



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective sur deux ans des patients ayant reçu en concomitance un traitement anticancéreux et un nouvel anticoagulant oral. Quid de l'efficacité et des effets indésirables observés en comparaison aux données de la littérature

Bénédicte Bollart

## ► To cite this version:

Bénédicte Bollart. Étude rétrospective sur deux ans des patients ayant reçu en concomitance un traitement anticancéreux et un nouvel anticoagulant oral. Quid de l'efficacité et des effets indésirables observés en comparaison aux données de la littérature. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02308254

**HAL Id: dumas-02308254**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02308254>**

Submitted on 8 Oct 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES  
DE PHARMACIE, OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE,  
PRATIQUE ET RECHERCHE.

Soutenu le 4 Octobre 2019.

Par Mme BOLLART Bénédicte,  
Née le 17 Juin 1991 à LYON.

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**ETUDE RETROSPECTIVE SUR DEUX ANS DES PATIENTS AYANT RECU EN CONCOMITANCE  
UN TRAITEMENT ANTICANCEREUX ET UN NOUVEL ANTICOAGULANT ORAL.  
QUID DE L'EFFICACITE ET DES EFFETS INDESIRABLES OBSERVES  
EN COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE.**

----oOo----

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur LACARELLE Bruno

Membres : Madame le Docteur BOSCAGLI Annick

Madame le Docteur BESREST Emmanuelle

Madame le Docteur PEYRIERE Hélène

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

**A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

**DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**  
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018



## REMERCIEMENTS

*A Monsieur le Professeur Bruno Lacarelle, Président du Jury,*

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, veuillez trouver l'expression de mon profond respect et toute ma reconnaissance.

*A Madame le Docteur Annick Boscagli, Directrice de thèse,*

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir soutenue et encouragée pendant plusieurs mois. Merci pour votre précieuse aide et pour le temps consacré aux relectures.

Veuillez trouver dans ce travail toute ma reconnaissance et ma sincère gratitude.

*A Madame le Docteur Emmanuelle Besrest, membre du jury,*

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour vos nombreux conseils, votre écoute et votre disponibilité.

Et un grand merci pour cette superbe année passée au CAL à vos côtés aux essais cliniques avec votre bonne humeur et votre humour !

*A madame le Docteur Hélène Peyrière, membre du jury,*

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver l'expression de ma sincère reconnaissance.

*A mes parents,*

Je vous remercie pour votre soutien, vos conseils et votre aide pendant ces nombreuses années d'études de pharmacie. Merci d'avoir toujours été là pour moi et je vous remercie également pour tous les bons moments passés avec vous que ce soit à la maison, à Saint-Jean-de-Luz, à Marseille, à Nice et bientôt Annecy !

*A mon frérot et mes soeurette : Vincent, Claire, Anne et... Nico et Louise*

Merci pour votre bonne humeur, vos vieilles blagues qui mettent toujours le sourire et qui donnent envie de vous savate en continu !

Carcassonne, Amsterdam, Grenoble et Annecy : un petit choix sympa pour des futurs WE !

***A toute l'équipe du CAL : la pharmacie et mes p'tits ARCS !***

Un grand merci de m'avoir si bien accueillie dans votre pharmacie vue sur mer ! J'ai été ravie de travailler avec chacun d'entre vous. Merci pour votre bonne humeur au quotidien. Le départ a été dur après un an passé avec vous et c'est toujours un réel plaisir de venir vous faire un petit coucou.

***A Caro M.***

Cette année avec toi a juste été géniale, je suis tellement contente de t'avoir rencontrée et d'avoir pu travailler avec toi ! Que de bons moments partagés ensemble, de nombreuses heures où on papotait à n'en plus finir et merci d'avoir fait partie de mes coachs pour cette thèse ! Et je ne te remercierais jamais assez pour ces très nombreuses fois où tu m'as récupérée à l'arrache à l'arrêt de bus car je l'avais une fois de plus loupé... !!

***A ma p'tite Ana***

Ma petite ARC préférée !! Tellement un plaisir de t'avoir rencontrée et tellement triste de ne pas avoir pu en profiter plus ces 6 derniers mois.

Un grand merci pour m'avoir remise au sport enfin... 2 petits footings qui se sont vite transformés en apéro !

***A Marie et Julia,***

Mes 2 PP préférées, tellement contente de vous avoir rencontrées toutes les deux.

Merci Julia pour ta gentillesse, ton réconfort pendant mes recherches de poste et ton enthousiaste.

Toi ma p'tite Marie, nos petites conversations vont me manquer, ton humour, tes rêves un peu étranges... Je t'attends pour les Gorges du Fier !

***Aux deux assistants les plus fous que j'ai côtoyé : A Bao et Margaux***

Merci pour ces 6 mois dans votre bureau, c'était juste tellement bien de vous voir tous les jours avec votre humour et vos danses sorties de je ne sais où !

Vous êtes les meilleurs EARLY BUS que je connaisse ! Et oui vous allez me manquer !

***Aux BDP : Margaux, Sofos, Momo, Steph, Feyou, Laurie, Petula, Majda***

Je suis tellement contente de vous avoir rencontrées à la Timone, merci pour tous les bons moments passés ensemble : nos restos, nos soirées, la Corse...

Je garde que des bons souvenirs de ces 4 ans avec vous, l'internat a juste été topissime et c'est grâce à vous ! Vous allez tellement me manquer !!

***Aux Coconuts : Mel, Elo, Margaux, Steph, Thomas et Toby***

Un stage dont je me souviendrais longtemps, une team juste au top et nos petites retrouvailles au bar de la marine : un vrai plaisir à chaque fois !

***A tous mes co-internes rencontrés à Marseille : Marie, Elise, Thibaut, Floriane, Mathilde, Charlotte, Bacci, Laurie, Caroline ...***

Merci pour tous ces bons moments partagés avec vous ! Dont certains sportifs : merci Laurie pour les quelques fois où nous avons tapé le volant ensemble !

***A Elea***

Un grand merci pour ces nombreux et incalculables OLALALALA et vidéos whatsapp qui m'ont tant fait rire cette année ! Toujours à l'écoute et de bons conseils. Prépare-toi dans quelques jours je débarque à Annecy, tu peux déjà sortir l'appareil photo !!!

***A Alex***

Tellement contente de t'avoir rencontrée pendant les cours à la fac. Que des bons moments qui se sont prolongés en Allemagne, Slovénie et à Marseille dans des bons resto !

***A Héloïse***

D'excellents moments passés avec toi au cours de nos nombreux TP de pharma ... ! Toujours un plaisir de te revoir que ce soit à Marseille, Toulon et ... peut-être Annecy pour un prochain WE !

***A Solenne et Fanny***

A cette fameuse P1 et à Galien qui nous ont permis de nous rencontrer et de passer de très bons moments sur Lyon ! Tellement contente de te revoir aujourd'hui Solenne après tant d'années...

***A ma Caro F.***

Un grand merci ma Caro pour ta bonne humeur, ton soutien, et tes bons conseils depuis maintenant 11 ans. J'apprécie tellement nos petits week-ends qui sont justes génialissimes et

nos petites retrouvailles qui commencent à être annuelles à St Jean de Luz autour d'une bonne glace Lopez !

*A Clo et Mathieu*

Ça y est maintenant que j'ai passé mes 4 ans au bord de la mer, je reviens en Rhône-Alpes et qui l'aurait cru !! Hâte de pouvoir vous retrouver et partager à nouveau de bons moments !

*A toi, Léo*

Merci pour ton soutien, ton écoute tout au long de cette année. Merci pour l'énergie que tu me donnais à distance et pour ces nombreux moments d'évasion lorsque l'on se retrouvait.

*« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

# **SOMMAIRE**

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>17</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>19</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>20</b>
<b>PARTIE 1 : LE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE LIE AU CANCER.....</b>	<b>22</b>
1. Définition du cancer .....	22
2. Définition d'une thrombose veineuse et d'une embolie pulmonaire .....	22
3. La physiologie de la coagulation.....	23
4. Le mécanisme thrombogène du cancer .....	26
5. Les facteurs de risques prédisposant aux thromboses veineuses .....	29
6. Les recommandations actuelles dans la prise en charge de la MTEV chez les patients atteints d'un cancer.....	33
6.1. <i>Les recommandations de l'INCa de 2008</i> .....	33
6.2. <i>Les guidelines internationales de 2016</i> .....	34
<b>PARTIE 2 : LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO) .....</b>	<b>36</b>
1. Les molécules .....	36
2. Les mécanismes d'action .....	36
3. Les indications.....	37
4. Les caractéristiques pharmacocinétiques .....	39
5. Les interactions médicamenteuses .....	41
6. Les principaux effets indésirables et contre-indications .....	42
7. Les avantages/inconvénients vis-à-vis des autres anticoagulants .....	42

7.1. <i>Les avantages des NACO versus les AVK et héparines</i> .....	42
7.2. <i>Les inconvénients des NACO versus AVK et héparines</i> .....	45
8. La place des NACO dans les recommandations actuelles .....	47
<b>PARTIE 3 : ETUDE RETROSPECTIVE</b> .....	<b>51</b>
1. Contexte de l'étude.....	51
2. Matériels et méthodes.....	51
3. Résultats .....	52
3.1. <i>Marqueur d'efficacité</i> .....	53
3.2. <i>Tolérance de l'association NACO et traitement anticancéreux</i> .....	54
4. Discussion .....	62
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>68</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>70</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ACFA** : Arythmie complète par fibrillation auriculaire

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**AVK** : Antivitamine K

**BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive

**CAL** : Centre Antoine Lacassagne

**Clcr** : Clairance de la créatinine

**CYP** : Cytochrome

**EI** : Effet indésirable

**EP** : Embolie pulmonaire

**FA** : Fibrillation auriculaire

**FGF** : Fibroblast growth factor

**FT** : Facteur tissulaire

**HR** : Hazard Ratio

**HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire

**HNF** : Héparine non fractionnée

**HTA** : Hypertension artérielle

**IC** : Intervalle de confiance

**INCa** : Institut National du Cancer

**INR** : International normalized ratio

**ISTH** : Société Internationale sur la Thrombose et l'Hémostase

**KHPM** : Kininogène de haut poids moléculaire



**MTEV** : Maladie thromboembolique veineuse

**NACO** : Nouvel anticoagulant oral

**NET** : Neutrophil extracellular trap

**OAP** : Œdème aigu du poumon

**ORL**: Oto-rhino-laryngologie

**PDGF**: Platelet derived growth factor

**P-gp** : Glycoprotéine P

**PK** : Prékallicréine

**PTG** : Prothèse totale du genou

**PTH** : Prothèse totale de hanche

**TAFI** : Inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine

**TFPI**: Tissue factor pathway inhibitor

**TGF**: Transforming growth factor

**TP** : Taux de prothrombine

**TV** : Thrombose veineuse

**TVP**: Thrombose veineuse profonde

**VEGF**: Vascular endothelial growth factor

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Les facteurs de risques de survenue des épisodes thromboemboliques chez les patients atteints d'un cancer. ....	31
<b>Tableau 2</b> : Les scores de Khorana et de Vienne permettant d'identifier les patients à risque d'épisodes thromboemboliques .....	32
<b>Tableau 3</b> : Le score de Louzada ou d'Ottawa permettant d'évaluer le risque de récurrence de la MTEV.....	32
<b>Tableau 4</b> : Les différents NACO commercialisés en France .....	36
<b>Tableau 5</b> : Le calcul du Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc.....	38
<b>Tableau 6</b> : Posologies des NACO en fonction des indications.....	39
<b>Tableau 7</b> : Récapitulatif des caractéristiques pharmacocinétiques des NACO. ....	40
<b>Tableau 8</b> : Variations de l'aire sous la courbe des NACO en cas d'insuffisance rénale et hépatique et des interactions médicamenteuses majeures.....	41
<b>Tableau 9</b> : Interactions médicamenteuses entre les anticancéreux et les différents anticoagulants.....	46
<b>Tableau 10</b> : Recommandations pour l'utilisation de chaque classe d'anticoagulant pour le traitement des TV associées aux cancers en fonction des résultats des différentes études.....	50
<b>Tableau 11</b> : Répartition des effets indésirables de type cardiologique en fonction des types de cancer.....	59
<b>Tableau 12</b> : Répartition des effets indésirables de type respiratoire en fonction des types de cancer. ....	61
<b>Tableau 13</b> : Comparaison du taux de récurrences des TV et EP en fonction des différentes études.....	63
<b>Tableau 14</b> : Comparaison du taux d'hémorragies majeures en fonction des différentes études.....	63

**Tableau 15** : Comparaison du taux de saignements non majeurs cliniquement significatifs en fonction des différentes études ..... 64

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : L'initiation de la coagulation .....	24
<b>Figure 2</b> : L'amplification de la coagulation .....	25
<b>Figure 3</b> : La fibrinof ormation.....	26
<b>Figure 4</b> : Le système d'interaction entre le cancer et l'hémostase.....	28
<b>Figure 5</b> : Arbre décisionnel pour le traitement curatif des TVP et EP selon les recommandations de l'INCa et des guidelines internationales .....	35
<b>Figure 6</b> : Les mécanismes d'action des NACO. ....	37
<b>Figure 7</b> : Graphique représentant les hémorragies majeures, les hémorragies intracrâniennes et les hémorragies gastro-intestinales des NACO versus la warfarine chez des patients ayant une fibrillation atriale dans les études RE-LY/ROCKET AF et ARISTOTLE. ....	44
<b>Figure 8</b> : Les principaux types d'hémorragies en fonction du nombre de patients.....	55
<b>Figure 9</b> : Représentation pour chaque type d'épisodes hémorragiques du taux de plaquettes de chaque patient .....	57

## INTRODUCTION

Le cancer augmente de 4 à 7 fois le risque thrombotique. (1) Le risque est plus élevé dans les premiers mois suivant le diagnostic du cancer. (2) La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) caractérisée soit par une thrombose veineuse profonde (TVP) soit par une embolie pulmonaire (EP), est une complication fréquente. Elle représente la deuxième cause de mortalité pour un patient cancéreux, la première cause étant la progression de la maladie. (3) La présence de métastases multiplie le risque par 20 de développer une première MTEV par rapport aux individus sains. (4)

Les personnes ayant dans leurs antécédents un épisode thromboembolique et pour lesquelles un cancer est diagnostiqué, le taux de récurrences est 3 à 4 fois plus élevé. Ils ont également 2 à 3 fois plus de risque d'avoir des saignements majeurs par rapport à une personne non cancéreuse. (4)

Des guidelines existent pour la prophylaxie et le traitement de la MTEV au cours d'une prise en charge oncologique. Une prophylaxie primaire n'est pas recommandée malgré le risque élevé de développer une MTEV sauf en cas de chirurgie. Pour le traitement curatif, les recommandations actuelles préconisent en première intention l'administration d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avec une durée minimale de 3 mois. (5) Les antivitamines K (AVK) peuvent être utilisés en cas d'impossibilité ou d'administration déconseillée de l'HBPM. (6) La poursuite de l'anticoagulation par HBPM ou AVK jusqu'à 6 mois est évaluée selon le bénéfice-risque pour le patient. (5)

Les recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa) de 2008 préconisent l'utilisation soit d'une HBPM soit d'une héparine non fractionnée (HNF) les 10 premiers jours, suivie d'une anticoagulation pendant 6 mois par une HBPM.(7)

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) n'ont à ce jour pas d'indication dans le contexte de pathologie maligne du fait d'un manque de données sur leur efficacité et leur sécurité.

L'utilisation des NACO pourrait permettre d'améliorer la qualité de vie de ces patients. D'une part, ils ont l'avantage d'être administrés par voie orale comparée à la voie injectable des héparines.(4) D'autre part, ils sont administrés à dose fixe en comparaison aux AVK qui sont des médicaments à marge thérapeutique étroite avec une variabilité interindividuelle nécessitant une surveillance biologique afin d'adapter leur posologie. (8)

L'objectif de cette étude rétrospective est de faire un état des lieux en termes d'efficacité (c'est-à-dire l'absence de récurrences d'un épisode thromboembolique) et de sécurité (évaluée par la proportion et la gravité des effets indésirables observés) des patients qui ont reçu un NACO en concomitance avec une chimiothérapie « classique », une immunothérapie ou une thérapie ciblée, bien que les recommandations actuelles ne le préconisent pas.

# **PARTIE 1 : LE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE LIE AU CANCER**

## **1. Définition du cancer**

Le « cancer » définit un groupe de maladies caractérisées par la prolifération anarchique de cellules anormales dites cellules cancéreuses. Ces cellules anormales sont les conséquences d'une transformation par mutations ou instabilité génétique d'une cellule à l'origine normale. Les cellules cancéreuses vont former dans l'organe de point de départ une masse appelée tumeur maligne. Elles ont la capacité d'envahir les tissus voisins et/ou de disséminer via les vaisseaux sanguins et lymphatiques, il s'agit des métastases.(9) (10) La maladie est dite alors métastatique. Chaque type de cancer a ses caractéristiques spécifiques. (11)

Le cancer est caractérisé par un stade qui définit son étendue : (12)

- Stade 1 : le cancer est localisé et de petite taille
- Stade 2 : la taille est plus volumineuse
- Stade 3 : présence d'un envahissement des ganglions lymphatiques et/ou tissus voisins
- Stade 4 : présence de métastases dans d'autres organes

Il est également caractérisé par un grade allant de 1 à 3. Celui-ci détermine l'agressivité de la tumeur. Le grade 1 correspond aux tumeurs les moins agressives contrairement au grade 3 qui désigne les tumeurs les plus agressives. (13)

Le cancer est un facteur prédisposant aux thromboses veineuses (TV) et aux EP. L'incidence annuelle de la MTEV chez les patients atteints d'un cancer est estimée approximativement à 1/200 comparée entre 1 à 3/1000 dans la population générale. (14) Un épisode thromboembolique est diagnostiqué chez environ 5 à 10% des patients atteints d'un cancer. La présence de métastases augmente ce risque par 20 par rapport à un sujet sain. (4)

## **2. Définition d'une thrombose veineuse et d'une embolie pulmonaire**

La thrombose veineuse se définit par la formation d'un thrombi entraînant une obstruction plus ou moins complète d'une veine. Elle se situe le plus souvent au niveau des membres inférieurs. On distingue les thromboses veineuses superficielles qui touchent les veines de

petit calibre contrairement aux thromboses veineuses profondes (TVP) qui touchent les veines de plus gros calibre à proximité des artères. (15) Parmi les TVP, on différencie par exemple pour les membres inférieurs les TVP proximales qui touchent la veine poplitée, fémorale, iliaque et les TVP distales qui touchent les veines jambières et surales.

L'EP est la conséquence de l'obstruction d'une ou plusieurs artères pulmonaires ou de leurs branches par un thrombi. Elle est le plus souvent secondaire à une TVP proximale (70% des cas) c'est-à-dire qu'il y a migration d'un caillot préalablement formé au niveau des veines situées le plus souvent au niveau des membres inférieurs. (16)

Les manifestations cliniques des TVP et EP sont plus marquées chez les patients atteints d'un cancer. (17)

La survenue d'un épisode thromboembolique chez un patient sain peut sous-entendre une pathologie maligne sous-jacente. Il a été montré que chez 4% des patients sains, le diagnostic de cancer a été posé dans le mois suivant l'épisode thromboembolique et chez 6% des patients dans l'année qui suit. (17)

### 3. La physiologie de la coagulation (18)

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques impliquant les facteurs de coagulation. Ces derniers vont s'activer les uns après les autres grâce à une réaction de protéolyse.(19) Cette cascade a lieu au niveau des phospholipides situés sur la membrane des plaquettes activées et en présence de calcium. (20)

On distingue trois étapes :

- l'initiation de la coagulation qui permet la formation d'une petite quantité de thrombine
- l'amplification qui génère une quantité importante de thrombine
- la fibrinoformation qui aboutit à la formation d'un caillot de fibrine

#### ➤ L'initiation de la coagulation

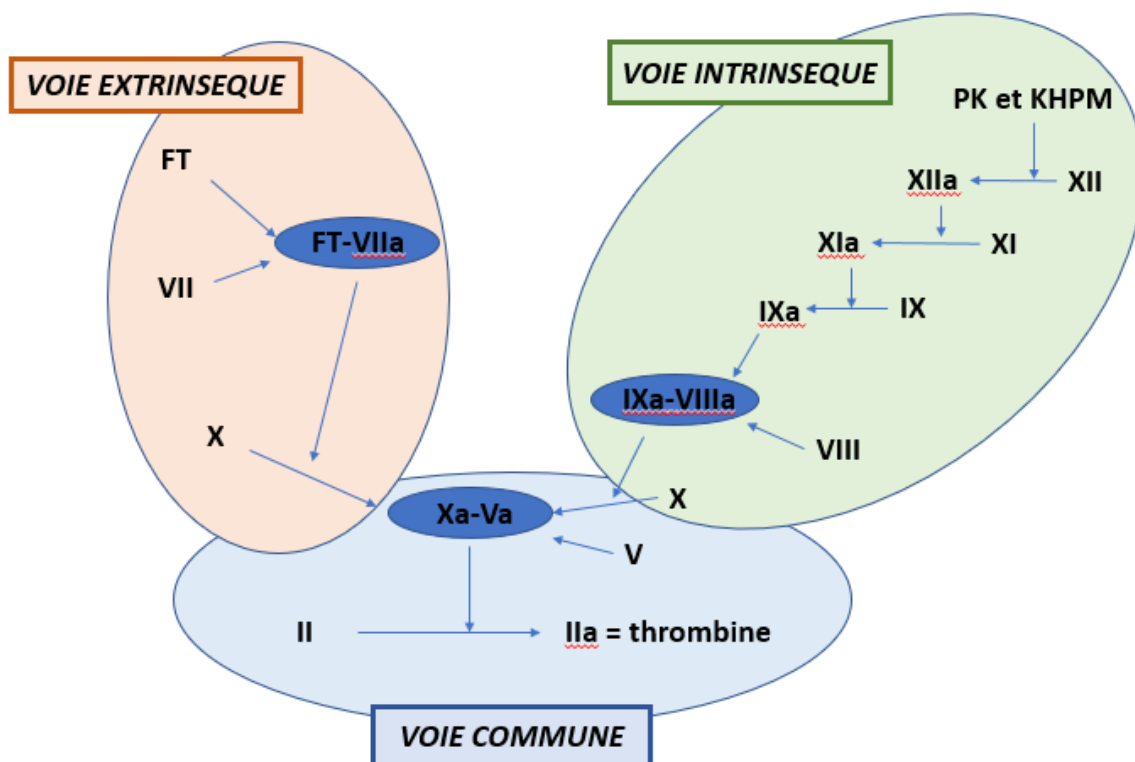
La coagulation est initiée par la présence d'une brèche vasculaire qui permet la libération du facteur tissulaire (FT). Ce dernier est présent dans de nombreuses cellules notamment les monocytes, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Le FT possède une



grande affinité pour le facteur VII. Le complexe FT-VII ainsi formé permet, en présence du calcium, l'activation du facteur VII en facteur VIIa. Le complexe FT-VIIa va à son tour activer le facteur X en facteur Xa. Cet enchainement correspond à la voie extrinsèque ou exogène de la coagulation qui représente la voie majeure.

Il existe également la voie intrinsèque ou endogène. Celle-ci est déclenchée par la prékallicréine (PK) et le kininogène de haut poids moléculaire (KHMP) qui vont successivement activer les facteurs suivants : XII, XI et IX en facteurs XIIa, XIa et IXa. Le facteur VIII va se combiner au facteur IXa pour former le complexe tenase qui va ensuite activer le facteur X en Xa.

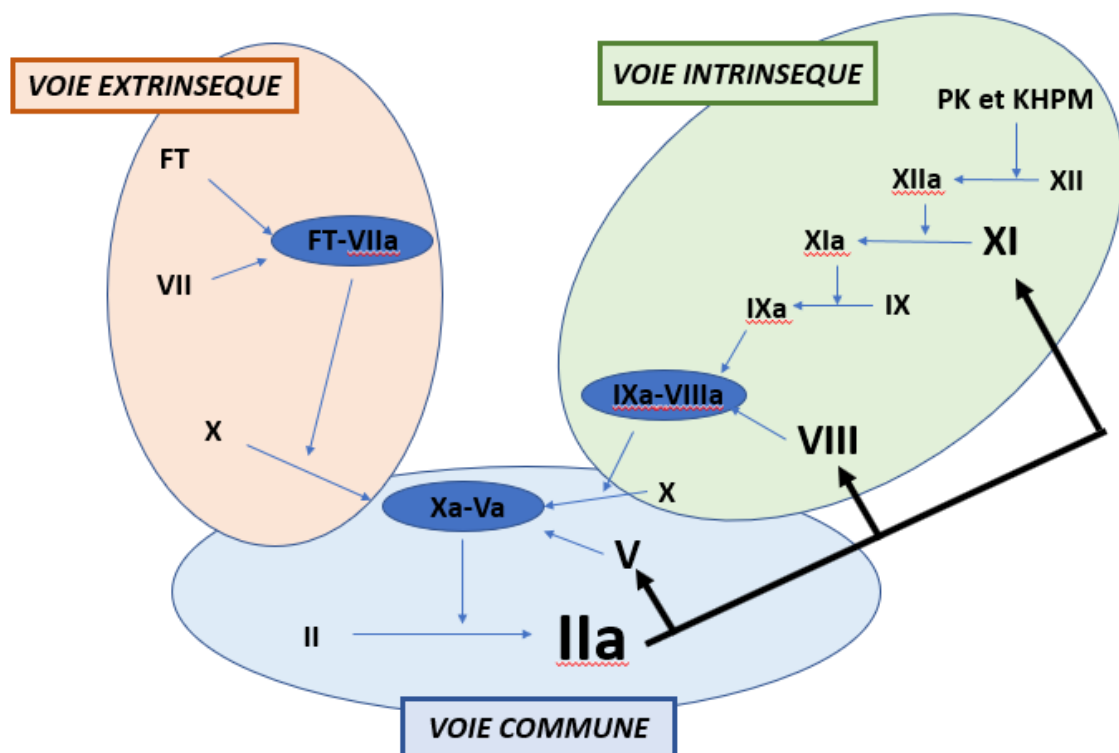
Il y a enfin la voie commune où les facteurs Xa et Va vont se lier en présence de calcium et des phospholipides et ainsi former le complexe prothrombinase. La dernière étape est l'activation de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa).



*Figure 1 : L'initiation de la coagulation*

➤ L'amplification de la coagulation

La thrombine elle-même est à l'origine de l'amplification de la coagulation. Dès l'apparition de traces de thrombine, celle-ci va activer les facteurs V et VIII et permettre la formation d'une quantité plus importante des complexes tenases et prothrombinases. Elle active également le facteur XI ainsi que les plaquettes par remaniement des phospholipides et libération des stocks de calcium. La finalité de cette amplification est la production massive de thrombine.

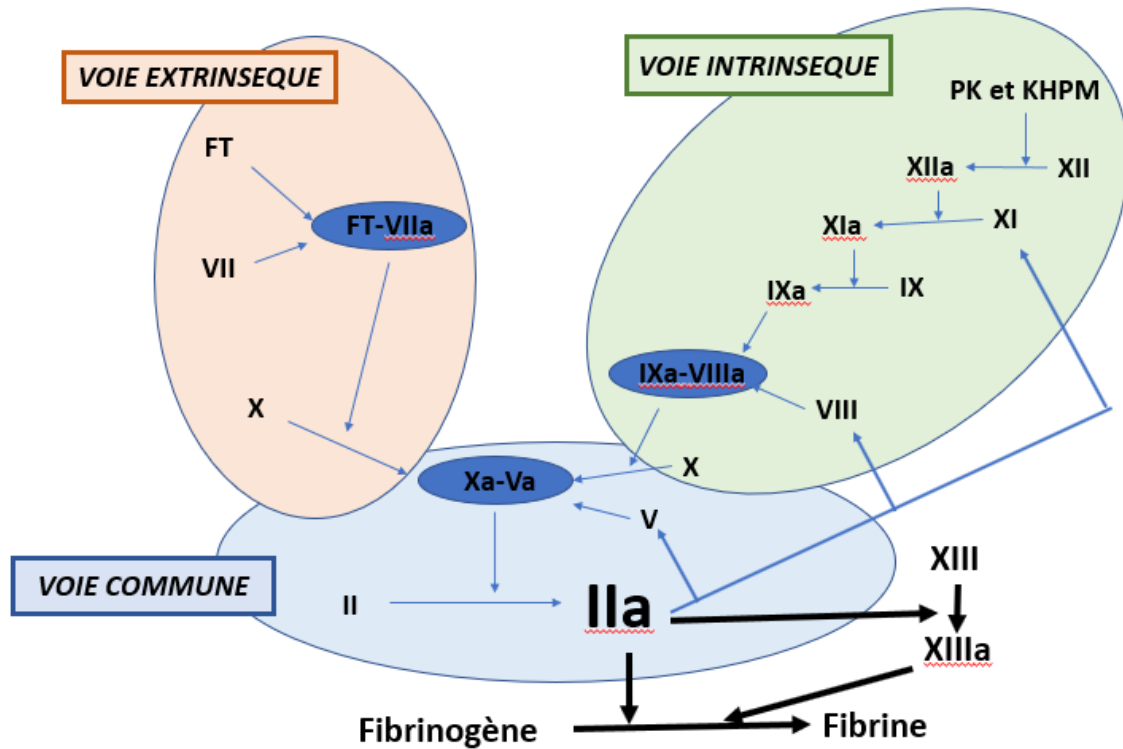


*Figure 2 : L'amplification de la coagulation*

➤ La fibrinoformation

Afin d'obtenir un caillot de fibrine, la thrombine hydrolyse partiellement le fibrinogène en monomères de fibrine. De plus, elle active le facteur XIII en XIIIa ce qui permet la consolidation du réseau de fibrine. Les monomères de fibrine s'agrègent afin de former un polymère de fibrine insoluble après la stabilisation par le facteur XIIIa. Le thrombus est ainsi

constitué de fibrine, d'hématies, de leucocytes et de plaquettes. Le TAFI (inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine) est activé et permet la consolidation du caillot.



*Figure 3 : La fibrinogenèse*

#### 4. Le mécanisme thrombogène du cancer

Il existe un lien entre le cancer, les anomalies de la coagulation et la survenue d'évènements thromboemboliques. Le degré d'hypercoagulabilité est différent selon les patients et le type de cancer. Il a été observé que l'incidence des thromboses est supérieure dans les cancers du pancréas, cerveau, estomac, ovaire, poumon, rein et utérus par rapport aux cancers de la prostate, sein et mélanome. (21)

D'après la triade de Virchow, la thrombogénèse est favorisée par l'altération du flux sanguin, la lésion de la paroi vasculaire et l'hypercoagulabilité sanguine. Ces trois facteurs sont présents chez les patients cancéreux à risque thrombotique. (22)

➤ L'altération du flux sanguin

Elle peut être causée par la masse tumorale elle-même qui comprime un accès veineux, une immobilisation prolongée due à l'état fragile du patient ou la présence d'un cathéter veineux. (22)

➤ La lésion de la paroi vasculaire

Elle peut s'expliquer par l'activation des cellules endothéliales induite par les cellules cancéreuses, la chimiothérapie, la chirurgie et les techniques invasives telles que les cathéters veineux. (22) (23)

➤ L'hypercoagulabilité sanguine

L'origine de l'hypercoagulabilité sanguine est multifactorielle. Elle repose sur l'activation de la coagulation et des plaquettes ce qui accélère la croissance de la tumeur, la prolifération des métastases et l'angiogénèse. Cette activation se fait soit directement par la sécrétion de protéines pro coagulantes (FT ou microparticules pro coagulantes) soit indirectement en potentialisant la réaction inflammatoire. (22) Il existe également des facteurs intrinsèques liés au patient et des facteurs extrinsèques majorant le risque thrombotique (traitement anti-cancéreux, chirurgie...). (23)

Dans le contexte de pathologie maligne, le FT est surexprimé à la surface des cellules cancéreuses. Ceci entraîne une stimulation de la voie extrinsèque de la coagulation aboutissant à la formation de thrombine à l'origine de la survenue des thromboses. (21) Il active également la sécrétion de facteurs de croissance tels que le VEGF (vascular endothelial growth factor) et le FGF (fibroblast growth factor) qui ont à la fois des propriétés pro-angiogéniques et pro-thrombotiques. (24)

Les cellules saines et cancéreuses sécrètent des molécules pro-coagulantes entraînant l'activation des plaquettes. Celles-ci libèrent leurs granules  $\alpha$  qui contiennent des facteurs de croissance : PDGF, VEGF et TGF qui contribuent ainsi à la progression tumorale et à l'inflammation. Le VEGF fortement sécrété augmente l'exposition aux facteurs pro-thrombotiques et attire les cellules de l'immunité telles que les monocytes et neutrophiles. (25)

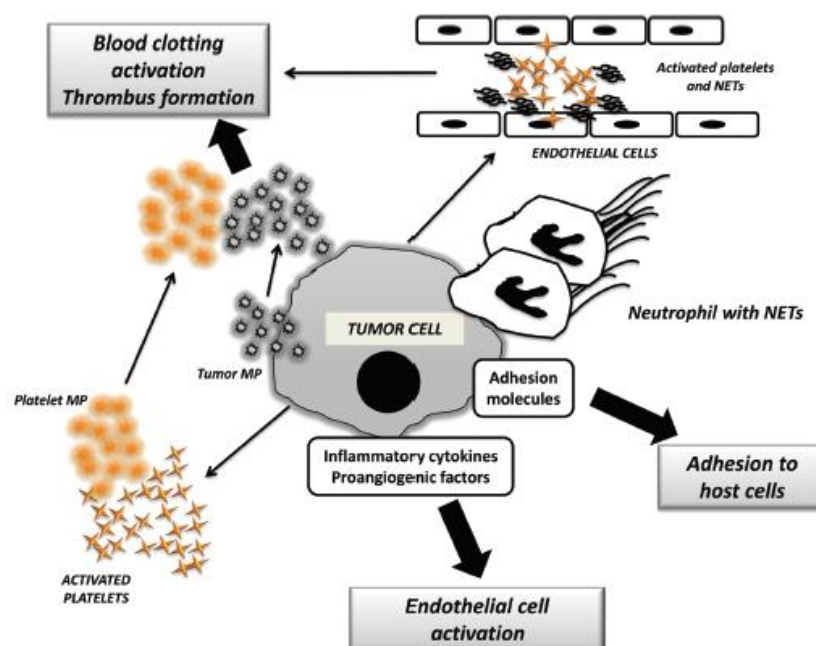
Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) et les protéines de l'inflammation sont élevées au cours du cancer. (23) Elles entraînent d'une part l'activation du FT et d'autre part l'inhibition de la thrombomoduline qui est un activateur de la protéine C. La fibrinolyse est ainsi inhibée. (14)

D'autres molécules interviennent comme l'héparanase qui favorise la coagulation en augmentant l'activité du facteur tissulaire. Elle interagit avec la voie inhibitrice du facteur tissulaire (TFPI) à la surface des cellules endothéliales et tumorales. (26)

Les métalloprotéases matricielles quant à elles se lient aux récepteurs du fibrinogène situés à la surface des plaquettes activées ce qui aboutit à l'agrégation plaquettaire.(25)

Enfin, les NETs (Neutrophil extracellular traps) sont le résultat de l'activation des polynucléaires neutrophiles ayant subi une décondensation de la chromatine. Ils jouent un rôle important dans l'activation des plaquettes et de la coagulation en se liant au facteur XII ce qui entraîne l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation. (25)

L'hypercoagulabilité est aussi responsable de la croissance et la dissémination de la tumeur. La thrombine augmente la perméabilité vasculaire, elle influence l'expression des facteurs de croissance (VEGF) et augmente l'expression de la P-sélectine à la surface des cellules endothéliales, permettant l'adhésion des plaquettes et des cellules cancéreuses sur l'endothélium. (14)



*Figure 4 : Le système d'interaction entre le cancer et l'hémostase (26)*

## 5. Les facteurs de risques prédisposant aux thromboses veineuses

Il existe de nombreux facteurs de risques à la fois innés et acquis, qui augmentent le risque de survenue d'épisodes thromboemboliques.

Parmi les facteurs de risques innés se trouvent les mutations génétiques. Il s'agit :

- Des déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation, c'est-à-dire l'antithrombine, la protéine C et la protéine S. La prévalence dans la population générale du déficit en antithrombine est de 0,02% et varie entre 0,2 et 0,4% pour les déficits en protéines C et S. Parmi les patients ayant eu un épisode thromboembolique, un déficit en antithrombine est retrouvé dans 0,5 à 5% des cas et un déficit en protéines C ou S dans 1,4 à 8% des cas.(27)
- De la mutation du gène du facteur V appelée mutation Leiden qui entraîne une résistance à la protéine C activée. Elle est présente dans la population caucasienne chez 2 à 5% sous forme hétérozygote et est responsable d'un risque de MTEV 5 à 7 fois plus élevé. Les sujets homozygotes ont eux un risque multiplié par 20. (27)
- De la mutation 20210A du gène de la prothrombine qui conduit à un taux plasmatique de prothrombine plus élevé que la normale. Cette mutation est retrouvée chez 2% de la population générale et chez 7% des patients ayant un antécédent de MTEV. (28)

Les facteurs de risques acquis pour la population générale sont les suivants (29) :

- L'âge pour lequel le risque est croissant
- L'indice de masse corporelle supérieur à 35kg/m<sup>2</sup>
- Les antécédents thromboemboliques qu'ils soient personnels ou familiaux
- Les comorbidités telles que tabac, hypertension artérielle
- La grossesse et l'accouchement
- Les maladies inflammatoires digestives
- Une chirurgie ou traumatisme majeur
- L'immobilisation prolongée
- La présence de cathéters veineux centraux fréquemment utilisés pour l'administration de médicaments et/ou nutrition (17)
- Les traitements œstrogéniques et traitements hormonaux substitutifs
- Les cancers et syndromes myéloprolifératifs

Concernant les cancers et les syndromes myéloprolifératifs, l'incidence des TVP est différente selon les types de cancers. Elle est plus ou moins élevée selon la localisation, le stade, le grade et l'histologie de la tumeur initiale. (2) Il s'agit des cancers touchant le cerveau, les poumons, les ovaires, le pancréas, le colon, l'estomac, les reins et les cancers hématologiques pour lesquels la survenue d'une MTEV est la plus élevée. Les tumeurs métastatiques sont plus à risque de thromboses. (30) Concernant l'histologie du cancer, ce sont les adénocarcinomes qui sont les plus à risque. (17)

De plus, les traitements anti cancéreux et la radiothérapie sont également plus ou moins thrombogènes. Par exemple, parmi les chimiothérapies à base de sels de platine, le risque de thrombose est deux fois plus élevé lors de l'administration de cisplatine en comparaison à l'oxaliplatine dans les cancers de l'estomac, œsophage, pancréas et poumon. (17) Le mécanisme thrombogène du cisplatine n'est pas totalement élucidé. Il a été montré qu'il était responsable de l'activation plaquettaire et de la libération de facteurs prothrombotiques. (31) Les inhibiteurs de l'angiogénèse comme le bevacizumab sont également connus comme étant très à risque. Le bevacizumab entraîne une apoptose endothéliale et ainsi un état d'hypercoagulabilité via l'exposition de la membrane basale vasculaire au sang. (32)

Parmi les traitements du myélome multiple, l'association thalidomide ou lenalidomide avec la dexaméthasone augmente le taux d'épisodes thromboemboliques.

Parmi les soins de support, l'utilisation d'érythropoïétine favorise également la survenue de ces épisodes. (17)

Risk factor	Approximate risk increase
Time since cancer diagnosis	Highest during first 6 months
Age	Data inconsistent
Prior history of VTE	6-7 fold
Hospitalisation/immobilisation	2-4 fold
Comorbidities	2 fold
Genetic factors	2-5 fold
Radiotherapy	2 fold
Surgery	2-4 fold
Type of cancer	Lowest: breast, prostate Highest: pancreas, brain, ovarian, hematologic, stomach
Histology	2 fold
Stage I-IV	3-17 fold
Distant metastases	20 fold
Grade	2 fold
Chemotherapy	2-6 fold
Angiogenesis inhibitors/immune modulators	1.4-10 fold
Erythropoietin stimulating agents	1.6 fold

*Tableau 1 : Les facteurs de risques de survenue des épisodes thromboemboliques chez les patients atteints d'un cancer. (17)*

Enfin, il a été montré qu'au niveau biologique, la perturbation de certains paramètres était associée à un risque thromboembolique élevé. Il s'agit des paramètres suivants (2) :

- Une hyperleucocytose (taux de leucocytes supérieur ou égal à 11 G/L).
- Un taux de plaquettes supérieur ou égal à 350 G/L.
- Une anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 100g/L).
- Un taux élevé de D-dimères, de P-sélectine.
- Un taux élevé de fragments de prothrombine entraîne un risque de TVP 2 fois plus élevé.
- Un taux élevé de facteur VIII multiplie le risque par 3.

Il existe différents scores permettant de déterminer si un patient atteint d'un cancer est à faible ou haut risque thromboembolique. Il s'agit des scores de Khorana et de Vienne qui diffèrent selon les critères pris en compte. (33) (34)



Éléments du score Khorana		
Site du cancer		
Estomac, pancréas		2
OU		
Poumon, lymphome, cancer gynécologique, vessie, testicule		1
OU		
Aucun de ces cancers		0
Plaquettes préchimiothérapie >350 G/l	Présent/absent	1/0
Hb <100 g/l ou utilisation de facteur de croissance	Présent/absent	1/0
Leucocytes préchimiothérapie >11 G/l	Présent/absent	1/0
IMC $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup>	Présent/absent	1/0
	<b>Total (partiel)</b>	<b>0 à 6</b>
Bas risque	0	0,3%
Risque intermédiaire à 2,5 mois	1-2	2%
Risque élevé	$\geq$ 3	6,7%
Éléments complémentaires du score de Vienne		
P-sélectine soluble >53,1 ng/ml	Présent/absent	1/0
D-dimère >1,44 $\mu$ g/ml	Présent/absent	1/0
	<b>Total (ensemble)</b>	<b>0 à 8</b>
Calcul du risque à 6 mois (score de Vienne)	0	1%
	1	4,4%
	2	3,5%
	3	10,3%
	4	20,3%
	5 et plus	35%

Tableau 2.: Les scores de Khorana et de Vienne permettant d'identifier les patients à risque d'épisodes thromboemboliques (33)

Des scores permettent également d'évaluer le risque de récurrence de la MTEV notamment le score de Louzada ou d'Ottawa. (33)

Éléments du score		
Sexe féminin	Présent/absent	1/0
Cancer du poumon	Présent/absent	1/0
Cancer du sein	Présent/absent	-1/0
Stade 1 TNM	Présent/absent	-2/0
MVTE antérieurement	Présent/absent	1/0
	<b>Total</b>	<b>-3 à 3</b>
Risque de récurrence de MVTE à 6 mois		
Faible	$\leq$ -1	4,5%
Intermédiaire	0	9,9%
Fort	$\geq$ 1	15,8%

Tableau 3.: Le score de Louzada ou d'Ottawa permettant d'évaluer le risque de récurrence de la MTEV (33)

## 6. Les recommandations actuelles dans la prise en charge de la MTEV chez les patients atteints d'un cancer

Il existe différentes recommandations concernant la prise en charge des épisodes thromboemboliques chez le patient cancéreux. Aucune d'entre-elles ne préconisent un traitement préventif en systématique bien que les facteurs de risques de survenue de la MTEV chez le patient atteint d'un cancer soient clairement identifiés et qu'il existe des scores afin d'appréhender le degré de risque.

### 6.1. Les recommandations de l'INCa de 2008 (7)

Le traitement préventif est uniquement recommandé en cas de chirurgie. Ce sont les HBPM à haute dose qui sont prescrites dans cette indication pour une durée de 4 à 6 semaines. Elles sont prescrites aux posologies suivantes :

- tinzaparine (INNOHEP®) : 4 500 UI une fois par jour.
- enoxaparine (LOVENOX®) : 4 000 UI une fois par jour.
- dalteparine (FRAGMINE®) : 5 000 UI une fois par jour.

En cas d'insuffisance rénale sévère, c'est-à-dire une clairance rénale inférieure à 30mL/min, ce sont les HNF qui doivent être utilisées, sauf pour la tinzaparine qui peut être utilisée si la clairance rénale est supérieure ou égale à 20mL/min.

Concernant le traitement curatif, tout traitement anticoagulant ayant l'autorisation de mise sur le marché, c'est-à-dire une HBPM, une HNF, la danaparoïde (ORGARAN®) ou un pentasaccharide (fondaparinux/ ARIXTRA®), peut être prescrit pendant les 10 premiers jours de traitement.

Au-delà de ces 10 jours, il est recommandé en première intention de prescrire une HBPM aux posologies curatives, c'est-à-dire :

- tinzaparine: 175UI/kg une fois par jour.
- enoxaparine : 150UI/kg une fois par jour.
- dalteparine: 200 UI/kg une fois par jour pendant le premier mois puis 150 UI/kg une fois par jour.

Le traitement curatif doit être prescrit pour une durée d'au moins 3 mois et au maximum 6 mois. Il doit être poursuivi tant que le cancer est actif et est traité.

En cas d'insuffisance rénale ou d'intolérance aux HBPM, la deuxième intention repose sur l'utilisation des AVK. La posologie est ajustée en fonction des résultats de l'INR.

### 6.2. Les guidelines internationales de 2016 (5)

Le traitement préventif est indiqué lors d'actes chirurgicaux. Ces guidelines recommandent l'utilisation d'HBPM à haute dose une fois par jour ou d'HNF trois fois par jour. Cette prophylaxie doit débuter 12h à 2h avant la chirurgie et est poursuivie pendant 7 à 10 jours. Les pentasaccharides peuvent être une alternative.

Pour certaines chirurgies telles que les laparotomies qui sont à haut risque de MTEV et à faible risque de saignements, il est recommandé que le traitement préventif dure 4 semaines.

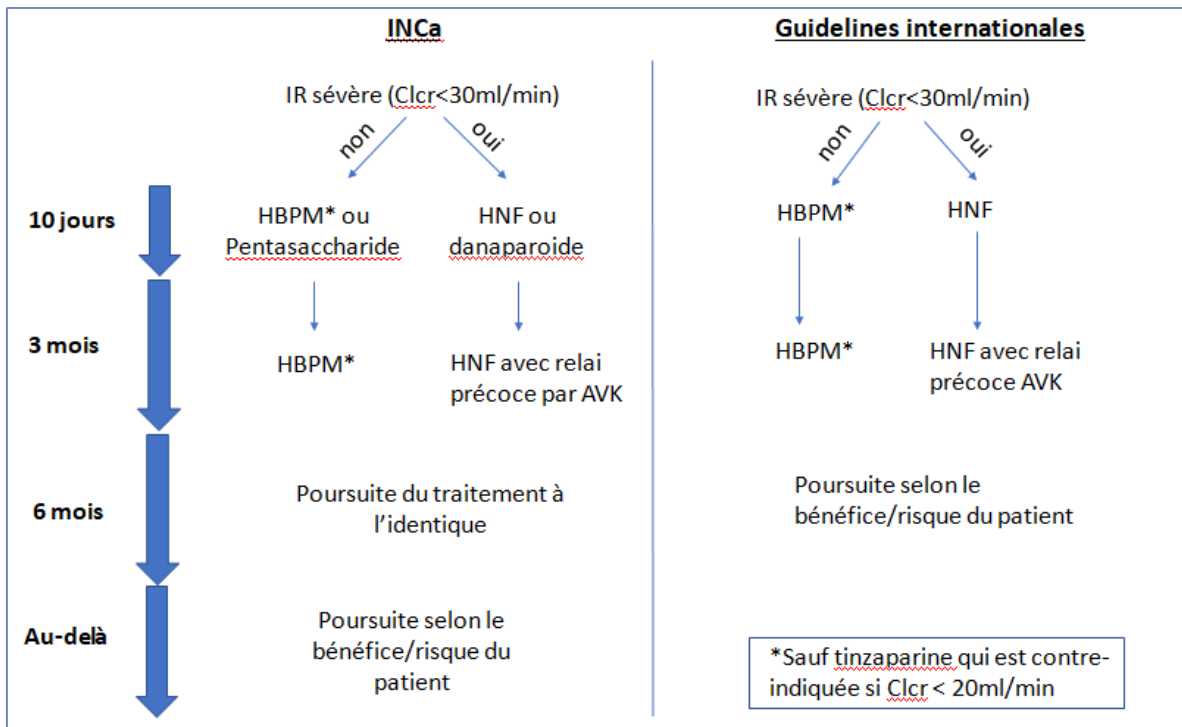
Le traitement curatif des épisodes thromboemboliques repose sur l'utilisation en première intention d'une HBPM pendant les 10 premiers jours. Il est également possible de prescrire une HNF.

Pour la suite du traitement, au-delà des 10 jours et jusqu'à 3 mois de traitement, les HBPM sont à prioriser par rapport aux AVK. Les NACO sont une alternative aux AVK s'ils ne peuvent pas être prescrits, mais uniquement si le cancer est stable et que le patient ne reçoit pas de traitement anticancéreux.

La poursuite du traitement au-delà de 3 mois jusqu'à 6 mois est à discuter selon le bénéfice-risque pour le patient.

Lors des récurrences des épisodes thromboemboliques, deux options sont envisageables :

- Si le patient est traité par HBPM, il est recommandé d'augmenter la dose d'héparine de 20 à 25%.
- Si le patient est traité par AVK, il est préconisé de switcher vers une HBPM.



*Figure 5 : Arbre décisionnel pour le traitement curatif des TVP et EP selon les recommandations de l'INCa et des guidelines internationales*

## **PARTIE 2 : LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO)**

### **1. Les molécules**

Il existe 3 molécules commercialisées en France : le dabigatran (PRADAXA®), le rivaroxaban (XARELTO®) et l'apixaban (ELIQUIS®). (35)

<b>Dénomination commune</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Dosages</b>
<b>dabigatran</b>	PRADAXA®	75,110 et 150 mg
<b>rivaroxaban</b>	XARELTO®	10, 15 et 20 mg
<b>apixaban</b>	ELIQUIS®	2,5 et 5 mg

*Tableau 4 : Les différents NACO commercialisés en France*

Il existe également l'edoxaban qui n'est pas commercialisé en France mais qui est utilisé dans les études de comparaison NACO versus AVK et/ou héparines.

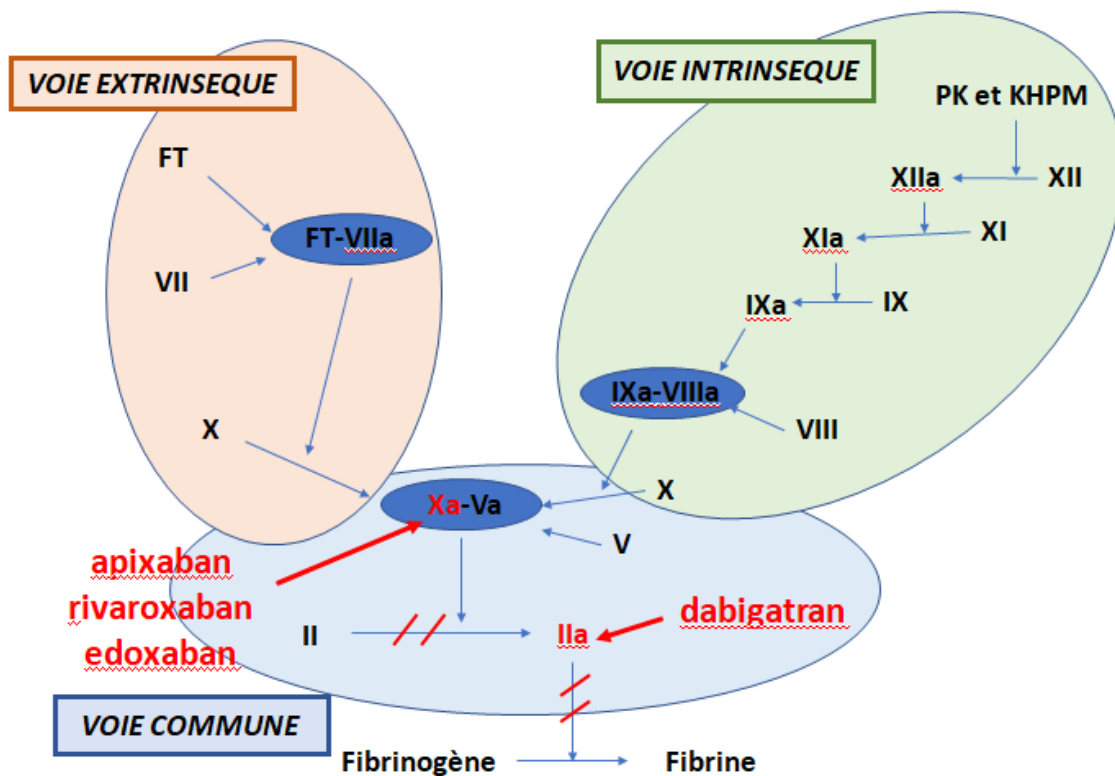
### **2. Les mécanismes d'action (36)**

Il existe deux mécanismes d'action distincte. Ils agissent par inhibition soit du facteur IIa soit du facteur Xa. Les NACO sont des inhibiteurs sélectifs et réversibles.

Le dabigatran agit par inhibition directe de la thrombine (facteur IIa) qu'elle soit libre ou liée à la fibrine et inhibe également l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban sont des inhibiteurs directs du facteur Xa qu'il soit libre ou lié au complexe prothrombinase et au caillot de fibrine. Ils n'ont quant à eux aucune action sur les plaquettes.

La finalité de ces deux mécanismes d'action est de diminuer la formation de thrombine et ainsi empêcher la formation d'un caillot.



*Figure 6 : Les mécanismes d'action des NACO.*

### 3. Les indications (37) (38) (39)

Les NACO sont prescrits dans les indications suivantes :

- la prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée telle que la prothèse totale du genou (PTG) ou d'une prothèse totale de hanche (PTH)
- le traitement des TVP et des EP et la prévention de leurs récurrences
- la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire avec un ou plusieurs facteurs de risques établis par le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (≥1)

	<b>Facteurs de risque</b>	<b>Points par item</b>
<b>C</b>	Insuffisance cardiaque congestive/ Dysfonction ventriculaire gauche	<b>1</b>
<b>H</b>	Hypertension artérielle	<b>1</b>
<b>A</b>	Age $\geq 75$ ans	<b>2</b>
<b>D</b>	Diabète	<b>1</b>
<b>S*</b>	Antécédent d'AVC/ AIT/ Embolie systémique	<b>2</b>
<b>V</b>	Pathologie Vasculaire**	<b>1</b>
<b>A</b>	Age entre 65 et 74 ans	<b>1</b>
<b>Sc</b>	Sexe féminin	<b>1</b>

\* S pour « Stroke ».

\*\* Antécédent d'infarctus du myocarde, maladie artérielle périphérique, athérome.

*Tableau 5 : Le calcul du Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (40)*

Les posologies des différents NACO varient en fonction des indications et des facteurs de risques du patient. Elles sont résumées dans le tableau suivant :

	<b>dabigatran (41)</b>	<b>apixaban (42)</b>	<b>rivaroxaban (43)</b>
<b>Prévention des AVC + embolies systémiques chez des patients avec une FA non valvulaire et un ou des facteurs de risques</b>	<b>150mg 2 fois/j</b> Si âge >80 ans ou traitement par verapamil : <b>110mg 2 fois/j</b>	<b>5 mg 2 fois/j</b> Si Clcr <30ml/min et/ou au moins 2 facteurs de risque hémorragique : <b>2.5mg 2 fois/j</b>	<b>20mg/j</b> Si Clcr <50ml/min : <b>15mg/j</b>
<b>Traitement des TVP et EP et prévention de leurs récives</b>	<b>150mg 2 fois/j</b> à la suite d'un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours  Si âge >80 ans ou traitement par verapamil : <b>110mg 2 fois/j</b>	De J1 à J7 : <b>10 mg 2 fois/j</b> Puis <b>5mg 2 fois/j</b> pendant 3 à 6 mois  Si prévention ultérieure : <b>2.5mg 2 fois/j</b>	De J1 à J22 : <b>15mg 2 fois par jour</b>  A partir de J22 : <b>20mg/j</b>
<b>Prévention des évènements thromboemboliques pour les patients ayant une PTG ou PTH</b>	<b>110mg</b> 1 à 4h après la chirurgie puis <b>220mg/j</b>  <u>Durée</u> : 10j pour PTG et 28 à 35j pour PTH	<b>2.5mg 2 fois/j</b> 12 à 24h après la chirurgie  <u>Durée</u> : 10 à 14j pour PTG et 32 à 38j pour PTH	<b>10mg/j</b> à débiter dans les 6 à 10h après la chirurgie  <u>Durée</u> : 2 semaines pour PTG et 5 semaines pour PTH

*Tableau 6 : Posologies des NACO en fonction des indications*

#### 4. Les caractéristiques pharmacocinétiques (36) (44) (45)

Le dabigatran etexilate est le seul NACO à être un pro-médicament, c'est-à-dire qu'il nécessite une étape d'hydrolyse afin d'obtenir le métabolite actif qui est le dabigatran. Les anti-Xa sont quant à eux directement actifs.

L'absorption du dabigatran est influencée par le pH gastrique et peut ainsi être diminuée en cas de prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons. Il possède une très faible biodisponibilité (entre 3 et 7%) ce qui entraîne une variabilité interindividuelle importante. Le pic plasmatique est observé 1 à 2h après la prise. La liaison aux protéines plasmatiques est également faible ce qui rend la dialyse possible.(44) Il n'est pas métabolisé au niveau hépatique par les cytochromes (CYP). Il est cependant substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Il



est essentiellement éliminé par voie rénale (80%) sous forme inchangée. Il a une demi-vie d'environ 12 à 14h.

Les anti-Xa ont une biodisponibilité supérieure variant de 50 à 80%. Celle du rivaroxaban peut atteindre 100% si ce dernier est pris en concomitance avec de la nourriture. Le pic plasmatique est obtenu 2 à 4h après la prise. La liaison aux protéines plasmatiques est forte. Ils sont d'une part substrats de la P-gp mais également métabolisés au niveau hépatique principalement par le CYP3A4 mais aussi par le CYP2J2. L'apixaban a d'autres voies de métabolisation mineures telles que le CYP1A2, 2C8, 2C9 et 2C19. (46) Ceci implique un risque potentiel d'interactions médicamenteuses à prendre en compte. L'élimination rénale est plus importante pour le rivaroxaban (environ 66%) par rapport à l'apixaban (environ 25%). Leurs demi-vies est d'environ 10h.

Le rivaroxaban est le seul à avoir une cinétique non linéaire ce qui peut rendre difficile l'équilibration des patients et ainsi entrainer un surdosage.

	<b>dabigatran</b>	<b>rivaroxaban</b>	<b>apixaban</b>	<b>edoxaban</b>
<b>Biodisponibilité</b>	3-7 %	80-100%	50%	62%
<b>Pic plasmatique</b>	1 à 2h	2 à 4h	2 à 4h	30 min à 2h
<b>Fixation protéique</b>	35%	95%	87%	55%
<b>Métabolisation hépatique</b>	Non	Oui 66%	Oui <35%	Oui <4%
<b>Transporteur</b>	P-gp	P-gp	P-gp	P-gp
<b>Demi-vie</b>	12 à 14h	5 à 9h chez le sujet jeune 11 à 13h chez la personne âgée	8 à 15h	8-10h
<b>Elimination rénale</b>	80%	66% (dont 33% sous forme inchangée)	25%	35%
<b>Pharmacocinétique linéaire</b>	Oui	Non	Oui	Oui

*Tableau 7 : Récapitulatif des caractéristiques pharmacocinétiques des NACO.*

## 5. Les interactions médicamenteuses (46)

Les interactions médicamenteuses avec les NACO sont nombreuses et à prendre en compte. Elles sont dues d'une part aux cytochromes impliqués dans la métabolisation hépatique des NACO et d'autre part par la P-gp qui est un transporteur membranaire. Le cytochrome majoritairement impliqué est le CYP3A4. Les inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp vont être responsables soit d'une augmentation du risque hémorragique soit d'une diminution de leur efficacité et ainsi augmenter le risque de survenue des TVP et EP. Les principaux inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp sont les macrolides excepté la spiramycine, les antifongiques azolés et les inhibiteurs de protéase. Parmi les inducteurs du CYP3A4 se trouvent les antiépileptiques, les antituberculeux, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et le millepertuis.

Les NACO interagissent également avec les anti-agrégants plaquettaires et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Renal impairment				
Mild	+50%	+44%	+30%	+11.6%
Moderate	+220%	+52%	+65%	+35%
Severe	+530%	+64%	-	+57%
Hepatic impairment				
Mild	-	+15% (no significant- NS)	No significant increase	No significant increase
Moderate	No significant increase	+127%	No significant increase	No significant increase
Severe	-	-	-	-
Drug-Drug Interactions				
P-gp/CYP3A inhibitors				
Quinidine	+53%	-	-	+76%
Amiodarone	+60%	-	-	+40%
Diltiazem	-	-	+31%	-
Dronedarone	+136%	-	-	+84%
Verapamil	+18 to +143%	-	-	+53%
Ketoconazole	+138%	+82% to +158%	+99%	+87%
Naproxen	-	+12.5% (NS)	+55%	-1.4%(NS)
Fluconazole	-	+42%	-	-
Ritonavir	-	+153%	-	-
Clarithromycin Erythromycin	+19 to +50%	+34% to +54%	-	+85%
Proton Pump Inhibitors	No significant change	+1(NS)	-	-
P-gp/CYP3A inducers				
Rifampicin Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital	-67%	-50%	-54%	-35%
P-gp/CYP3A substrate				
Atorvastatin	-18% (NS)	-1% (NS)	-	+1.7%(NS)
Digoxin	-4.5% (NS)	-10% (NS)	-	+9.5%(NS)
Midazolam	-	+1% (NS)	-	-

*Tableau 8 : Variations de l'aire sous la courbe des NACO en cas d'insuffisance rénale et hépatique et des interactions médicamenteuses majeures. (47)*

## 6. Les principaux effets indésirables et contre-indications (37) (38) (39)

Parmi les effets indésirables fréquents des NACO se trouvent des saignements de type épistaxis, hématomes, saignements conjonctivaux pouvant aller jusqu'à des hémorragies digestives et uro-génitales pour le rivaroxaban. Des symptômes de type dyspepsie, nausées, diarrhées, constipation sont également rencontrés. Au niveau cardiaque, des tachycardies et hypotensions sont fréquemment rapportées par des patients.

Des effets indésirables plus rares de type prurit, thrombopénie, perturbation du bilan hépatique, hypertransaminasémie peuvent survenir.

Ils varient selon les NACO et les posologies utilisées.

Les NACO sont contre-indiqués en cas de saignements, troubles de l'hémostase ou lésions organiques susceptibles de saigner (ulcères, varices œsophagiennes...). Ils le sont également en cas d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie et/ou risque hémorragique.

La fonction rénale est à prendre en compte :

- Le dabigatran est contre-indiqué si la clairance de la créatinine (Clcr) est inférieure à 30mL/min.
- Le rivaroxaban et l'apixaban sont contre-indiqués si la Clcr est inférieure à 15 mL/min.

L'administration concomitante avec des inhibiteurs de la P-gp tels que le kétoconazole par voie systémique, ciclosporine, itraconazole et dronédarone, contre-indique la prescription de dabigatran.

## 7. Les avantages/inconvénients vis-à-vis des autres anticoagulants

### 7.1. Les avantages des NACO versus les AVK et héparines

Un des avantages des NACO concerne son mode d'administration. Effectivement, leur administration par voie orale est plus aisée par rapport à la voie parentérale des héparines. (48) Ils sont administrés à dose fixe et ne nécessitent pas de surveillance biologique telle que l'INR afin de s'assurer de leur efficacité, contrairement aux AVK qui présentent une variabilité interindividuelle. Les NACO ne sont pas influencés par la prise alimentaire comme le sont les AVK.

Au niveau pharmacocinétique, leur absorption et leur action sont rapides. Ils présentent également une demi-vie courte par rapport aux AVK ce qui leur permet une prise en charge chirurgicale plus rapide. (44)

Les NACO ont deux indications supplémentaires vis-à-vis des HBPM. Ils peuvent être utilisés chez des patients ayant dans leurs antécédents une thrombopénie induite à l'héparine et pour la prévention des embolies systémiques chez un patient ayant une fibrillation auriculaire. (49)

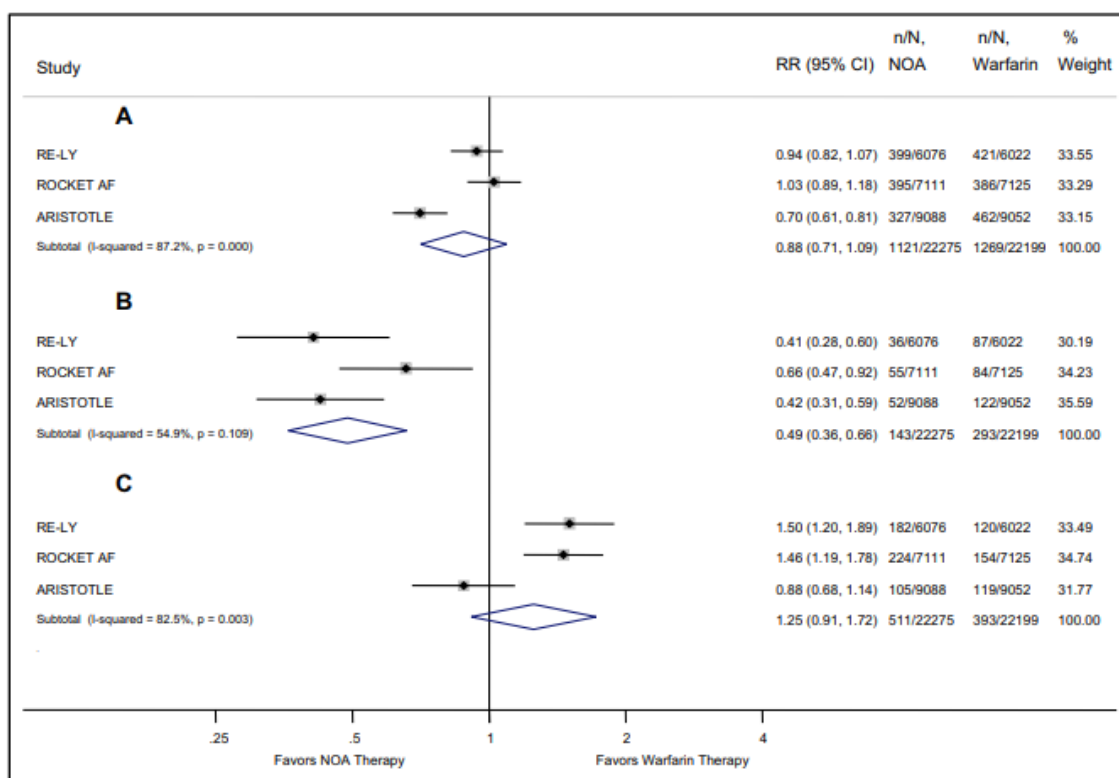
Plusieurs études ont comparé les différents NACO commercialisés par rapport aux AVK dans la prévention des récurrences des événements thromboemboliques avec ou non un contexte de fibrillation atriale. Les résultats portent sur une comparaison de leur efficacité, du taux d'hémorragies et du taux de mortalité.

L'étude RE-LY a comparé l'administration de dabigatran par rapport à la warfarine pour le traitement de la fibrillation auriculaire non valvulaire avec au moins un facteur de risque d'AVC. Il en est ressorti une non-infériorité du dabigatran à la posologie de 110mg deux fois par jour mais une supériorité lorsqu'il était administré à la dose de 150mg deux fois par jour avec réduction de l'incidence des EP par rapport à la warfarine. Le risque hémorragique est équivalent entre les deux molécules pour la dose de 150mg deux fois par jour et est abaissé pour une posologie de 110mg deux fois par jour. Cependant, il a été observé pour le dabigatran une hausse des hémorragies digestives et une baisse du taux d'hémorragies intracrâniennes. Aucune différence concernant la mortalité toute cause confondue n'a été démontrée sauf pour la mortalité d'origine vasculaire qui est significativement réduite. (44) (36)

L'étude ROCKET AF a comparé le rivaroxaban à la posologie de 20mg par jour par rapport à la warfarine. Les conclusions sont les suivantes : une non-infériorité du rivaroxaban pour la prévention des récurrences des EP, aucune différence entre les deux molécules concernant la mortalité globale et l'incidence des hémorragies majeures. Avec la prise de rivaroxaban, l'incidence des hémorragies intracrâniennes était plus faible tandis que les hémorragies digestives étaient plus nombreuses. (40)

L'étude ARISTOTLE a comparé l'apixaban à la dose de 5mg deux fois par jour par rapport à la warfarine. Il en est ressorti pour l'apixaban une supériorité vis-à-vis de la warfarine concernant les récurrences des EP, une mortalité réduite et un taux d'hémorragies majeures et intracrâniennes moindres. (44) (36)

Les études EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, EINSTEIN-EXTENSION ont comparé le rivaroxaban vis-à-vis de l'énoxaparine suivi d'un AVK. Les résultats ont montré une non-infériorité du rivaroxaban concernant l'incidence des récurrences des TVP et EP pour les études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE. Cependant, pour l'étude EINSTEIN-EXTENSION, c'est une supériorité qui a été démontrée concernant les récurrences des épisodes thromboemboliques. De plus, une augmentation du taux d'hémorragies majeures (gastro-intestinales et ménorragies principalement) et de la toxicité hépatique manifestée par une augmentation des enzymes hépatiques ont été observées. (50)



*Figure 7 : Graphique représentant les hémorragies majeures (A), les hémorragies intracrâniennes (B) et les hémorragies gastro-intestinales (C) des NACO versus la warfarine chez des patients ayant une fibrillation atriale dans les études RE-LY/ROCKET AF et ARISTOTLE. (51)*

Ces différentes études ont démontré une non-infériorité voire une supériorité des NACO dans la prévention des récurrences des TVP et EP vis-à-vis de la warfarine et un taux de mortalité équivalent. Le taux des saignements en général est quasi-identique voire diminué. Cependant,

parmi-eux, on observe une augmentation des hémorragies digestives et une baisse des hémorragies intracrâniennes lors de l'administration des NACO. (44)

### 7.2. Les inconvénients des NACO versus AVK et héparines

D'une part, l'administration orale des NACO qui paraît comme un avantage, peut être rendue difficile par les vomissements induits par les chimiothérapies qui sont les effets indésirables les plus fréquents. Dans ce cas présent, l'héparine est privilégiée. (52)

D'autre part, les concentrations plasmatiques des NACO sont influencées en cas d'insuffisance rénale pouvant entraîner un surdosage. La concentration plasmatique du rivaroxaban est également influencée en cas d'insuffisance hépatique. (47) En cas de surdosage, aucun antidote n'existe sauf pour le dabigatran.

De plus, les NACO, de même que les AVK, sont sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses, contrairement aux héparines qui sont dénuées d'interactions rendant leur utilisation plus aisée. (53)

	Metabolic pathway	VKA	References	LMWH <sup>1</sup>	Colour codes
<u>Cytotoxic chemotherapy</u>					
capecitabine	CYP2C9 inhibition		(Copur et al., 2001)		Moderate to major increase in anticoagulant AUC (> 2 fold)
etoposide + carboplatine	protein binding		(Le et al., 1997)		
fluorouracile	CYP2C9 inhibition		(Brown, 1999)		Minor increase in anticoagulant AUC (<2 fold)
ifosfamide	protein binding		(Hall et al., 1990)		
mitotane	CYP2C9 induction		(Cuddy and Loftus, 1986)		Case reports of increase in INR
paclitaxel	protein binding		(Thompson and Highley, 2003)		
<u>Oral targeted therapy</u>					
cabozantinib	CYP2C9 inhibition		(Fox-Lupo et al., 2016)		Possible increase in INR based on <i>in vitro</i> data
crizotinib	CYP2C9 induction	*	crizotinib SPC		Moderate to major decrease in anticoagulant AUC (> 50%)
dabrafenib	CYP2C9 induction		(Suttle et al., 2015)		
dasatinib	platelet function	*	dasatinib SPC		Minor decrease in anticoagulant AUC (20-50%)
erlotinib	CYP3A4 competition		(Thomas et al., 2010)		
gefitinib	CYP3A4 competition		(Arai et al., 2009)		Case reports of decrease in INR
idelalisib	CYP2C9 induction CYP3A4 inhibition	*	idelalisib SPC		
imatinib	CYP2C9 inhibition		(Breccia et al., 2010)		Possible decrease in INR based on <i>in vitro</i> data
nilotinib	CYP2C9 inhibition		(Yin et al., 2011)		
pazopanib	CYP2C9 inhibition		(Goh et al., 2010)		No effect
vemurafenib	CYP2C9 inhibition		vemurafenib SPC		
<u>Hormonal agents</u>					
anastrozole	CYP2C9 inhibition	*	anastrozole SPC		
enzalutamide	CYP2C9 induction		(Gibbons et al., 2015)		
tamoxifène	CYP2C9 inhibition		(Givens et al., 2009)		
<u>Supportive care</u>					
aprepitant	CYP2C9 induction		(Depre et al., 2005)		
dexamethasone	protein binding		(Sellam et al., 2007)		

*Tableau 9 : Interactions médicamenteuses entre les anticancéreux et les différents anticoagulants. (54)*

Enfin certaines études *in vivo* ont démontré que les HBPM auraient en plus de leur action anticoagulante des actions anticancéreuses. Elles inhiberaient entre autre l'angiogénèse en augmentant la libération de TFPI et également les métastases. La quantité libérée de TFPI dépendrait de la structure et de la longueur de la chaîne moléculaire de l'HBPM. La tinzaparine ayant un poids moléculaire élevé est l'HBPM qui inhiberait le plus

l'angiogénèse.(55) (56) Cette double action apparait ainsi comme un avantage des HBPM vis-à-vis des autres anticoagulants.

## 8. La place des NACO dans les recommandations actuelles

A ce jour, les NACO ne sont pas indiqués dans la prise en charge des évènements thrombo-emboliques chez le patient atteint d'un cancer et sous traitement anticancéreux, excepté en prévention dans le cadre d'une chirurgie. (5)

Pour autant, il existe deux situations pour lesquelles les HBPM ne peuvent être utilisées. Il s'agit des patients pour lesquels une thrombopénie induite à l'héparine de type 2 a été diagnostiquée. Elles ne sont pas non plus recommandées pour le traitement de la fibrillation atriale contrairement aux NACO et AVK. (49)

Devant les avantages que présentent les NACO et les situations où les HBPM ne sont pas préconisées, l'utilisation des NACO pourrait être une option thérapeutique par rapport aux AVK. D'autant plus que les études explicitées auparavant ont montré une non-infériorité voire une supériorité des NACO envers les AVK, un taux de mortalité équivalent et un taux de saignements similaires mais des hémorragies gastro-intestinales plus importantes.

Plusieurs études ont été menées chez des patients atteints d'un cancer, sous traitement anticancéreux et sous anticoagulant dans le but de comparer l'efficacité, le taux de saignements et le taux de mortalité entre les NACO et les HPBM.

Dans les résultats de ces études, les saignements sont qualifiés soit de saignements majeurs soit de non majeurs cliniquement significatifs. La Société Internationale sur la Thrombose et l'Hémostase (ISTH) caractérise les saignements de majeurs lorsqu'ils nécessitent une transfusion d'au moins deux poches de sang, s'ils entraînent une diminution de l'hémoglobine supérieure à 2g/dL, s'ils touchent des sites critiques notamment intracrânien, intraoculaire, péricardique, intramusculaire... ou s'ils entraînent le décès du patient. (57) Les « saignements non majeurs cliniquement significatifs » sont définis comme impactant les activités du quotidien, nécessitant une intervention médicale non programmée, l'interruption ou l'arrêt d'un traitement... (58)

L'étude HOKUSAI est une étude de non-infériorité dans laquelle 1050 patients ont été répartis en deux groupes. Le premier groupe était traité par HBPM pendant 5 jours suivi de



l'edoxaban 60mg par jour et le second groupe a reçu la dalteparine à la posologie de 200UI/kg/jour pendant le premier mois puis 150UI/kg/jour. Les patients ont été suivis pendant 1 an après la randomisation. Il en est ressorti que l'incidence à la fois pour les récurrences des épisodes thromboemboliques et les saignements majeurs, était sensiblement identique (12.8% pour l'edoxaban versus 13.5% pour la dalteparine). (59). L'edoxaban a un taux de récurrences plus bas que la dalteparine : -3.4%. L'hazard ratio (HR) inférieur à 1 (HR= 0.71) et l'intervalle de confiance à 95% (IC95% :0.48-1.06) montre que le risque de récurrences des TVP et EP semble être plus faible pour les patients traités par NACO que par HBPM. Par contre, les patients sous edoxaban ont un taux de saignements majeurs plus important : +2.9%. Aucun saignement fatal n'a été observé lors de l'administration concomitante avec l'edoxaban contrairement au groupe recevant de la dalteparine pour lequel deux saignements intracrâniens ont conduit aux décès des deux patients. Le taux de saignements sévères est quasi-identique entre les deux groupes (1.9% pour l'edoxaban versus 2.1% pour la dalteparine). Les saignements les plus importants ont été observés chez les patients atteints d'un cancer gastro-intestinal. (60) (59) Il n'y a pas de différence significative concernant les saignements non majeurs malgré un taux plus important pour l'edoxaban (14.6%) versus 11.1% pour la dalteparine. (61) Les HR calculés pour les hémorragies qu'elles soient majeures ou non, sont supérieurs à 1, ce qui signifie que le risque hémorragique est supérieur pour les patients recevant l'edoxaban vis-à-vis de l'HBPM.

L'étude SELECT-D est une étude de plus faible ampleur que l'étude HOKUSAI avec une cohorte de 406 patients. Cette étude a pour but de comparer l'administration de dalteparine à la posologie de 200UI/kg/jour pendant le premier mois suivi de 150UI/kg/jour par rapport au rivaroxaban à 15mg deux fois par jour pendant trois semaines puis 20mg par jour. La durée de l'étude était de 6 mois. Le taux d'incidence de récurrence des TVP et EP était de 11% pour la dalteparine comparé à 4% pour le rivaroxaban. Les calculs de l'hazard ratio et de l'intervalle de confiance (HR=0.49 et IC95% :0.19-0.99) montrent que le risque des récurrences est inférieur pour les patients ayant reçu le NACO. L'incidence des saignements majeurs est quasi identique : 6% pour le rivaroxaban et 4% pour la dalteparine. Les hémorragies les plus graves ont été observées chez les patients ayant un cancer touchant l'œsophage et l'estomac. Le taux de saignements non majeurs est plus important pour le rivaroxaban : 13% versus 4% pour la dalteparine. (62) Les HR calculés pour évaluer le risque hémorragique sont supérieurs à 1 ce qui signifie que le taux d'hémorragies est plus important pour les patients recevant le rivaroxaban.

L'étude ADAM VTE a comparé l'apixaban à la dalteparine sur une durée de 6 mois. 315 patients ont été répartis en deux groupes dont un recevait l'apixaban à la posologie de 10mg deux fois par jour pendant sept jours puis 5mg deux fois par jour. L'autre groupe recevait la dalteparine à la posologie de 200 UI/kg/jour pendant le premier mois suivi de 150UI/kg/jour. Les taux de saignements majeurs et non majeurs ont été similaires dans les deux groupes et s'évaluent à 9%. L'incidence de la MTEV est plus basse dans le groupe recevant l'apixaban, elle est de 3.4% contre 14.1% pour la dalteparine. Le taux de mortalité n'est pas significativement différent : 15.9% versus 10.6% pour l'apixaban et la dalteparine respectivement. (63)

Une étude rétrospective a été réalisée sur 153 patients. Parmi eux, 123 patients ont reçu l'énoxaparine à la posologie de 1mg/kg deux fois par jour et les 30 autres patients étaient sous NACO dont 27 sous rivaroxaban. Aucune différence significative pour les récurrences des épisodes thromboemboliques à 6 et 12 mois : 3.3% et 6.7% pour les NACO versus 5.7% et 8.1% pour l'énoxaparine. Les récurrences les plus fréquentes sont les EP, la thrombose de la veine splanchnique et la thrombose veineuse distale. Les saignements majeurs sont légèrement plus nombreux avec les NACO : 13% comparé à 11% pour l'HBPM tandis que les taux des saignements non majeurs sont approximativement identiques aux alentours de 7%. Les saignements ont été fréquemment observés pour les sites gastrointestinaux, génito-urinaires et les tissus sous-cutanés. (57)

Une étude comparant les NACO et les AVK a été réalisée. Il s'agit de l'étude AMPLIFY dans laquelle les patients ont soit reçu de l'apixaban à la posologie de 10mg deux fois par jour pendant 7 jours suivi de 5mg par jour, soit de l'énoxaparine 1mg/kg deux fois par jour pendant 5 jours suivi d'une posologie de warfarine adaptée à l'INR. Les résultats après 6 mois de traitement ont montré une non-infériorité de l'apixaban concernant les récurrences des épisodes thromboemboliques et une baisse significative du taux des saignements majeurs avec une différence de risque de -1.13. (58) (64) (65)

D'après ces différentes études, plusieurs conclusions peuvent être tirées sur l'utilisation des NACO en concomitance avec un traitement anticancéreux. Les NACO permettent un taux de récurrences des épisodes thromboemboliques plus bas que les HBPM ou identique comme le montre l'étude rétrospective. L'efficacité est donc comparable voire meilleure. Au niveau des effets indésirables, les saignements, qu'ils soient majeurs ou non majeurs cliniquement

significatifs, sont observés de façon hétérogène selon les différentes études. L'administration de NACO entraîne le plus souvent un taux de saignements plus important par rapport aux HBPM. Les cancers les plus hémorragiques sont ceux touchant les sphères gastro-intestinales et génito-urinaires.

Dans les situations les plus à risque, c'est-à-dire un patient ayant une anomalie au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, ulcère, gastrite, œsophagite et/ou un cancer gastro-intestinal, du tractus génito-urinaire, vessie ou rein, l'utilisation des NACO serait à exclure. Ils pourraient être utilisés dans les situations peu ou pas hémorragiques, chez des patients pour lesquels il n'y a aucune interaction médicamenteuse majeure et n'ayant pas d'altération de la fonction rénale et/ou hépatique. (59)

Le tableau ci-dessous résume les avantages et inconvénients des différentes classes d'anticoagulants à notre disposition :

DOAC	Optimal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient without GI malignancy</li> <li>• Low risk for major bleeding</li> <li>• Ease of treatment for patient is a priority</li> <li>• No strong drug-drug interactions</li> </ul>
	Avoid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Active GI malignancy (especially esophageal, gastroesophageal junction, or gastric cancer)</li> <li>• History of GI bleeding</li> <li>• Extremes of weight (&lt;50 kg or &gt;150 kg)</li> <li>• Renal insufficiency/fluctuating renal status</li> </ul>
LMWH	Optimal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequent emetogenic chemotherapy, nausea and vomiting, difficulty with oral intake</li> <li>• Concerns for GI absorption (feeding tubes, gastric or bowel resections)</li> <li>• Drug-drug interactions with DOAC or VKA</li> <li>• Motivated patient willing to use for extended durations</li> <li>• Known increased bleeding risk</li> <li>• Recurrent cancer-associated VTE while on anticoagulants</li> </ul>
	Avoid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strong aversion to injectable therapy</li> <li>• Renal insufficiency/fluctuating renal status</li> <li>• Extremes of weight (&lt;50 kg or &gt;150 kg)</li> </ul>
VKA	Optimal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Any situation in which close anticoagulant monitoring is necessary or concern for absorption and metabolism</li> <li>• Advanced chronic kidney disease</li> <li>• Extremes of weight (&lt;50 kg or &gt;150 kg)</li> </ul>
	Avoid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lack of access to dedicated anticoagulation monitoring service with experience caring for cancer patients</li> </ul>

*Tableau 10 : Recommandations pour l'utilisation de chaque classe d'anticoagulant pour le traitement des TV associées aux cancers en fonction des résultats des différentes études. (4)*

## **PARTIE 3 : ETUDE RETROSPECTIVE**

### **1. Contexte de l'étude**

Bien que les NACO ne soient pas recommandés en association avec un traitement anticancéreux, les médecins sont de plus en plus confrontés à des patients ayant cette association de médicaments. C'est pourquoi nous avons trouvé intéressant de réaliser une étude rétrospective afin de comparer nos résultats à ceux des études de la littérature dans le but de voir si l'association entre un NACO et un anticancéreux paraît envisageable ou au contraire difficile à gérer et source de complications.

### **2. Matériels et méthodes**

Nous avons recensé l'ensemble des patients qui étaient traités à la fois par un NACO et par un traitement anticancéreux sur les années 2017 et 2018 et qui étaient suivis au Centre Antoine Lacassagne (CAL) à Nice.

Nous avons relevé différents paramètres :

- Des paramètres généraux : l'âge et le type de cancer.
- Des paramètres concernant les traitements : le type (chimiothérapie « classique », thérapie ciblée ou immunothérapie) et le nom de l'anticancéreux utilisé, le nom et le dosage du NACO ainsi que sa date de mise en place, c'est-à-dire avant ou après l'instauration de l'anticancéreux.
- Des paramètres biologiques :
  - la créatinine permettant d'évaluer l'insuffisance rénale.
  - le taux de prothrombine (TP) et la bilirubine totale qui représentent les marqueurs de l'insuffisance hépatique.
  - l'albuminémie et la protidémie permettant de diagnostiquer une dénutrition.
  - les plaquettes pour évaluer le risque hémorragique.

Ces paramètres biologiques ont été relevés au plus proche des effets indésirables observés. Cependant, nous n'avons pas pris en compte les effets indésirables connus des différents

anticancéreux (tels que les nausées et vomissements) et ceux pouvant être reliés à la pathologie (par exemple : douleurs localisées au niveau de la tumeur).

- Le diagnostic ou non d'épisodes thromboemboliques durant l'association NACO et traitement anticancéreux.
- Les effets indésirables.
- Les interactions médicamenteuses.

Nous avons relevé ces paramètres durant toute la durée de l'association NACO et anticancéreux au plus tôt depuis janvier 2017 jusqu'à fin décembre 2018 au maximum.

### 3. Résultats

Au total, 63 patients ont été concernés par l'association NACO et anticancéreux. Leur âge varie entre 53 et 86 ans. Parmi eux :

- 40 patients ont eu une chimiothérapie « classique ».
- 10 ont reçu une thérapie ciblée : deux patients ont été traités par des inhibiteurs du protéasome : ixazomib (NINLARO®) et bortezomib (VELCADE®) et les autres par des inhibiteurs de tyrosine kinase tels que le palbociclib (IBRANCE®), le sorafenib (NEXAVAR®), le gefitinib (IRESSA®), l'osimertinib (TAGRISSO®) et le pazopanib (VOTRIENT®).
- 4 patients ont eu une immunothérapie seule : nivolumab (OPDIVO®) et pembrolizumab (KEYTRUDA®).
- 9 patients ont eu parmi leurs nombreuses lignes une chimiothérapie « classique » ainsi qu'une immunothérapie de type bevacizumab (AVASTIN®), ramucirumab (CYRAMZA®), daratumumab (DARZALEX®), pembrolizumab et nivolumab.

La répartition des types de cancer est la suivante :

- Cancers pulmonaires : 29%.
- Cancers gynécologiques : 16%.
- Cancers digestifs : 14%.
- Cancers hématologiques : 13%.
- Autres types de cancer notamment sarcomes et mélanomes : 11%.
- Cancers colorectaux : 8%.

- Cancers de la sphère otho-rhino-laryngologie (ORL) : 6%.
- Cancers de la sphère urologie et prostate : 3%.

Concernant les NACO, ce sont le rivaroxaban et l'apixaban qui ont été majoritairement prescrits, 52% et 43% respectivement et seulement 5% pour le dabigatran.

Parmi les 63 patients, 55 étaient déjà traités par NACO avant l'instauration d'un traitement anticancéreux. Pour les 8 autres patients, les raisons d'introduction d'un NACO sont diverses :

- fluindione (PREVISCAN®) switché par l'apixaban sur avis cardiologique afin de débiter une chimiothérapie cisplatine/pemetrexed.
- A la suite d'un diagnostic d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) pour 3 patients.
- En relais de la tinzaparine pour 2 patients. Pour le premier patient le switch tinzaparine/rivaroxaban a eu lieu 1 an après l'instauration de l'HBPM suite au diagnostic d'une EP en cours d'un traitement par folfiri/cetuximab. Le deuxième patient a reçu pendant 6 mois de la tinzaparine suite au diagnostic de TV sous folfiri avant d'initier un traitement par rivaroxaban.
- A la suite d'une survenue d'une TVP lors d'un switch de nivolumab à paclitaxel.
- Instauration suite à une fuite aortique minime, tachycardie atriale et flutter atypique sous carboplatine/paclitaxel/cetuximab.

Au cours de cette étude, 15 patients, soit 23.8%, sont décédés dont 5 brutalement après l'instauration du traitement anticancéreux.

### 3.1. Marqueur d'efficacité

Quatre patients ont présenté un épisode thromboembolique soit 6,3%. Il a été diagnostiqué 3 thromboses et 1 EP.

Parmi les thromboses diagnostiquées, il y a eu :

- Une TVP sur membre supérieur pour un patient de 70 ans traité par melphalan/rivaroxaban. Au niveau biologique, aucune insuffisance rénale ni hépatique n'a été observée.

- Une thrombose sur pontage coronarien chez un patient de 79 ans pour lequel le rivaroxaban avait été instauré suite à une poussée d'ACFA au cours d'une chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel. La récurrence a eu lieu 4 mois après la première administration de rivaroxaban. Au niveau biologique, nous pouvons noter une insuffisance rénale modérée (Clcr = 40 mL/min) avec adaptation du rivaroxaban à 15mg/jour. Nous n'avons pas de valeurs biologiques concernant la fonction hépatique.
- Une majoration d'un thrombus sous LONSURF® survenue chez un patient de 82 ans qui était sous rivaroxaban en relais de l'héparine instaurée après le diagnostic de TV survenue sous folfiri. La récurrence a eu lieu 5 mois plus tard. Ce patient avait une insuffisance rénale modérée (Clcr =51 mL/min) qui ne nécessitait pas d'adaptation posologique. Nous n'avons pas d'autres valeurs biologiques renseignées.

Le patient ayant eu une discrète EP asymptomatique était sous carboplatine/paclitaxel/apixaban. Nous n'avons aucun bilan biologique disponible au plus près de cet épisode.

Les types de cancers impliqués dans ces récurrences sont : hématologiques, pulmonaires, colorectaux et gynécologiques.

### 3.2. Tolérance de l'association NACO et traitement anticancéreux

Il y a deux types d'effets indésirables qui ressortent dans cette étude, ceux d'origine hémorragique et ceux d'origine cardio-respiratoire. Nous avons également observé que de nombreux patients ont été sujets à des œdèmes.

Il y a 4 patients sous chimiothérapie « classique » pour lesquels aucun effet indésirable particulier n'a été observé. Nous pouvons donc considérer que cette association a été très bien tolérée.

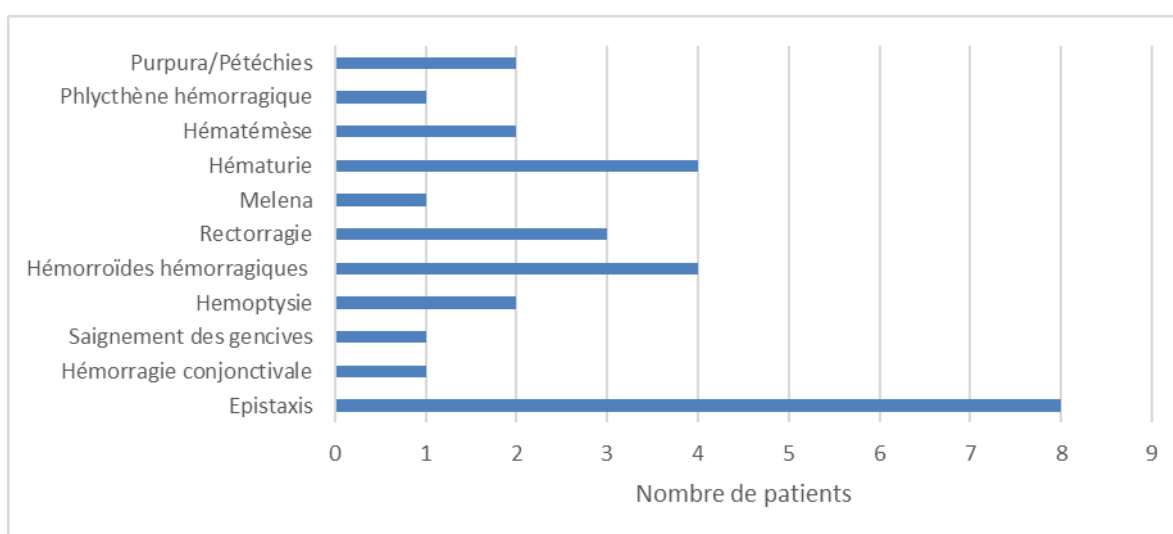
Aucune conclusion n'a pu être faite pour 8 patients pour les raisons suivantes : perte de vue du patient, prise en charge dans un autre établissement, dégradation brutale de l'état de santé suite au début de la chimiothérapie qui a conduit soit à un traitement palliatif exclusif soit au décès du patient et enfin un switch vers l'héparine 5 jours après le début d'un traitement par hydroxycarbamide (HYDREA®).

➤ Les effets indésirables hémorragiques

Nous avons recensé l'ensemble des épisodes de type hémorragique. Nous les avons différenciés selon la définition de l'ISTH en saignements majeurs et non majeurs cliniquement significatifs qui regroupent le reste des saignements observés.

19 patients, soit 30,2% des patients, ont eu un ou des saignements non majeurs pendant l'association NACO et anticancéreux. Cela s'est traduit principalement par des épistaxis, hémorroïdes et rectorragies et saignements des gencives qui sont des symptômes fréquemment retrouvés au sein de la population générale. D'autres symptômes moins courants ont été observés tels que des hémorragies sous conjonctivales, hémoptysies, hématuries, phlyctènes hémorragiques, mélena et purpura. Pour un patient, l'arrêt du rivaroxaban a été justifié devant la présence de nombreux pétéchies et hématomes sur les membres.

Aucune hémorragie majeure n'a été observée.



*Figure 8 : Les principaux types d'hémorragies en fonction du nombre de patients*

Le taux de plaquettes a été relevé au plus proche de chaque épisode hémorragique des patients. Les bilans biologiques sont effectués les jours précédents une nouvelle cure. C'est pourquoi, pour certains épisodes hémorragiques, il est possible de ne pas avoir de bilan récent voire l'absence de bilan biologique.



Pour un patient, aucune valeur biologique n'a été retrouvée dans son dossier car il a été hospitalisé dans un autre établissement pour la prise en charge d'une septicémie ayant entraîné son décès. Pendant son hospitalisation, il a présenté une hématomèse et des hémoptysies. Il était traité par une chimiothérapie « classique ».

Une thrombopénie a été relevée pour 4 patients pouvant expliquer les manifestations hémorragiques de type :

- phlyctènes hémorragiques sur une durée de deux semaines avec un taux de plaquettes variant de 88 à 143G/L. Ce patient avait l'association palbociclib/rivaroxaban.
- méléna pendant 48h associé à un purpura et un taux de plaquettes à 59G/L pour un patient traité par carboplatine/gemcitabine/apixaban. La carboplatine fait partie des anticancéreux très thrombopéniant. Ce patient avait déjà été sujet auparavant à des épisodes d'épistaxis sous le même traitement anti-cancéreux sans thrombopénie.

Le second patient ayant eu un purpura a eu une toxicité hématologique marquée par une thrombopénie à 42G/L suite à une première cure de bendamustine (LEVACT®) associée au rivaroxaban.

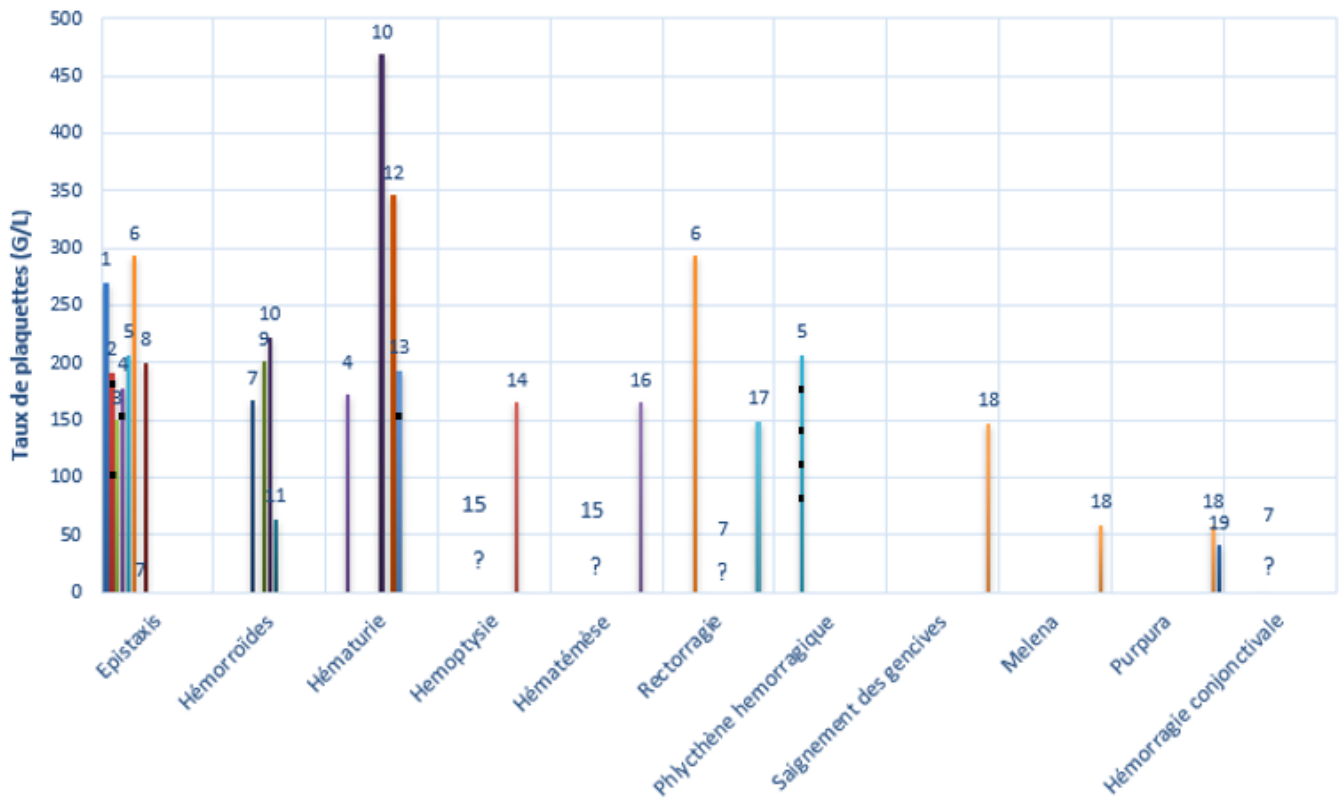
- crise hémorroïdaire avec des saignements pouvant être en lien avec un taux de plaquettes à 64G/L. Ce patient était traité par cyclophosphamide (ENDOXAN®), qui est peu responsable de thrombopénie, et par rivaroxaban.

Ces thrombopénies peuvent s'expliquer par le traitement anticancéreux, c'est le cas pour l'association carboplatine/gemcitabine, la bendamustine et le palbociclib qui sont fréquemment responsables de thrombopénies et donc peuvent induire des saignements. Il n'est pas non plus exclu que ces épisodes hémorragiques puissent être en lien avec l'administration des NACO.

Parmi les 14 autres patients, aucune relation entre le taux de plaquettes et les épisodes hémorragiques de moindre ampleur n'a été détectée. La cause de ces épisodes peut être multiple mais le rôle des traitements anticancéreux ou du NACO ou l'association des deux ne sont pas à exclure. L'administration de bevacizumab chez 2 patients peut être à l'origine de leurs symptômes hémorragiques de type épistaxis et rectorragies.

Pour 2 patients, sur l'ensemble des traitements prescrits, une précaution d'emploi était mise en avant pour l'association solumédrol/apixaban et solupred/rivaroxaban car le risque hémorragique est augmenté.

Pour 8 patients, il ne s'agissait pas d'hémorragie isolée mais d'épisodes répétitifs qui n'ont pas conduit à l'arrêt du NACO.



*Figure 9 : Représentation pour chaque type d'épisodes hémorragiques du taux de plaquettes de chaque patient (indiqués par les numéros de 1 à 19).*

*Les points d'interrogation signifient l'absence de valeurs biologiques.*

Ces symptômes hémorragiques ont été observés chez des patients ayant tout type d'anticancéreux. Parmi eux :

- 15 patients avaient une chimiothérapie « classique » dont 2 pour lesquels une immunothérapie était ajoutée.
- 2 patients avaient une thérapie ciblée.
- 1 patient avait une immunothérapie seule.

- 1 patient a eu ces symptômes à la fois sous chimiothérapie « classique » seule et sous immunothérapie seule.

➤ Les effets indésirables cardiaques

23 patients soit 36,5% ont été sujets à un ou plusieurs symptômes touchant la sphère cardiaque.

Les symptômes observés sont des douleurs et/ou oppressions thoraciques, des troubles du rythme de type tachycardie, bradycardie, extrasystole et ACFA, décompensation cardiaque, diagnostic ou majoration de l'insuffisance cardiaque. Au total, 26 épisodes ont été recensés.

Il s'agit des douleurs latéro-thoraciques/oppression thoracique et des troubles du rythme qui ont été les symptômes les plus fréquemment rapportés par les patients : 15.9% et 12.7% respectivement.

On note 2 décès à la suite d'une décompensation cardiaque et cardio-respiratoire : 1 patient était sous thérapie ciblée (gefitinib) et l'autre sous chimiothérapie « classique ». Les deux patients sont décédés entre 1 mois et demi et 2 mois suivant l'initiation du traitement anticancéreux.

Quasi tous les types de cancer sont représentés exceptés les cancers ORL et colorectaux. Il y a environ la même proportion de patients ayant eu des symptômes cardiaques sous apixaban (37%) et rivaroxaban (33%) contrairement à la proportion des patients sous dabigatran qui est de 67%. Les 3 NACO ont été utilisés à des posologies différentes.

Tous les types d'anticancéreux sont concernés :

- 4 patients étaient sous immunothérapie.
- 4 patients étaient sous thérapie ciblée.
- 12 patients ont reçu une chimiothérapie « classique ».
- 3 patients avaient à la fois une chimiothérapie « classique » et une immunothérapie.

Type d'EI	Type de cancer	Nombre	Pourcentage
<b>Douleur latéro-thoracique/ oppression thoracique</b>	Poumon	4	6.3%
	Gynécologie	2	3.2%
	Hématologie	2	3.2%
	Autre	2	3.2%
<b>Total</b>		<b>10</b>	<b>15.9%</b>
<b>Hypertension artérielle (HTA)</b>	Poumon	1	1.6%
	Colorectal	1	1.6%
<b>Total</b>		<b>2</b>	<b>3.2%</b>
<b>Troubles du rythme (bradycardie/ tachycardie, ACFA...)</b>	Gynécologie	1	1.6%
	Digestif	2	3.2%
	Hématologie	2	3.2%
	Urologie/prostate	1	1.6%
	Autre	2	3.2%
<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>12.7%</b>
<b>Diagnostic ou majoration de l'insuffisance cardiaque</b>	Poumon	1	1.6%
	Gynécologie	1	1.6%
<b>Total</b>		<b>2</b>	<b>3.2%</b>
<b>Décompensation cardiaque +/- arrêt cardiaque</b>	Poumon	2	3.2%
	Autre	1	1.6%
<b>Total</b>		<b>3</b>	<b>4.8%</b>
<b>Endofuite de type 3 de l'aorte abdominale sous rénale</b>	Poumon	1	1.6%
<b>Total</b>		<b>1</b>	<b>1.6%</b>
<b>TOTAL DES EPISODES</b>		<b>26</b>	<b>41.3%</b>

*Tableau 11 : Répartition des effets indésirables de type cardiologique en fonction des types de cancer.*

Parmi les symptômes évoqués, certains peuvent être liés au traitement anticancéreux, notamment l'HTA et l'administration de bevacizumab. Les taxanes connus pour leur toxicité cardiaque étaient prescrits chez 5 patients.

➤ Effets indésirable respiratoires

28 épisodes de symptômes respiratoires ont été décrits. Cela a concerné 22 patients soit 34.9% des patients ont été impactés par un ou plusieurs symptômes respiratoires de type dyspnée allant du grade 1 au grade 4, détresse respiratoire aiguë, œdème aigu du poumon (OAP), exacerbation de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), détresse respiratoire...

Ce sont les dyspnées qui ont été majoritairement décrites et plus précisément celles de grade 1.

2 patients sont décédés suite à des symptômes de type OAP et décompensation cardio-respiratoire associée à un OAP et une dyspnée.

De même que pour les symptômes cardiaques, les mêmes types de cancer sont représentés.

35.7% de ces symptômes ont été observés chez des patients atteints d'un cancer pulmonaire. Il n'est pas exclu que ces symptômes soient liés à la pathologie elle-même ou au traitement anticancéreux notamment les taxanes qui induisent fréquemment des dyspnées. Ces dernières peuvent également être corrélées à une baisse de l'hémoglobine. Cependant, l'hémoglobine ne faisait pas partie de nos critères initiaux à relever, le lien entre les dyspnées observées et la baisse de l'hémoglobine n'a pas pu être vérifié.

45.5% des patients sous rivaroxaban ont eu des symptômes respiratoires, comparés à 25.9% des patients sous apixaban. Aucun patient traité par dabigatran n'a été sujet à ces symptômes.

Concernant les types d'anticancéreux prescrits :

- 14 patients étaient traités par chimiothérapie « classique ».
- 2 patients avaient une thérapie ciblée.
- 4 patients avaient l'association chimiothérapie « classique » et immunothérapie.
- 1 patient a eu des symptômes respiratoires à la fois sous chimiothérapie « classique » seule et sous immunothérapie seule et 1 autre patient sous thérapie ciblée seule puis sous chimiothérapie « classique ».

Type d'EI	Type de cancer	Nombre	Pourcentage
<b>Dyspnée Grade 1</b>	Poumon	2	3.2%
	Gynécologie	4	6.3%
	Digestif	2	3.2%
	Urologie/Prostate	1	1.6%
<b>Dyspnée Grade 2</b>	Poumon	1	1.6%
	Gynécologie	3	4.8%
<b>Dyspnée Grades 3-4</b>	Poumon	1	1.6%
	Hématologie	1	1.6%
	Autre	1	1.6%
	Urologie/prostate	1	1.6%
<b>Total</b>		<b>17</b>	<b>27%</b>
<b>Exacerbation de la BPCO</b>	Digestif	1	1.6%
	Poumon	1	1.6%
<b>Total</b>		<b>2</b>	<b>3.2%</b>
<b>OAP</b>	Poumon	1	1.6%
	Gynécologie	1	1.6%
	Hématologie	1	1.6%
	Autre	1	1.6%
<b>Total</b>		<b>4</b>	<b>6.3%</b>
<b>Détresse respiratoire aigue</b>	Poumon	3	4.8%
<b>Total</b>		<b>3</b>	<b>4.8%</b>
<b>Désaturation</b>	Poumon	1	1.6%
	Hématologie	1	1.6%
<b>Total</b>		<b>2</b>	<b>3.2%</b>
<b>TOTAL DES EPISODES</b>		<b>28</b>	<b>44.4%</b>

*Tableau 12 : Répartition des effets indésirables de type respiratoire en fonction des types de cancer.*

#### Effets indésirables de type œdèmes

15 patients soit 23.8% des patients ont eu des œdèmes. Parmi eux, 13 patients ont mentionné avoir eu des œdèmes des membres inférieurs, 1 patient a eu un œdème du membre supérieur pour lequel le diagnostic de thrombose a été posé et 1 patient a eu un œdème du visage qui a évolué en œdème de Quincke.

Pour ces patients, l'albuminémie et la protidémie ont été relevés.

Aucune conclusion ne peut être apportée pour 4 patients du fait de l'absence de bilan biologique et donc des valeurs sur la protidémie et/ou l'albuminémie.

8 patients avaient à la fois une hypoalbuminémie et une hypoprotidémie qui sont des marqueurs de la dénutrition. Le risque principal d'une hypoprotidémie et d'une hypoalbuminémie est un surdosage du NACO et donc une augmentation du risque hémorragique. Pour ces 8 patients, aucun symptôme hémorragique n'a été relevé.

2 patients étaient en hypoalbuminémie avec une protidémie normale. L'hypoalbuminémie ne résultait pas d'une insuffisance hépatique car pour chacun des patients, le TP et la bilirubine totale étaient normaux. Un des deux patients a eu des symptômes hémorragiques de type pétéchies. Il présentait également une thrombopénie qui peut expliquer ces symptômes.

1 patient avait une albuminémie et une protidémie normale.

#### 4. Discussion

Le principal biais de notre étude est l'absence de bras contrôle. De ce fait, aucun test statistique ne peut être réalisé entre nos résultats obtenus et ceux observés dans les études de la littérature. Seule une analyse descriptive est possible.

La comparaison des résultats de notre étude rétrospective par rapport aux données de la littérature est présentée ci-dessous :

➤ Concernant les récidives des TV et EP

Nom de l'étude	Pourcentage (%) des récidives des TV et EP		Hazard ratio (HR) et intervalle de confiance (IC)
	NACO	HBPM	
<b>Etude rétrospective au CAL</b>	6.3%		
<b>Etude HOKUSAI</b>	7.9%	11.3%	HR : 0.71 IC 95% : 0.48-1.06
<b>Etude SELECT-D</b>	4%	11%	HR : 0.43 IC 95% : 0.19-0.99
<b>Etude ADAM TVE</b>	3.4%	14.1%	
<b>Etude rétrospective de la littérature (57)</b>	3.3% à 6 mois 6.7% à 12 mois	5.7% à 6 mois 8.1% à 12 mois	

*Tableau 13 : Comparaison du taux de récidives des TV et EP en fonction des différentes études.*

Nous pouvons constater que le taux des récidives obtenu dans notre étude est quasi comparable par rapport aux autres résultats. Ainsi si l'on se réfère aux hazard ratio et intervalles de confiance, l'ensemble des résultats tend à conclure que le taux de récidives des TV et EP est plus bas chez les patients traités par NACO que par les HBPM.

➤ Concernant les hémorragies majeures

Nom de l'étude	% des hémorragies majeures		Hazard ratio (HR) et intervalle de confiance (IC)
	NACO	HBPM	
<b>Etude rétrospective au CAL</b>	0%		
<b>Etude HOKUSAI</b>	6.9%	4%	HR : 1.77 IC 95% : 1.03-3.04
<b>Etude SELECT-D</b>	6%	4%	HR : 1.83 IC 95% : 0.68-4.96
<b>Etude rétrospective de la littérature (59)</b>	13%	11%	

*Tableau 14 : Comparaison du taux d'hémorragies majeures en fonction des différentes études.*

Nous pouvons constater qu'excepté notre étude rétrospective, le taux d'hémorragies majeures est plus important sous NACO que sous HBPM. Il en est ressorti que ces hémorragies



touchent principalement les sphères gastro-intestinales et génito-urinaires. Le taux de patients ayant ce type de cancers est quasi le même entre notre étude (25%), l'étude HOKUSAI (28.4%) et l'étude SELECT-D (27%).

Notre étude rétrospective n'a recensé aucun cas d'hémorragie majeure bien que la proportion des cancers à risque soit comparable par rapport aux autres études. Ceci peut s'expliquer par la taille de notre cohorte de patients qui est plus petite que celles des études HOKUSAI et SELECT-D qui comptent respectivement 525 et 203 patients dans le groupe traité par NACO.

L'étude rétrospective issue de la littérature a un taux d'hémorragies majeures plus important pour les NACO, qui est deux fois plus élevé par rapport aux autres études. Cependant, il n'est pas explicité dans cette étude la répartition des types de cancer, ni le taux des cancers les plus à risque, ce qui rend la comparaison des résultats plus difficile.

➤ Concernant les saignements non majeurs cliniquement significatifs

Nom de l'étude	% des saignements non majeurs cliniquement significatifs		Hazard ratio (HR) et intervalle de confiance (IC)
	NACO	HBPM	
<b>Etude rétrospective au CAL</b>	30.2%		
<b>Etude HOKUSAI</b>	14.6%	11.1%	HR : 1.38 IC 95% : 0.98-1.94
<b>Etude SELECT-D</b>	13%	4%	HR : 3.76 IC 95% : 1.63-8.69
<b>Etude rétrospective de la littérature</b>	6.7%	7.3%	

*Tableau 15 : Comparaison du taux de saignements non majeurs cliniquement significatifs en fonction des différentes études*

Les résultats montrent que globalement les saignements non majeurs cliniquement significatifs sont plus fréquemment observés chez les patients sous NACO. Le taux obtenu dans notre étude rétrospective est multiplié entre 2 et 5 par rapport aux autres études. Une des explications à ce résultat peut être le recensement, lors de notre étude, de tous les saignements observés, du fait d'un manque de données concernant leur impact chez le patient. En effet, si l'on considère la définition de l'ISTH concernant les saignements non majeurs cliniquement significatifs, qui sont définis comme impactant les activités du quotidien, nécessitant une

intervention médicale non programmée, l'interruption ou l'arrêt d'un traitement, nous pouvons parmi nos résultats au moins éliminer les saignements des gencives et conjonctivales ainsi que les hémorroïdes. Ainsi, le nombre de patients réellement sujets aux saignements non majeurs est abaissé à 16 ce qui représentent 25.4% des patients. L'absence de bras contrôle ne nous permet pas de savoir si la hausse de ces résultats dépend de l'interprétation de la définition de l'ISTH ou si nous avons réellement au sein de notre étude plus de cas de saignements non majeurs.

L'ensemble de ces résultats semblent montrer une efficacité supérieure des NACO par rapport aux HBPM. En contrepartie, les NACO semblent entraîner plus de saignements qu'ils soient majeurs ou non. Cependant, nous ne pouvons pas extrapoler ces résultats à la population générale car toutes les études ont des critères d'exclusion, ce qui rend leur population de patients non représentative de la réalité. En comparaison, notre étude rétrospective a inclus tous les patients sans aucune restriction, mais le principal biais est le manque d'informations dans les dossiers patients ou au niveau des bilans biologiques rendant les résultats difficilement interprétables.

Ces études ont permis d'identifier des populations avec un risque hémorragique plus important que d'autres. Effectivement, les saignements majeurs sont principalement localisés au niveau gastro-intestinal et génito-urinaire. Cette hausse de ces saignements avait déjà été mise en évidence lors des études NACO versus AVK. Ce sont donc des effets indésirables déjà connus des NACO. Ainsi, pour les patients ayant un cancer gastro-intestinal ou génito-urinaire, des anomalies au niveau du tractus gastro-intestinal de type ulcère, gastrite, colite, œsophagite, l'utilisation des HBPM, serait préférable par rapport aux NACO. (59)

Enfin, nous avons peu ou pas de recul sur les thérapies ciblées et leurs potentielles interactions avec les NACO. Effectivement, dans les données de la littérature, nous ignorons si certains patients avaient comme traitement anticancéreux une thérapie ciblée. Dans notre étude, cela concerne seulement 10 patients. Aucun patient sous thérapie ciblée n'a eu de récurrences ni d'hémorragies majeures. Cependant, il faut rester vigilant vis-à-vis de cette thérapeutique d'autant plus que ces interactions par rapport aux autres médicaments sont nombreuses. D'ailleurs, les études menées se focalisent essentiellement sur l'association NACO et anticancéreux et non pas sur l'ensemble des traitements. Pourtant, il est montré que les interactions médicamenteuses augmentent en fonction du nombre total de médicaments prescrits et les patients atteints de cancers sont très souvent polymédicamentés. (54)

Dans notre étude rétrospective, de nombreux symptômes cardio-respiratoires ont été observés. Il est difficile de conclure sur l'imputabilité des NACO ou des anticancéreux par rapport à ces symptômes. Il est toutefois connu que les NACO puissent être responsables d'effets indésirables de type hypotension et troubles du rythme tels que la tachycardie.

Pour un patient, le traitement anticancéreux a été mis en cause, c'est le cas du trastuzumab dans la majoration d'une insuffisance cardiaque. Pour d'autres patients, il est possible que l'administration des taxanes soit en lien avec les symptômes cardiaques évoqués.

Pour les symptômes respiratoires, il est plus difficile d'en connaître la cause. Effectivement, 35.7% des patients ayant eu des effets indésirables au niveau respiratoire sont atteints d'un cancer du poumon. Ces symptômes peuvent être liés au traitement anticancéreux (par exemple pour les taxanes) mais également à la pathologie elle-même.

Dans notre étude, trois patients sont décédés brutalement suite à des symptômes cardio-respiratoires de type décompensation et diagnostic d'insuffisance cardiaque.

Ces symptômes cardio-respiratoires n'ont pas été décrits dans les études de la littérature portant sur les NACO. Ceci peut s'expliquer par le fait que la survenue d'effets indésirables, exceptés ceux relatifs aux hémorragies, ne faisaient pas partis des objectifs primaires et secondaires fixés au début de l'étude.

Cependant, un case-report a décrit trois cas d'hémorragies péricardiques spontanées suite à la prise de NACO. Il s'agissait des deux NACO les plus prescrits : le rivaroxaban et l'apixaban. Ils ont été introduits suite à un diagnostic de TVP, EP ou fibrillation atriale. Les patients étaient traités pour un cancer du poumon par nivolumab, un cancer ORL par un inhibiteur de PDL-1 et un cancer hématologique par ibrutinib.

Pour ces 3 patients, des symptômes cardio-respiratoires ont été décrits. Pour le patient ayant le cancer du poumon, celui-ci a présenté des douleurs thoraciques et une dyspnée deux jours après l'introduction du NACO. Ces mêmes symptômes ont été observés pour le patient atteint du cancer de l'ORL avec un délai d'apparition plus long de 8 semaines. Le dernier patient a eu un arrêt cardiaque les deux jours suivant l'initiation du NACO. Ces trois patients ont tous eu dans un second temps une tamponnade cardiaque. (66)

Cet article et notre étude rétrospective montrent que ces symptômes cardio-respiratoires touchent les patients traités par l'association NACO et anticancéreux. Ils sont observés quel que soit le NACO utilisé, pour tous les types de cancer et tous les types d'anticancéreux, qu'ils s'agissent de chimiothérapies « classiques » ou de thérapies ciblées. Aucune conclusion générale ne peut être tirée à partir de ces données, cependant il serait intéressant que d'autres

études évaluent la proportion de ces symptômes dans cette population afin de discerner s'il existe des populations plus à risque.

## CONCLUSION

Les NACO sont très largement prescrits en France de par leur facilité d'administration, l'absence de surveillance biologique et leur efficacité. De ce fait, leur utilisation chez les patients atteints d'un cancer et en cours de traitement anticancéreux pourrait être une alternative. Cela pourrait également permettre aux patients déjà sous NACO lors de l'initiation d'un traitement anticancéreux, de ne pas leur modifier un traitement pour lequel ils sont équilibrés. Les principaux risques appréhendés sont leur efficacité qui ne peut pas être surveillée et leur risque hémorragique déjà connu pour lequel quasiment aucun antidote n'existe en cas de surdosage.

Les différentes études ainsi que notre étude rétrospective ont montré une efficacité supérieure aux héparines avec un taux de récurrences des TV et EP plus bas. Au niveau du risque hémorragique, les résultats sont plus hétérogènes. De façon globale, le taux de saignements majeurs est quasi-identique entre les NACO et les HBPM contrairement aux saignements non majeurs qui sont plus importants avec les NACO mais avec un impact clinique moindre. Ces épisodes hémorragiques ont été majoritairement observés chez les patients atteints d'un cancer gastro-intestinal et génito-urinaire.

Devant le peu d'études menées, il est difficile d'extrapoler les résultats à la population générale. Cependant, elles ont permis de déterminer les populations les plus à risque. De ce fait, au vu des résultats, l'association NACO et anticancéreux serait à déconseiller pour les patients ayant un cancer à risque hémorragique élevé, notamment gastro-intestinal et génito-urinaire ou ayant des lésions situées au niveau gastro-intestinal ou susceptibles de saigner, une thrombopénie préexistante...

Cependant, notre étude rétrospective a mis en évidence d'autres effets indésirables de type cardio-respiratoires non négligeables, car ils ont touché un tiers des patients. Ils ont été mis en évidence dans une publication sur trois cas-témoin, mais non mentionnés dans les autres études. Ceci peut s'expliquer par le fait que la survenue d'effets indésirables, exceptés ceux relatifs aux hémorragies, ne faisaient pas partis des objectifs primaires et secondaires fixés au moment de l'étude.

D'après le case-report et les décès survenus suite à ces symptômes dans notre étude, ce sont des effets indésirables à prendre en compte. Il serait intéressant et important d'évaluer dans

des études ultérieures leur proportion et leur impact afin de détecter les populations les plus à risque.

Pour conclure, certaines méta-analyses ont été réalisées et ont conclu que cette association entre un NACO et un traitement anticancéreux ne pourrait pas s'appliquer à la population générale mais au cas par cas si toutefois les recommandations venaient à se modifier.

Enfin, les études actuelles ne se limitent pas à l'utilisation des NACO pour la prévention des récidives des TV et EP chez les patients atteints d'un cancer en cours de traitement. D'autres études sont réalisées dans l'indication de prévention primaire des TV et EP chez les patients traités par anticancéreux. Il y a notamment une étude chez des patients atteints d'un myélome pour laquelle les résultats de l'apixaban ont été prometteurs et associés à un faible risque hémorragique. (67)

Pour finir, il serait également intéressant que des études prospectives observationnelles de grande ampleur sans biais de sélection soient mises en place afin d'avoir une vue d'ensemble sur la population générale des effets indésirables en fonction des différents NACO et différentes classes d'anticancéreux. Parmi les anticancéreux, il y a peu de données concernant la classe des immunothérapies et des thérapies ciblées.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. oct 2017;118:79-83.
2. Kyrle PA. Predicting recurrent venous thromboembolism in cancer: is it possible? *Thrombosis Research*. 1 mai 2014;133:S17-22.
3. Carrier M, Lazo–Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Gross PL, Blais N, et al. Clinical challenges in patients with cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus recommendations. *Curr Oncol*. févr 2015;22(1):49-59.
4. Al-Samkari H, Connors JM. The Role of Direct Oral Anticoagulants in Treatment of Cancer-Associated Thrombosis. *Cancers*. août 2018;10(8):271.
5. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology*. oct 2016;17(10):e452-66.
6. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 10 juin 2013;31(17):2189-204.
7. INCa. Thrombose et Cancer - Recommandation [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: <http://www.oncopaca.org/fr/documentaire/thrombose-et-cancer-recommandation-inca>
8. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thrombosis Research*. 1 sept 2015;136(3):582-9.
9. Institut National Du Cancer. Définition cancer [Internet]. [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
10. Académie Nationale de Médecine. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=cancer>
11. Fondation contre le Cancer. Qu'est-ce que le cancer? [Internet]. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/quest-ce-que-le-cancer>
12. INCa. Les stades du cancer [Internet]. [cité 31 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-stades-du-cancer>
13. INCa. Les grades du cancer [Internet]. [cité 31 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer>
14. Dargaud Y. Thrombose hémostase et cancer : les mécanismes physiopathologiques en jeu. *Oncologie*. déc 2012;14(12):638-43.

15. INSERM. Thrombose veineuse (Phlébite) [Internet]. [cité 8 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/thrombose-veineuse-phlebite>
16. Fédération Française de Cardiologie. Embolie pulmonaire [Internet]. 2016 [cité 8 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/lembolie-pulmonaire>
17. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thrombosis Research*. avr 2016;140:S12-7.
18. De Moerloose P, Reber G, Pugin J. Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intravasculaire disséminée ? *Réanimation*. 2002;11:584-90.
19. Sié P. Physiologie et sémiologie de l'hémostase [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.univ-sba.dz/fmed/images/Physiologie\\_hemostase.pdf](https://www.univ-sba.dz/fmed/images/Physiologie_hemostase.pdf)
20. El Mestari A. Physiologie de l'hémostase. [cité 13 juin 2019]; Disponible sur: [https://www.univ-sba.dz/fmed/images/Physiologie\\_hemostase.pdf](https://www.univ-sba.dz/fmed/images/Physiologie_hemostase.pdf)
21. Date K, Hall J, Greenman J, Maraveyas A, Madden LA. Tumour and microparticle tissue factor expression and cancer thrombosis. *Thrombosis Research*. févr 2013;131(2):109-15.
22. Gerotziafas GT. La maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une hémopathie maligne État des lieux sur l'ampleur du problème. *Hématologie*. 1 janv 2019;25(1):16-28.
23. Delobel A. Traitement des maladies thromboemboliques veineuses dans le cancer : étude observationnelle sur 220 patients [Thèse d'exercice: Médecine]. Lille; 2016.
24. Sevestre-Pietri M-A. Maladie Thrombo-Embolique Veineuse et Cancer. *La lettre du médecin vasculaire*. 2016;(34):28-39.
25. Cedervall J, Hamidi A, Olsson A-K. Platelets, NETs and cancer. *Thrombosis Research*. avr 2018;164:S148-52.
26. Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thrombosis Research*. févr 2015;135:S8-11.
27. Jude B, Susen S, Zavadski C, Trillot N. Les thrombophilies constitutionnelles [Internet]. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: [http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec\\_mv/135c.pdf](http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec_mv/135c.pdf)
28. Biomnis. Mutation g.20210 du gène de la prothrombine [Internet]. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PROTHROMBINE\\_MUTATION-20210.pdf](https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PROTHROMBINE_MUTATION-20210.pdf)
29. Emmerich J. [Epidemiology of venous thrombosis]. *Bull Acad Natl Med*. 2003;187(1):19-32; discussion 32-33.
30. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 19 juin 2014;123(25):3972-8.



31. Seng S, Liu Z, Chiu SK, Proverbs-Singh T, Sonpavde G, Choueiri TK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 10 déc 2012;30(35):4416-26.
32. Japkowicz M, San T, Gligorov J. Cancers, thromboses veineuses et traitements anti-angiogéniques. *VEGF actu.* 2010;(19):3.
33. Netgen. Scores cliniques pour le risque de récurrence de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) et pour les relations cancer-MVTE\*. *Revue Médicale Suisse.* 2016;12:363-7.
34. Liebman HA. Cancer prognosis in patients with venous thromboembolism (VTE) and patients with clinical and laboratory biomarkers predictive of VTE risk. *Thromb Res.* 2018;164 Suppl 1:S19-22.
35. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance. 2014.
36. Bouvenot G, Bounhoure J-P, Montastruc J-L, Vacheron A. Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO). *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* juin 2014;198(6):1157-95.
37. Vidal Hoptimal. PRADAXA [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/pradaxa-85671.htm>
38. Vidal Hoptimal. ELIQUIS [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/eliquis-107620.htm>
39. Vidal Hoptimal. XARELTO [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/xarelto-113989.htm>
40. Mear F. Les nouveaux anticoagulants oraux : modalités de prescription et perception par les généralistes [Thèse d'exercice: Médecine]. Nantes; 2014.
41. Thériaque. Monographie PRADAXA 75mg [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=23120>
42. Thériaque. Monographie ELIQUIS 5mg [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=30244>
43. Thériaque. Monographie XARELTO 10mg [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=23841>
44. Pierard L, Sprynger M. Place des nouveaux anticoagulants oraux directs. *Revue Médicale Suisse.* 2014;10:1562-7.
45. Short NJ, Connors JM. New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient. *The Oncologist.* 1 janv 2014;19(1):82-93.
46. Fitzgerald JL, Howes LG. Drug Interactions of Direct-Acting Oral Anticoagulants. *Drug Safety.* sept 2016;39(9):841-5.
47. Bertolletti L, Ollier E, Duvillard C, Delavenne X, Beyens M-N, De Magalhaes E, et al. Direct oral anticoagulants: Current indications and unmet needs in the treatment of venous thromboembolism. *Pharmacol Res.* 2017;118:33-42.

48. Mantha S, Laube E, Miao Y, Sarasohn DM, Parameswaran R, Stefanik S, et al. Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. févr 2017;43(2):166-71.
49. Riess H, Prandoni P, Harder S, Kreher S, Bauersachs R. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Potential for drug-drug interactions. *Crit Rev Oncol Hematol*. déc 2018;132:169-79.
50. Haute Autorité de Santé. Résumé des Caractéristiques du Produit Rivaroxaban 15mg [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0315725.htm>
51. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1 août 2012;110(3):453-60.
52. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. févr 2015;147(2):475-83.
53. Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood*. 24 janv 2019;133(4):291-8.
54. Bellesoeur A, Thomas-Schoemann A, Allard M, Smadja D, Vidal M, Alexandre J, et al. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: Clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol*. sept 2018;129:102-12.
55. Mousa SA. Comparative Pharmacodynamic Assessment of the Antiangiogenesis Activity of Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin Fractions: Structure–Function Relationship. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. janv 2013;19(1):48-54.
56. Mousa S, Petersen L. Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: Preclinical evidence. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009;102(08):258-67.
57. Ross JA, Miller MM, Rojas Hernandez CM. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) versus conventional anticoagulation for the treatment of cancer-related venous thromboembolism: A retrospective analysis. *Thrombosis Research*. 1 févr 2017;150:86-9.
58. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost*. déc 2015;13(12):2187-91.
59. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(9):1891-4.
60. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Annals of Oncology*. 1 juin 2019;30(6):897-907.
61. Grandoni F, Alberio L. Direct Oral Anticoagulant Drugs: On the Treatment of Cancer-Related Venous Thromboembolism and their Potential Anti-Neoplastic Effect. *Cancers (Basel)*. 5 janv 2019;11(1).

62. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. 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). *J Clin Oncol*. 10 juill 2018;36(20):2017-23.
63. Ramacciotti E, Agati LB, Caffaro RA, Volpiani GG, Lopes RD, Comerota AJ, et al. Direct Oral Anticoagulants and Cancer-Associated Thrombosis Management. Where Do We Stand in 2019? *Clin Appl Thromb Hemost*. déc 2019;25:1-7.
64. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence ELIQUIS 2.5 - 5mg [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13901\\_ELIQUIS\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT13901.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13901_ELIQUIS_PIC_EI_Avis2_CT13901.pdf)
65. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 29 août 2013;369(9):799-808.
66. Nassif T, Banchs J, Yusuf SW, Mouhayar E. Acute haemorrhagic tamponade in cancer patients receiving direct oral anticoagulant: case series. *Eur Heart J Case Rep*. 20 déc 2017;1(2).
67. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, Orsini-Piocelle F, Tiab M, Auger-Quittet S, et al. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. *American Journal of Hematology*. 2019;94(6):635-40.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*



## **RESUME**

Le cancer augmente quatre à sept fois le risque thrombotique. La survenue de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire représente la deuxième cause de mortalité chez les patients atteints d'un cancer.

Les différentes recommandations actuelles préconisent un traitement préventif uniquement en cas de chirurgie. Pour le traitement curatif, il est recommandé d'utiliser les héparines en première intention et en cas d'impossibilité les antivitamines K.

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) n'ont pas d'indication chez les patients cancéreux malgré de nombreux avantages et l'amélioration de la qualité de vie qu'ils pourraient leur apporter. Des études internationales publiées ou en cours vont peut-être changer les recommandations.

Notre étude rétrospective a pour but d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables des NACO en association avec un anticancéreux. Les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature c'est-à-dire une efficacité comparable voire supérieure des NACO vis-à-vis des héparines mais des saignements plus importants. Ces études ont permis de mettre en avant une population à haut risque hémorragique notamment les patients ayant un cancer gastro-intestinal et génito-urinaire.

Enfin, notre étude a révélé également de nombreux effets indésirables de type cardio-respiratoires pour lesquels il serait intéressant d'évaluer leurs impacts dans des études ultérieures.

Pour conclure, l'administration des NACO en association avec un anticancéreux semble être possible. Si les recommandations évoluent en faveur des NACO, il serait préférable qu'ils soient prescrits au cas par cas en tenant compte du rapport bénéfice/risque pour chaque patient.