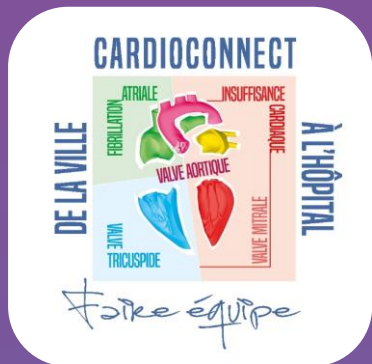
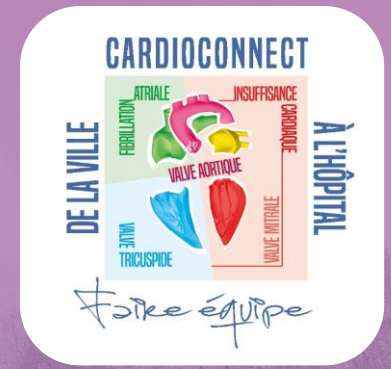


# Maladie Thromboembolique Veineuse et Cancer

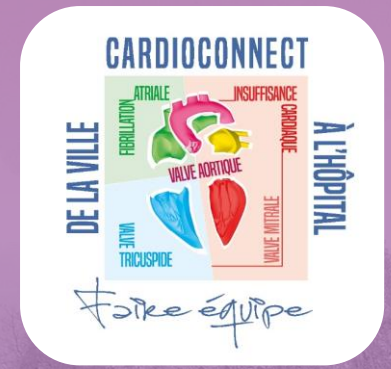
Docteur Elias Assaf



Pas de conflit  
d'intérêts



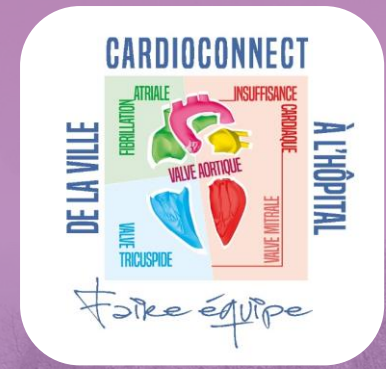
1. Données cliniques
2. Etudes en cancérologie
3. Recommandations actuelles



1. Données cliniques

2. Etudes en cancérologie

3. Recommandations actuelles





# Un peu d'histoire...



*« Lorsque vous hésitez sur la nature de la pathologie gastrique, lorsque vous hésitez entre une gastrite chronique, un ulcère banal ou un carcinome, la survenue d'un phlegmatia alba dolens au niveau d'un membre mettra un terme à votre indécision et vous serez alors en mesure d'affirmer qu'un cancer est présent. »*

*« De plus, cette phlébite oblitérante n'est pas exclusivement propre aux carcinomes gastriques, elle peut survenir du fait d'un cancer affectant n'importe quel autre organe. »*

Professeur Armand Trousseau, Médecine clinique de l'Hôtel-Dieu 1865

# Le cancer : un facteur de risque de thrombose



- Immobilité, alitement, paralysie des membres
- **Cancer et traitement du cancer**
- Antécédents de MTEV
- Age > 40 ans
- Contraception orale (oestrogènes) ou hormonothérapie substitutive
- Pathologie médicale aiguë
- Insuffisance cardiaque ou respiratoire
- Maladies inflammatoires de l'intestin
- Syndrome néphrotique
- Syndrome myéloprolifératif
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Obésité (IMC > 30)
- Tabagisme
- Varices
- Cathéter veineux central
- Thrombophilie congénitale ou acquise

- Les cancers évolutifs expliquent près de **20 %** de tous les nouveaux cas de TEV survenant en milieu extrahospitalier<sup>1</sup>.
- Réciproquement, une TVP ou une EP complique l'évolution de **7 à 10%** des cancers<sup>2</sup>.
- Les patients atteints de cancer sont exposés à un risque de TEV **6 à 7 fois** plus élevé que les patients non cancéreux<sup>1,3</sup>.
- L'autopsie a révélé la présence d'une TEV chez **30 %** des patients atteints de cancer<sup>4\*</sup>.

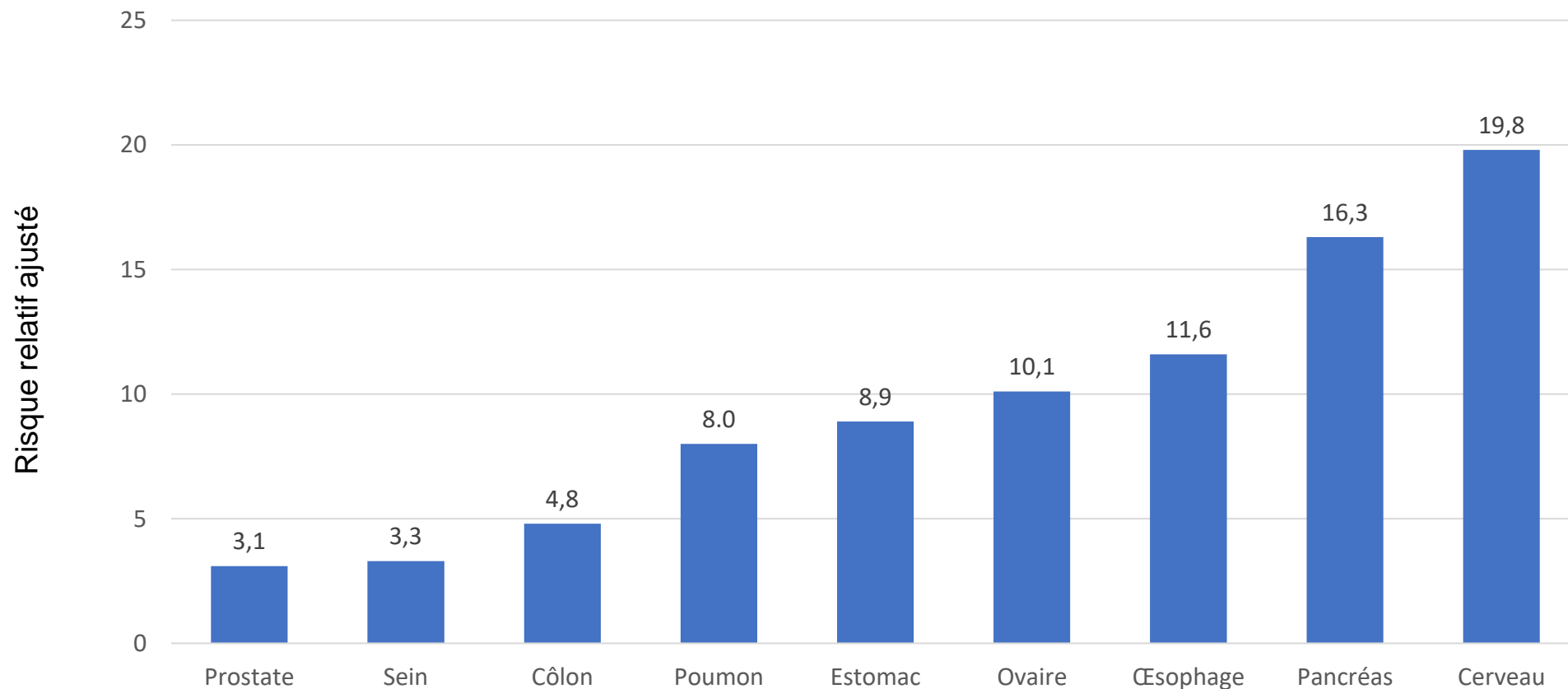
1 Geerts WH *et al.* *Chest* 2004.

2 AFSSAPS Novembre 2009

3 Blom JW *et al.* *JAMA* 2005

4 Levine MN, Lee AYY, Kakkar AK. In : *Hemostatis and Thrombosis* 2006.

# Risque relatif de TEV par type de cancer comparativement aux patients non cancéreux



Cronin-Fenton DP *et al.* *Br J Cancer* 2010;103(7):947–953.



- Les patients atteints de cancer sont également exposés à un risque de TEV récidivante plus de **2 fois supérieur** qui devient plus de **4 fois** supérieur s'ils reçoivent une chimiothérapie<sup>1</sup>.
- Les patients atteints de cancer qui ont été opérés sont exposés à un risque de TVP **postopératoire 2 fois plus élevé** que les patients non cancéreux ayant subi des interventions comparables, et leur risque d'EP mortelle est **3 fois** plus élevé<sup>2\*</sup>.

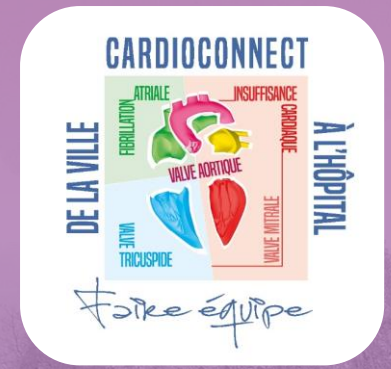
1 Heit JA. In : *Hemostasis and Thrombosis* 2006

2 Geerts WH *et al.* *Chest* 2004.

- Les patients qui présentent une TVP idiopathique ont un risque accru de cancer ultérieur<sup>1</sup>.
- Dans une des études, la probabilité cumulative de cancer au cours des **6 années** du suivi chez les patients ayant une TEV idiopathique a été de **17 %**, comparativement à 5 % chez les patients ayant une TEV secondaire à un autre trouble<sup>1</sup>.

1. Levine *et al.* In : Colman, 2006, chapitre 85.

1. Données cliniques
2. Etudes en cancérologie
3. Recommandations actuelles



# Essais randomisés de l'HBPM dans la TAC



Étude	Groupes	Durée du traitement (mois)	N	Récidive de TEV (%)	p	Hémorragie majeure (%)	p
CANTHENOX <sup>1</sup> (2002)	Énoxaparine AVK	3	67 71	3 4		7 16	NS*
CLOT <sup>2</sup> (2003)	Daltéparine AVK	6	336 336	9 17	0,002	6 4	NS
LITE <sup>3</sup> (2006)	Tinzaparine AVK	3	100 100	6,0 (3 m) 10,0 (3 m) 7 (12 m) 16 (12 m)	NS 0,044	7 7	NS
ONCENOX <sup>4</sup> (2006)	Enox 1.0 Enox 1.5 AVK	6	31 36 34	3,4 3,1 6,7	NS	6 11 3	NS
CATCH <sup>5</sup> (2015)	Tinzaparine AVK	6	449 451	10,5 7,2	NS	3 3	NS

1. Meyer G *et al.* *Arch Intern Med* 2002;162(15):1729–1735;
2. Lee AY *et al.* *N Engl J Med* 2003;349(2):146–153;
3. Hull RD *et al.* *Am J Med* 2006;119(12):1062–1072;
4. Deitcher SR *et al.* *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12(4):389–396;
5. Lee AY *et al.* *JAMA* 2015;314(7):677–686.

# Essais randomisés de l'HBPM dans la TAC



Étude	Groupes	Durée du traitement (mois)	N	Récidive de TEV (%)	p	Hémorragie majeure (%)	p
CANTHENOX <sup>1</sup> (2002)	Énoxaparine AVK	3	67 71	3 4		7 16	NS*
CLOT <sup>2</sup> (2003)	Daltéparine AVK	6	336 336	9 17	0,002	6 4	NS
LITE <sup>3</sup> (2006)	Tinzaparine AVK	3	100 100	6,0 (3 m) 10,0 (3 m) 7 (12 m) 16 (12 m)	NS 0,044	7 7	NS
ONCENOX <sup>4</sup> (2006)	Enox 1.0 Enox 1.5 AVK	6	31 36 34	3,4 3,1 6,7	NS	6 11 3	NS
CATCH <sup>5</sup> (2015)	Tinzaparine AVK	6	449 451	10,5 7,2	NS	3 3	NS

1. Meyer G *et al.* *Arch Intern Med* 2002;162(15):1729–1735;
2. Lee AY *et al.* *N Engl J Med* 2003;349(2):146–153;
3. Hull RD *et al.* *Am J Med* 2006;119(12):1062–1072;
4. Deitcher SR *et al.* *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12(4):389–396;
5. Lee AY *et al.* *JAMA* 2015;314(7):677–686.

# Essais randomisés de l'HBPM dans la TAC



Étude	Groupes	Durée du traitement (mois)	N	Récidive de TEV (%)	p	Hémorragie majeure (%)	p
CANTHENOX <sup>1</sup> (2002)	Énoxaparine AVK	3	67 71	3 4		7 16	NS*
CLOT <sup>2</sup> (2003)	Daltéparine AVK	6	336 336	9 17	0,002	6 4	NS
LITE <sup>3</sup> (2006)	Tinzaparine AVK	3	100 100	6,0 (3 m) 10,0 (3 m) 7 (12 m) 16 (12 m)	NS 0,044	7 7	NS
ONCENOX <sup>4</sup> (2006)	Enox 1.0 Enox 1.5 AVK	6	31 36 34	3,4 3,1 6,7	NS	6 11 3	NS
CATCH <sup>5</sup> (2015)	Tinzaparine AVK	6	449 451	10,5 7,2	NS	3 3	NS
Métaanalyse 2015	HBPM AVK			HR= 0,6 (0,45-0,79) p < 0,001		HR = 1,08 (0,7- 1,66) p=0,74	

1. Meyer G *et al.* *Arch Intern Med* 2002;162(15):1729–1735;

2. Lee AY *et al.* *N Engl J Med* 2003;349(2):146–153;

3. Hull RD *et al.* *Am J Med* 2006;119(12):1062–1072;

4. Deitcher SR *et al.* *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12(4):389–396;

5. Lee AY *et al.* *JAMA* 2015;314(7):677–686.





## 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 spécifique en cancérologie
Daltéparine (AMM)	FRAGMINE®	2 500 à 5 000 UI/j AMM spécifique en chirurgie oncologique	200 UI/kg/j x 1 mois puis 150 UI/kg/j x 5 mois AMM spécifique en cancérologie
Nadroparine	FRAXIPARINE®	Poids < 70 kg: 3 800 UI/j Poids > 70 kg: 3 800 UI/j Pas d'AMM spécifique en cancérologie	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 spécifique en cancérologie
Tinzaparine (AMM)	INNOHEP®	3 500 à 4 500 UI/j AMM spécifique en chirurgie et en médecine oncologique	175 UI/kg/j AMM spécifique en cancérologie

# Essais randomisés des AOD dans la TAC

**Tableau 16.2** Résumé des caractéristiques et résultats des quatre essais randomisés disponibles comparant un anticoagulant direct et héparine de bas poids moléculaire dans la maladie veineuse thromboembolique chez les patients porteurs de cancer actif.

Essai (Acronyme)	Type d'étude	Nombre de patients	Comparaison	Critère principal d'évaluation	Durée de traitement	Récidives MTEV Hazard ratio (IC <sub>95%</sub> )	Hémorragies majeures Hazard ratio (IC <sub>95%</sub> )
HOKUSAI VTE Cancer [11]	Essai randomisé, ouvert, phase III non-infériorité	1,046	Edoxaban vs daltéparine	Récidives MVTE + hémorragies majeures Borne non-infériorité : 1,5	6 mois minimum	Edoxaban 7,9 % Daltéparine 11,3 % HR 0,71 (0,48–1,06) P <sub>non-infériorité</sub> < 0,001	Edoxaban 6,9 % Daltéparine 4,0 % HR 1,77 (1,03–3,04)
SELECT-D [12]	Essai randomisé, ouvert, pilote	406	Rivaroxaban vs daltéparine	Récidives MVTE (étude pilote, pas d'hypothèse statistique)	6 mois	Rivaroxaban 4 % Daltéparine 11 % HR 0,43 (0,19–0,99)	Rivaroxaban 6 % Daltéparine 4 % HR 1,83 (0,68–4,96)
ADAM-VTE [10]	Essai randomisé, ouvert, phase III supériorité	287	Apixaban vs daltéparine	Hémorragies majeures Pas de contrôle du risqué alpha pour le critère secondaire d'efficacité	6 mois	Apixaban 0,7 % Daltéparine 6,3 % HR 0,099 (0,013–0,78)	Apixaban 0 % Daltéparine 1,4 % HR non calculable
Caravaggio [9]	Essai randomisé, ouvert, phase III non-infériorité	1,155	Apixaban vs daltéparine	Récidives MVTE Borne non-infériorité : 2,0	6 mois	Apixaban 5,6 % Daltéparine 7,9 % HR 0,63 (0,37–1,07) P <sub>non-infériorité</sub> < 0,001	Apixaban 3,8 % Daltéparine 4,0 % HR 0,82 (0,40–1,69)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



ORIGINAL ARTICLE

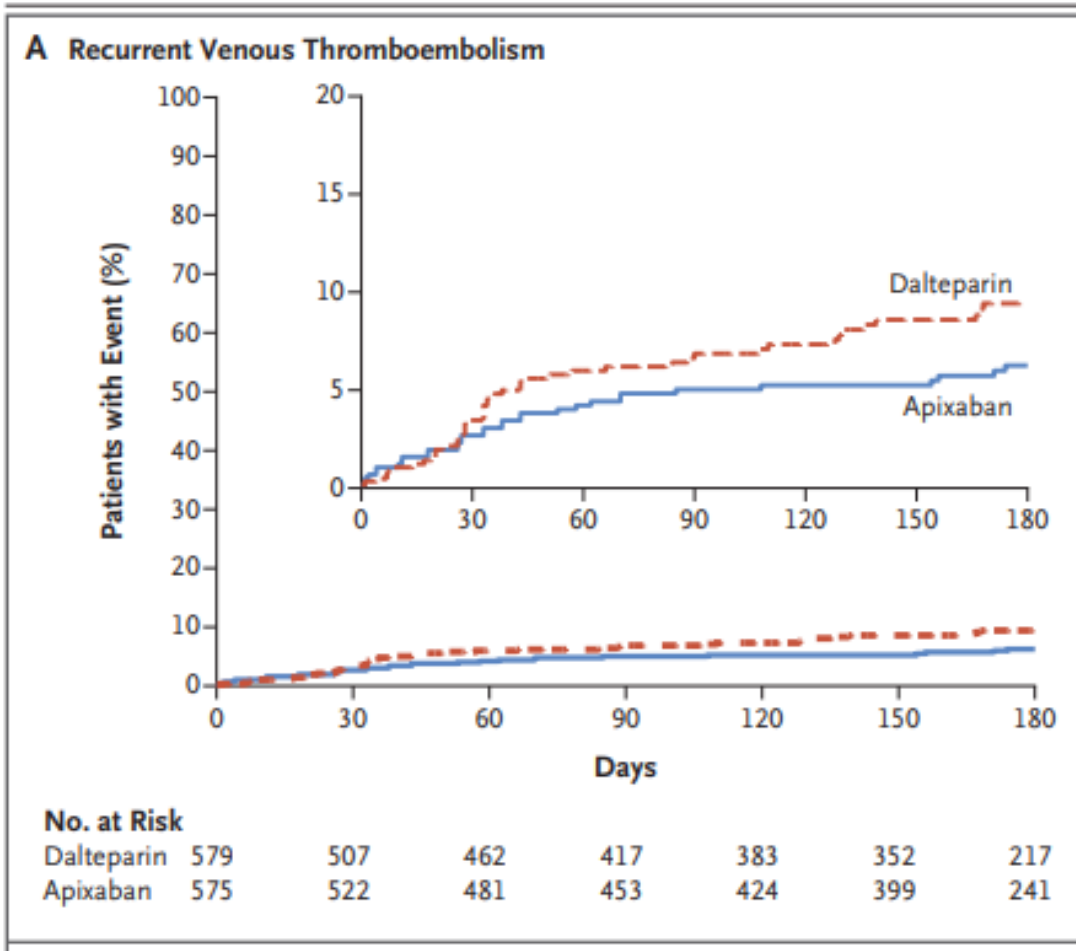
# Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer

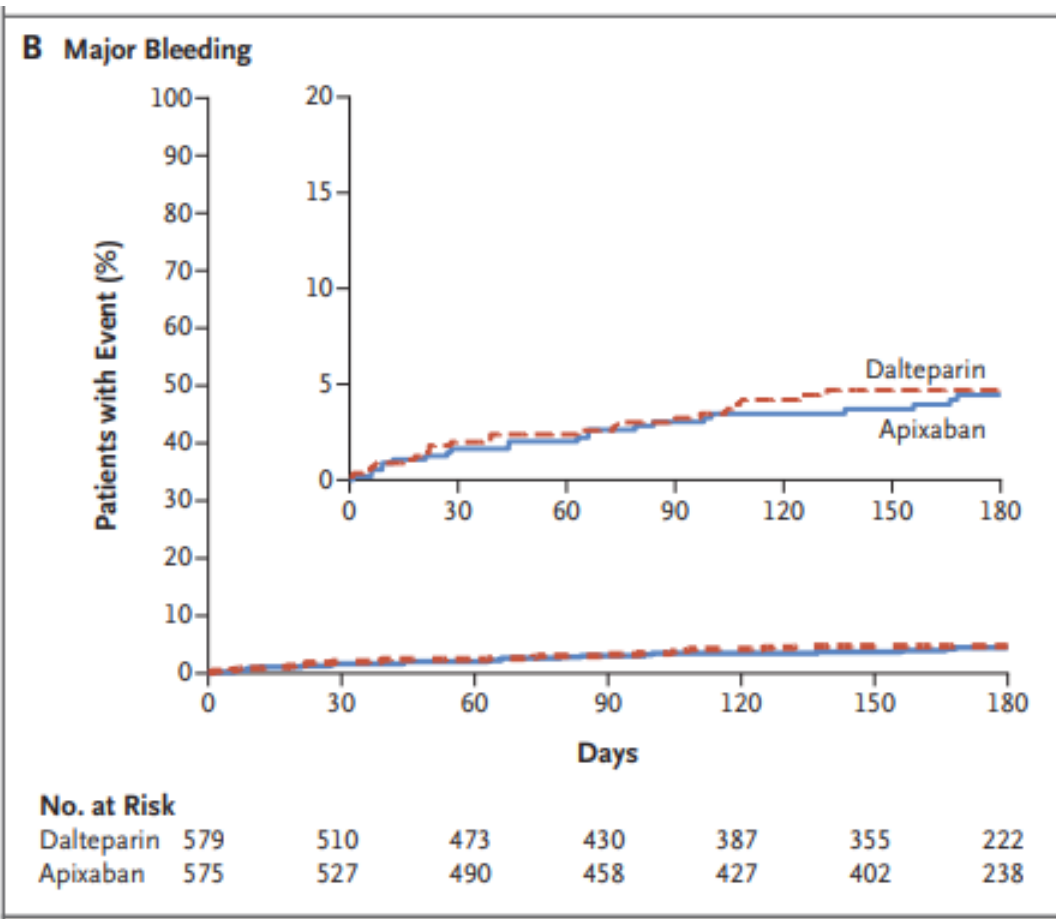
Giancarlo Agnelli, M.D., Cecilia Becattini, M.D., Guy Meyer, M.D.,  
Andres Muñoz, M.D., Menno V. Huisman, M.D., Jean M. Connors, M.D.,  
Alexander Cohen, M.D., Rupert Bauersachs, M.D., Benjamin Brenner, M.D.,  
Adam Torbicki, M.D., Maria R. Sueiro, M.D., Catherine Lambert, M.D.,  
Gualberto Gussoni, M.D., Mauro Campanini, M.D., Andrea Fontanella, M.D.,  
Giorgio Vescovo, M.D., and Melina Verso, M.D.,  
for the Caravaggio Investigators\*

N ENGL J MED 382;17 NEJM.ORG APRIL 23, 2020

**Table 2. Clinical Outcomes during the Trial Period.\***

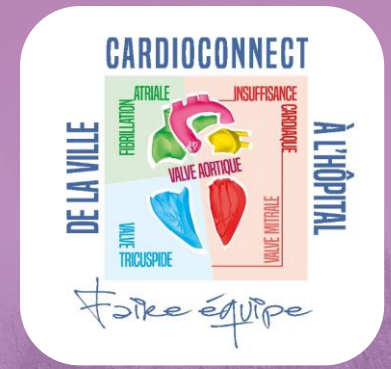
Outcome	Apixaban (N = 576)	Dalteparin (N = 579)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary efficacy outcome — no. (%)†				
Recurrent venous thromboembolism‡	32 (5.6)	46 (7.9)	0.63 (0.37–1.07)	<0.001 for noninferiority; 0.09 for superiority
Recurrent deep-vein thrombosis	13 (2.3)	15 (2.6)	0.87 (0.34–2.21)	
Recurrent pulmonary embolism	19 (3.3)	32 (5.5)	0.54 (0.29–1.03)	
Fatal pulmonary embolism§	4 (0.7)	3 (0.5)	1.93 (0.40–9.41)	
Primary safety outcome — no. (%)				
Major bleeding¶	22 (3.8)	23 (4.0)	0.82 (0.40–1.69)	0.60
Major gastrointestinal bleeding	11 (1.9)	10 (1.7)	1.05 (0.44–2.50)	
Major nongastrointestinal bleeding	11 (1.9)	13 (2.2)	0.68 (0.21–2.20)	
Secondary outcomes — no. (%)				
Recurrent venous thromboembolism or major bleeding	51 (8.9)	66 (11.4)	0.70 (0.45–1.07)	
Clinically relevant nonmajor bleeding	52 (9.0)	35 (6.0)	1.42 (0.88–2.30)	
Major or clinically relevant nonmajor bleeding‖	70 (12.2)	56 (9.7)	1.16 (0.77–1.75)	
Death from any cause**	135 (23.4)	153 (26.4)	0.82 (0.62–1.09)	
Event-free survival††	422 (73.3)	397 (68.6)	1.36 (1.05–1.76)	







1. Données cliniques
2. Etudes en cancérologie
3. Recommandations actuelles



## RECOMMANDATIONS

# Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Mise à jour mars 2021



*Treatment of cancer associated thrombosis. 2021 update of the French guidelines*

I. Mahé<sup>a</sup>, G. Meyer<sup>b</sup>, P. Girard<sup>c</sup>, L. Bertoletti<sup>d</sup>,  
S. Laporte<sup>e</sup>, F. Couturaud<sup>f</sup>, P. Mismetti<sup>d</sup>,  
O. Sanchez<sup>g,\*</sup>, pour le groupe de travail  
Recommandations de bonne pratique pour la prise en  
charge de la MVTE

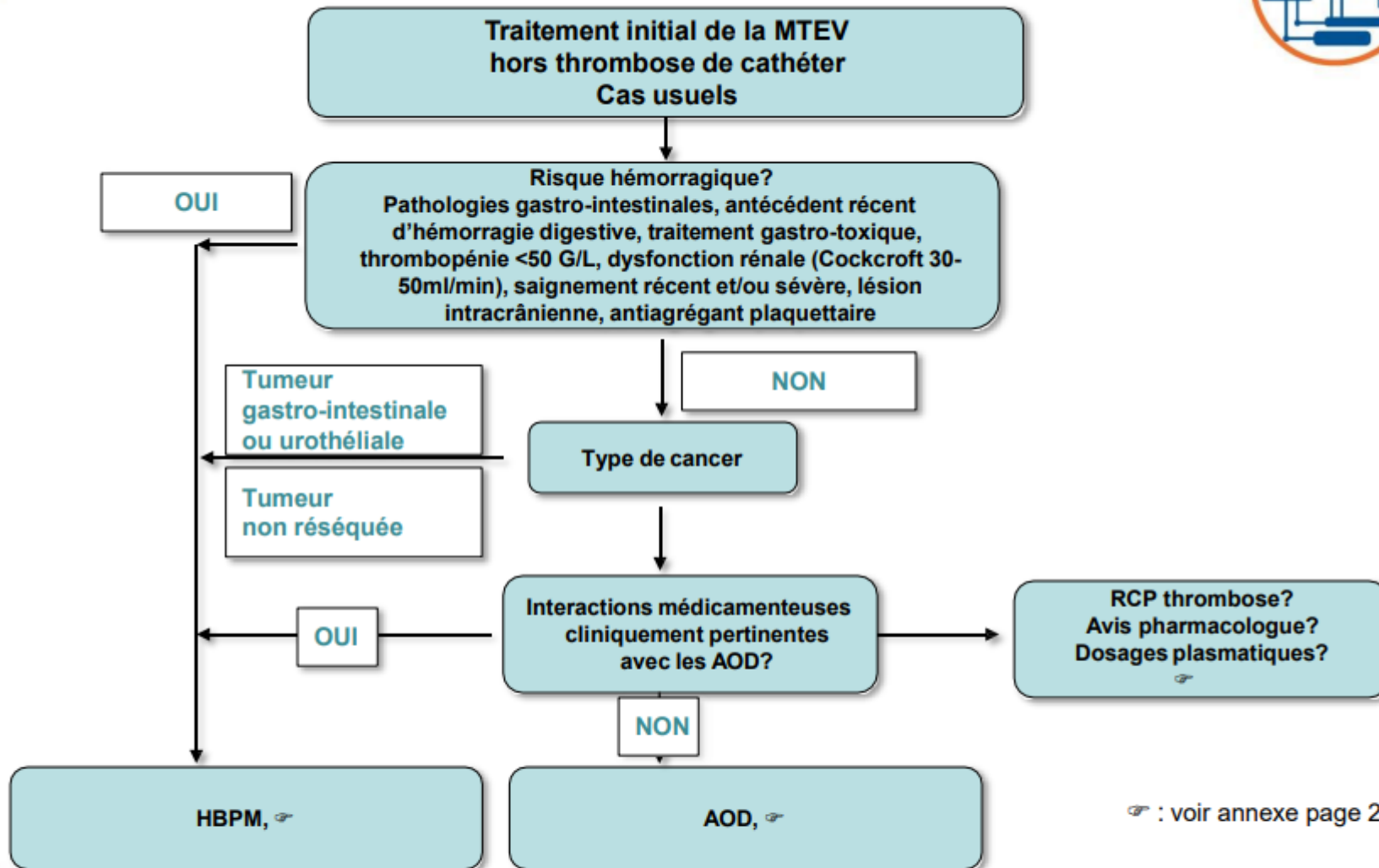
## Traitement des six premiers mois

R16.1 - Il est recommandé de traiter les patients atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'une embolie pulmonaire pendant au moins les six premiers suivant le diagnostic de MVTE (Grade 1 +).

R16.2 Pour traiter les patients atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'une embolie pulmonaire :

- il est recommandé une héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK (Grade 1 +) ;
- il est recommandé un traitement par apixaban<sup>1</sup> (Grade 1 +) ;
- en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par edoxaban<sup>2</sup> (Grade 2 +) ;
- en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par rivaroxaban (Grade 2 +).

R16.3 - En cas d'insuffisance rénale sévère (DFG 15 à 30 ml/mn), il est suggéré d'avoir recours à une HBPM, en raison d'une moindre efficacité des AVK, (Grade 2 +).



### Autres facteurs à prendre en considération

Préférence du patient, après information du rapport Bénéfices/Risques

IMC (préférer HBPM si IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> ou poids > 120 kg)

Stade du cancer, gravité de l'évènement thrombotique (préférer HBPM chez les patients présentant des évènements sévères)

Fonction rénale (préférer HBPM chez les patients avec une clairance Cockcroft entre 20 et 50 ml/min)

Antécédents récents de chirurgie gastro-intestinale ou malabsorption : préférer HBPM

Interactions médicamenteuses éventuelles (Cytochrome P450, Pgp, ...)



## AOD

AOD		Dose préventive haut risque	Dose curative
DCI	Nom commercial		
Apixaban	ELIQUIS®	Pas d'AMM en prophylaxie en médecine en dehors de l'ACFA	10 mg 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour Pas d'AMM spécifique en cancérologie
Dabigatran	PRADAXA®	Pas d'AMM en prophylaxie en médecine en dehors de l'ACFA	150 mg 2 fois/jour après anticoagulation par voie parentérale pendant au-moins 5 jours Pas d'AMM spécifique en cancérologie
Edoxaban	Non commercialisé en France	Non commercialisé en France	Non commercialisé en France
Rivaroxaban	XARELTO®	Pas d'AMM en prophylaxie en médecine en dehors de l'ACFA	15 mg 2 fois/jour pendant 21 jours puis 20 mg 1 fois/jour Pas d'AMM spécifique en cancérologie

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

apixaban

**ELIQUIS 2,5 mg – 5 mg**

Comprimés pelliculés

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 15 juin 2022



### Place du médicament

Compte tenu des nouvelles données disponibles dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leurs récurrences chez les patients atteints de cancer, reposant sur 2 études randomisées de phase III comparatives versus daltéparine (CARAVAGGIO et ADAM VTE), et notamment :

- de la démonstration robuste d'une efficacité de l'apixaban à 6 mois non-inférieure à celle de la daltéparine, traitement de référence, quant à la prévention des récurrences d'ETE, V,
- d'un profil de tolérance satisfaisant quant au risque de saignements majeurs, en l'absence de surrisque observé avec l'apixaban en comparaison à la daltéparine dans les 2 études, mais d'un risque possiblement accru de saignements non-majeurs cliniquement pertinents avec l'apixaban,

**La Commission considère qu'ELIQUIS (apixaban) est une option thérapeutique de 1ère intention dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leurs récurrences chez les patients ayant un cancer actif.**

Lorsque l'apixaban est envisagé comme traitement de la TVP ou de l'EP chez les patients atteints d'un cancer actif, une évaluation rigoureuse des bénéfices par rapport aux risques doit être réalisée.

La Commission souligne notamment que l'augmentation du risque de récurrences d'ETE, V avec l'apixaban en comparaison à la daltéparine suggérée chez les sujets de plus de 75 ans dans l'étude CARAVAGGIO doit inciter à la prudence dans cette sous-population. Le risque possiblement accru de saignements non-majeurs cliniquement pertinents avec l'apixaban doit également être pris en compte.

La Commission rappelle que l'apixaban n'a pas été évalué dans le traitement prolongé de la MVTE associée à un cancer actif au-delà de 6 mois.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.



MERCI