



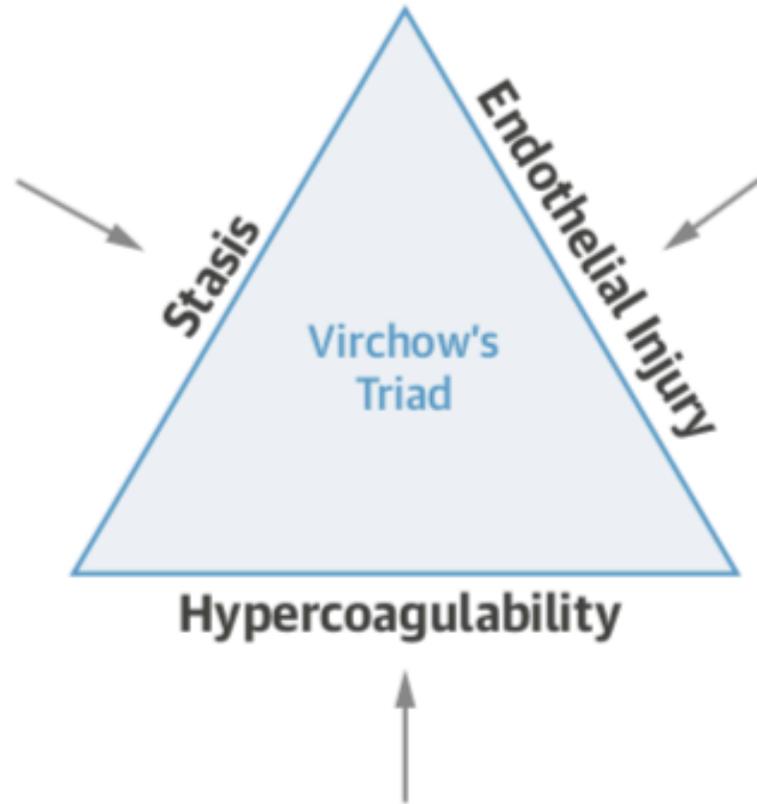
Thrombose veineuse et Cancer

Pierre-Emmanuel Morange / Pierre Suchon

Inserm C2VN, CHU Timone

Marseille

- Immobility
- Frequent hospitalizations
- Mass effect/vascular compression from tumor
- Vascular invasion
- Blood hyperviscosity
- Volume depletion
- Arrhythmia
- Left atrial size/function



- Cancer treatment (chemotherapy, surgery, radiation)
- Central venous catheters
- Left atrial remodeling

- Local and circulating procoagulant factors
 - ↑ Tissue factor
 - ↑ Inflammatory cytokines
 - ↑ Platelet activation
 - ↓ Fibrinolysis
- Certain cancer therapies (e.g., hormonal therapies, erythropoiesis stimulating agents, proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs, checkpoint inhibitors)
- Adjunctive therapies / blood products
- Patient factors and comorbidities

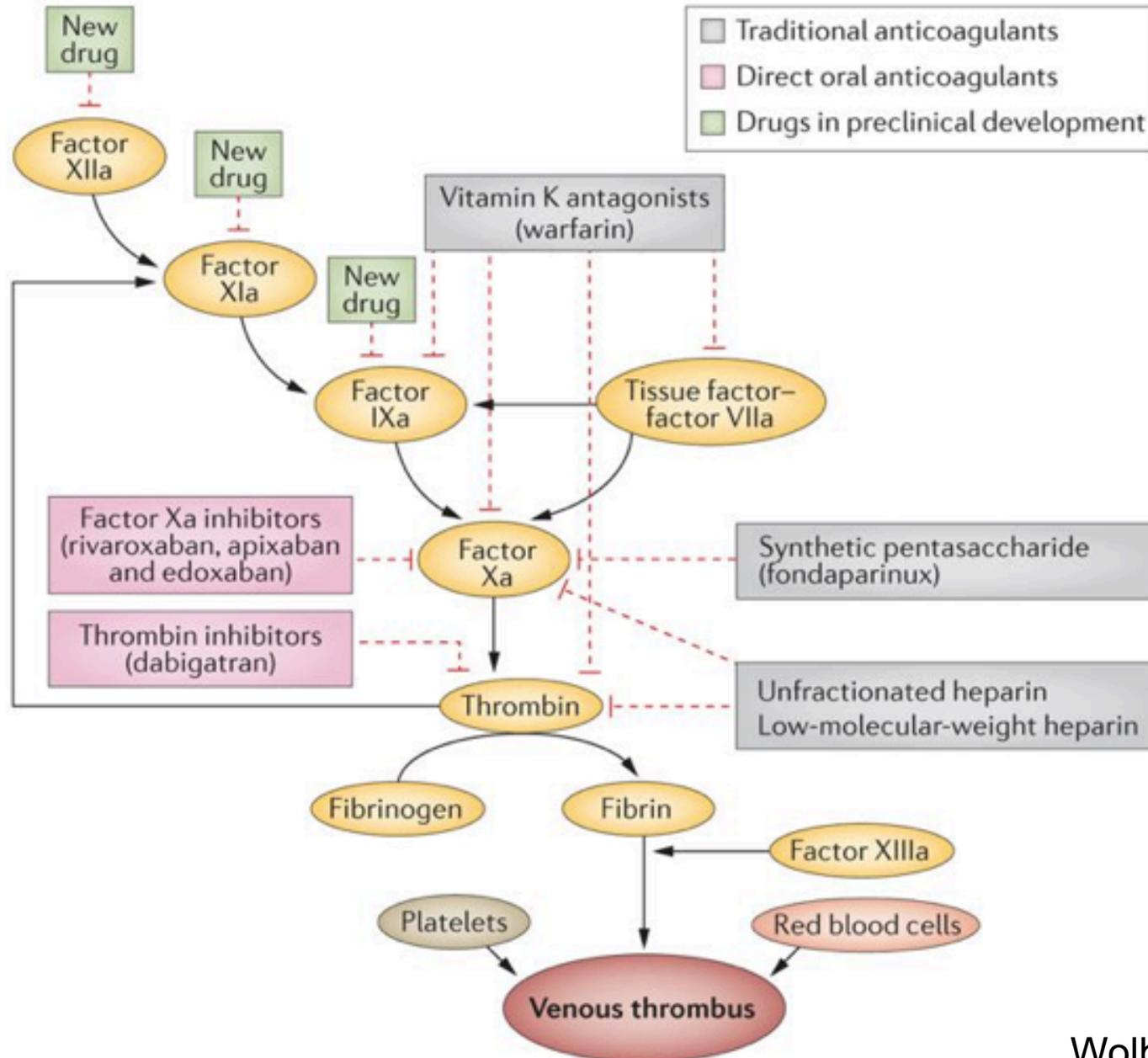
Type de cancer et risque de TV

TABLE 1 Select Cancers Associated With Thrombotic Adverse Events

	Cancers	Unique Phenotypes and Select Examples	Thrombotic Presentations
Very high risk	Pancreas	–	Migratory thrombophlebitis; Portal vein thrombosis
	Stomach	–	Migratory thrombophlebitis
	Metastatic		
High risk	Gynecological	Clear cell carcinoma	Pelvic venous obstruction
	Lung	Mucinous adenocarcinoma	
	Brain	High-grade gliomas	↑ Post-operative venous thromboses
	Hematological	Multiple myeloma; high-grade/bulky lymphomas	
	Genitourinary (excluding prostate)	Renal cell carcinoma	Renal vein and caval tumor invasion and thrombosis
Modest risk	Breast	Highly prevalent, with modest/low thrombotic risks	
	Prostate		
	Colon		

Thrombotic risk categories were adapted from the validated Khorana score (21). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism are the most frequent thrombotic events experienced by patients with cancer, but we highlight other, unique thrombotic presentations relevant to specific cancer types.

Les traitements de la TV





ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte

Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version

O. Sanchez^{a,b,*}, Y. Benhamou^c, L. Bertoletti^{b,d},
J. Constant^e, F. Couturaud^{b,f}, A. Delluc^{b,g}, A. Elias^{b,h},
A.-M. Fischer^{b,i}, P. Frappé^j, N. Gendron^k, P. Girard^l,
A. Godier^m, C. Gut-Gobert^{b,f}, S. Laporte^{b,n},
I. Mahé^{b,o,p}, L. Mauge^q, N. Meneveau^{b,r}, G. Meyer^{b,s},
P. Mismetti^{b,t}, F. Parent^{u,v}, G. Pernod^{b,w}, I. Quéré^{b,x},
M.-P. Revel^y, P.-M. Roy^{b,z,aa}, P.-Y. Salaün^{ab},
D.M. Smadja^{b,ac}, M.-A. Sevestre^{b,ad}

Tableau 14 Définition des facteurs de risque de récurrence thromboembolique intervenant dans la décision de la durée du traitement anticoagulant.

	Transitoire	Persistant
Majeur ^a	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois Contraception estroprogestative ^b , grossesse ^b , <i>post-partum</i> ^b , traitement hormonal de la ménopause ^b	Cancer actif Thrombophilies sévères ^c : déficit en AT, Syndrome des antiphospholipides
Mineur ^d	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite \geq 3 jours Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois Voyage > 6 heures	Thrombophilie non sévères : déficit en PC, PS, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique

Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.

^a Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme majeurs car ils ont un impact majeur sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant.

^b Ces facteurs sont définis comme mineurs transitoires dans la classification de Kearon et al. Toutefois, dans notre classification, ils sont classés comme majeurs transitoires car le risque de récurrence après arrêt de traitement est aussi faible (une fois le facteur absent) qu'après une chirurgie et que leur impact est donc majeur sur la décision de stopper le traitement anticoagulant.

^c Certains déficits en protéine C ou S avec des taux inférieurs à 30 % pourraient être considérés comme thrombophilie majeure.

^d Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme mineurs car ils ont un impact mineurs ou non démontré sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant (il s'agit donc de facteurs de modulation).

Le cancer actif : une situation à risque élevée de récurrence de TV

Élevé	<p>Cancer actif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • présence d'une maladie tumorale détectable (y compris par l'existence d'un biomarqueur) et • poursuite d'un traitement anti-tumoral (y compris hormonothérapie) dans les six mois, ou • récurrence thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement 	Non limitée ² (Grade 1+)	<p><u>6 premiers mois</u> HBPM (Grade 1+) AOD (Grade 2+) si intolérance aux HBPM⁴ <u>Après le 6^{ème} mois</u> HBPM (Grade 2+) ou AVK (Grade 2+) ou AOD pleine dose (Grade 2+)</p>
	SAPL		AVK (INR (2-3) (Grade 1+)
	<p>MVTE récidivante non provoquée par un facteur transitoire majeur</p> <p>1^{er} épisode de MVTE non provoquée par un facteur transitoire majeur avec un thrombophilie sévère (déficit en AT)</p>	Non limitée ² (Grade 2+)	<p>AVK (INR 2-3) (Grade 1+) AOD pleine dose (Grade 1+)</p>
	<p>1^{er} épisode d'EP à haut risque non provoquée par un facteur transitoire majeur</p>		<p>AVK (INR 2-3) (Grade 1+)</p>
	HTP-TEC	Non limitée ²	AVK (INR 2-3)

Doses et type d'HBPM dans le traitement curatif de la TV dans le cancer

	Number of patients	LMWH	Dosage and duration
Patients with cancer			
CLOT; Lee et al (2003) ³⁵	672	Dalteparin	200 IU/kg once per day for 1 month, 150 IU/kg per day for 5 months
CATCH; Lee et al (2015) ³⁶	900	Tinzaparin	175 IU/kg once per day for 6 months
LITE; Hull et al (2006) ⁴²	200	Tinzaparin	175 IU/kg once per day for 3 months
CANTHANOX; Meyer et al (2002) ⁴³	146	Enoxaparin	1.5 mg/kg once per day for 3 months
ONCENOX; Deitcher et al (2006) ⁴⁴	122	Enoxaparin	1 mg/kg twice per day for 5 days, 1.0 mg/kg or 1.5 mg/kg once per day for 6 months
Unselected patients			
Lopez-Beret et al (2001) ⁴⁵	158	Nadroparin	0.1 mL/10 kg twice per day for 3 to 6 months
Romera et al (2009) ⁴⁶	241	Tinzaparin	175 IU/kg once per day for 6 months

Early maintenance was 10 days to 3 months. Long-term treatment was more than 3 months. LMWH=low-molecular-weight heparin.

Table 1: Trials comparing LMWH with LMWH plus vitamin K antagonists in early maintenance and long-term treatment of venous thromboembolism

Farge, Lancet Oncol 2016

Avantages des HBPM vs AVK

- Pas d'effet de l'alimentation
- Moins d'interaction médicamenteuse
- Meilleure maniabilité en cas de cytopénie aigue

MTEV et cancer

Les six premiers mois

R221 — Il est recommandé de traiter les malades atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse proximale ou d'une embolie pulmonaire par une héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK pendant les six premiers mois de traitement (grade 1+).

R222 — En cas d'intolérance aux héparines de bas poids moléculaire, quand le risque hémorragique est faible et sauf cancer digestif ou urologique, il est suggéré un anticoagulant oral direct plutôt qu'un AVK (grade 2+).

Embolies pulmonaires de découverte fortuite

R236 — Il est suggéré de prendre en charge les EP découvertes fortuitement, quel que soit le niveau anatomique, de la même manière que les EP symptomatiques, si le diagnostic est formellement confirmé (grade 2+).

Tableau 21 Définition d'un cancer actif.

Un cancer est considéré comme actif quand au moins une des trois conditions suivantes est remplie	Le patient a reçu un traitement potentiellement non curatif de son cancer (cas notamment des chimiothérapies dites palliatives) L'évolution montre que le traitement du cancer n'a pas été curatif (en raison d'une récurrence ou d'une progression sous traitement) (cas notamment des récurrences après chirurgie) Le traitement du cancer est en cours
---	---

MTEV et cancer

Durée du traitement

R223 — Après 6 mois de traitement anticoagulant pour un ETEV dans un contexte de cancer, il est suggéré d'interrompre le traitement anticoagulant lorsque le cancer n'est plus actif (absence de maladie tumorale détectable et absence de traitement anticancéreux depuis plus de six mois (y compris hormonothérapie)) et absence de récurrence thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement anticoagulant (grade 2+).

R224 — Après 6 mois de traitement anticoagulant pour un ETEV dans un contexte de cancer, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant lorsque le cancer est actif (*présence d'une maladie tumorale détectable, y compris par l'existence d'un biomarqueur, et poursuite d'un traitement antitumoral, y compris hormonothérapie, dans les six mois*) ou récurrence thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement (grade 1+).

R225 — Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà de six mois, il est suggéré de réévaluer son indication tous les six mois (grade 2+).

Nature du traitement après le 6^{ème} mois

R226 — Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà du 6^{ème} mois, il est suggéré de prendre en compte les éléments suivants pour le choix de la classe d'anticoagulants à utiliser :

- l'activité du cancer (en concertation avec l'équipe oncologique) ;
- le risque de rechute du cancer en cas de rémission ;
- le traitement du cancer en cours ;
- le type de traitement anticoagulant dans les 6 premiers mois ;
- la tolérance au traitement anticoagulant dans les 6 premiers mois ;
- la survenue d'une récurrence thromboembolique veineuse dans les 6 premiers mois ;
- et la préférence du patient (grade 2+).

R227 — Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà du 6^{ème} mois, il est suggéré :

- de poursuivre l'HBPM quand un traitement par chimiothérapie est poursuivi et que le traitement par HBPM est bien toléré, efficace et bien accepté par le patient (grade 2+) ;
- de remplacer l'HBPM par un anticoagulant oral (AVK ou AOD) quand le traitement par HBPM est mal accepté ou mal toléré par le patient (notamment en raison des hématomes aux points de ponction) ou quand le traitement antitumoral ne comporte pas de chimiothérapie (hormonothérapie, thérapie ciblée) (grade 2+).

Traitement des récurrences sous traitement anticoagulant

R228 — Devant une récurrence thromboembolique sous traitement, il est suggéré (grade 2+) de :

- documenter la récurrence par un examen d'imagerie, notamment en cas d'évènement thromboembolique veineux de découverte fortuite ;
- prendre en compte le type de récurrence thromboembolique veineuse (TVP/EP), sa gravité et le risque hémorragique ;
- évaluer le traitement anticoagulant en cours (molécule, posologie) ;
- évaluer l'adhésion au traitement anticoagulant en cours ;
- rechercher une évolutivité du cancer.

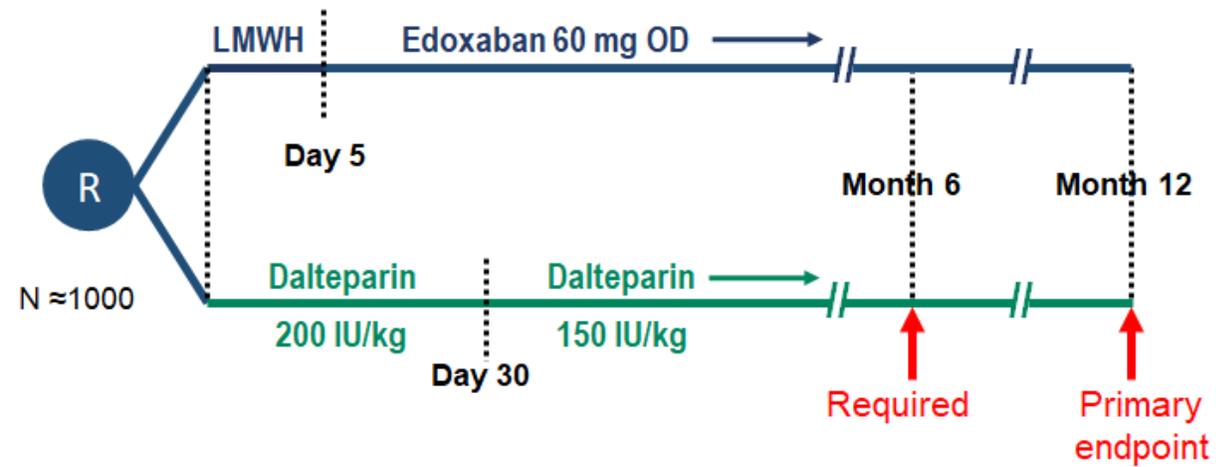
R229 — Devant une **récurrence thromboembolique sous traitement par AVK**, il est suggéré de remplacer l'AVK par une HBPM à dose curative (grade 2+).

R230 — Devant une **récurrence thromboembolique sous HBPM**, si la dose d'HBPM est inférieure à la dose curative, il est suggéré de revenir à une posologie curative, et d'augmenter la dose d'HBPM de 25 % si l'HBPM était déjà donnée à dose curative (grade 2+).

R231 — Il est suggéré de ne pas utiliser de filtre cave en cas de récurrence de MVTE sauf si la récurrence est une EP, qu'elle est grave et/ou que le risque hémorragique est élevé ne permettant pas d'augmenter la dose d'HBPM (grade 2-).

Hokusai VTE cancer

- **Primary outcome:** Composite of recurrent VTE or major bleeding regardless of duration of therapy
- **Secondary outcomes:** VTE, PE, DVT, major bleeding, CRNMB, all cause death, EFS



Hokusai - population

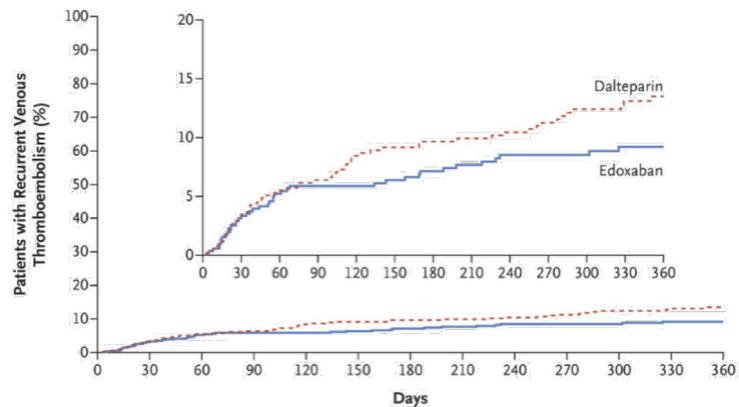
Variable	Edoxaban (n = 522)	Dalteparin (n = 524)
Solid cancer, n (%)	465 (89.0)	467(89.1)
Lung	76 (14.6)	74 (14.1)
Breast	64 (12.3)	60 (11.5)
Pancreatic	35 (6.7)	27 (5.2)
Oesophageal	23 (4.4)	11 (2.1)
Hepatobiliary	14 (2.7)	12 (2.3)
Gastric	10 (1.9)	10 (1.9)
Colorectal	83 (15.9)	79 (15.1)
Haematologic malignancy, n (%)	56 (10.7)	55 (10.5)
Distant metastasis, n (%)	274 (52.5)	280 (53.4)

❖ All type GI cancer was present in 305 patients (29%)

HOKUSAI - résultats

VTE recurrence

E 7,9 % vs D 11,3 %

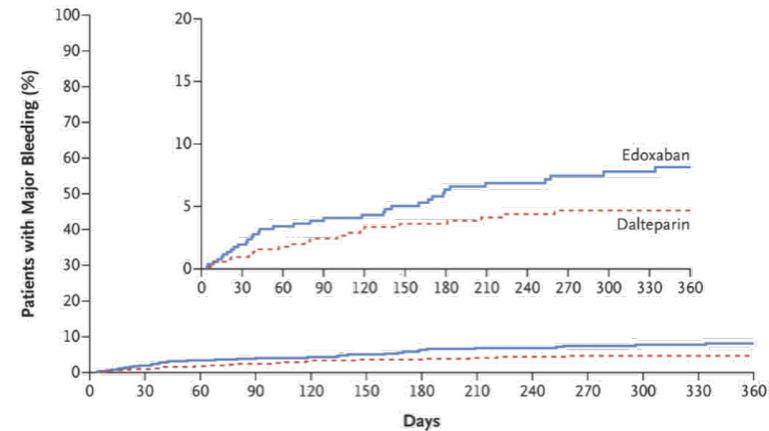


No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban	522	480	437	415	395	370	356	340	320	307	281	245	168
Dalteparin	524	488	452	423	389	370	358	348	333	321	282	246	174

RR : 0,71 (0,48-1,06)
p = 0,09

Major bleeding

E 6,9 % vs D 4,0 %



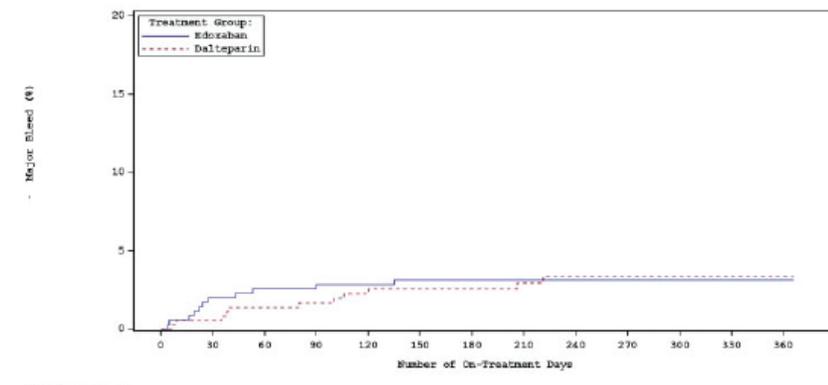
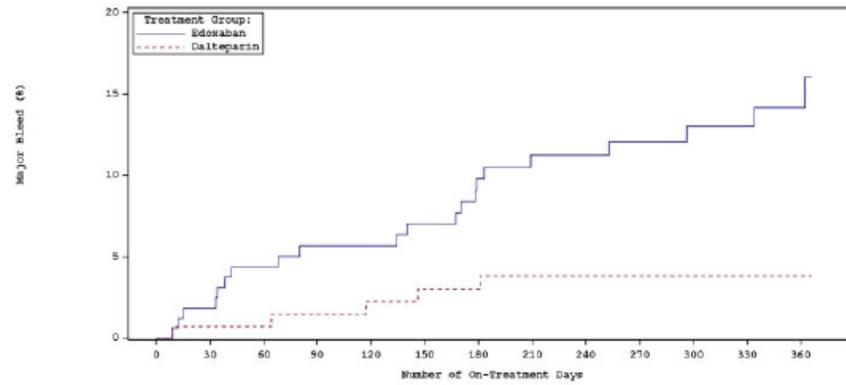
No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban	522	484	447	426	404	375	358	343	323	308	282	248	168
Dalteparin	524	497	466	436	409	390	378	356	346	335	298	262	183

RR : 1,77 (1,03-3,04)
p = 0,04

Hokusai - Saignements

	Edoxaban (N = 522)	Dalteparin (N = 524)	RRI (IC à 95 %)
Saignement majeur	36 (6,9 %)	21 (4,0 %)	1,77 (1,03- 3,04)
Mortel	0	2	
Intracrânien	2	4	
Digestif haut	17	3	

GI cancers Non-GI cancers



Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D)

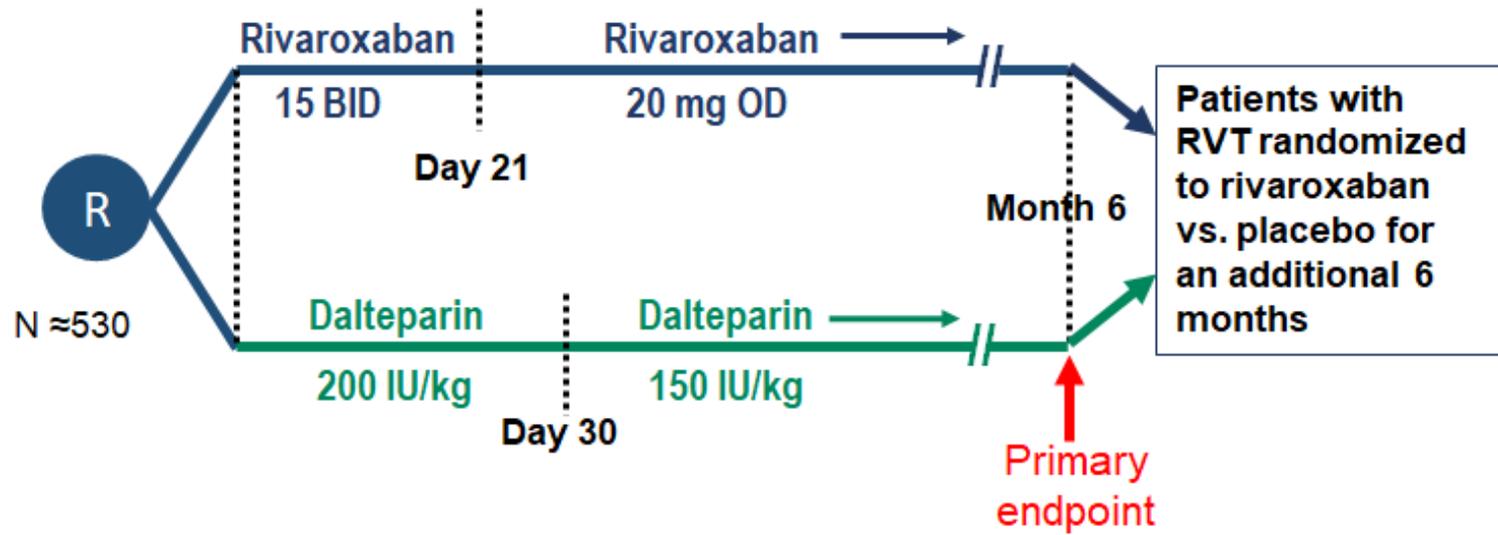
SELECT-D pilot trial

Primary outcome

VTE recurrence at 6 months

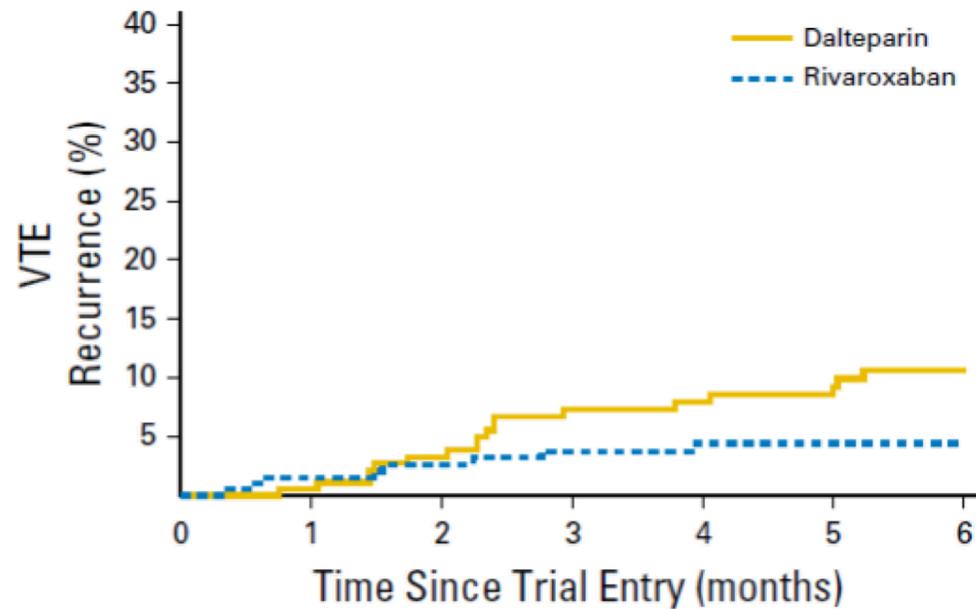
Secondary outcomes

Major bleeding, CRNMB



VTE recurrence

(RR: 0,43; IC 95 %: 0,19-0,99)

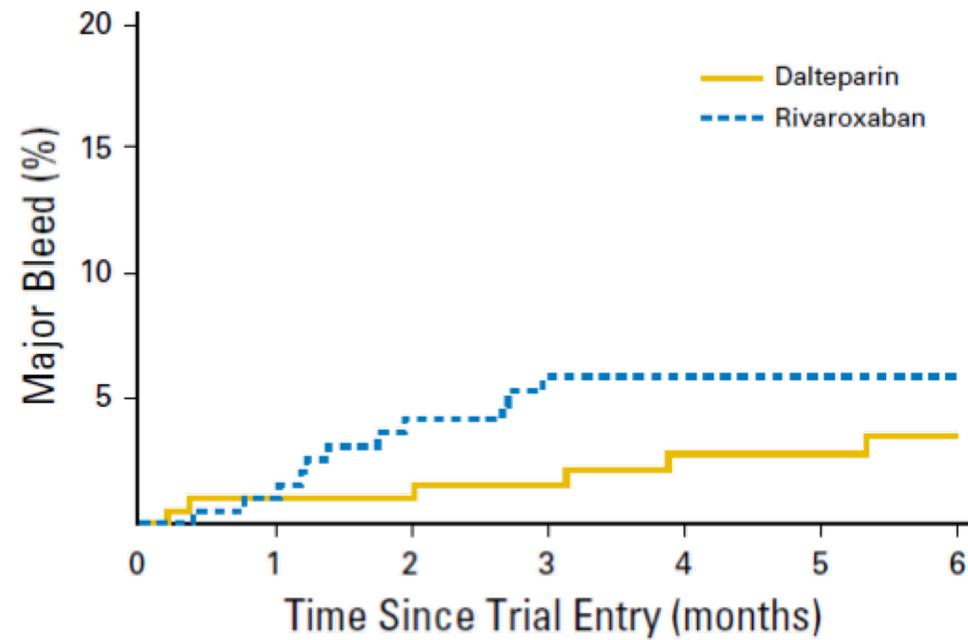


No. at risk:

Dalteparin	203	171	139	115
Rivaroxaban	203	174	149	134

Major hemorrhage

(RR : 1,83; IC 95 %: 0,68-4,96)



No. at risk:

Dalteparin	203	176	147	122
Rivaroxaban	203	172	149	134

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., et al., for the Caravaggio Investigators*

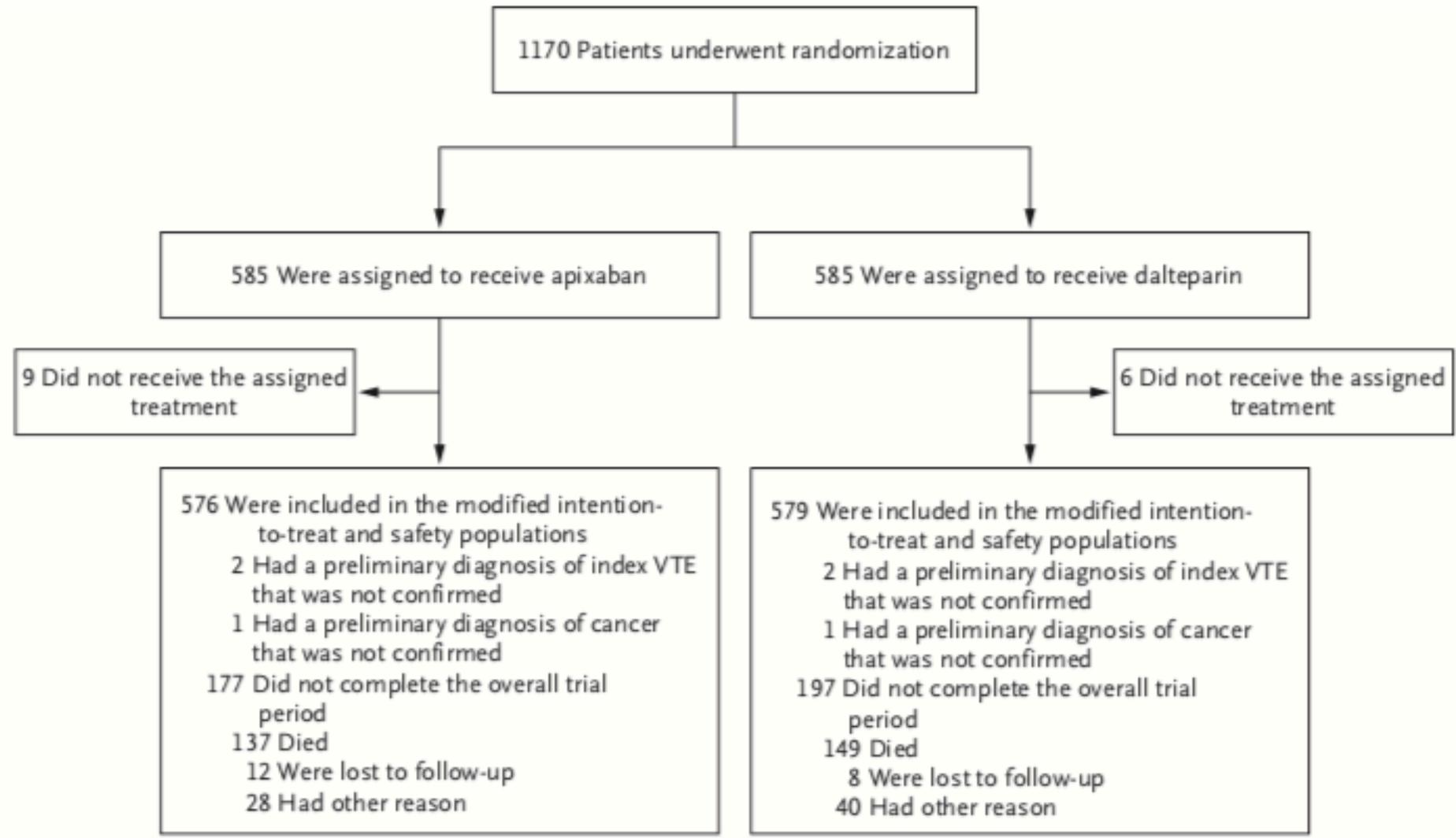
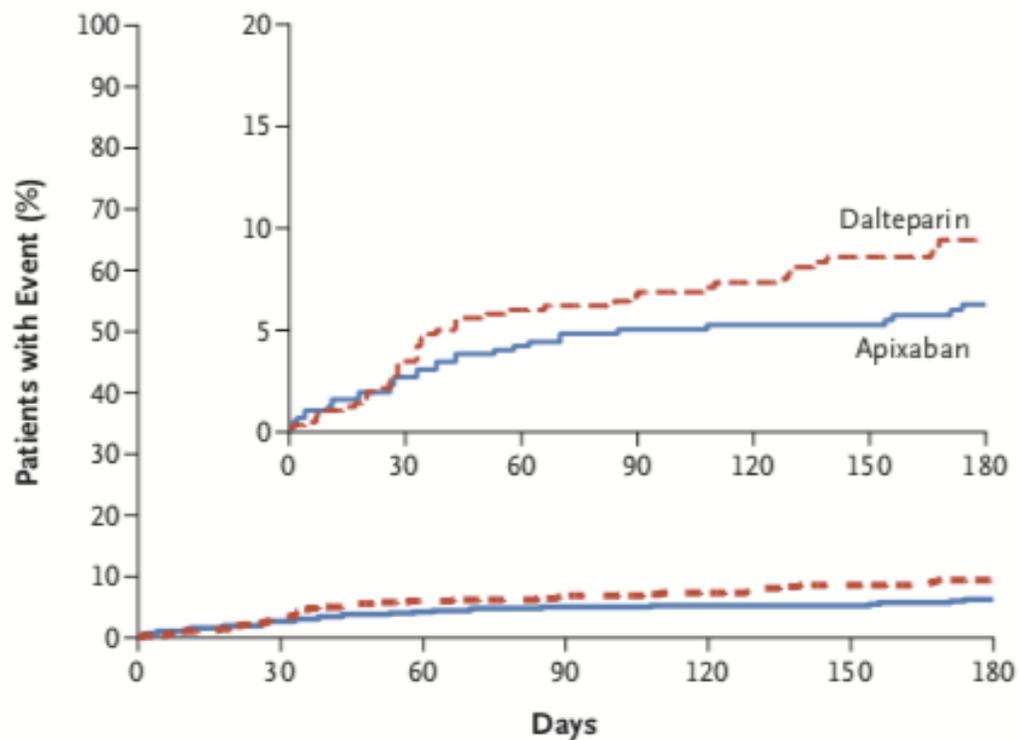


Table 2. Clinical Outcomes during the Trial Period.*

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)	

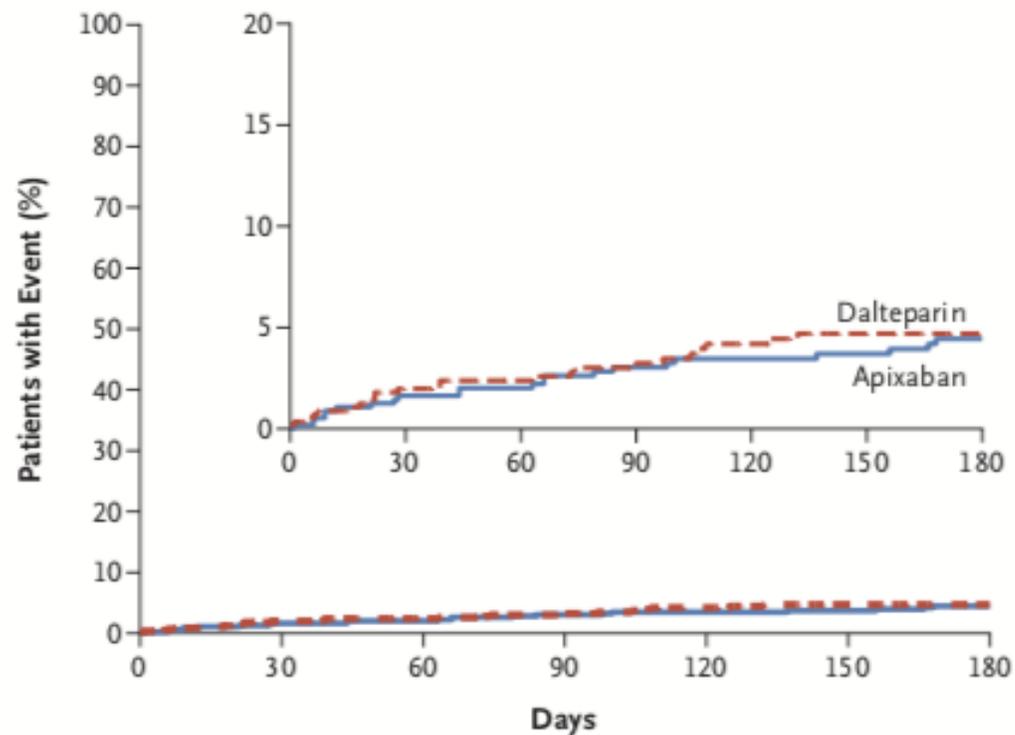
A Recurrent Venous Thromboembolism



No. at Risk

	0	30	60	90	120	150	180
Dalteparin	579	507	462	417	383	352	217
Apixaban	575	522	481	453	424	399	241

B Major Bleeding



No. at Risk

	0	30	60	90	120	150	180
Dalteparin	579	510	473	430	387	355	222
Apixaban	575	527	490	458	427	402	238

Direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparins for venous thromboembolism in cancer patients

Systematic review meta-analysis of four randomized, open-label, multicenter clinical trials

Direct oral anticoagulants
(DOACs)



Low-molecular-weight heparins
(LMWH)



During the 6-month study period (DOAC vs LMWH):

Recurrent VTE
RR 0.68 (95% CI 0.39-1.17)

Major bleeding
RR 1.36 (95% CI 0.55-3.35)

Clinically relevant
non-major bleeding
RR 1.63 (95% CI 0.73-3.64)

Composite of first recurrent VTE or major bleeding
(net clinical benefit outcome):
RR 0.86 (95% CI 0.60-1.23)

Traitement curatif de MTEV chez le patient cancéreux

- Selon SELECT-D et CARAVAGGIO
 - Rivaroxaban ou Apixaban d'emblée
- Selon HOKUSAI-CANCER
 - HBPM x 5 jours avant edoxaban
- Considération pour HBPM
- Cancers ORL, GI +/- GU (non-prostate)

Prophylaxie anticoagulante en milieu médical Chez le patient atteint de cancer

- Les patients atteints de cancer ont 4 à 7 X plus de risque de développer une MTEV
- 53% des patients cancéreux ne sont pas au courant de ce risque
- Les patients doivent être mieux éduqués en ce qui concerne ce risque

Prophylaxie anticoagulante en milieu médical

Chez le patient atteint de cancer

- La prophylaxie par HBPM, HNF ou fondaparinux est recommandée chez les patients atteints de cancer hospitalisés et à mobilité réduite (grade 1B). Dans ce contexte les AOD ne sont pas recommandés en routine (avis d'experts)
- Chez les patients traités par chimiothérapie la prophylaxie systématique n'est pas recommandée (grade 1B)
- Une prophylaxie primaire pharmacologique peut être indiquée chez les patients avec un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique ayant un faible risque hémorragique (grade 2b)
- Chez les patients atteints de myélome multiple et traités par IMiDs (thalidomide et lenalidomide) en association avec des corticoïdes et/ou une chimiothérapie (doxorubicine) une prophylaxie est recommandée (grade 1a)

Prophylaxie anticoagulante

Estimation du risque de TV dans le cancer :

Score de Khorana

Table 1

Khorana risk score.

Cancer type	
Very high risk: pancreatic, gastric	2
High risk: lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular	1
Complete count biomarkers	
Pre-chemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hemoglobin count < 100 g/L or use of red cell growth factors	1
Pre-chemotherapy leucocyte count $> 11 \times 10^9/L$	1
Patient factor	
BMI ≥ 35 kg/m ²	1

Low risk: 0 points; Intermediate-risk 1–2 points; High-risk: ≥ 3 points.

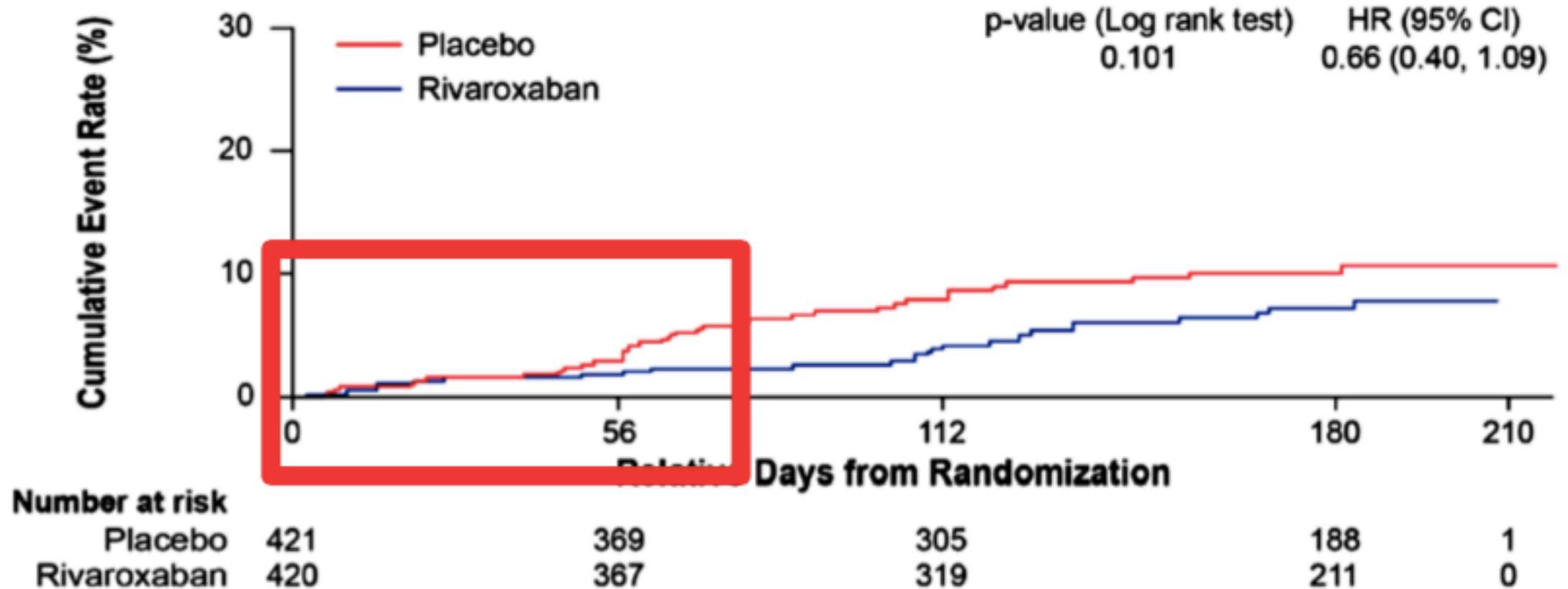
Rivaroxaban en prophylaxie de MTEV dans le cancer : étude CASSINI

METHODS

In this double-blind, randomized trial involving high-risk ambulatory patients with cancer (Khorana score of ≥ 2 , on a scale from 0 to 6, with higher scores indicating a higher risk of venous thromboembolism), we randomly assigned patients without deep-vein thrombosis at screening to receive rivaroxaban (at a dose of 10 mg) or placebo daily for up to 180 days, with screening every 8 weeks. The primary efficacy end point was a composite of objectively confirmed proximal deep-vein thrombosis in a lower limb, pulmonary embolism, symptomatic deep-vein thrombosis in an upper limb or distal deep-vein thrombosis in a lower limb, and death from venous thromboembolism and was assessed up to day 180.

Rivaroxaban en prophylaxie de MTEV dans le cancer : étude CASSINI

A. Primary Events up to Day 180, All Randomized Patients



Rivaroxaban en prophylaxie de MTEV dans le cancer : étude CASSINI

Conclusions: Rivaroxaban significantly reduced VTE and VTE-related death during the on-treatment period but not during the full study period; over one third of events occurred post discontinuation of study drug.

The incidence of major bleeding was low. The Khorana risk score cut-off of ≥ 2 identified cancer patients at high risk of thrombotic events both at baseline (4.53%) and during study (8.79% with additional 1.66% arterial events in placebo group).

These results should inform future recommendations regarding thromboprophylaxis in at-risk ambulatory cancer patients.

Apixaban en prophylaxie de MTEV dans le cancer : étude AVERT

METHODS

We conducted a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial assessing the efficacy and safety of apixaban (2.5 mg twice daily) for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer who were at intermediate-to-high risk for venous thromboembolism (Khorana score, ≥ 2) and were initiating chemotherapy. The primary efficacy outcome was objectively documented venous thromboembolism over a follow-up period of 180 days. The main safety outcome was a major bleeding episode.

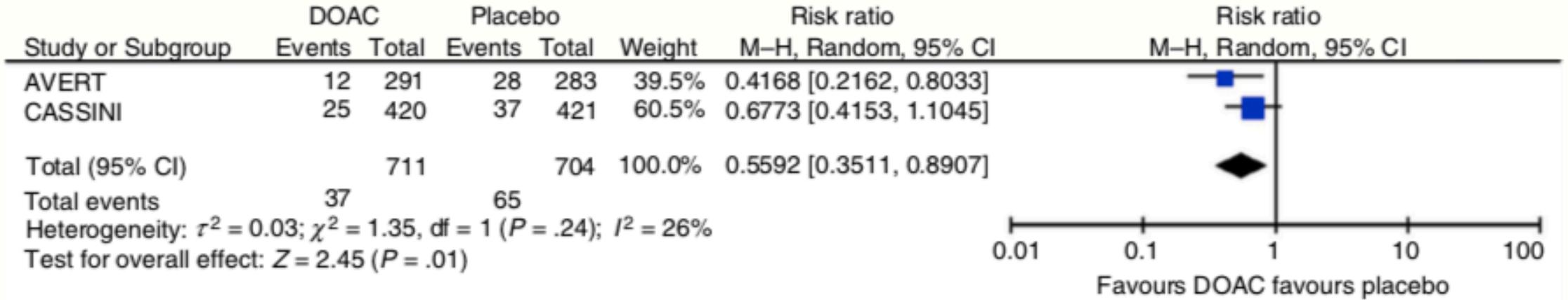
Apixaban en prophylaxie de MTEV dans le cancer : étude AVERT

Table 2. Efficacy and Safety Clinical Outcomes.

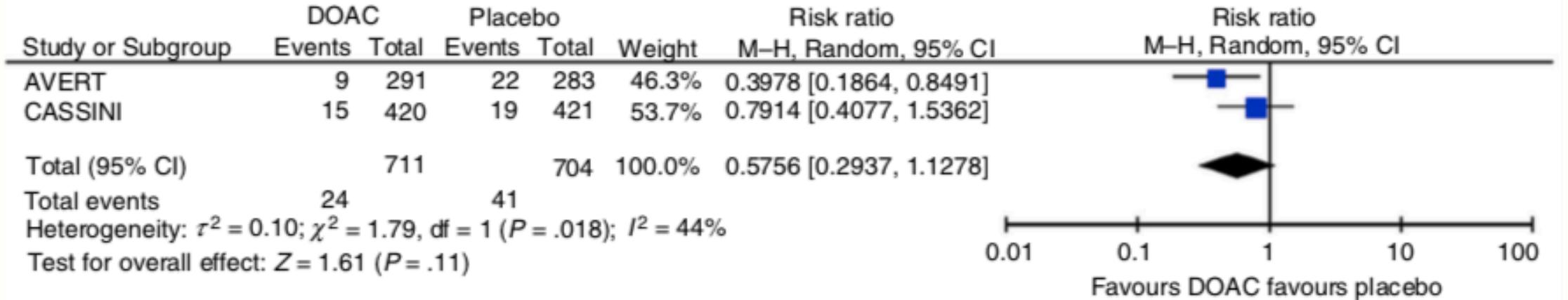
Outcome	Apixaban (N = 288)	Placebo (N = 275)	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
Venous thromboembolism — no. (%)	12 (4.2)	28 (10.2)	0.41 (0.26–0.65)	<0.001
Deep-vein thrombosis — no. (%)	7 (2.4)	12 (4.4)		
Pulmonary embolism — no. (%)†	5 (1.7)	16 (5.8)‡		
Incidental pulmonary embolism — no./total no.	3/5	6/16		
Major bleeding episode				
Any episode — no. (%)	10 (3.5)	5 (1.8)	2.00 (1.01–3.95)	0.046
Severity of episode — no./total no. (%)§				
Category 1	1/10 (10)	0		
Category 2	8/10 (80)	3/5 (60)		
Category 3	1/10 (10)	2/5 (40)		
Category 4	0	0		
Clinically relevant nonmajor bleeding — no. (%)¶	21 (7.3)	15 (5.5)	1.28 (0.89–1.84)	
Outcome occurred during the treatment period — no. (%)				
Venous thromboembolism	3 (1.0)	20 (7.3)	0.14 (0.05–0.42)	
Major bleeding episode	6 (2.1)	3 (1.1)	1.89 (0.39–9.24)	
Death from any cause — no. (%)	35 (12.2)	27 (9.8)	1.29 (0.98–1.71)	

Meta-Analyse

A Risk ratio for overall VTE (during 6-month study period)



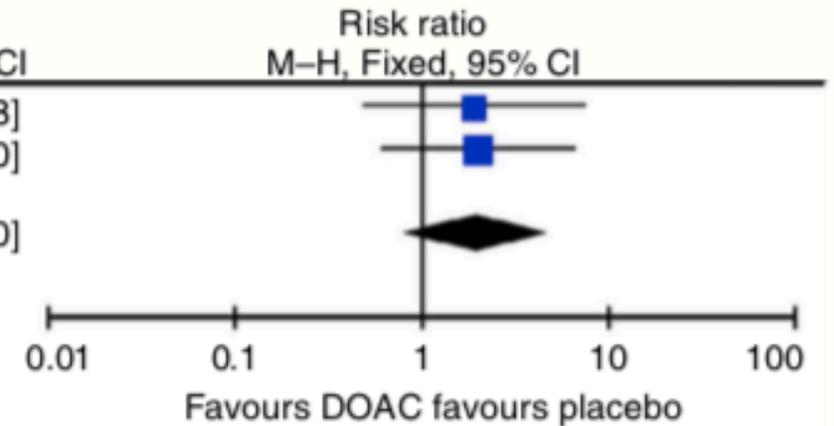
B Risk ratio for symptomatic VTE (during 6-month study period)



Meta-Analyse

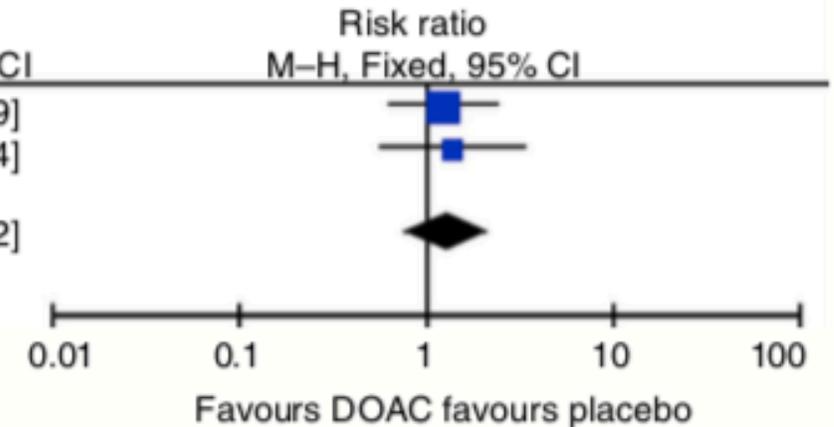
A Risk ratio for major bleeding (during on-treatment period)

Study or Subgroup	DOAC		Placebo		Weight	Risk ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
AVERT	6	288	3	275	43.4%	1.9097 [0.4824, 7.5608]
CASSINI	8	405	4	404	56.6%	1.9951 [0.6056, 6.5730]
Total (95% CI)		693		679	100.0%	1.9580 [0.7953, 4.8210]
Total events	14		7			
Heterogeneity: $\chi^2 = 0.00$, $df = 1$ ($P = .96$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.46$ ($P = .14$)						



B Risk ratio for clinically relevant non-major bleeding (during on-treatment period)

Study or Subgroup	DOCA		Placebo		Weight	Risk ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
AVERT	18	288	14	275	64.1%	1.2277 [0.6228, 2.4199]
CASSINI	11	405	8	404	35.9%	1.3716 [0.5575, 3.3744]
Total (95% CI)		693		679	100.0%	1.2793 [0.7442, 2.1992]
Total events	29		22			
Heterogeneity: $\chi^2 = 0.04$, $df = 1$ ($P = .85$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 0.89$ ($P = .37$)						



Prophylaxie ambulatoire

CONCLUSIONS

- Rivaroxaban 10 mg die
- Apixaban 2,5 mg BID
 - Diminution du risque (40-60%)
 - Réduction absolue de 3-6% (NNT 15-30)
 - Doublement des saignements majeurs ~ 1%
- ASCO guidelines:

Patients ambulatoires à haut risque (Khorana score ≥ 2 avant démarrage de chimio) devrait bénéficier d'une prophylaxie par Rivaroxaban, Apixaban ou HBPM en absence de facteurs de risque de saignement ou d'interaction médicamenteuse évidente

Prophylaxie ambulatoire

- AODs
 - Possible si Khorana ≥ 2
- HBPMs
 - Rarement utilisé
 - Complexité
 - Études en cancer pancréas
- ASA
 - Myélome multiple (IMiDs avec Dexa/Chimio)