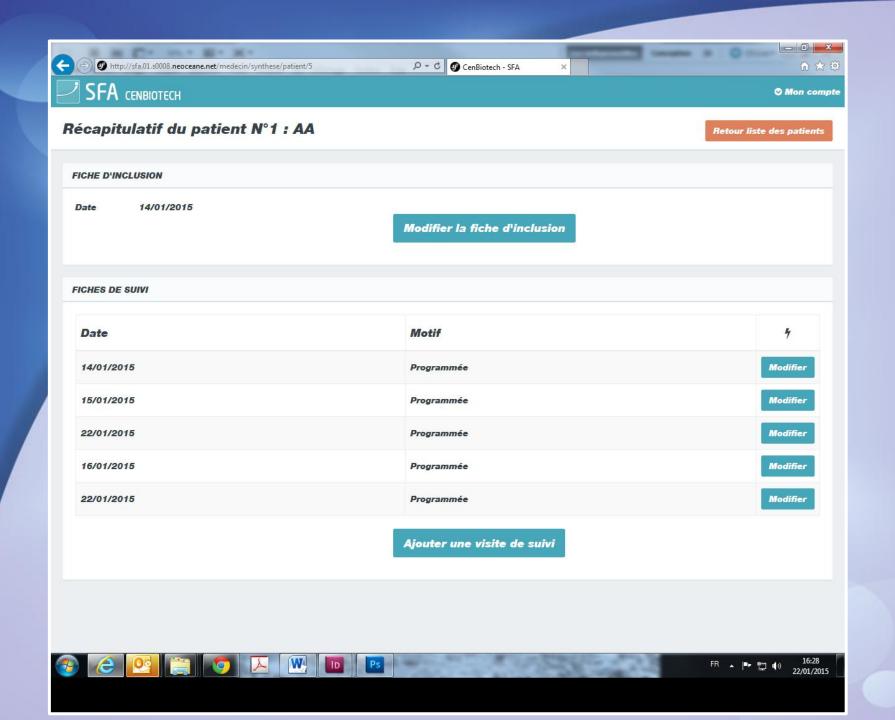












Le dosage D-Dimères

Regain d'intérêt en pratique de ville?

Dr Bruno Burcheri, médecin vasculaire, clinique des diaconesses Strasbourg

Qui dosait encore les Ddimères?

- Le médecin traitant qui suspecte une TVP?
 - Énormément de faux positif connus
 - Réflexe critiqué et inutile sans le score de probabilité clinique
 - Source d'une grande demande d'échodoppler en urgence => 26% de sensibilité pour TVP
- L'angiologue ne demandait plus les Ddimères (diagnostic de certitude quand échodoppler positif)
 - Source d'erreur puisque 30% TVP distale Ddi négatifs
- Algorithme décisionnel pas vraiment validé ni utilisé.

La Prévalence de la TVP passe de 26% à 40% en se basant sur la PC et les D Dimères
Réduction du nombre d'Échographie en cas « unlikely + D Dimères négatifs » est de 84%
PC + D Dimères augmentent les performances intrinsèques de l'Écho Doppler

Wells PS, NEJM 2003;349:1227-35

Peu de demande parce que beaucoup de faux positif dans le diagnostic de TVP

- Âge > 75 ans
- Grossesse et le post-partum
- Chirurgie
- Hématome, Angiomes
- Infections, états septiques
- Coagulopathie de consommation (CIVD)
- Maladies inflammatoires chroniques
- Insuffisance rénale, cardiaque, hépatique
- MTEV & artérielle
- Cancers

Données Européennes VIIAE Thrombosis Study

	Nombre d'événements MTEV / an	Nombre d'événements MTEV/an , en relation avec le <u>Cancer</u>
TVP	641 275	181 449 (28%)
EP non mortelles	382 550	103 289 (27%)
Décès MTEV	478 500	143 550 (30%)
	1 502 295	428 288 (28%)

Cohen AT, European Journal Cancer 2005, Suppl., Vol 3, Issue 2, 156

- MTEV = 2ème cause de mortalité chez le patient atteint d'un cancer hospitalisé (Donati MB, Haemostasis 1994; 24 : 128-131) RRX5
- 100 TVP survenant en ambulatoire
 - = 8 à 12 cancers diagnostiqués
 - = 40 à 50 thrombophilies diagnostiquées

Cas clinique



Docteur Olivier FEUGEAS/ Patricia ROGER

- Patient 70 ans
- Sous AVK depuis 6 mois pour une TVP
- Question du clinicien : Arrêt des AVK ?
- INR = 2.8 stable
- [D-Di] : 1500 ng/mL FEU

=> Que lui dites -vous ?

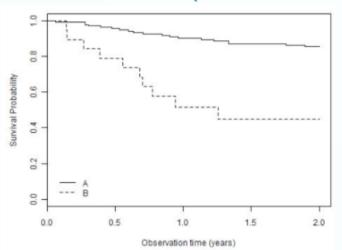
Cas clinique - Réponses

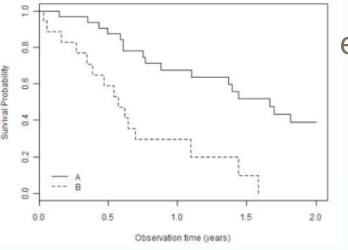
Rechercher une cause d'augmentation

Hypothèse: cancer

Le cancer sans traitement : x3 risque de thrombose veineuse

Hausse des D-Dimères dans le cancer (sans thrombose veineuse)





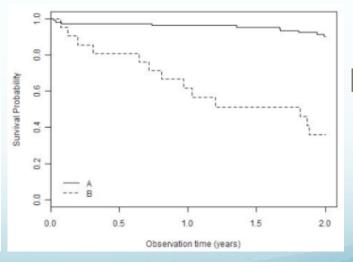
estomac

poumon

- 1. La mortalité est corrélée aux [D-Di]
- 2. Taux élevé D-Di 7 la mortalité

A: taux D-Di<0,71 μg/mL (75th percentile)

B: taux D-Di $>0,71 \mu g/mL$



prostate

D-Dimères & TVP établie

- Le taux des D-dimères n'est pas corrélé avec :
 - Taille du thrombus (TVP < EP le plus souvent)
 - Localisation

- Taux < 1000 ng/ml => bonne prédiction d'exclusion d'étiologies néoplasiques
 - KP. Rege & al., Thromb Haemost 2004; 91:1219-22

D-Dimères: Marqueur de Dissémination Métastatique ?

- 1. La fibrinoformation et la fibrinolyse sont des processus constants lors du développement des processus tumoraux.
- 2. Taux D-Dimères corrélé avec le stade tumoral (sein)
 - Taux plus important chez les patients métastatiques
 - Pas corrélé avec le taux de mortalité

 En dehors des processus thrombotiques, une élévation du taux de D-Dimères peut être considéré comme un bon reflet d'un éventuel

=> Syndrome d'activation de la coagulation

Conclusion générale

- En pratique clinique peu de médecins utilisent encore les Ddimères dans le diagnostic de la TVP (car beaucoup de faux positifs et de demandes inutiles d'échodoppler en urgence)
- Leur valeur prédictive négative n'est malheureusement valable que dans l'EP (30% de faux négatifs dans la TVP distale)
- On constate cependant une corrélation importante entre cancer et thrombose et cancers et taux élevés des Ddimères et mortalité (syndrome d'activation d'activation de la coagulation)
- Il faudrait donc dans certains cas reconsidérer la valeur prédictive positive des Ddimères

Conclusion pratique

Thrombose avérée + bilan 'standard' négatif...

mais Taux de Ddimères > 1000 ng/ml et persistant malgré un ttt anticoagulant bien conduit

- => Se poser la question de la fibrinolyse ...
- ⇒ rechercher plus activement un néo

Conclusion/registre Octavie

- Dans le cadre d'Octavie il serait donc intéressant de doser le taux de ddimères au moment du diagnostic de TVP et de suivre la cinétique pendant et à la fin du ttt anticoagulant
- Cela apporterait des arguments supplémentaires au fait que dans ce contexte particulier de thrombose et cancer, un certain taux des ddimères pourrait avoir une valeur prédicitive positive en faveur d'un cancer évolutif