

**13**  
Congrès national  
de médecine vasculaire

**SAMEV**

**Avancées thérapeutiques dans les maladies vasculaires**

**06 et 07 juin 2024**  
Hôtel Mercure, Alger



# MTEV et CANCER

## Bilan ? Traitement ?

Laroche Jean Pierre  
Médecin Vasculaire  
CH Montpellier/Médipôle, Avignon, France

<https://medvasc.info/>

@Echoraljpangio





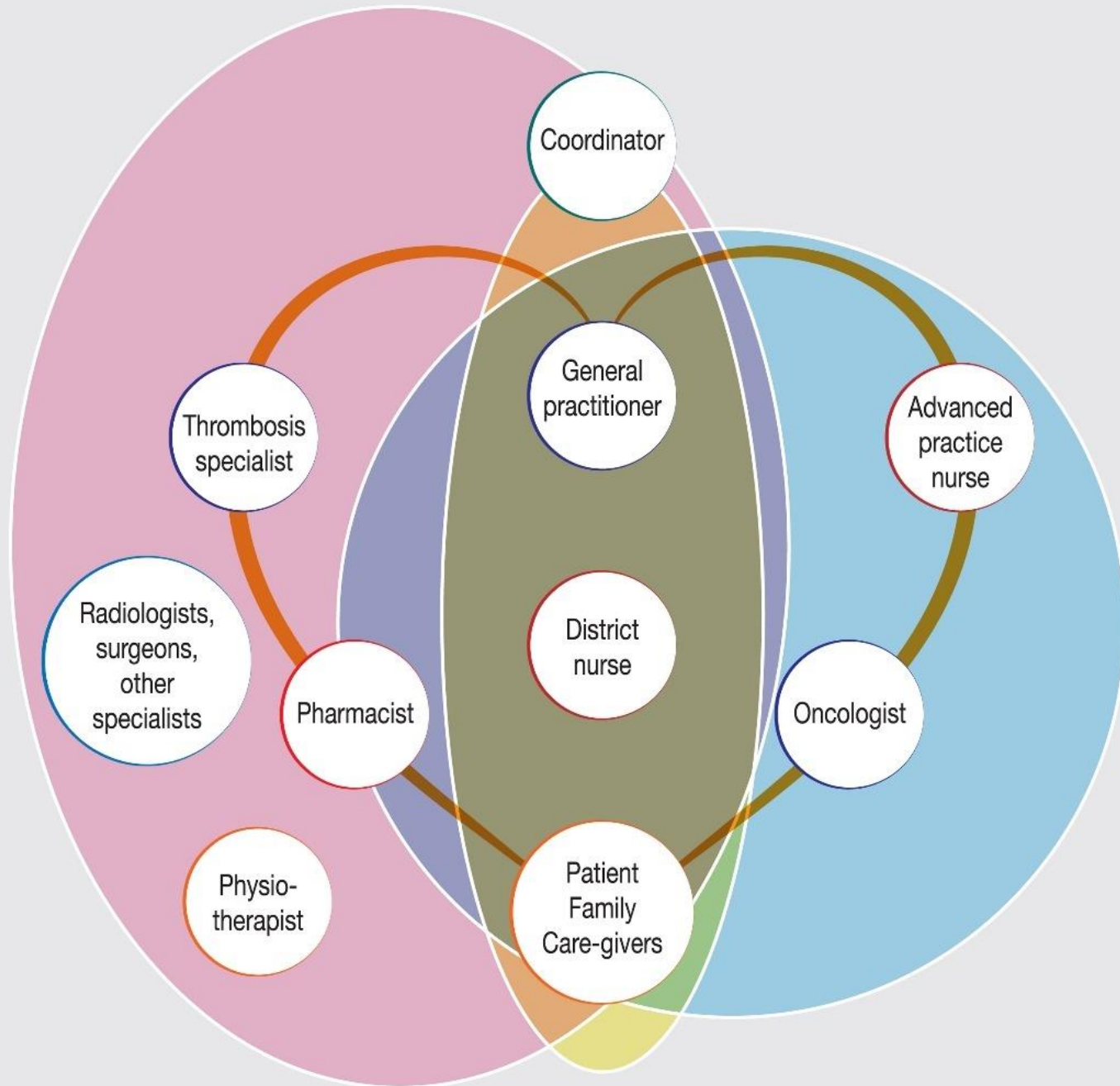
**HBPM** Chimiothérapie  
Récidive **TVP EP**  
**AOD Cancer** Artères  
**INNOVTE**  
**PAC MTEV** Domicile  
Compression  
**RECOMMANDATIONS**  
Traitement



Mahé I, Mayeur D, Couturaud F, Scotté F, Benhamou Y, Benmaziane A, Bertoletti L, Laporte S, Girard P, Mismetti P, Sanchez O; **INNOVTE CAT Working Group. Anticoagulant treatment of cancer-associated thromboembolism. Traitement anticoagulant de la MTEV associée au cancer**

Arch Cardiovasc Dis. **2024** Jan;117(1):29-44. doi:  
10.1016/j.acvd.2023.11.010. Epub 2023 Nov 23. PMID: 38092578.





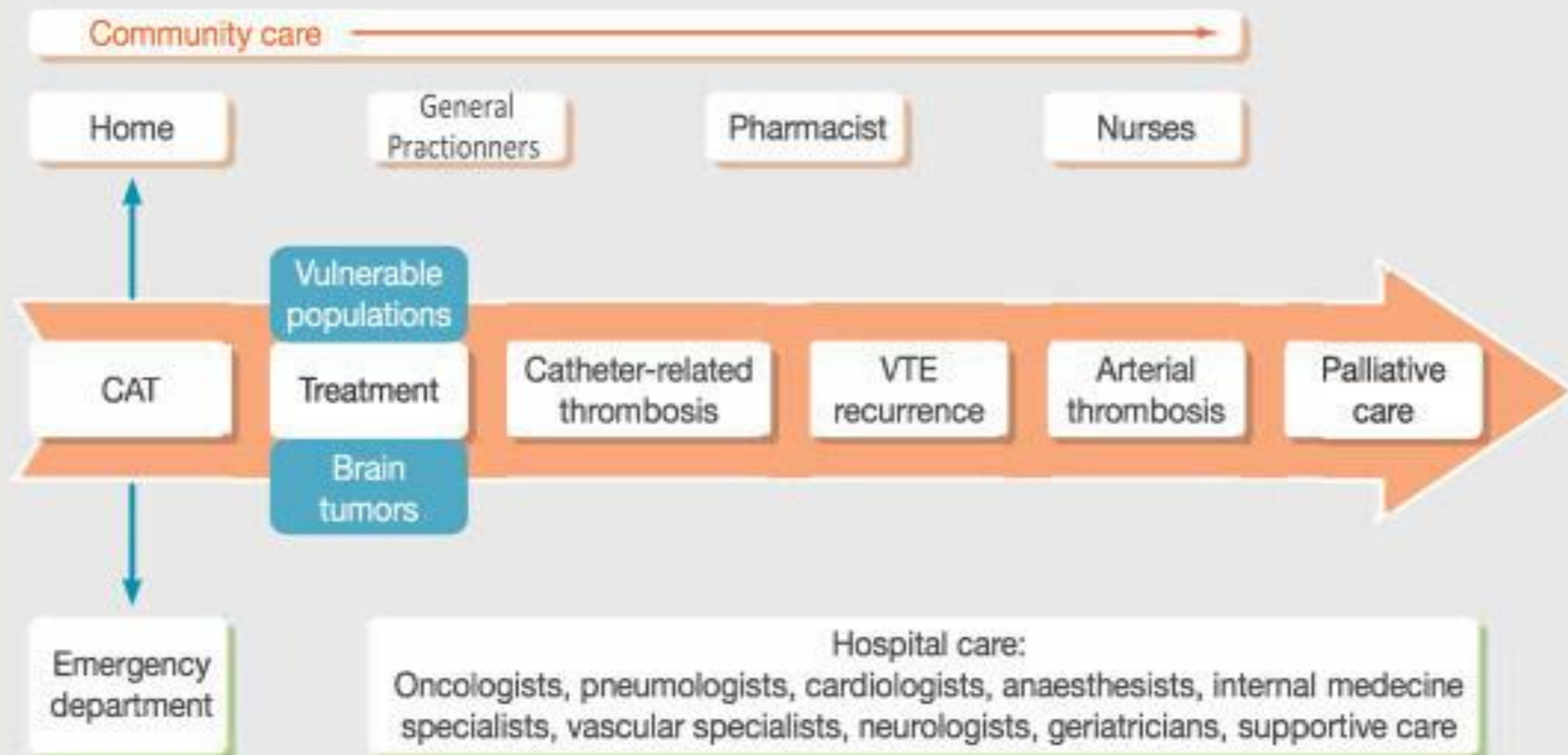
# RCP

## onco

# THROMBOSES



## The journey of the patient with CAT: care pathway and management



**La thromboembolie veineuse (MTEV) est une complication fréquente et potentiellement mortelle chez les patients atteints de cancer.**

**Durant la période initiale suivant l'événement thromboembolique, un patient sous traitement anticoagulant est exposé à la fois à un risque de récurrence de MTEV mais également à un risque hémorragique élevé conféré par le traitement.**

**C'est pour cette raison que le choix de l'anticoagulant est crucial.**

- \* de facteurs liés au patient (tels que l'état fonctionnel, l'âge, l'indice de masse corporelle, la numération plaquettaire et la fonction rénale)**
- \* de facteurs liés à la MTEV (tels que la gravité ou la localisation)**
- \* de facteurs liés au cancer (tels que l'activité et la progression et les traitements )**
- \* influencent tous potentiellement le risque de saignement et les préférences du patient.**



**Pour la plupart des patients, l'apixaban ou une héparine de bas poids moléculaire constitue le choix initial le plus approprié pour le traitement anticoagulant.**

### Patient-related

- Age
- Performance status
- Body weight
- Feasibility of oral route
- Renal function
- Platelet count

### Cancer-related

- Site
- Stage
- Progression
- Unresected tumour

### Patient preference

- Type (DVT or PE)
- Location
- Size
- Recurrence
- Incidental diagnosis
- Severity

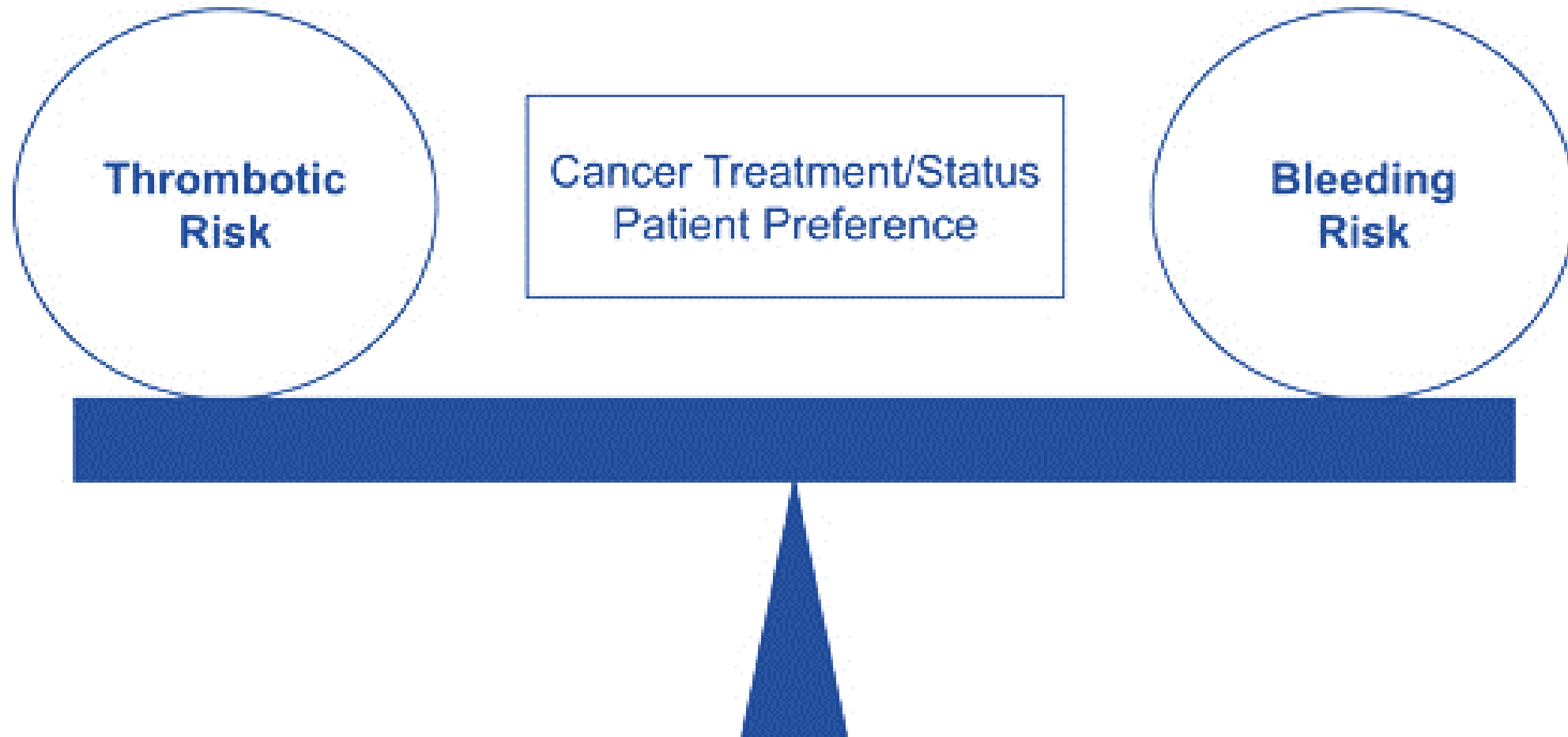
### VTE-related

- Drug-drug interactions

### Treatment-related



# Anticoagulation Strategy



# Cas Clinique

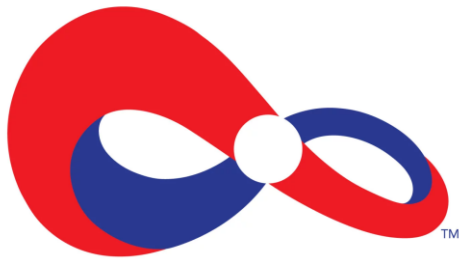
- Homme 75 ans, présente un cancer recto sigmoïdien, en cours d'exploration en hospitalisation de jour
- Atcds : HTA traitée, diabète de type 2 'équilibré'
- Douleurs + œdème MID : écho Doppler, TVP fémoro poplitée
- **Quelle anticoagulation ?**
  - AOD
  - HBPM
  - Fondaparinux
- **Biologie préalable à l'AC ?**
- **Durée AC ?**
- **Patient opéré, pas de M+ mais chimio complémentaire, quid de l'AC ?**



# Cas Clinique

- Homme 75 ans, présente un cancer recto sigmoïdien, en cours d'exploration en hospitalisation de jour
- Atcds : HTA traitée, diabète de type 2 'équilibré'
- Douleurs + œdème MID : écho Doppler, TVP fémoro poplitée
- **Quelle anticoagulation ?**
  - AOD
  - **HBPM**
  - Fondaparinux
- **Biologie préalable à l'AC ? : NFS, plaquettes, fonction rénale**
- **Durée AC ? Tant que cancer actif**
- **Patient opéré, pas de M+ mais chimio complémentaire, quid de l'AC ? Relais des HBPM par un AOD**





**WORLD THROMBOSIS DAY**

**OCTOBER 13**

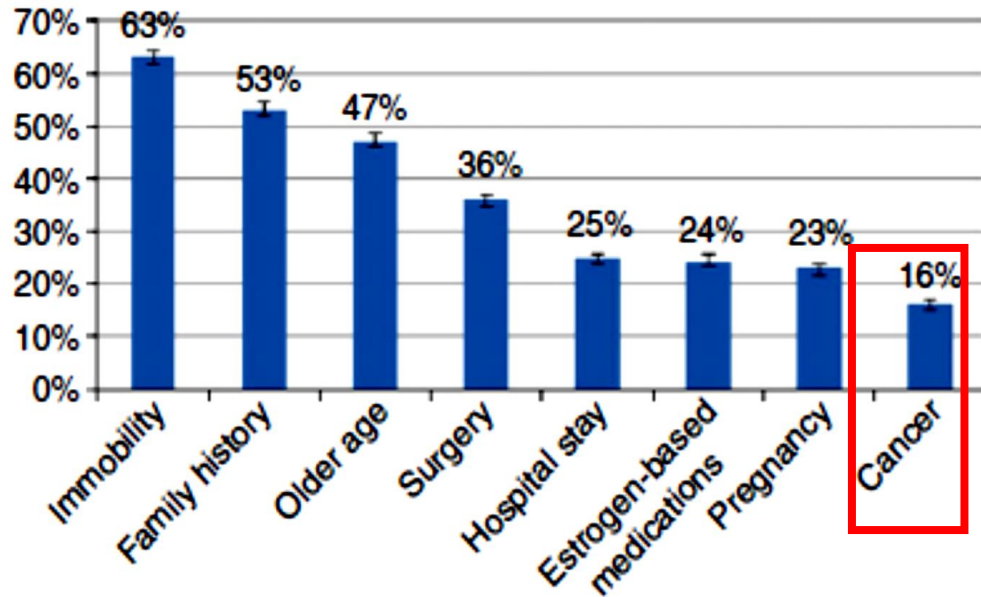
**ORIGINAL ARTICLE**

## Global public awareness of venous thromboembolism

A. M. WENDELBOE,\* M. MCCUMBER,\* E. M. HYLEK,† H. BULLER,‡ J. I. WEITZ§ and G. RASKOB,\*  
FOR THE ISTH STEERING COMMITTEE FOR WORLD THROMBOSIS DAY<sup>1</sup>

\*Department of Biostatistics and Epidemiology, College of Public Health, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK; †Section of General Internal Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA; ‡Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; and §McMaster University and the Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, ON, Canada

*J Thromb Haemost* 2015; 13: 1365–71.



Risk factor for venous thromboembolism

**Fig. 2.** Distribution (and 95% confidence intervals) of awareness of risk factors for venous thromboembolism.



# Arterial Ischemic Events Are a Major Complication in Cancer Patients with Venous Thromboembolism



Benjamin Brenner, MD,<sup>a,b</sup> Behnood Bikdeli, MD,<sup>c,d,e</sup> Inna Tzoran, MD,<sup>a,b</sup> Olga Madridano, MD, PhD,<sup>f</sup> Raquel López-Reyes, MD, PhD,<sup>g</sup> José María Suriñach, MD, PhD,<sup>h</sup> Ángeles Blanco-Molina, MD, PhD,<sup>i</sup> Antonella Tufano, MD, PhD,<sup>j</sup> Juan José López Núñez, MD,<sup>k</sup> Javier Trujillo-Santos, MD, PhD,<sup>l</sup> Manuel Monreal, MD, PhD<sup>k,1</sup>, for the RIETE Investigators<sup>1</sup>

## CLINICAL SIGNIFICANCE

- Arterial events are a major cause of death in cancer patients with venous thrombosis.
- Arterial events occur early after venous thrombosis in cancer patients.
- The risk of arterial events should be considered in this clinical setting.

INFARCTUS  
AVC  
AMPUTATION MI

**Mortality**

*The American Journal of Medicine (2018) 131:1095–1103*



# MTEV ET CANCER

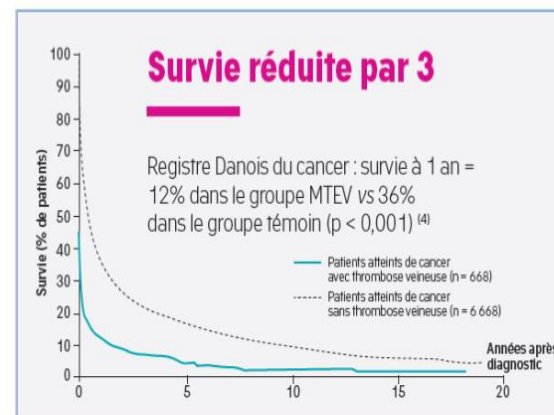
- **Incidence MTEV** : 1 patient sur 200 patients avec cancer <sup>(1)</sup>
- **Risque X 7 de MTEV et X 3 d' EP fatale**
- **10 % de patients avec cancer décèdent d' ETE** <sup>(2)</sup>
- **1ere cause de décès chez le patient ambulatoire sous chimiothérapie** <sup>(3)</sup>
- **20,7% de récurrence sous traitement anticoagulant dans les 12 mois suivant le 1<sup>er</sup> ETE**

**MTEV : marqueur et facteur de mauvais pronostic chez le patient cancéreux**

1 Lee AY et al *Circulation* 2003 ; 107 : 117-21

2 Khorana AA et al *JTH* 2007 ; 5 : 632-634

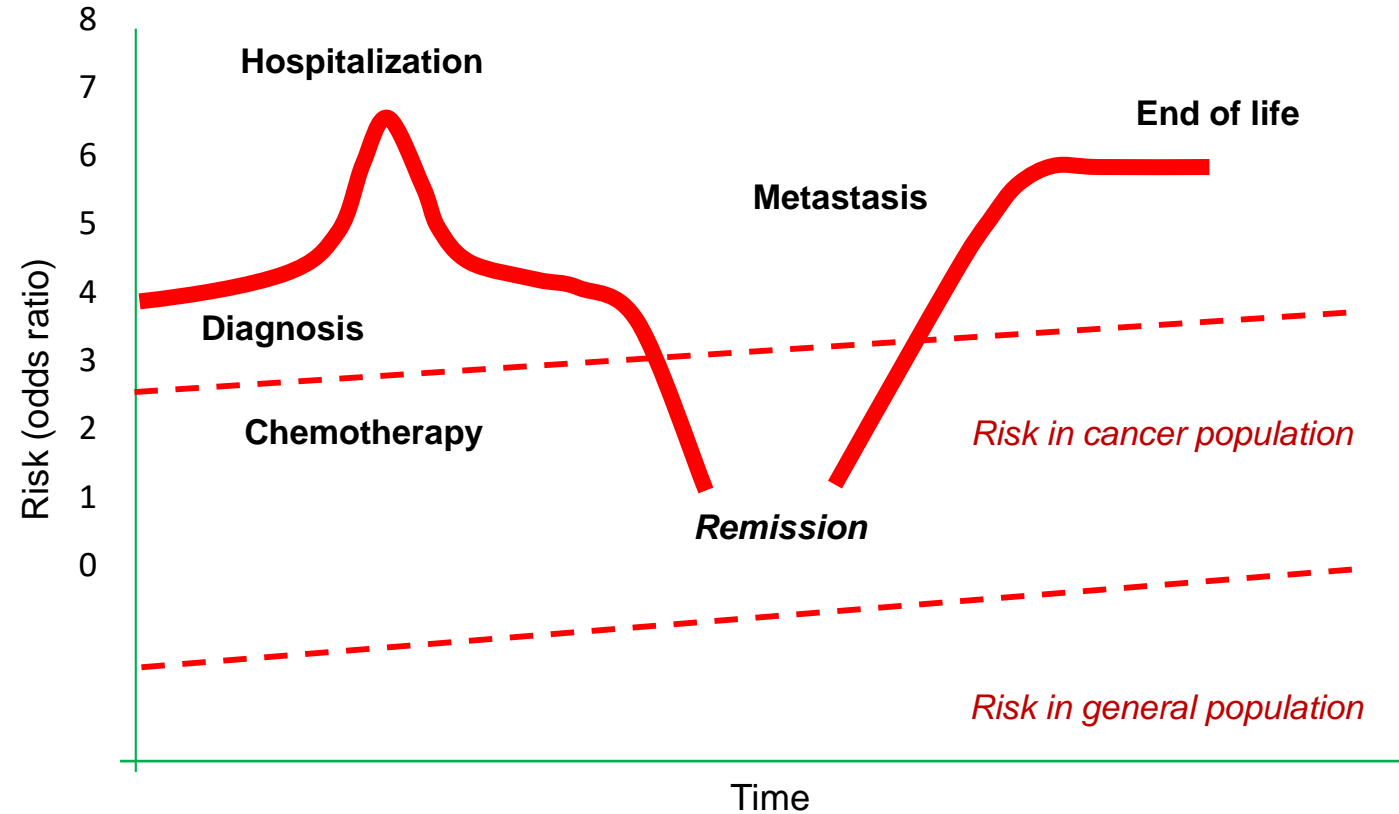
3 Kucher N et al, *Ann Oncol* 2010, 21 : 931-935



Sorensen HT et al, *New England J Med* 2000, 343:1846-50



# Risque thrombotique variable avec l'évolution du cancer

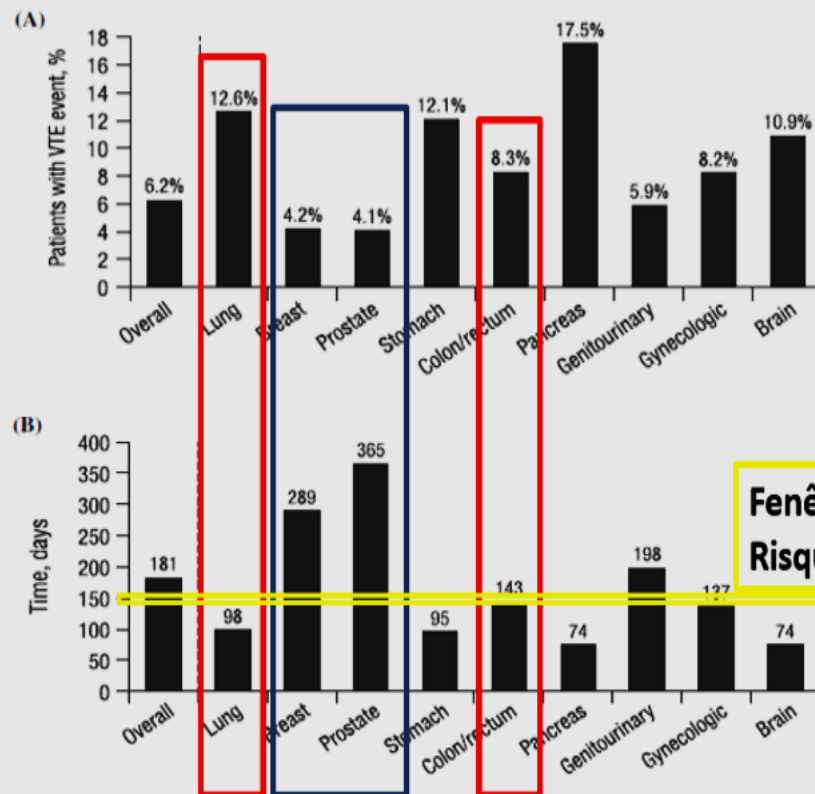


Adapted IQ from Rao, et al. In: Khorana AA, eds. Cancer-Associated Thrombosis. New York; 2008:169-92



# MTEV : tous les cancers concernés, survenue précoce de l'événement thrombotiques

Pourcentage de patients avec MTEV



Pancréas  
Poumon  
Estomac

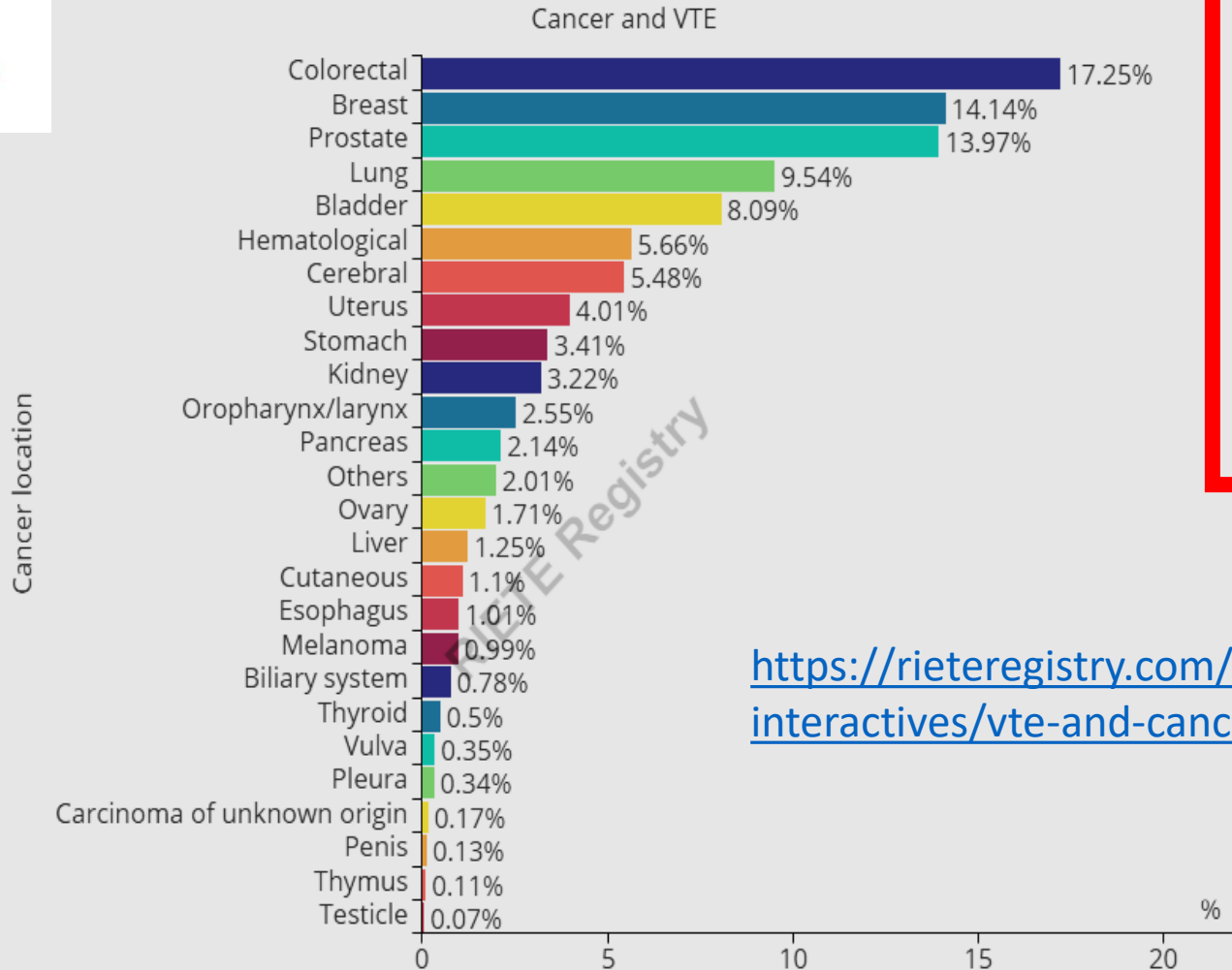
Moins de  
100 jours



Data obtained on **October 1, 2019**, from a total of **87334** patients in the RIETE Registry.

Total number of patients: **21044**.

Total number after selection: **5367**.



Age  
61-80

Metastases  
No

Gender  
Any

Risk factor  
Any

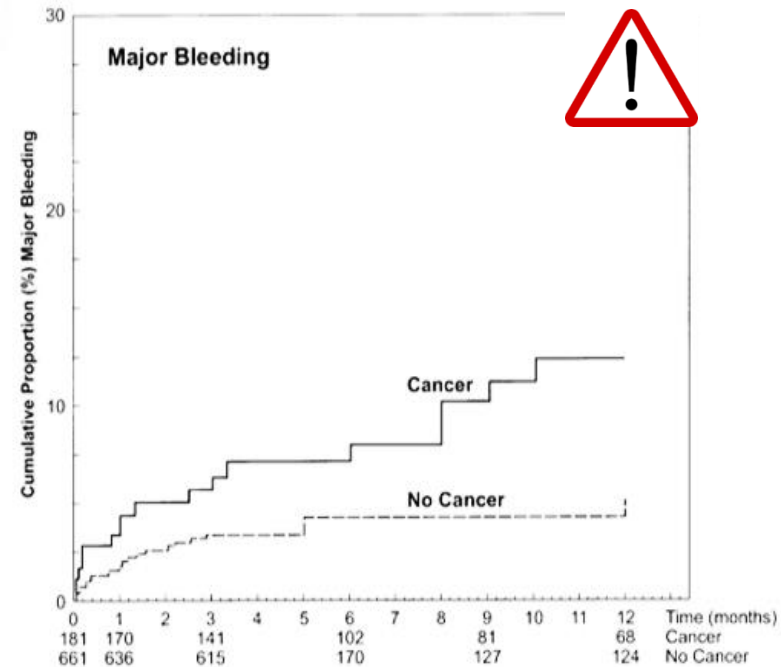
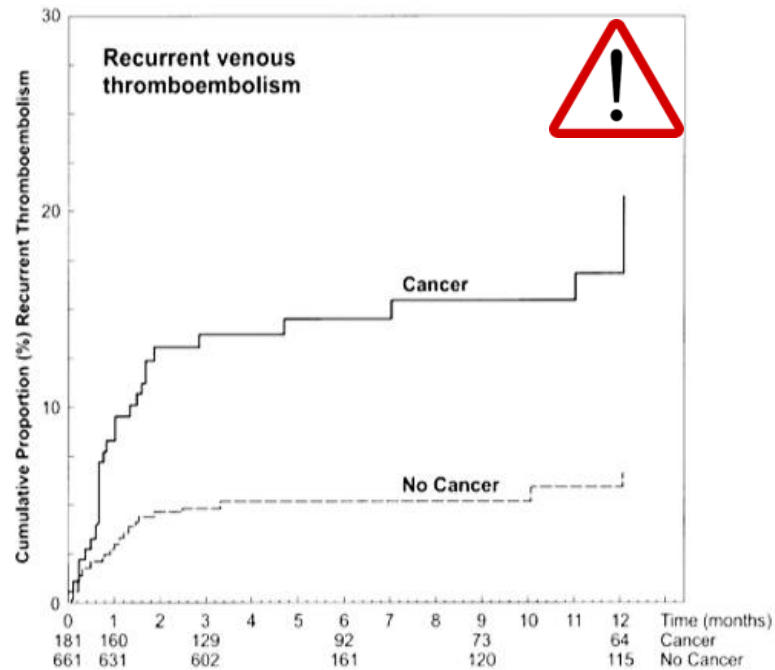
<https://rieteregistry.com/graphics-interactive/vte-and-cancer/>



# Particularités du patient avec cancer risque de récurrence et risque hémorragique

- Des risques hémorragiques et de récurrence

Le patient atteint de cancer est plus à risque de récurrences et d'hémorragies



Prandoni P. Blood 2002.

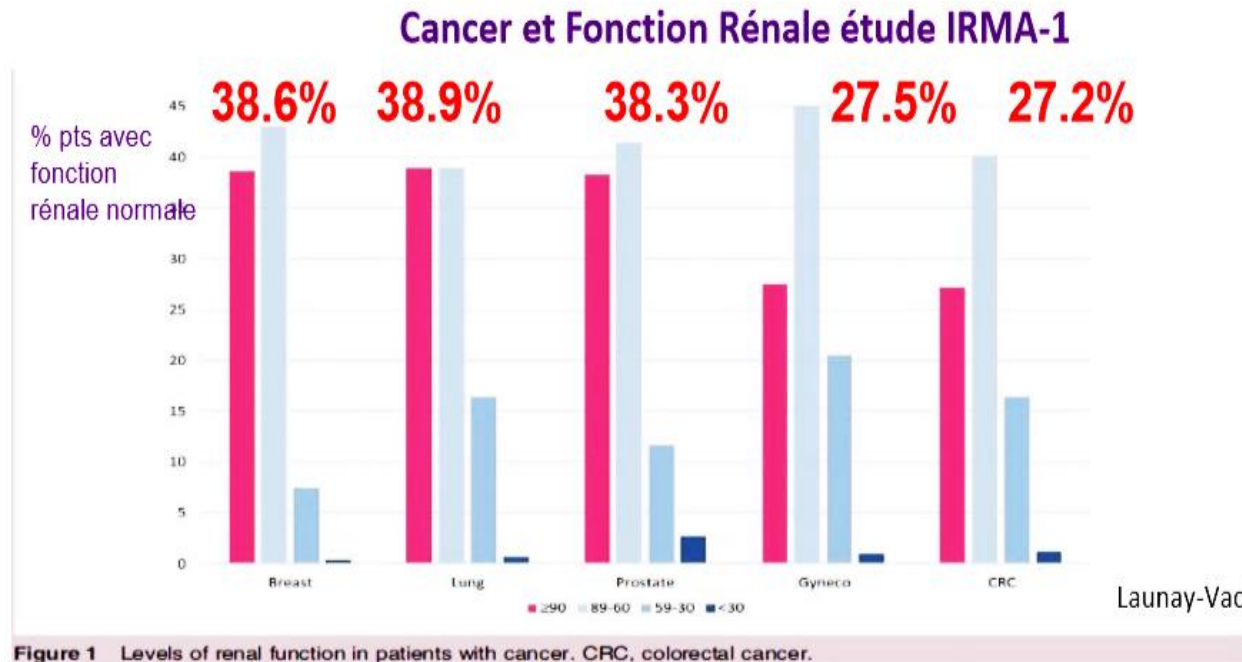


# Particularités du patient avec cancer : atteinte rénale +++

La fonction rénale : 10 % à  $\geq 50$  % des patients atteints de cancer ont une insuffisance rénale, 80 % des patients avec cancer ont des traitements néphrotoxiques

*I Elalamy et al J Blood Disorders Transf 2014*

*Knijnenburg et al Cochrane Database Syst Rev 2013*



**MOINS DE 40 %  
DES PATIENTS  
ONT UNE FONCTION  
RENALE NORMALE**



# Patient avec cancer polymédicamenté donc à risque d'interactions +++

	Country	Number of patients	Age, years	Number of prescribed drugs	Patients taking over-the-counter drugs (%)	Patients taking complementary and alternative medicines (%)
Cashman et al <sup>1</sup>	UK	100	Median 73.5 (IQR 65-88)	Median 7 (IQR 1-17)	NR	NR
Puts et al <sup>2</sup>	Canada	112	Mean 74.2 (SD 6, IQR 65-92)	Median 5 (IQR 3-9)	NR	NR
Hanigan et al <sup>12</sup>	USA	52	Range 44-85	Mean 5.5 (IQR 0-13)	71%; mean 2.2 drugs (IQR 0-20)	69%; mean 1.9 (IQR 0-11)
Sokol et al <sup>13</sup>	USA	100	Median 78 (IQR 70-90)	Mean 9.1 (prescribed and over the counter)	NR	~50%
Werneke et al <sup>14</sup>	UK	318	NR	NR	NR	>50%

NR=not reported.

**Table 1: Polypharmacy reports of patients with cancer**



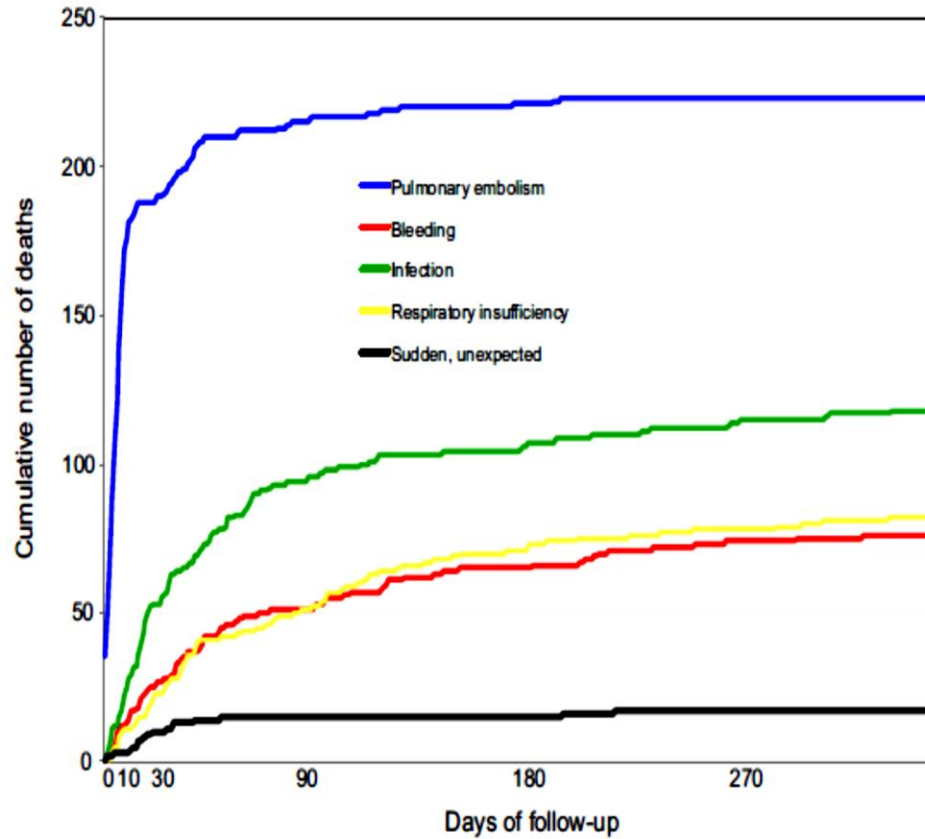
**5 à 9  
MÉDICAMENTS  
PAR PATIENT**

**COMPLÉMENTS  
ALICAMENT**

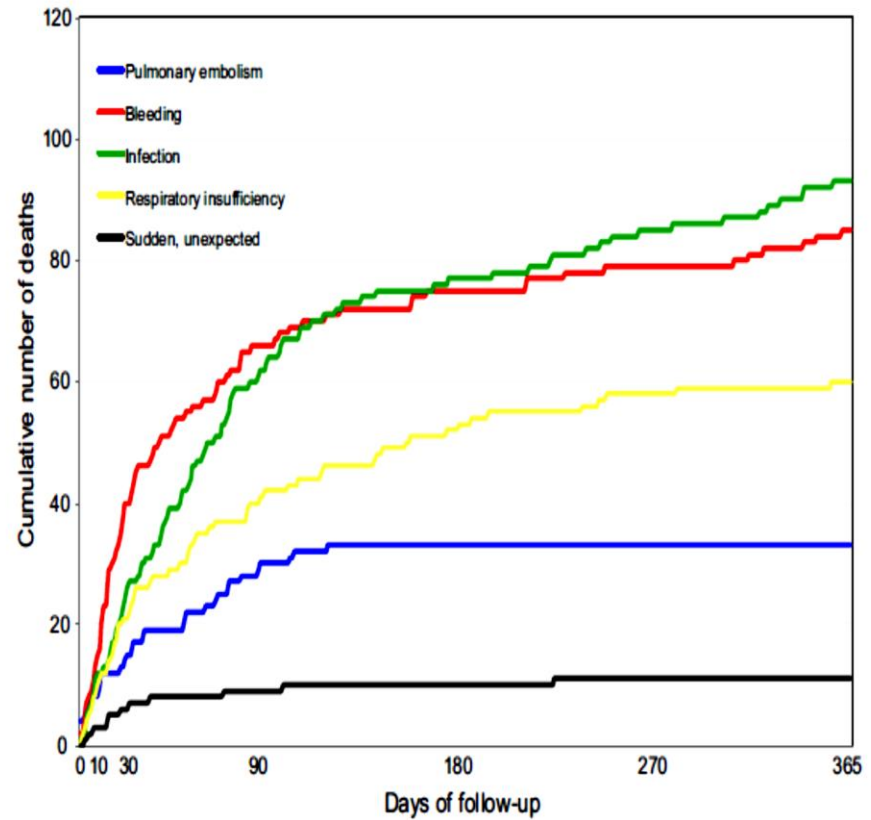
→ La polymédication du patient âgé atteint de cancer est un problème reconnu au niveau international



**MTEV, CANCER, EP**  
Cause de décès



**MTEV, CANCER, TVP**  
Cause de décès

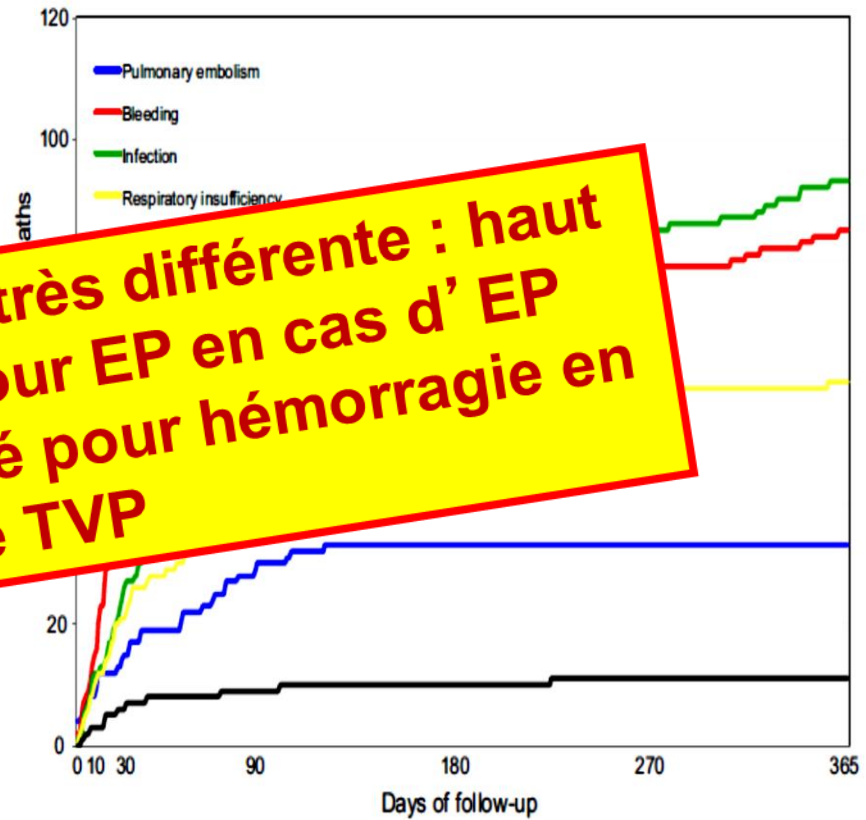
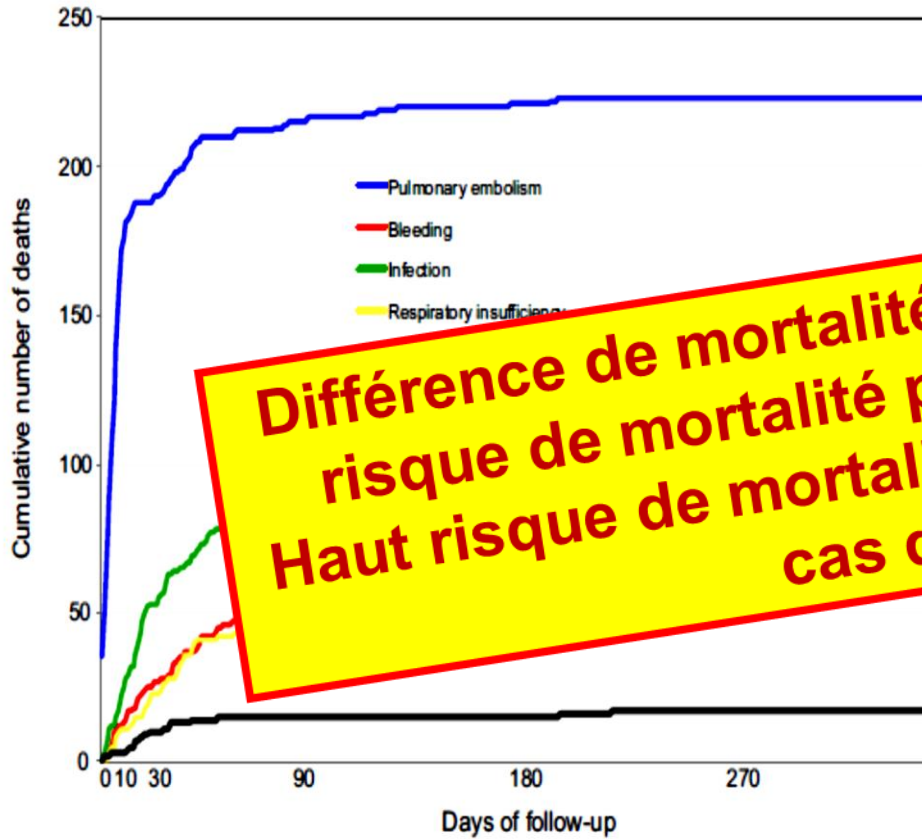


Heliyon 3 (2017) e00229.  
doi: 10.1016/j.heliyon.2016.  
e00229



**MTEV, CANCER, EP**  
Cause de décès

**MTEV, CANCER, TVP**  
Cause de décès



**Différence de mortalité très différente : haut  
risque de mortalité pour EP en cas d'EP  
Haut risque de mortalité pour hémorragie en  
cas de TVP**



Heliyon 3 (2017) e00229.  
doi: 10.1016/j.heliyon.2016.  
e00229





	Breast	Prostate	Colorectal	Lung
<b>Patients, N</b>	<b>938</b>	<b>629</b>	<b>1,189</b>	<b>1,191</b>
Recurrent VTE	56 (22-33) <sup>‡</sup>			27 (22-33) <sup>‡</sup>
Major bleeding	14 (2.7-6.0)	13 (9.2-17) <sup>‡</sup>	12 (9.5-17) <sup>‡</sup>	12 (8.6-15) <sup>‡</sup>

**DIFFERENT TYPE DE CANCER,  
DIFFERENT TYPE DE RISQUE**

Low risk of TE, low risk of bleeding

Risk of bleeding higher than the risk of TE

High risk of PE and bleeding

Risk of TE higher than the risk of bleeding

Compared with breast cancer: \*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001



**HBPM**



### Table 3

Situations where an LMWH may be preferred over a DXI as initial CAT treatment.

**T œsogastrique, colique non réséquée  
T uroendothéliale ou cancer du col non  
réséqués**

**Localisation Tumeur PULM + Vx  
Cancer du sein inopérable avec  
envahissement cutané**

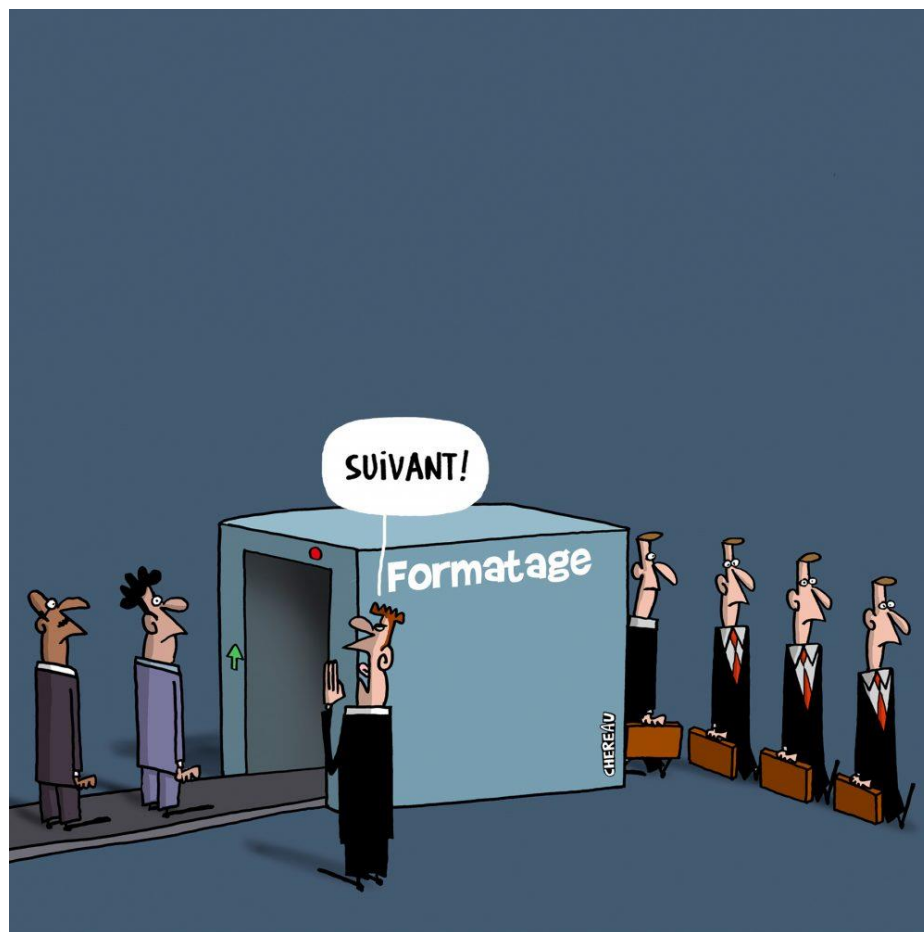
**T cutanée primaire ou secondaire ou  
sarcome**

**Anémie ferriprive /Hgie récente  
Imagerie avec T hypervascularisée**

LMWH: low molecular weight heparin; CAT: cancer-associated thromboembolism.

The table illustrates settings where it may be more difficult to stop or control a major or clinically relevant bleed.

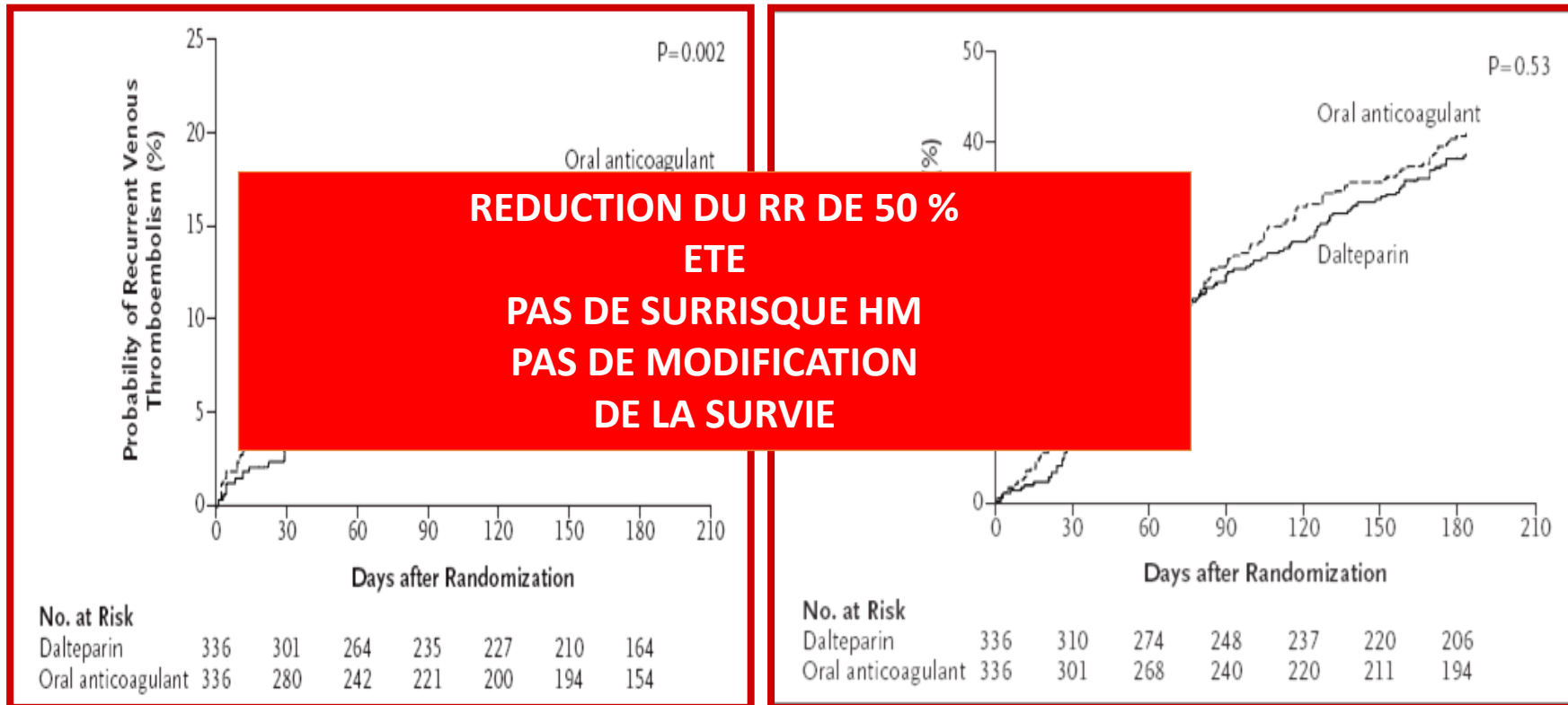




# **HBPM : TRAITEMENT DE REFERENCE MTEV et CANCER**



# CLOT



**TVP + CANCER , HBPM : 3 à 6 mois : Grade 1 B**

**HBPM**

*Étude CLOT. Lee A et coll.  
N Engl J Med. 2003 Jul 10 ; 349(2) : 146-53  
Kovacs MJ, Thromb Haemost 2005.*



# HBPM

Risque Intermédiaire de TIH (0,1à1%)  
Plaquettes J0, J4, J14 puis 1 /semaine  
1 mois (Sept 2019)

**Tinzaparine**  
20 à 30ml/mn  
*Pas d'ajustement  
posologie, Activité Anti  
Xa*

**Enoxaparine**  
15 à 30 ml/mn  
*Ajustement posologie*

**Daltéparine**  
*> 30 ml/mn : CI*



# LES ETUDES : AOD/CANCER

• **HOKUSAI CANCER 2018** Raskob et al NEJM 2108

• **SELECT D 2019** Young et al J Clin Oncol 2019

• **ADAM VTE 2018** McBane RD, Blood 2018

**CARAVAGIO (APIXABAN)**

• *APICAT (APIXABAN > 6 mois en cours, 2,5 X 2 vs 5 X 2)*

• *CASTADIVA (APIXABAN vs DALTEPARINE)*

**HOKUSAI CANCER  
ETUDE OUVERTE  
NON INFERIORITE**

**Study design:** Prospective, randomized, open-label, multicentre pilot phase III study

**Les NOUVELLES RECOMMANDATIONS !!!!!**

**2018 SCC/ISTH ; ASH**

**2019 ESC/ERS ; ASCO . Recos francaises multi sociétés**

**2019 : ITAC (Lancet Haematology 2019)**

**2021 : ITAC**

Konstantidines et al Eur Heart J 2019; Key et al J Clin Oncol 2019 Sanchez et al Rev Mal Resp 2019

**2023 AHA et RECOS FRANCAISES / 2024 (INNOVTE)**

Khorana et al JTH 2018; Witt et al Blood avances 2018



# Contre indications AOD au cours du cancer

Cancers DIFESTIFS et UROTHELIAUX en phase aigue

Insuffisance Rénale < 30ml/mn

Interactions avec les traitements des cancers



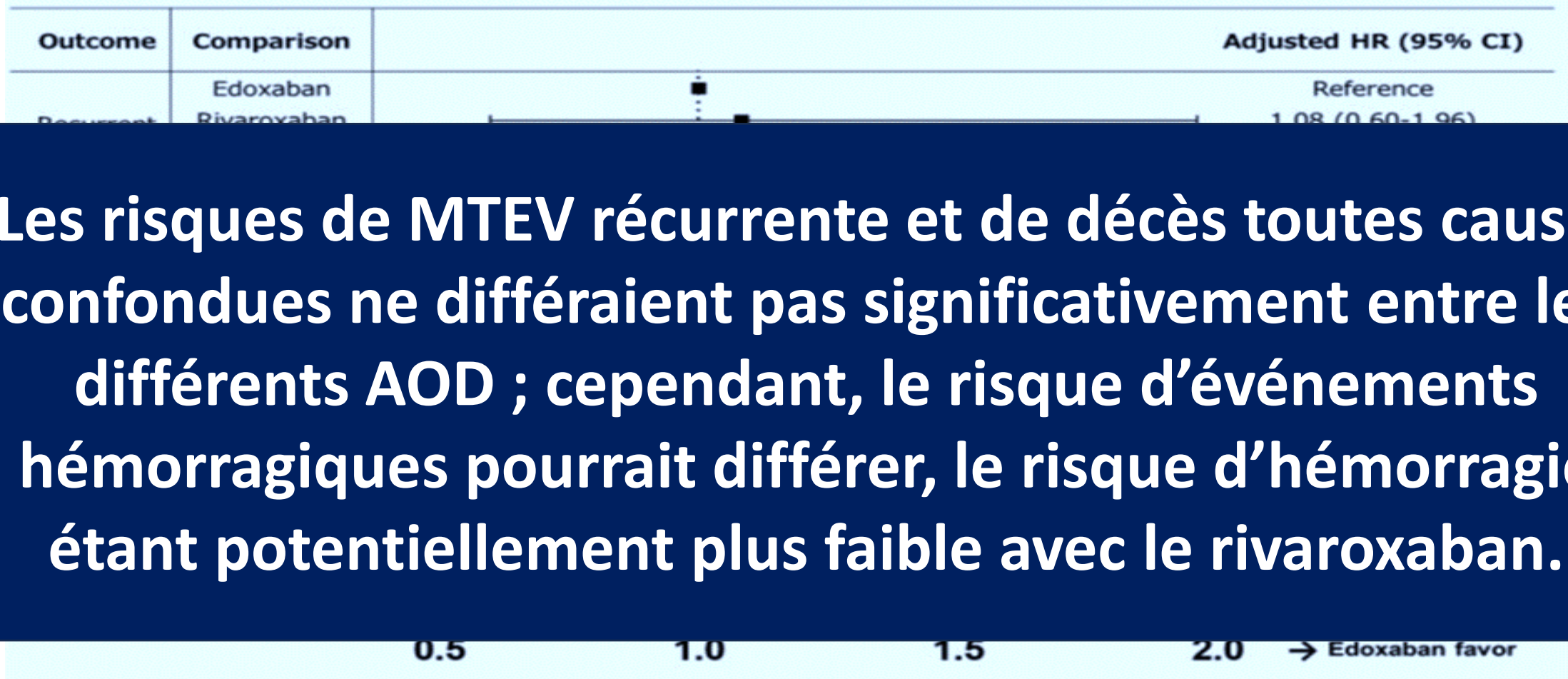
Types of DOAC for cancer-associated VTE

Edoxaban

Clinical outcomes

Rivaroxaban, Apixaban vs. Edoxaban (Reference)

Adjusted hazard ratio



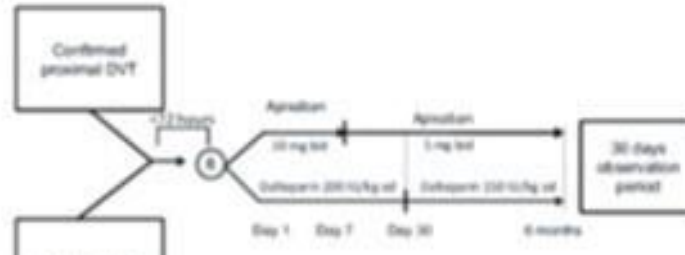
Les risques de MTEV récurrente et de décès toutes causes confondues ne différaient pas significativement entre les différents AOD ; cependant, le risque d'événements hémorragiques pourrait différer, le risque d'hémorragie étant potentiellement plus faible avec le rivaroxaban.

*Sueta D et coll, Edoxaban, Rivaroxaban, or Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism in the Real World: Insights from the COMMAND VTE Registry-2. Thromb Haemost. 2024 May 24. doi: 10.1055/a-2316-5269. Epub ahead of print. PMID: 38684190.*

# MTEV/CANCER, le traitement immédiat



## A sub-analysis of the CARAVAGGIO trial



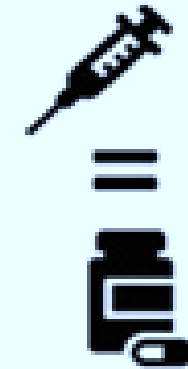
7 30 90



No significant increase in recurrent VTE or VTE related death.



No significant increase in major or CRNM bleeding



Data supports early initiation of oral anticoagulation

Visual summary. The frequency of recurrent VTE and major bleeding events at 7 days, 30 days, 90 days of apixaban compared to dalteparin were similar in patients with cancer associated VTE.

*or Dalteparin Therapy for Patients with Cancer. Thromb Haemost. 2024 Jan 9.*

Visual summary. The frequency of recurrent VTE and major bleeding events at 7 days, 30 days, 90 days of apixaban compared to dalteparin were similar in patients with cancer associated VTE.



# RECOMMANDATIONS FRANCAISES 2019 / 2023

Défi

CANCI

Présen  
compr  
TTT ant  
pendar

Tableau 1 . Définition du cancer actif selon Kearon et al. [1]

**Un cancer est considéré  
comme actif lorsqu'au moins  
une des trois conditions  
suivantes est remplie**

1. Le patient a reçu un traitement potentiellement non curatif de son cancer (par exemple, chimiothérapie palliative)
2. L'évolution montre que le traitement anticancéreux n'était pas curatif (en raison d'une récurrence ou d'une progression sous traitement) (notamment en cas de récurrence postopératoire)
3. Le traitement anticancéreux est en cours

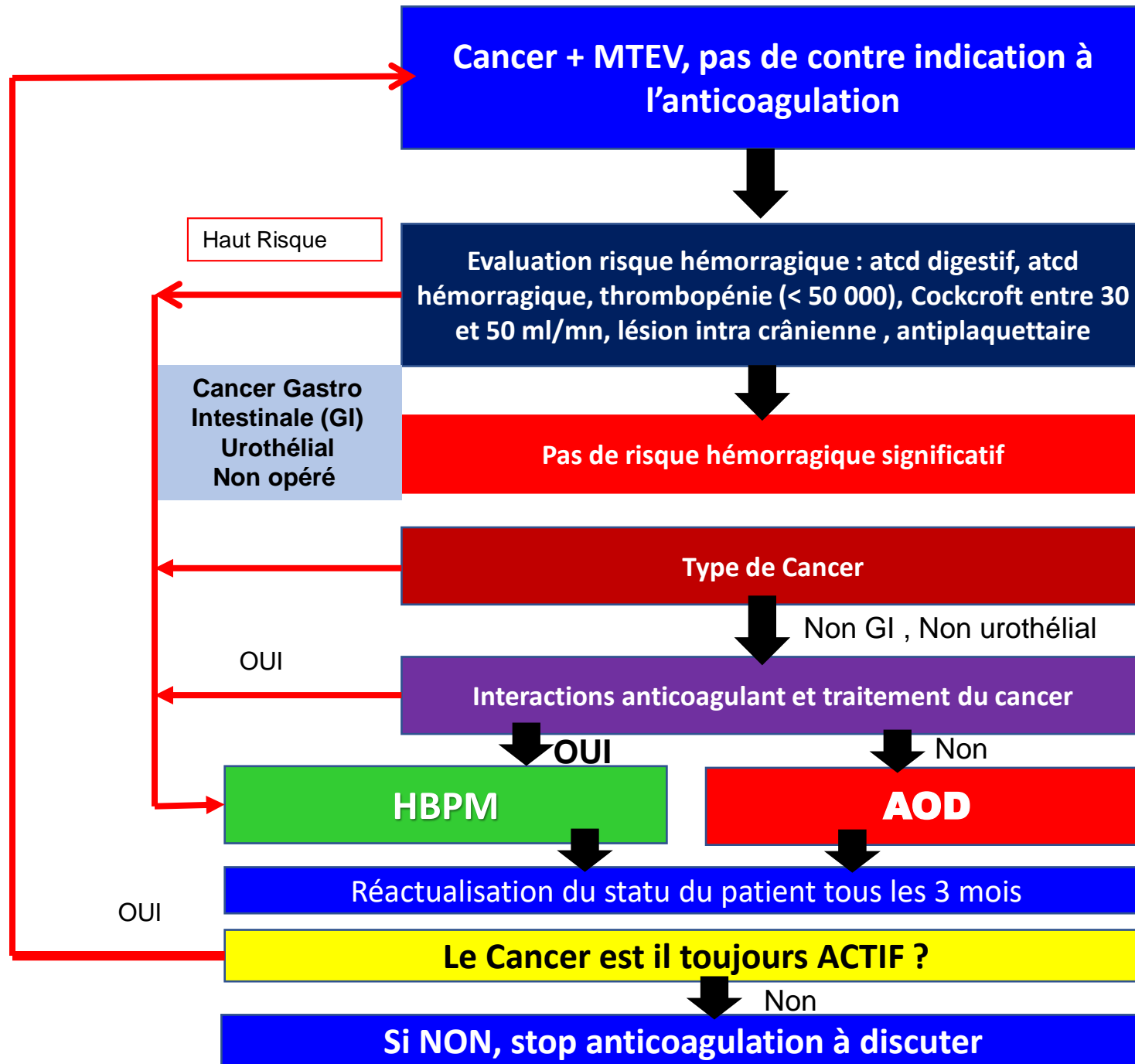
**Durée TTT AC  
RISQUE FORT**





**ALTERNATIVE  
CANADIENNE ?**





Mural thrombosis = CRT → anticoagulants

**AOD d'emblée : OUI**



**Fig. 1.** Catheter-related thrombosis and catheter dysfunctions.

# Take HOME MESSAGE

- Le traitement curatif et préventif de la MTEV au cours du cancer repose sur les HBPM en première intention (IA), MAIS .....la porte est désormais largement ouverte pour les AOD (HOKUSAI ,CASTADIVA CARAVEGGIO)
- La durée de ce traitement est de 6 mois, les 3 premiers mois sont cruciaux (récidive, hémorragie)
- Au-delà : prolongation AC , relais AOD, mais pas d'AOD LOW DOSE ++++ en attendant APICAT (Décembre 2024/ Janvier 2025)
- **Attention à la fonction rénale ,au risque hémorragique du cancer et à la chimiothérapie ++++ pour les AOD**

# RCP



23<sup>E</sup> CONGRÈS  
DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE VASCULAIRE

DU 25 AU 27  
SEPTEMBRE 2024

DIJON



MÉDECINE  
VASCULAIRE &  
SANTÉ ENVIRONNEMENTALE