HAL
open science

Thromboprophylaxie en médecine palliative : étude d'une cohorte de 312 patients au CHU de Rouen

Mathilde Khetta

To cite this version:

Mathilde Khetta. Thromboprophylaxie en médecine palliative : étude d'une cohorte de 312 patients au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01162746

HAL Id: dumas-01162746

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01162746

Submitted on 11 Jun 2015

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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE : 2015

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Par

Mathilde KHETTA,

née THOMAS le 30 janvier 1986 à Dieppe

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24 AVRIL 2015

Thromboprophylaxie en médecine palliative : étude d'une cohorte de 312 patients au CHU de Rouen.

PRESIDENT DE JURY : Pr Hervé LEVESQUE

DIRECTEUR DE THESE : Dr Ygal BENHAMOU

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015

U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoît VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno **BACHY** *(surnombre)*	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** *(surnombre)*	*HCN*	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy **BONMARCHAND** (*surnombre)*	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr Jean-François **CAILLARD** *(surnombre)*	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN** *(surnombre)*	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Philippe **GRISE** *(surnombre)*	HCN	Urologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie

Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier **LE LOET**	HCN	Rhumatologie
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mr Eric **LEREBOURS**	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Bruno **MIHOUT** *(surnombre)*	HCN	Neurologie
Mr Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc **PERON** *(surnombre)*	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr François **PROUST**	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe **RICHARD** (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence

Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy **BELLIEN**	HCN	Pharmacologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie

Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François **MENARD**	HCN	Biophysique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE**	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique **BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mr Jean **CHASTANG**	Biomathématiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique

Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie **MARTINET**	Immunologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
Mr François **HALLOUARD**	Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mr Jean **CHASTANG**	Mathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mr Alain **MERCIER**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Aux patients, qui nous apprennent tout finalement.

♦♦♦

A Monsieur le Professeur Lévesque,

Merci d'avoir accepté de présider cette thèse.

Merci de m'avoir permis de réaliser un internat de médecine interne quelque peu atypique... mais si enrichissant et passionnant !

A Monsieur le Professeur Doucet,

Merci pour votre disponibilité, votre soutien pour ce travail et pour les autres projets. La fonction qui précède votre nom n'altère en rien votre humilité et vos qualités humaines!

A Monsieur le Professeur Di Fiore,

Merci pour l'intérêt que tu portes à ce travail, et pour avoir accepté de le juger.

A Monsieur le Docteur Ygal Benhamou,

Merci d'avoir encadré cette thèse parallèlement à tes propres projets, ainsi que mon mémoire de DES, deux étapes charnières de l'internat!

A Madame le Docteur Guédon (ou plutôt « M'dame Guédon » !),

Merci pour tout ce que vous m'avez transmis et qui ne s'apprend pas dans le meilleur des livres. Quelque soit le service qui m'accueillera ces prochaines années, ce bagage sera précieux et je n'oublierai pas de qui il me vient.

A Madame le Docteur Nicole Cailleux-Talbot,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. J'ai été touchée par votre rapport au patient et par votre souci de l'autre dès mon premier semestre d'internat. Vous avoir rencontrée à ce moment-clé est probablement une chance…

A Madame le Docteur Sophie Pouplin,

Merci pour toute l'énergie que tu libères sur ton passage, et qui bénéficie tant aux patients qu'à ton entourage !

A Alice, merci infiniment pour ta disponibilité et tes conseils en tout genre, et ce toujours dans la bonne humeur! Je risque de continuer à t'en poser, des questions...

Aux médecins, aux internes et aux externes, aux ASH, aux aides-soignantes et aux infirmières, aux kinésithérapeutes, diététiciennes et psychologues, aux cadres de santé, aux secrétaires, aux brancardiers, aux manipulateurs radio, aux bénévoles et aux aumôniers rencontrés tout au long de ce chemin... Tous autant de pierres pour construire le meilleur édifice au patient !

Pensée particulière aux équipes de médecine palliative, de médecine interne de Bois-Guillaume et de Saint Julien, du centre de la douleur, à celles d'addictologie, de gastro-entérologie, d'oncologie, de gériatrie et de rhumatologie, qui m'ont accueillie durant l'internat !

♦♦♦

A la Loubna, merveilleuse et inépuisable source de tendresse, de lumière et d'innocence. « Et vivre sans tendresse, il n'en est pas question ». Zim, Bam, Boum Boum, whaouuuuuh ! Merci ma chérie. Ila Binti Loubna, Allah i hafdek.

A Abdenbi, comme ce serait banal de dire que tu as transformé ma vie ! Comme ce serait classique de te remercier pour ta présence ! Comme ce serait gnangnan (je trouve pas d'autre mot) de t'écrire que je t'aime ! Mais comme ce serait vrai... Ila zaoudji Abdenbi, Allah i hafdek, wa Allah i barek fi oustratna inch'Allah.

A mes parents, qu'on ne choisit pas mais que j'aurais choisi sans l'ombre d'un doute, pour leur soutien infaillible, leur ouverture d'esprit, leur disponibilité, leur confiance, et pour le reste, prêts à tout et à bien plus encore. Oui oui, un merci de plus. Il est écrit celui-ci, vous ne pouvez pas le refuser.

A mon grand frère Maxime, merci pour tous ces merveilleux moments passés à rigoler pour rien, ou pour un ptit suisse. Au fait, je t'en veux pas pour la poupée de mon enfance, elle est vraiment en plastique après tout (mais quand même, elle est pas déformée). Prends bien soin de toi, de l'adorable Hector et de Tat'Amandine !

A mes grands-parents, que l'âge a emporté ou retient à la maison. Je pense bien à vous.

A Mui Haddoum, Mui Aïcha et Bua Reddad,

Merci de m'accueillir si chaleureusement au sein de la famille Khetta... Wa ouchkour choukran jazilan 'ailat zaoudji, al oum Aïcha, al-ab Reddad wa al-oum Haddoum.

A « Grand Père », je ne vous ai malheureusement pas connu mais l'unanimité est telle! Merci pour les valeurs que vous avez transmises à Abdenbi.

A l'ensemble de ma famille et de ma belle-famille, oncles, tantes, cousins, cousines, beaux-frères, belles-sœurs, neveux et nièces… On est toujours bien reçus chez les Chtis, et à Skhirat aussi !! Wa atamana li ousrati zaoudji fi Firanza, wa Luxembourg, wa Italia wa Maghrib. Hayatan saïda wa haniya inch'Allah.

A Par Si Par La, Gracias à vous, et Gracias a la vida.

A mes amis, Marine et Javi, Claire et Alex, Rosy, Angel, Morgane et Salomé, Le Chti, Omar, Anne-So, Sarah et Adam, Zohra et Nesrine, Hind, Aziz et leurs 4 « N », Guéguène, Sana et Paris, Amel et sa ptite famille...

♦♦♦

A mes cassettes magiques et mes CD, indispensables compagnons de route.

♦♦♦

Merci à vous et à tous les autres, prenez soin de vous !

Hayatan saïda wa haniya inch'Allah.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION…….p.19

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ET CANCER ……p.20

A/ PHYSIOPATHOLOGIE DE LA COAGULATION EN CAS DE NEOPLASIE…….p.20

1/ Modélisation globale……p.20
2/ Déterminants de l'hypercoagulabilité……p.21
3/ Inflammation……p.22
4/ Acteurs procoagulants du cancer……..p.23
a/ endothélium vasculaire……...p.23
b/ fibrine et déséquilibre du système fibrinolytique……...p.24
c/ mucines……...p.24
d/ microparticules……...p.24
5/ Plaquettes, angiogenèse, et progression tumorale……p.25
6/ Hypercoagulabilité iatrogène……p.27

B/ SPECIFICITES DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE EN CAS DE NEOPLASIE…….....p.29

1/ Epidémiologie et aspects cliniques……p.29
2/ Stratification du risque thrombotique……p.30
a/ Scores validés……p.30
b/ Situations cliniques spécifiques……..p.33
* contexte médical aigu……..p.33
* contexte ambulatoire……p.34
* traitement anti-tumoral en ambulatoire……p.35
* contexte chirurgical……..p.35
* présence d'un cathéter veineux central……p.37
c/ Recommandations……...p.38
d/ Thromboprophylaxie et survie : quelles données en 2015?.....p.41
e/ HBPM, HNF ou fondaparinux ? ……...p.42

PRESENTATION DE L'ETUDE……..p.43

A/ PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE……p.43
B/ MATERIELS ET METHODES……p.44

RESULTATS……p.46

1/ Données démographiques……..p.46
2/ Statistiques analytiques……..p.48
a/ Traitement prescrit selon l'existence d'une indication ou non ……...p.48
b/ Traitement prescrit selon l'indice de Karnofsky……p.51

c/ Traitement prescrit selon la pathologie……..p.52
d/ Traitement prescrit selon le score de Barbot……..p.53
e/ Instauration, maintien et arrêt de la prévention thromboembolique…….p.54

DISCUSSION……p.56
1/ Quelles données disponibles en matière de thromboprophylaxie et de suivi des recommandations?.....p.56
2/ Définitions imparfaites et considérations éthiques……p.58
3/ Une spécificité individuelle plus marquée en soins palliatifs……p.60
4/ La sous-prescription, une éducation des soignants à parfaire……p.61
5/ L'approche éthique au centre de la sous-prescription……p.62

CONCLUSION……..p.63

ANNEXE…….. p.64

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES……...p.68

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) regroupe deux entités cliniques, l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP). Il s'agit d'une pathologie fréquente, grevée d'une morbi-mortalité importante, et dont l'incidence annuelle en France est estimée à 180/100 000 habitants (120/100 000 pour les TVP et 60/100 000 pour les EP) au sein de la population générale (étude EPI-GETBO en 2000) (1). En revanche, ce taux d'incidence lors d'une hospitalisation en milieu médical atteint respectivement 1% et 0,20% pour les TVP et EP symptomatiques (2).

La MTEV est une pathologie multifactorielle dans laquelle interviennent des facteurs de risque constitutionnels, acquis et environnementaux. Parmi ces facteurs, outre l'âge, la présence d'un cancer sous-jacent intervient de façon majeure au plan épidémiologique, multipliant le risque de MTEV par 7 (3). Néanmoins, en fonction du type histologique, de la localisation de la tumeur, des traitements initiés et du stade de la maladie, le risque thrombotique varie fortement.

Au sein des patients atteints de cancer, ceux relevant de soins palliatifs sont fréquemment exclus des études cliniques, du fait de leur disparité, de leur état général souvent précaire et de leur pronostic réservé. Par conséquent, il est difficile d'obtenir des données épidémiologiques précises et surtout d'établir des recommandations spécifiques à cette population. Toutefois, le risque de survenue d'une MTEV chez un patient en soins palliatifs semble très élevé du fait de la conjonction d'une maladie avancée évolutive avec un retentissement majeur sur l'état général et l'autonomie du patient.

La prise en charge palliative nécessite une réévaluation quotidienne, voire pluri-quotidienne des traitements afin d'ajuster au mieux les prescriptions à la situation sans cesse évolutive, dans le but d'assurer au patient la meilleure qualité de vie possible. Les traitements à visée préventive sont d'autant plus réajustés que leur but est d'éviter la survenue d'un événement qui n'aura peut-être pas lieu. Ainsi, plus que dans toute autre spécialité médicale, la prescription est sujette à une dimension subjective importante posant en permanence la question du rapport bénéfice-risque. Le traitement thromboprophylactique illustre parfaitement cette problématique, posant des questions récurrentes en soins palliatifs : « jusqu'à quel stade faut-il prévenir ?, faut-il prescrire ?, une injection sous-cutanée quotidienne est-elle raisonnable ?».

Ainsi, en l'absence de recommandations spécifiques en soins palliatifs, nous avons cherché à établir dans ce travail, dans un premier temps, un état des lieux de l'attitude thérapeutique

adoptée en matière de thromboprophylaxie dans un service de médecine palliative. Enfin, après une information dispensée à tous les praticiens sur les données actuelles disponibles en matière de thromboprophylaxie, nous avons réévalué dans un second temps cette prescription.

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ET CANCER

A/ PHYSIOPATHOLOGIE DE LA COAGULATION EN CAS DE NEOPLASIE

1/ Modélisation globale

Parmi les nombreuses modifications physiologiques provoquées par les pathologies tumorales, la survenue d'un état d'hypercoagulabilité est sans doute l'une des plus complexes. Armand Trousseau suggérait déjà en 1865 le lien étroit existant entre MTEV et cancer (4). Ce lien a été par la suite confirmé dans de nombreuses études épidémiologiques de grande ampleur (5,6). Un fait marquant est l'existence d'une réciprocité dans ce lien : prédisposition à la survenue d'un événement thromboembolique veineux en cas de cancer, et croissance tumorale favorisée par l'hypercoagulabilité.

Au cours du cancer, l'ensemble des éléments de la triade de Virchow est présent :

- L'hypercoagulabilité est en lien avec la sécrétion de substances pro-thrombotiques par la tumeur (notamment surexpression du facteur tissulaire, responsable d'une majoration de la génération de thrombine) et avec la présence de facteurs extrinsèques qui augmentent le risque vasculaire (inflammation radio-induite, post chirurgicale, déshydratation, profil pro-thrombotique des traitements anticancéreux).
- L'atteinte endothéliale est induite quant à elle par la toxicité des cellules tumorales, ainsi que par certaines chimiothérapies, certains actes invasifs (cathétérisme veineux central, chirurgie).
- Enfin la stase veineuse est souvent secondaire au profil évolutif de la maladie; l'asthénie souvent majeure des patients atteints de cancer implique une immobilisation, un alitement, un confinement. D'autre part, la masse tumorale et les possibles adénopathies sont susceptibles de provoquer une compression extrinsèque des axes veineux, ralentissant le retour veineux (7).

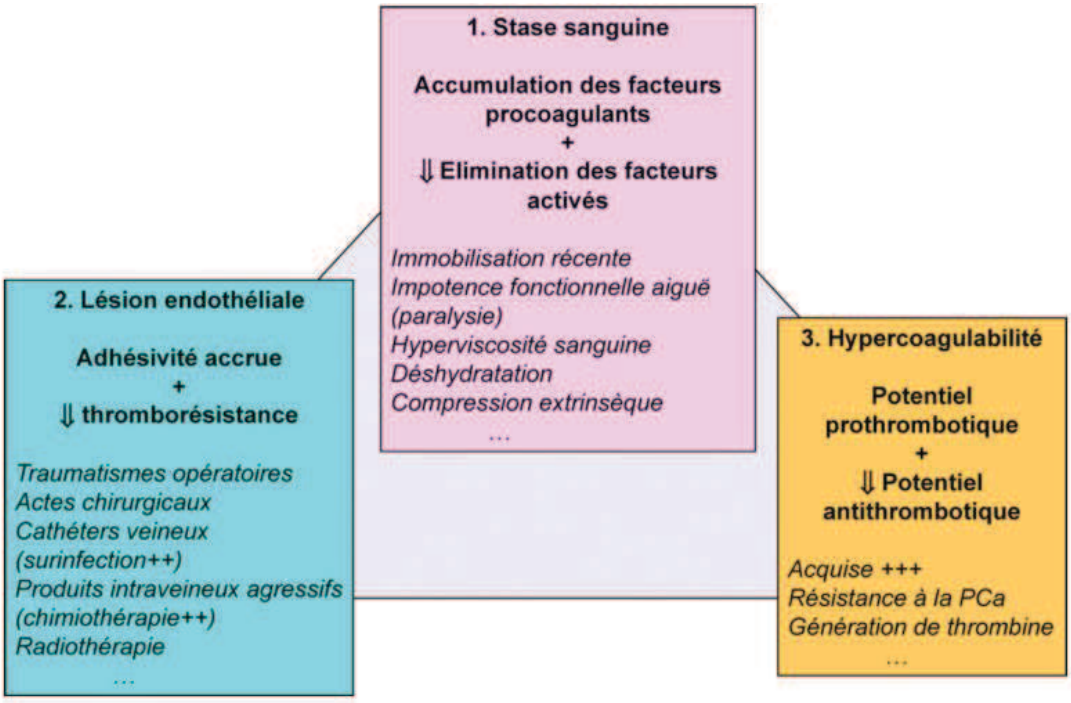

Figure 1 : La triade de Virchow appliquée au cancer. D'après I Elalamy et al. (8)

2/ Déterminants de l'hypercoagulabilité

L'hypercoagulabilité, principalement responsable de la survenue d'une MTEV au cours du cancer est classiquement présente chez près de 90% des patients atteints de néoplasie. Tous les systèmes de la coagulation (activateur ou inhibiteur) convergent vers une anomalie de type activation de la coagulation (9,10). L'étude CATS a montré que les patients atteints d'un cancer et présentant un taux élevé de D-dimères et de fragment 1 et 2 de la prothrombine avaient un risque 3.6 plus élevé de développer un événement thromboembolique veineux (probabilité de 15.6% contre 5%) (11). Un taux élevé de D-dimères a également été évalué comme étant un facteur pronostique, tant pour la récidive de MTEV que pour la mortalité (12).

3/ Inflammation

L'inflammation liée au processus tumoral, implique l'ensemble des cellules du compartiment vasculaire (monocytes-macrophages, cellules endothéliales, plaquettes, cellules tumorales, lymphocytes) et amplifie cette coopération pluri-cellulaire. Elle joue un rôle central à la fois dans la progression néoplasique et dans la survenue d'un événement thrombotique. Les protéines de la phase aigüe de l'inflammation et les cytokines pro-inflammatoires sont fréquemment élevées en cas de cancer, car sécrétées soit par les cellules tumorales directement, soit par l'activation des cellules endothéliales et /ou monocytaires (13).
En l'absence de pathologie néoplasique, le lien a clairement été démontré entre maladie thromboembolique veineuse et cytokines de l'inflammation (CRP, interleukine 6 [IL-6] et interleukine 8 [IL-8], TNF-α) (14). Cette hypercoagulabilité est probablement amplifiée par l'augmentation des taux de facteur Willebrand et de facteur VIII. Par ailleurs, il existerait une réduction de l'activité de l'ADAMTS-13 chez les patients atteints d'une néoplasie, l'ADAMTS-13 étant la protéase à l'origine du clivage du facteur Willebrand (15).

Au cours du cancer, l'élévation des taux de fibrinogène et de FVIII est responsable d'une résistance acquise à la protéine C (16). La sécrétion accrue de cytokines (interleukine 1 [IL1], tumor necrosis factor-a [TNF-a], de facteurs de croissance (vascular endothelial growth factor [VEGF]) et de molécules d'adhésion (VCAM1, P-sélectine, E-sélectine, Willebrand…) favorise l'interaction directe entre les cellules tumorales et les autres cellules du compartiment vasculaire, renforçant leur potentiel pro-thrombotique par la baisse de l'expression de la thrombo-moduline et l'augmentation de la libération de facteur tissulaire.

La P-sélectine, en se liant à son récepteur membranaire (le PSGL-1), joue un rôle majeur dans le lien entre thrombogenèse et inflammation (17). Cette liaison entraîne une activation de l'adhésion leucocytaire, une activation de l'agrégation des cellules endothéliales activées et des plaquettes aux cellules tumorales, et favorise la génération et la focalisation des microparticules au niveau des sites inflammatoires ou lésionnels. Ainsi, la croissance du thrombus dépend du couple P-sélectine/PSGL-1. Il est possible que les héparines freinent l'évolution métastatique par l'inhibition des interactions cellulaires modulées par cette P-sélectine (18).

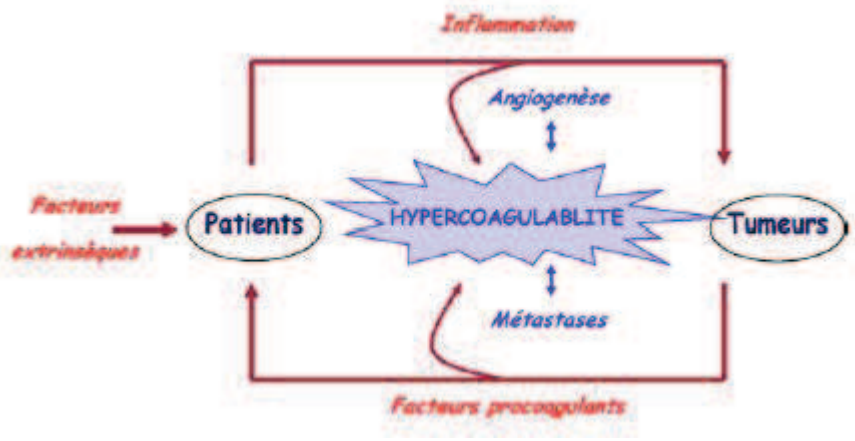

Figure 2 : La relation intriquée de l'évolution du cancer avec l'inflammation et la thrombose. D'après I Elalamy et al. (8)

4/ Acteurs pro-coagulants du cancer

a/ endothélium vasculaire

L'endothélium vasculaire, après stimulation par les cellules tumorales, joue également un rôle majeur dans le processus pro-thrombotique. L'exposition du facteur tissulaire (FT) lié au facteur VIIa a pour conséquence le déclenchement de la cascade de la coagulation, entraînant une majoration de la génération de thrombine.

De nombreuses cellules vasculaires activées (monocytes, endothélium…) ainsi que les cellules tumorales, de façon constitutive, expriment le FT à leur surface. Plusieurs mécanismes expliquent sa contribution à la progression néoplasique :

* *via* la coagulation et la génération de thrombine, il active puissamment l'angiogenèse et le processus métastatique par le biais des récepteurs protease-activated-receptor (PAR-1, PAR-3, PAR-4) couplés à des protéines G régulatrices.

* indépendamment de la coagulation, son extrémité intra-cytoplasmique a une action sur le remodelage vasculaire, la progression tumorale et l'angiogenèse par le biais du VEGF (vascular endothelial growth factor) (19).

* *via* le complexe FT-VIIa : activation directe de PAR-2, ce qui participe à la prolifération néoplasique par le biais de mécanismes anti-apoptotiques, et par l'induction de cytokines et de régulateurs angiogéniques (20).

b/ Fibrine et déséquilibre du système fibrinolytique

La dissémination tumorale est favorisée par la fibrine, qui entraîne l'adhésion des cellules néoplasiques à l'endothélium vasculaire, et leur protection contre l'agression du système immunitaire.

La régulation de la balance fibrinolytique est modifiée en cas de néoplasie. En effet, l'urokinase (u-PA), le t-PA (tissue-type plasminogen activator), le PAI-1 et PAI-2 (qui inhibent l'activateur du plasminogène) sont sécrétés par les cellules tumorales. A leur surface, celles-ci expriment les récepteurs de l'urokinase (u-PAR), ce qui déclenche la cascade fibrinolytique, entraînant les manifestations hémorragiques dans le cadre notamment de leucémies. A l'inverse, dans un contexte de tumeurs solides, le déséquilibre de cette balance aboutit à un profil pro-thrombotique. Des taux d'u-PA et /ou de PAI-1 élevés pourraient constituer des marqueurs pronostiques relativement fiables (21).

Quant au PAI-1, sécrété par les cellules tumorales, son action est multiple : il freine la fibrinolyse, mais contribue aussi à l'angiogenèse et au développement tumoral.

c/ mucines

Les adénocarcinomes sécrètent des mucines, véritables liens entre d'une part, les cellules tumorales et les plaquettes (*via* la P-sélectine) et d'autre part les cellules tumorales et les leucocytes (*via* la L-sélectine), le tout formant des hétéro-agrégats complexes pro-thrombotiques.

d/ microparticules

Les microparticules, longtemps considérées comme des débris cellulaires dépourvus de fonction biologique propre, ont en réalité des caractéristiques membranaires qui leur confèrent des propriétés pro-coagulantes, pro-inflammatoires, pro-apoptotiques, et pro-fibrinolytiques. Elles sont retrouvées à des taux élevés dans de nombreuses pathologies cancéreuses, inflammatoires, thrombotiques ou traumatiques (22-26). Suite à un stress, les microparticules sont émises par la cellule parentale. Se produit alors un réarrangement des phospholipides anioniques entre les deux feuillets de la membrane qui, déstabilisée, bourgeonne (27). Au niveau du vaisseau, leur caractère pro-coagulant est du à la phosphatidylsérine (PhtdSer) exposée dans le feuillet externe de leur membrane. Il s'agit d'un phospholipide anionique qui constitue la surface catalytique indispensable à la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants plasmatiques ainsi qu'à leur assemblage sous la forme des complexes

de la cascade de la coagulation. De plus, certaines microparticules émises par les monocytes ou les cellules endothéliales portent du facteur tissulaire actif (FT), qui est l'initiateur cellulaire de la cascade de la coagulation.
Enfin, elles pourraient servir de marqueurs de l'évolution néoplasique de certains cancers solides comme les cancers du poumon ou de l'estomac (28).

Cette figure reprend les différents acteurs pro-coagulants en présence d'un cancer :

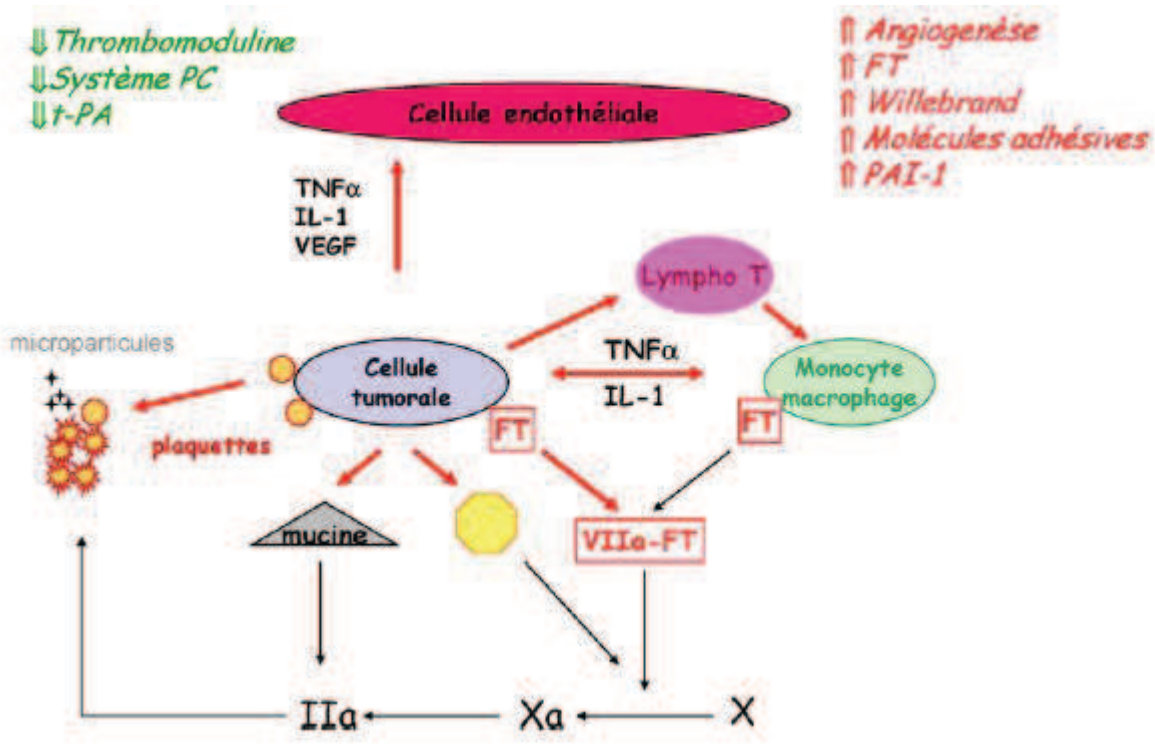

Figure 3 : Les acteurs pro-coagulants du cancer. D'après I Elalamy et al. (8)

5/ Plaquettes, angiogenèse et progression tumorale

Les plaquettes jouent un rôle central dans la relation entre hémostase et cancer. Une thrombocytopénie aurait des conséquences anti-métastatiques, alors qu'une thrombocytose est souvent liée à un pronostic plus péjoratif (29). Plusieurs mécanismes expliquent ce phénomène :

* Majoration de l'angiogenèse qui est stimulée par la thrombocytose réactionnelle et par les plaquettes activées, *via* la sécrétion de VEGF, de PDGF (platelet derived growth factor) et d'autres facteurs de croissance.

* Augmentation de la dissémination des cellules cancéreuses dans le compartiment vasculaire par le biais d'intégrines et d'autres glycoprotéines membranaires exprimées par les plaquettes activées et par le biais d'emboles tumoraux, engainés par les plaquettes et la fibrine.

* Protection des cellules cancéreuses du système immunitaire en formant des agrégats autour d'elles, limitant ainsi leur destruction par les lymphocytes natural killers (NK) (30).Ces cellules NK sont par ailleurs inhibées par des facteurs solubles sécrétés par les plaquettes comme la PGE2 et le TGFß1.

* Stimulation de la prolifération des cellules cancéreuses en sécrétant des agents mitogènes comme le PDGF et l'acide lysophosphatidique.

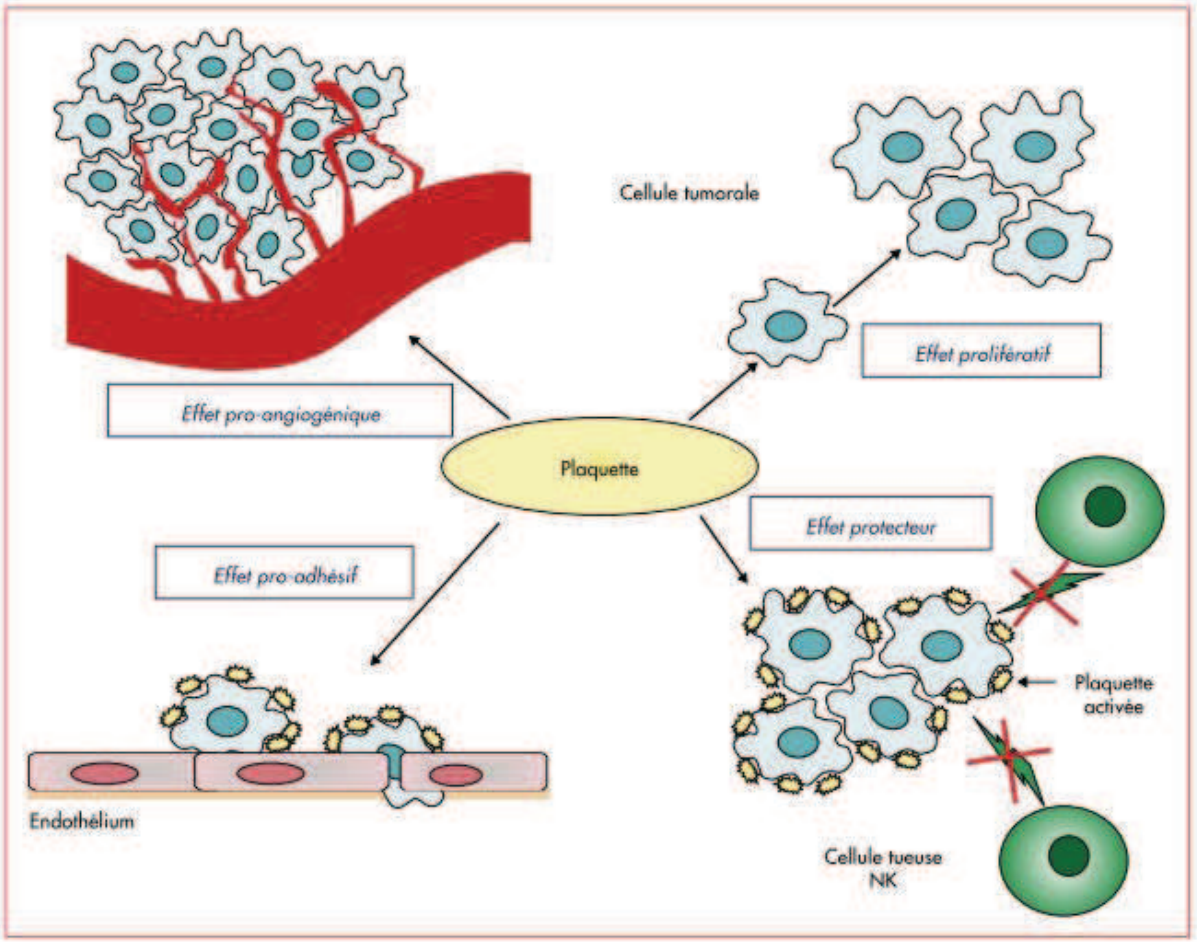

Figure 4 : Les différents mécanismes par lesquels les plaquettes peuvent favoriser la croissance tumorale et le développement des métastases. D'après C Fribourg et al. (31)

Le tableau suivant résume les marqueurs biologiques potentiels en cas de pathologie tumorale :

Atteinte	Marqueurs
Coagulation plasmatique	Facteur VII activé (FVIIa) Complexes Thrombine-Antithrombine (TAT) Fragments de la prothrombine (F1 + 2) Fibrinopeptide A Monomères de fibrine D-Dimères
Activation endothéliale	Thrombomoduline (TM) Facteur Willebrand (FW) Activateur tissulaire du plasminogène (tPA) Inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) *P*- et *E*-sélectines (CD62)
Activation plaquettaire	β-Thromboglobuline (grains α) Facteur 4 plaquettaire (grains α) *P*-sélectine CD62-P (grains α) CD63 (lysosomes)

Tableau 1 : Hypercoagulabilité du cancer et marqueurs biologiques potentiels. D'après AY Lee et al. (32)

6/ Hypercoagulabilité iatrogène

Les traitements anti tumoraux majorent généralement le risque thrombotique veineux. Il faut toutefois distinguer le risque induit par les traitements hormonaux, les chimiothérapies classiques de celui induit par les thérapies ciblées comme les inhibiteurs de tyrosine kinase et les facteurs anti-angiogéniques.

La prévalence de la MTEV sous chimiothérapie se situerait entre 5 et 10% selon Otten (33).

Par exemple, le tamoxifène majore entre 2 et 3 fois le risque de MTEV (34), d'autant plus quand il est associé à une chimiothérapie (35). Les chimiothérapies cytotoxiques, les anti-oestrogènes, les anti-angiogéniques (36) sont reconnus comme étant des facteurs de risque de MTEV (37-39). D'autres chimiothérapies majorent significativement le risque de MTEV : asparaginase (40), thalidomide et lenalidomide (41-44). Quant au bevacizumab, anticorps monoclonal anti VEGF, il est associé à une augmentation des thromboses artérielles et veineuses (36, 45, 46).

La prescription d'érythropoïétine de synthèse est également associée à un sur-risque thrombotique, comme en atteste une méta-analyse incluant presque 7000 patients atteints d'un

cancer, qui a rapporté que le traitement par EPO ou darbépoétine augmentait de 67% le risque de MTEV (47).

Enfin, de nombreux traitements anti cancéreux sont associés à la survenue de microangiopathie thrombotique, tels la ciclosporine, le tacrolimus, le cisplatine, la bléomycine, majorant ainsi le risque thrombotique artériel et veineux.

Les principaux mécanismes sont résumés dans les 2 tableaux ci-dessous.

Les mécanismes prothrombotiques de la chimiothérapie
Activation plaquettaire
Toxicité directe endothéliale
Induction de l'expression du FT des monocytes/macrophages
Réduction des taux d'inhibiteurs de la coagulation (↓ antithrombine, ↓ protéines C et S)
Altération de la fonction fibrinolytique (↑ PAI-1)
Apoptose des cellules endothéliales (↑ expression du facteur tissulaire)
Sécrétion de cytokines pro-angiogéniques et immunomodulatrices

Tableau 2 : Les mécanismes pro-thrombotiques de la chimiothérapie. D'après I Elalamy et al. (8)

Anti-cancer or supportive agent	Presumed pathomechanism
Fluorinated pyrimidines (5 fluororuracil, capecitabine, tegafur-uracil, S1)	Vasospasm, arterial and venous thrombosis.
Cisplatin	Endothelial damage, Raynaud's phenomenon, thrombosis (often combined with dexamethasone as an antiemetic)
L-Asparaginase	Alters plasma levels of procoagulants and anticoagulants (AT III, protein C, protein S)
Tamoxifen	Alters plasma levels of coagulation factors
Dexamethasone	Alters plasma levels of coagulation factors
Erythropoiesis stimulating agents	Alters plasma levels of coagulation factors, increased tissue factor expression
VEGF Inhibitors (bevacizumab, sunitinib, sorafenib, etc.)	Endothelial damage
IMiDs (thalidomide, lenalidomide, etc.)	Endothelial damage, altered plasma levels of F.VIII, von Willebrand Factor

Tableau 3 : Les traitements anti-cancéreux et le mécanisme potentiel de leur implication dans la MTEV. D'après Axel C. Matzdorff et al. (48)

B/ SPECIFICITES DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE EN CAS DE NEOPLASIE

1/ Epidémiologie et aspects cliniques

L'association MTEV et cancer est une association naturelle du fait d'une superposition des caractéristiques épidémiologiques des deux pathologies. En effet, deux-tiers des MTEV surviennent après 60 ans, âge auquel l'incidence des cancers augmente d'un facteur 7,8. Ainsi en dehors de toutes les considérations physiopathologiques déjà énoncées, le seul lien démographique suffit à expliquer cette association. De ce fait, le risque de survenue d'un événement thromboembolique veineux chez le patient atteint de cancer est multiplié par 7 comparativement aux patients indemnes de cancer (3). D'autres études ont retrouvé une incidence multipliée par 4 à 6, soulignant que la présence d'un cancer était un facteur de risque indépendant de MTEV (49-50). A ce jour, plus d'un quart des cas de MTEV symptomatiques concerne des patients porteurs d'une pathologie cancéreuse sous-jacente (51). Par ailleurs, il existe un certain nombre d'épisodes non diagnostiqués car asymptomatiques ou non explorés par les cancérologues et les médecins de soins palliatifs (52-53). Une TVP asymptomatique pourrait être présente chez la moitié des patients hospitalisés (54), et les autopsies de patients atteints de cancer retrouvent une EP dans 30 à 50% des cas (55-56). Ces épisodes asymptomatiques n'étaient pas systématiquement pris en compte dans les registres épidémiologiques jusqu'à ce que leur prise en charge thérapeutique soit recommandée. Enfin, la prévalence de la MTEV augmente avec le stade évolutif de la pathologie néoplasique sous-jacente et la découverte synchrone d'une MTEV et d'un cancer se fait généralement dans un contexte de néoplasie évoluée. De façon plus générale, près d'un patient sur cinq présentera au cours de sa maladie cancéreuse une MTEV qui sera responsable d'un décès sur 7 en hospitalisation (37, 38, 57). La MTEV est d'ailleurs la 2ème cause de décès chez les patients hospitalisés atteints d'un cancer, après le cancer en lui-même (58) et la première cause de décès chez les patients recevant une chimiothérapie en ambulatoire (38). Une étude de 2007 concernant 1 824 316 patients dont 1 015 598 atteints de cancer montrait une mortalité significativement plus élevée chez les patients qui avaient développé un événement thromboembolique veineux (16,3% contre 6,3%, $p < 0,0001$) (37). Chez les patients atteints de cancer et hospitalisés, la survenue d'un événement thromboembolique veineux a été associée à un risque de mortalité 2 fois plus élevé, ce risque étant augmenté même chez les patients non métastatiques (59). Ainsi, la survenue d'un événement thromboembolique veineux est un facteur prédictif de mortalité notamment dans la première année suivant le

diagnostic du cancer (57, 60, 61). Cette mortalité plus élevée n'est cependant probablement pas uniquement liée à la mortalité par EP, mais signifie aussi que les patients victimes d'une EP sont porteurs d'un cancer plus agressif. D'autre part, l'existence d'un cancer majore le risque d'accidents hémorragiques graves (62) et d'échec thérapeutique au cours du traitement de la MTEV. La présence d'une néoplasie fait d'ailleurs partie des quatre facteurs cliniques prédictifs d'une embolie pulmonaire fatale dans l'étude de Laporte et al., avec l'âge avancé, l'immobilisation et le caractère symptomatique de l'embolie pulmonaire (63).

Enfin, certaines présentations cliniques sont plus fréquemment associées à la découverte d'un cancer. Classiquement, la découverte d'une TVP non provoquée, d'emblée bilatérale, est associée dans près de 20% des cas à la présence d'un cancer (64, 65). De même, une MTEV récidivante sous traitement est fortement suspecte de cancer sous-jacent avec un risque relatif multiplié par 3 (66).

Egalement certaines localisations comme les syndromes de Budd Chiari, les thromboses de la veine mésentérique, les thromboses iliaques, caves, et des membres supérieurs seraient associées à un risque de découverte de cancer plus élevé (67).

2/ Stratification du risque thrombotique

a/ Scores validés

Le principal axe d'amélioration actuellement en matière de MTEV et cancer repose sur l'évaluation du risque thrombotique individuel afin de déterminer la nécessité d'une thromboprophylaxie pour éviter aux patients la sur-mortalité liée à la MTEV détaillée ci-dessus.

L'incidence des événements thromboemboliques veineux est variable selon le type de cancer comme le montre le tableau suivant :

Cancer	*n*	TVP à 1 an Incidence cumulée (%)	TVP à 1 an Tous stades/100 pts-années (%)	TVP à 1 an Avec métastases/100 pts-années (%)
Pancréas	6524	5,3	14,0	28,3
Gliome	3775	6,9	11,1	6,1
LAM	2292	3,7	7,4	7,4
Estomac	5766	4,5	7,4	16,7
Œsophage	2491	3,6	5,8	10,4
Rein	4891	3,5	4,3	12,1
Poumon	44 497	2,4	4,3	7,4
Ovaire	5707	3,3	4,2	5,5
Foie	2312	1,7	4,1	7,2
Lymphome	9003	2,8	3,7	3,9
LLC	2023	2,7	3,1	2,8
LAL	1058	2,6	3,1	3,3
Colôn	32 611	2,3	2,7	5,7
LMC	951	1,5	1,8	1,6
Vessie	7138	1,5	1,7	1,6
Utérus	8721	1,6	1,7	9,3
Prostate	51 362	0,9	1,0	1,3
Sein	44 707	0,9	0,9	3,8
Mélanome	9497	0,5	0,5	5,3

Tableau 4 : Incidence des événements thromboemboliques veineux un an après le diagnostic en fonction du type de cancer. D'après RH White et al. (68)

Le risque dépend également de l'activité tumorale et de l'extension de la maladie (69).

De même que l'incidence de la MTEV, le risque de récidive thromboembolique et de complications hémorragiques est plus ou moins élevé selon le type de cancer (70).

En analyse multivariée, chez les patients atteints d'une néoplasie, Lin et al. ont retrouvé plusieurs facteurs de risque associés à la survenue d'un événement thromboembolique veineux. D'autres éléments tels que l'alimentation artificielle, l'alitement prolongé, la déshydratation, les transfusions sanguines semblent également liés à la survenue d'un événement thrombotique (6, 71, 72) (tableau ci- dessous).

Contexte	*Odd-ratio*	Intervalle de confiance IC 95 %	*p*
Tumeur solide	5,0	1,7–14,9	0,004
Leucopénie	4,2	1,2–14,6	0,02
Infection	4,9	1,2–19,8	0,03
Stade III/IV	1,5	0,99–2,10	0,06
Métastases	3,3	1,16–9,09	0,02
Antécédents de thromboses	10,6	1,98–57	0,006

Tableau 5 : Facteurs de risque associés à la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer en analyse multivariée. D'après Lin J et al. (73)

De façon plus globale, les facteurs de risque de développer un événement thromboembolique veineux dans un contexte de cancer sont résumés ci-dessous. Ces facteurs de risque

constituent le socle de réflexion de la stratification du risque thromboembolique veineux qui doit conduire à la prescription ou non d'une thromboprophylaxie (74,75).

Facteurs de risque liés au patient	***Facteurs de risque biologiques***
✓ Age > 65 ans ✓ Sexe féminin ✓ Origine ethnique ✓ Co-morbidités ✓ Obésité ✓ Antécédent personnel et familial de MTEV ✓ Altération de l'état général ✓ Insuffisance veineuse ✓ Grossesse ✓ Contraception et/ou traitement hormonal substitutif	✓ Thrombocytose (plaquettes > 350 000/µl) ✓ Hyperleucocytose (> 11 000 / µl) ✓ Anémie (hémoglobine < 10g/dl)
Facteurs de risque liés au cancer	***Facteurs de risque liés au traitement***
✓ Cancer primitif ✓ Stade évolutif ✓ Métastases ✓ Histologie (risque majoré si adénocarcinome) ✓ Délai depuis le diagnostic (risque majoré dans les 3 à 6 mois)	✓ Chimiothérapie ✓ Anti-angiogéniques (thalidomide, lenalidomide) ✓ Hormonothérapie ✓ EPO ✓ Transfusion ✓ Cathéter ✓ Radiothérapie ✓ Chirurgie de plus de 60 minutes

Tableau 6 : résumé des facteurs de risque thromboemboliques veineux

Chaque patient atteint d'un cancer doit bénéficier d'une évaluation du risque thromboembolique, à l'initiation de la chimiothérapie et de façon régulière ensuite (74). Cette évaluation doit également se faire chez les patients ambulatoires, grâce à un outil validé, proposé par Khorana.

Patient characteristics	Risk score *
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count 350,000/mm^3 or more	1
Hemoglobin level less than 10 g/dl or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count more than 11,000/mm^3	1
Body mass index 35 kg/m^2 or more	1

* Risk scores: High risk $\geq$3; intermediate risk = 1–2; low risk = 0.

Tableau 7 : Score prédictif de la survenue d'un événement thromboembolique veineux sous chimiothérapie. D'après Khorana et al. (76)

Ce score a été validé dans plusieurs populations (77-80).

Il a été complété par des marqueurs biologiques dont les D-dimères, le facteur tissulaire, la P sélectine, mais le dosage de cette dernière n'est pas disponible en routine dans les laboratoires (81).

b/ Situations cliniques spécifiques

Selon l'ASCO (74) : les médecins oncologues doivent sensibiliser les patients aux situations à risque (chirurgie, hospitalisation, traitement anti-tumoral systémique).
De même, les recommandations du NICE (82) préconisent d'informer patient et/ou famille sur le traitement, ses risques, ses effets secondaires, les facteurs permettant de diminuer le risque (mobilité, hydratation), les symptômes de la MTEV, la conduite à tenir en cas de suspicion.
Les patients doivent être incités à se mobiliser dès que possible, à s'hydrater correctement.
Les médecins ne doivent pas considérer que les antiagrégants plaquettaires sont un traitement prophylactique de la MTEV.

Contexte médical aigu

Chez un patient hospitalisé pour une problématique médicale aigüe avec insuffisance cardiaque ou respiratoire, ou confiné au lit et présentant un facteur de risque supplémentaire (cancer évolutif, antécédent de MTEV, sepsis, pathologie neurologique aigüe, ou maladie intestinale inflammatoire), une thromboprophylaxie par HBPM ou HNF est recommandée

(83). Si l'anticoagulation est contre-indiquée, une prophylaxie mécanique par bandes de contention veineuse ou compression pneumatique intermittente est recommandée.

Selon les recommandations du NCCN (84), chez un patient adulte atteint d'un cancer, hospitalisé, et sans contre-indication à l'anticoagulation, une thromboprophylaxie médicamenteuse est recommandée, par :

- HNF 5000 UI par voie sous-cutanée 3 fois par jour
- dalteparine 5000 UI par voie sous-cutanée par jour
- enoxaparine 4000 UI par voie sous-cutanée par jour (3000 UI si insuffisance rénale)
- tinzaparine 75 UI / kg par voie sous-cutanée
- fondaparinux 2,5mg par voie sous-cutanée

HBPM, HNF en cas d'insuffisance rénale, et fondaparinux sont également les molécules préconisées par le NICE (82) chez les patients atteints de cancer et hospitalisés en milieu médical.
Cette thromboprophylaxie doit être mise en place en cas de confinement au lit (85) avec complication médicale aigüe (86,87).
L'ASCO recommande également l'instauration d'une thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer évolutif et présentant une pathologie médicale aigüe ou une réduction de mobilité, en l'absence de saignement ou de contre-indication (74).

Chez les patients de soins palliatifs présentant une problématique aigüe potentiellement réversible, le NICE (82) recommande une prévention par HBPM, ou HNF en cas d'insuffisance rénale, ou fondaparinux en fonction de la balance bénéfice risque, ainsi que de l'avis du patient et/ou de sa famille. Dans le cadre de la fin de vie, la prévention mécanique ou pharmacologique ne doit pas être systématique, mais est l'objet d'une décision multidisciplinaire.

Contexte ambulatoire

Selon la 9è édition de l'ACCP (88), en cas de cancer, en l'absence de facteur de risque additionnel, c'est à dire antécédent de MTEV, immobilisation, hormonothérapie,

antiangiogéniques, thalidomide et lenalidomide, il n'y a pas d'indication à une thromboprophylaxie systématique.
En cas de tumeur solide et de facteur de risque associé, si le risque hémorragique est faible, une dose prophylactique d'HNF ou HBPM est recommandée.

L'ASCO (74) ne recommande pas de thromboprophylaxie de routine chez les patients atteints de cancer non hospitalisés. Chez certains patients sélectionnés, atteints d'une tumeur solide et sous chimiothérapie, des HBPM peuvent être proposées au cas par cas, après discussion avec les patients à propos des risques et des bénéfices du traitement. Par contre, en cas de myélome multiple traité par thalidomide ou lenalidomide avec chimiothérapie et/ou dexaméthasone, une thromboprophylaxie est indiquée, soit par aspirine ou HBPM chez les patients à risque thromboembolique faible, soit par HBPM en cas de risque élevé. Dans ce contexte, l'ESMO (87) et Farge (85) préconisent l'utilisation d'HBPM, d'aspirine ou de warfarine avec pour objectif d'INR 1.5.

Traitement anti-tumoral en ambulatoire

Concernant la prophylaxie primaire chez les patients atteints de cancer sous traitement anti-tumoral en ambulatoire :

- selon le TIGC (89), il n'existe pas assez d'éléments pour établir des recommandations
- il n'y a pas d'indication systématique (82, 85, 86), même si le cancer est avancé (ESMO, 87), et même sous hormonothérapie (83).

Ce traitement préventif est à discuter chez les patients à haut risque (ESMO, 87).
Une thromboprophylaxie peut être indiquée chez les patients atteints de cancer pulmonaire ou pancréatique localement avancé ou métastatique sous chimiothérapie avec un risque hémorragique bas.

Contexte chirurgical

En milieu chirurgical, les patients atteints de cancer ont un risque 2 à 3 fois plus important de développer une TVP ou une EP fatale en période post opératoire que les patients indemnes de cancer (90, 91). Pour une même chirurgie, l'existence d'un cancer augmente de 2 fois le

risque de développer un événement thromboembolique, ce risque persistant après la sortie de l'hôpital (92, 93, 94).

En l'absence de prévention, toute intervention chez un patient atteint d'un cancer (qu'elle soit liée à la pathologie tumorale ou non), est plus à risque de TVP post opératoire qu'en dehors de toute pathologie cancéreuse (95). La MTEV est d'ailleurs la principale cause de décès dans les 30 jours suivant une chirurgie carcinologique, l'incidence d'un tel événement s'élevant à 2.1%, bien que la plupart (82%) des patients de l'étude ait bénéficié d'une thromboprophylaxie (94).

Parmi les chirurgies concernées, la chirurgie abdominale est très pourvoyeuse d'événement thromboembolique, avec un risque de développer une EP 14 fois plus important en cas de cancer sous-jacent (96), et un risque d'EP fatale 8 fois plus élevé (91).

Une méta-analyse un peu ancienne a montré que de faibles doses d'HNF ont permis de réduire de 30.6% à 13.6% le taux de TVP (97). Plusieurs études, dont une n'incluant que des patients atteints de cancer (ENOXACAN)(98), et d'autres avec une forte proportion de patients atteints d'une néoplasie, ont montré l'efficacité et la bonne tolérance des HBPM dans le cadre de la thromboprophylaxie (99-102). Ces résultats sont confirmés par une méta-analyse, dans laquelle HBPM et HNF montrent la même efficacité et la même sécurité (103) et par une revue systématique de 36 études contrôlées randomisées (104).

Enfin, l'allongement de la durée de la thromboprophylaxie en post opératoire à 4 semaines contre 1 semaine chez les patients atteints d'un cancer réduit de façon significative le risque de MTEV (12% versus 4.8%) (93, 105).

En 2010, une étude randomisée en double aveugle chez des patients bénéficiant d'une chirurgie carcinologique abdominale ou pelvienne a montré une diminution du risque de MTEV, sans augmentation des complications hémorragiques chez les patients traités par bemiparin de façon prolongée (106).

Chez les patients atteints de cancer qui bénéficient d'une chirurgie, une prophylaxie par HBPM est recommandée pendant l'hospitalisation, et s'ils présentent un facteur de risque supplémentaire, il y a nécessité de prolonger le traitement pendant un mois après la chirurgie (TIGC, 89). L'HNF peut aussi être utilisée dans ce contexte selon l'AIOM, sauf pour la neurochirurgie (HBPM), avec une durée de traitement à adapter à chaque patient (AIOM, 86). L'ASCO (74), Farge (85) et l'ESMO (87) recommandent également ce traitement préventif après intervention chirurgicale, par HBPM ou HNF, en l'absence de saignement actif et de risque hémorragique élevé, traitement devant être débuté avant la chirurgie et complété

éventuellement par des mesures mécaniques. L'association de méthodes pharmacologiques et mécaniques pourrait augmenter l'efficacité de la prévention, notamment chez les sujets présentant un risque élevé. Les méthodes mécaniques ne peuvent être utilisées seules, sauf en cas de contre-indication aux anticoagulants.

S'il s'agit d'une chirurgie majeure abdominale ou pelvienne, la thromboprophylaxie doit se faire par HBPM et doit être poursuivie y compris en ambulatoire pour une durée de 28 à 35 jours selon l'AIOM (86), de 1 mois également selon l'ESMO (87), et de 4 semaines selon l'ASCO (74) et Farge (85), en cas de restriction de mobilité, d'obésité, d'antécédent de MTEV, ou de facteur de risque associé.

Présence d'un cathéter veineux central

Les cathéters veineux centraux augmentent l'incidence des thromboses axillaires et sous-clavières (107).

L'incidence des thromboses asymptomatiques en lien avec un CVC s'élèverait à environ 20%, et celle des événements symptomatiques à 2 à 4 % (108, 109).

Une étude relativement ancienne montrait une efficacité de faibles doses fixes de warfarine dans la diminution de l'incidence des thromboses liées aux cathéters (110), mais les résultats d'une étude plus récente ne retrouvent pas cette efficacité (111). Les résultats sont également contradictoires sous HBPM (112). Finalement, aucune revue de la littérature ou méta-analyse récente n'a pu montrer clairement de bénéfice à proposer de la warfarine, une HNF ou un autre anticoagulant, par rapport à un placebo, dans le cadre de la thromboprophylaxie chez les patients atteints d'un cancer et porteurs d'un cathéter veineux central (113-116).

Les recommandations françaises insistent sur le positionnement correct du CVC à la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite (117).

Les patients porteurs d'un cathéter veineux central n'ont pas d'indication à une thromboprophylaxie systématique (82, 83, 87-89).

c/Recommandations

L'ensemble de ces données intégrant les scores de risque et les situations cliniques spécifiques, ont donné lieu à des recommandations par les différentes sociétés savantes. Les principales recommandations en matière de thromboprophylaxie sont résumées dans les tableaux ci-dessous :

Parameter	ASCO	NCCN	AIOM/ESMO	FNCLCC
Prevention of VTE in the hospitalized cancer patient				
Recommendation	Prophylactic anticoagulation considered for all hospitalized cancer patients in the absence of contraindications	Prophylactic anticoagulation for all hospitalized cancer patients in the absence of contraindications	Prophylactic anticoagulation in immobilized hospitalized cancer patients with acute medical illness	NA
Agent(s)	Low-dose UFH, LMWH, or fondaparinux			
Prevention of VTE in the surgical cancer patient				
Recommendation	Initial prophylaxis: prophylactic anticoagulation for patients undergoing laparotomy, laparoscopy, or thoracotomy lasting greater than 30 minutes; Prolonged prophylaxis: continue up to 4 weeks for major abdominal or pelvic surgery for cancer with high-risk features such as residual disease, obesity, or prior VTE	Initial prophylaxis: prophylactic anticoagulation is recommended; Prolonged prophylaxis: continue up to 4 weeks post-operation for high risk abdominal or pelvic cancer surgery	Initial prophylaxis: prophylaxis for cancer patients undergoing major cancer surgery; Prolonged prophylaxis; continue up to 28-35 days after major abdominal or pelvic surgery	NA
Agent(s)	LMWH or UFH; add mechanical methods in highest-risk patients	LMWH, UFH, or fondaparinux (± pneumatic venous compression)	LMWH or UFH	
Prevention of VTE in the ambulatory cancer patient				
Recommendation	Not recommended with the exception of patients with multiple myeloma receiving thalidomide-/lenalidomide-based combination regimens	Not recommended with the exception of patients with multiple myeloma receiving thalidomide-/lenalidomide-based combination regimens	Not recommended with the exception of patients with multiple myeloma receiving thalidomide-/lenalidomide-based combination regimens	NA
Prevention of VTE in cancer patients with central venous catheters				
Recommendation	NA	Prophylactic anticoagulation not recommended	Prophylactic anticoagulation not recommended	Prophylactic anticoagulation not recommended; CVC should be placed at the superior vena cava and right atrium junction

Abbreviations: VTE, venous thromboembolism; ASCO, American Society of Clinical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; AIOM, Italian Association of Medical Oncology; ESMO, European Society of Medical Oncology; FNCLCC, French National Federation of the League of Centers Against Cancer; NA, not addressed; UFH, unfractionated heparin; LMWH, low molecular weight heparin; CVC, central venous catheter.

Tableau 8 : Recommandations pour la prévention de la MTEV chez les patients atteints de cancer. D'après Alok A et al. (118)

Parameter	ASCO	NCCN	AIOM/ESMO	FNCLCC
Initial treatment of VTE in patients with cancer	LMWH is the preferred approach for the initial 5-10 days	LMWH, UFH, or fondaparinux according to patient's characteristics and clinical situation	Weight-adjusted dose LMWH if creatinine clearance < 25-30 mL, either UFH or LMWH with anti-Xa monitoring	LMWH, UFH, or fondaparinux for the first 10 days if severe renal failure, UFH, and early VKA
Long-term treatment of VTE in patients with cancer	LMWH for at least 6 months is preferred; VKA are acceptable when LMWH is not available; indefinite anticoagulation in patients with active cancer	LMWH is preferred; indefinite anticoagulation in patients with active cancer or persistent risk factors	LMWH for at least 3-6 months; long-term LMWH for patients with active cancer	LMWH for 3-6 months; LMWH or VKA beyond 6 months
Thrombolytic therapy in the initial treatment of VTE in patients with cancer	Restricted to patients with life- or limb-threatening thrombotic events	Restricted to appropriate candidates with massive DVT or massive or sub-massive PE with moderate to severe right ventricular dysfunction	NA	Restricted to PE with hemodynamic collapse
Inferior vena cava filters	Restricted to patients with contraindications to anticoagulation or recurrent VTE despite adequate long-term LMWH	Restricted to patients with contraindications to or failure of anticoagulation, cardiac or pulmonary dysfunction severe enough to make any new PE life-threatening or multiple PE with chronic pulmonary hypertension	Contraindications to anticoagulation or PE despite adequate long-term LMWH	Contraindications to anticoagulation or PE despite adequate long-term LMWH; start anticoagulation as soon as possible
Treatment of catheter-related thrombosis	NA	LMWH or VKA for as long as catheter is in place and for at least 3 months after catheter removal	NA	LMWH for up to 6 months; consider VKA after 6 months as long as cancer is active or catheter in place; anticoagulate for up to 6 weeks after catheter removal if cancer is not active

Abbreviations: VTE, venous thromboembolism; ASCO, American Society of Clinical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; AIOM, Italian Association of Medical Oncology; ESMO, European Society of Medical Oncology; FNCLCC, French National Federation of the League of Centers Against Cancer; UFH, unfractionated heparin; LMWH, low molecular weight heparin; VKA, vitamin K antagonist; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; NA, not addressed.

Tableau 9 : Recommandations pour le traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer. D'après Alok A et al. (118)

Prophylaxie MTEV	***NCCN***	***ASCO***	***AIOM***	***ACCP***	***SOR-INCA***
Médecine	AC jusqu'à sortie	AC	Alitement Complications aigües	Alitement Complications aigües	Non mentionné
Chimio ambulatoire	Non mentionné	Pas de prophylaxie	Pas de prophylaxie	Pas de prophylaxie	Non mentionné
Chirurgie	AC	HNF ou HBPM	Chir majeure et neurochir	HNF HBPM fonda	Non mentionné
Durée chirurgie	Jusqu'à 4 semaines	Jusqu'à 4 semaines	Jusqu'à 4 28-35 jours	Jusqu'à 28 jours	Non mentionné
Contention mécanique	Oui	Seule si CI AC	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné

Tableau 10 : recommandations internationales pour la prévention de la MTEV chez le patient atteint de cancer, d'après P. NGUYEN, Scores prédictifs de la thrombose chez le patient atteint de cancer : intérêts et limites (119)

Plus récemment, en 2013, l'ASCO a publié de nouvelles recommandations (74), reprenant en grande partie les précédentes, mais précisant les points suivants :

- Concernant les patients hospitalisés, une différence est établie entre :
  - les patients hospitalisés atteints de cancer et présentant une problématique médicale aigüe ou une réduction de mobilité, chez qui la thromboprophylaxie est indiquée (sauf hémorragie ou contre-indication),
  - et ceux hospitalisés, atteints de cancer, mais sans facteur de risque supplémentaire, chez qui la thromboprophylaxie « peut être envisagée ».
- En ambulatoire, après évaluation au cas par cas parmi les patients atteints d'une tumeur solide, et en cours de chimiothérapie, une thromboprophylaxie peut être discutée avec le patient, après explications des bénéfices et des risques d'un tel traitement.
- Les anticoagulants oraux directs n'ont pas leur place en cas de cancer, tant pour la prévention que pour le traitement des événements thromboemboliques.

d/ Thromboprophylaxie et survie : quelles données en 2015?

L'efficacité des HBPM dans la prévention primaire et secondaire de la MTEV chez les patients atteints de cancer est clairement établie. Dans l'étude randomisée PROTECHT, incluant des patients ambulatoires bénéficiant de chimiothérapie pour différents cancers (sein, poumon, ovaire, gastro-intestinaux…), le groupe recevant une thromboprophylaxie avait un risque de développer un événement thromboembolique diminué de 50% par rapport au groupe placebo, sans différence sur le risque hémorragique (120).

Il semble par ailleurs que la survie soit augmentée chez les patients sous HBPM par rapport à ceux sous placebo, de façon significative à 2 et 3 ans de suivi. Cette amélioration de la survie ne serait pas seulement due aux EP fatales évitées, c'est ce qu'ont suggéré plusieurs études rétrospectives (121, 122) et confirmé quatre études randomisées (123-126) et plusieurs méta-analyses (122, 127, 128). L'analyse rétrospective de 2.5 millions de patients hospitalisés a montré que le taux de mortalité chez les patients atteints d'un cancer était significativement plus faible chez ceux recevant une HBPM ou une HNF en comparaison avec ceux ne recevant pas de thromboprophylaxie (7.4% versus 8.6% (129)).

Plus précisément, Kuderer a mis en évidence une baisse significative de la mortalité en cas de thromboprophylaxie par HBPM (RR, 0.905 : 95% CI, 0.847-0.967 ; p = 0.003). Il n'a pas été

retrouvé de résultats similaires avec l'HNF (130). Il est probable que les HBPM aient des propriétés anti-cancéreuses, avec notamment l'inhibition de l'angiogenèse, l'induction de l'apoptose et l'inhibition de la prolifération cellulaire endothéliale (131).

Enfin, les résultats des études recherchant un bénéfice à associer une thromboprophylaxie aux chimiothérapies sont discordants : Sideras et al. n'ont pas montré de différence entre les patients avec dalteparine ou sans dalteparine associée à la chimiothérapie (132). Au contraire, dans l'étude d'Altinbas et al., chez des patients atteints de cancer pulmonaire à petites cellules, ceux qui bénéficiaient de dalteparine en association à la chimiothérapie avaient une survie améliorée comparativement à ceux sous chimiothérapie seule (13 mois versus 8 mois) (124).

De même, la méta-analyse de Lazo-Langner retrouve une meilleure survie chez les patients recevant des HBPM en plus de leur traitement anti-tumoral, comparativement à ceux recevant un placebo ou aucune anticoagulation (133). Une étude internationale multicentrique initiée par Guy Meyer (étude TILT) dans le cadre des cancers broncho-pulmonaires vient de se terminer. Les résultats sont attendus pour fin 2015 et devraient permettre de répondre à la question de l'intérêt des HBPM en traitement adjuvant à la chimiothérapie.

Les recommandations actuelles ne préconisent pas de généraliser la thromboprophylaxie à tous les patients ambulatoires recevant de la chimiothérapie. L'ASCO et l'ACCP spécifient que l'anticoagulation n'est pas recommandée pour améliorer la survie dans un contexte de cancer sans MTEV (74, 83). L'AIOM précise que les informations actuelles sont insuffisantes pour recommander ou non l'utilisation d'une anticoagulation dans le but d'influencer le pronostic (86).

e/ HBPM, HNF ou fondaparinux?

En préventif, la même efficacité entre HBPM et HNF a été retrouvée dans l'étude de Haas, étude contrôlée randomisée chez des patients âgés de plus de 70 ans, atteints d'un cancer (134). Les avantages des HBPM par rapport à l'HNF sont les suivants : une seule injection par jour, meilleur rapport dose réponse, demi-vie plus longue, moins de risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH), pas de surveillance biologique en routine donc moindre coût, facilité d'utilisation liée à une dose fonction du poids (135-139).

Par contre, l'HNF peut être intéressante en cas d'insuffisance rénale, du fait de sa faible demi-vie (74). L'autre intérêt est l'existence du sulfate de protamine permettant la réversibilité de son action.

Quant au fondaparinux, les barrières limitant son utilisation en oncologie sont sa longue demi-vie (17 à 21h), l'absence d'antidote, et les limites liées à l'insuffisance rénale. Cependant, son utilisation est intéressante en cas d'antécédent de TIH.
Les HBPM sont par ailleurs une solution efficace et sécuritaire dans le cadre du traitement ambulatoire de la MTEV, y compris pour les patients atteints d'une pathologie néoplasique, même à un stade avancé (140). D'autres études confirment le caractère sécuritaire de l'utilisation des HBPM à domicile dans un contexte de cancer (141-144).

PRESENTATION DE L'ETUDE

A/Problématiques et objectifs de l'étude

L'ensemble des recommandations présenté précédemment ne traite pas de la problématique des patients en contexte de soins palliatifs. Or dans ce contexte, les thérapeutiques en cours, leur introduction et leur arrêt font quotidiennement débat, notamment en ce qui concerne la prévention de la MTEV.
Cette étude a pour objectif principal de réaliser un état des lieux des pratiques, en évaluant la proportion de patients relevant en théorie d'une thromboprophylaxie selon les recommandations de l'AFSSAPS publiées en 2009 et bénéficiant réellement de ce traitement.
Les objectifs secondaires sont d'analyser les motifs de non prescription et d'arrêt du traitement lorsque celui-ci avait été instauré afin de déterminer les facteurs influençant la prescription d'un tel traitement.
Le schéma général de l'étude a consisté en une analyse rétrospective de l'ensemble des patients admis dans l'unité de soins palliatifs du CHU de Rouen sur l'année 2013, puis en une analyse prospective de l'ensemble des patients admis sur l'année 2014 après qu'une sensibilisation des praticiens ait été faite.

B/Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude réalisée en 2 parties, l'une rétrospective concernant les patients hospitalisés à l'Unité Régionale de Soins Palliatifs (URSP) du CHU de Rouen en 2013, et l'autre prospective, concernant les patients de 2014. Cette unité d'hospitalisation comporte 10 lits. Les patients proviennent du domicile, du service d'accueil des urgences ou d'autres services.

L'ensemble des séjours a été pris en compte, sans critère d'exclusion. Pour les patients hospitalisés plusieurs fois dans l'année, chacun de leur séjour a été étudié.

Les données ont été recueillies à l'aide de questionnaires identiques pour les deux périodes de l'étude (cf annexe 1). Ces questionnaires avaient pour objectif de répertorier :

- des éléments cliniques (motif d'hospitalisation, pathologie sous-jacente, état général, évaluation de la douleur, risque hémorragique…) ;
- l'indication théorique à une thromboprophylaxie selon les recommandations de l'AFSSAPS (2009);
- la prescription ou non d'un traitement anticoagulant, à dose curative ou préventive, ainsi que son éventuel arrêt au cours de l'hospitalisation et le motif de cette interruption ;
- la notion d'hémorragie grave, définie grâce à l'échelle de Landefeld « Bleeding Severity Index » (145), qui permet de distinguer deux stades de gravité :
  - hémorragies majeures : hématomes intra crâniens, hématomes profonds, hématémèses, hématuries macroscopiques, rectorragies abondantes, déglobulisation nécessitant transfusion sanguine.
  - hémorragies mineures : épistaxis, gingivorragies, hématuries microscopiques, rectorragies de faible abondance.
- le score pronostique de Barbot, score clinique et biologique validé permettant de classer les patients en 3 catégories selon leur survie estimée à 2 mois et 4 mois. Ce score présenté dans le tableau ci-dessous a permis de valider quatre items : l'indice de Karnofsky, le taux de LDH, le taux d'albumine et le nombre de sites métastatiques. La combinaison de ces quatre facteurs a permis d'établir un pronostic plus précis que le score de Karnofsky isolé, en établissant 3 profils pronostiques à 4 mois.

Variable	β	SE(β)	P	Hazard Ratio	95% CI	Partial Score
Karnofsky index						
≥ 70%				1		0
40% to 60%	0.856	0.235	< .001	2.35	1.484 to 3.734	2
≤ 30%	1.498	0.286	< .001	4.47	2.552 to 7.833	4
Metastases						
0-1	0			1		0
≥ 2	0.745	0.199	< .001	2.11	1.426 to 3.111	2
Albumin, g/L						
≥ 33	−1.243	0.357	< .001	0.29	0.143 to 0.581	−3
24-33	1			1		0
< 24	0.088	0.217	.69	1.09	0.714 to 1.670	0
LDH, IU						
< 600	1			1		0
≥ 600	0.526	0.195	.007	1.69	1.155 to 2.482	1

NOTE. Maximum likelihood estimates of Cox regression coefficient (β), standard errors (SE), Wald's test *P* values, hazard ratios, and 95% CIs. Score = (+3) + Karnofsky status + metastasis score + albumin score + LDH score (total 0 to 10).
Abbreviation: LDH, lactate dehydrogenase.

Tableau 11 : Paramètres retenus dans le score de Barbot. D'après AC Barbot et al. (146)

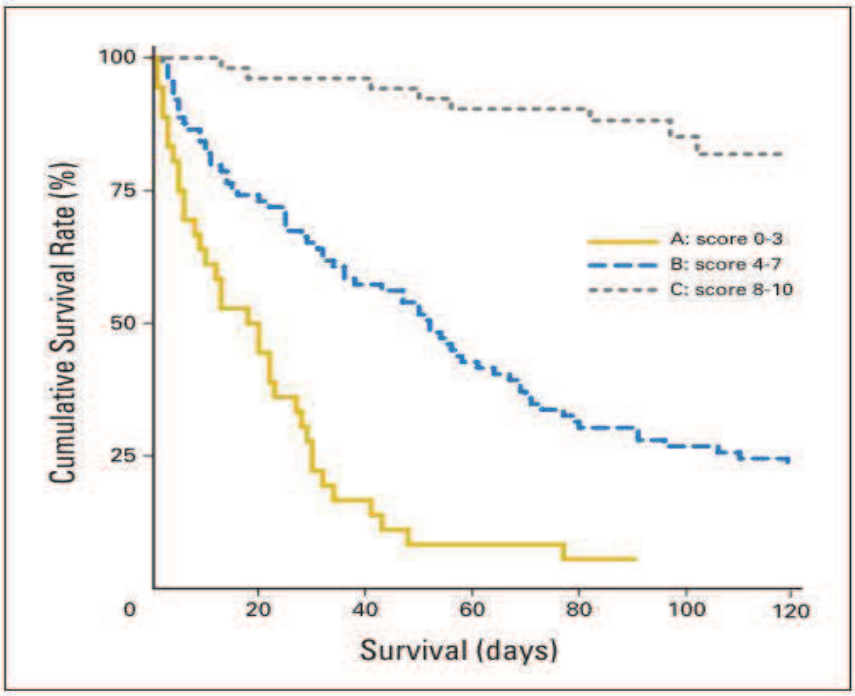

Figure 5 : Courbes de survie des 3 groupes définis après analyse multivariée. D'après AC Barbot et al. (146)

RESULTATS

1/ Données démographiques

Un total de 312 hospitalisations a été inclus dans cette étude (142 en 2013 et 170 en 2014). Ces séjours concernaient respectivement 133 patients (57 femmes et 76 hommes) et 154 patients (87 femmes et 67 hommes).

La moyenne d'âge était de 65.7 +/- 15,3 ans en 2013 et de 64,3 +/- 14,6 ans en 2014.
Les principales pathologies répertoriées sont résumées dans le tableau 12.

Type de pathologie	***2013***	***2014***
Néoplasie	74%	87%
Pathologie neurologique	14%	8%
Défaillance d'organe	6%	2%

Tableau 12 : pathologies présentées par les patients

La majorité des patients présentait une pathologie néoplasique (74% en 2013 et 87% en 2014) dont le diagnostic a été fait en moyenne 2.6+/- 2.2 ans avant l'hospitalisation. Les autres pathologies rencontrées étaient d'ordre neurologique (20 patients en 2013, 14 en 2014), ou concernaient une défaillance d'organe (8 et 3 cas respectivement).
L'évaluation de l'état général par l'indice de Karnofsky reflétait la précarité de la situation médicale des patients : 71,8% d'entre eux en 2013 (et 60% en 2014) avaient un indice inférieur ou égal à 30%, défini par un état général « sévèrement handicapé, avec indication à une hospitalisation bien que la mort ne soit pas imminente ».
L'évolution s'est faite vers le décès en 2013 et 2014 dans respectivement 58% et 54% des cas.
Un retour à domicile n'a été possible que pour 28 patients (19,7%) en 2013 et 51 patients (30%) en 2014.

Le tableau suivant résume les caractéristiques démographiques des patients inclus :

Année		**2013**	**2014**	**p**
Nombre de séjours		142	170	
Age moyen (années)		65.7	64.3	0.42
Sexe ratio		1.33	1.33	0.78
Pathologie néoplasique		74%	87%	0.003
Pathologie neurologique		14%	8.2%	0.09
ATCD MTEV		28,90%	23.5%	0.28
ATCD hémorragie grave		8.5%	12.9%	0.20
Karnofsky moyen		28.1%	37%	<0.001
Score HEMORR2HAGES		2.05	2.1	0.73
Mode de sortie	Décès	58%	54%	0.44
	Retour à domicile	19.7%	24.1%	0.11
Indications AFSSAPS à une prévention		87 (61%)	126 (74%)	0.01

Tableau 13 : caractéristiques démographiques des patients inclus

Les antécédents de MTEV étaient fréquents puisque retrouvés dans 28,9% des cas pour les patients de 2013 et chez 23,5% des patients inclus en 2014. Il s'agissait respectivement, pour la cohorte de 2013 et celle de 2014, de TVP (10 patients les 2 années), d'EP (4 et 12 patients), de TVP associée à une EP (2 et 4 cas). Les autres épisodes concernaient des thromboses portes, caves, des veines jugulaires, sous-clavières et de la veine rénale (tableau 14).

A noter qu'un antécédent hémorragique grave était présent chez 12 patients de 2013 et chez 22 patients de 2014.

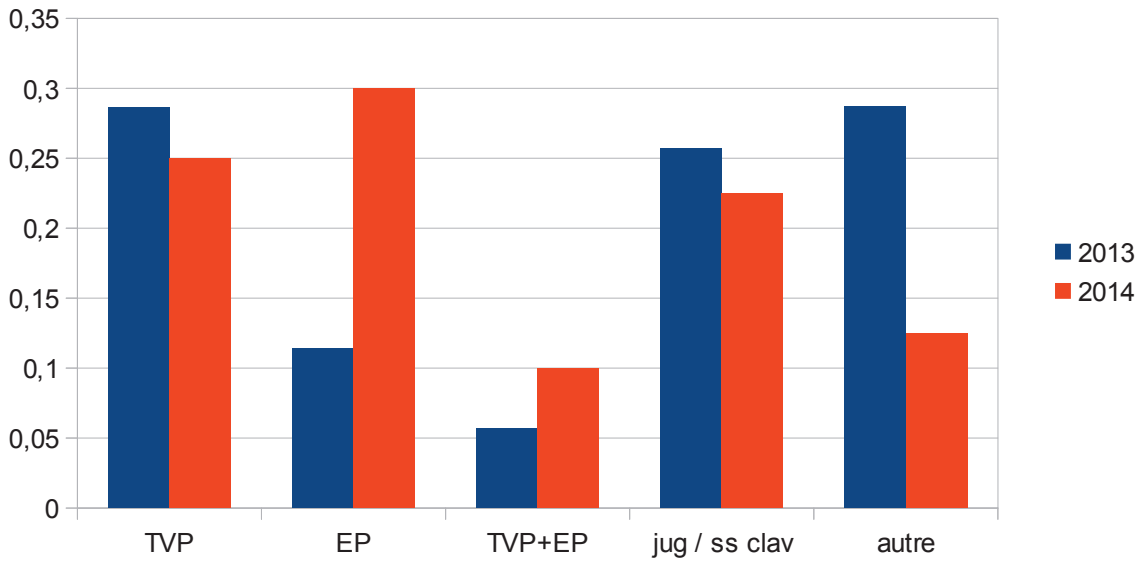

Tableau 14 : répartition des événements thromboemboliques veineux selon le site

2/ Statistiques analytiques

a/ traitement prescrit selon l'existence d'une indication ou non

En 2013, près de 60% des patients hospitalisés avaient une indication à une thromboprophylaxie selon les recommandations prises comme référentiel. Parmi ces 87 patients, 15 étaient déjà sous anticoagulation curative. Au total, sur 72 patients présentant l'indication à une prévention et ne recevant pas d'anticoagulation curative, 25 en bénéficiaient, soit seulement 35%. A contrario, 16% des patients pour lesquels une thromboprophylaxie n'était pas indiquée en bénéficiaient (figure 6).

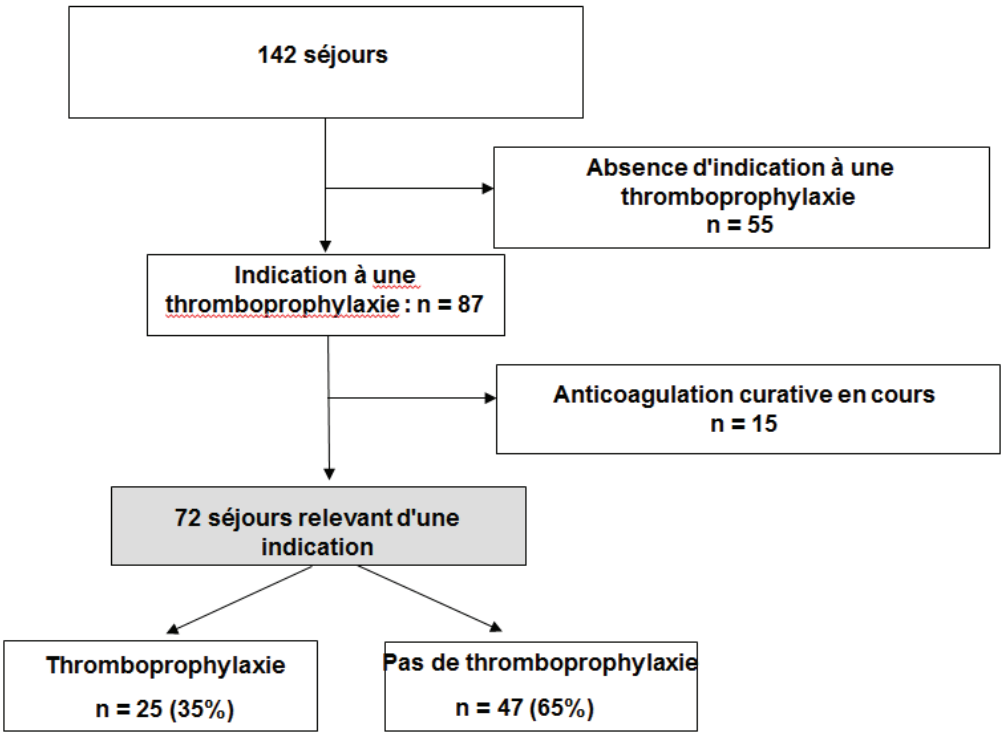

Figure 6 : répartition de la prescription de la thromboprophylaxie en 2013

En 2014, la répartition des patients avec ou sans indication à une thromboprophylaxie est figurée ci-dessous (figure 7). A noter que les résultats de 2014 sont strictement comparables à ceux de 2013, malgré la sensibilisation des prescripteurs, à l'exception de la fréquence de sur-prescription plus élevée en 2013 (8,1% *vs* 16.3% ; $p<0,05$). Par contre, la sous-prescription était identique entre les deux années d'étude (64% vs 65%) (tableau 15).

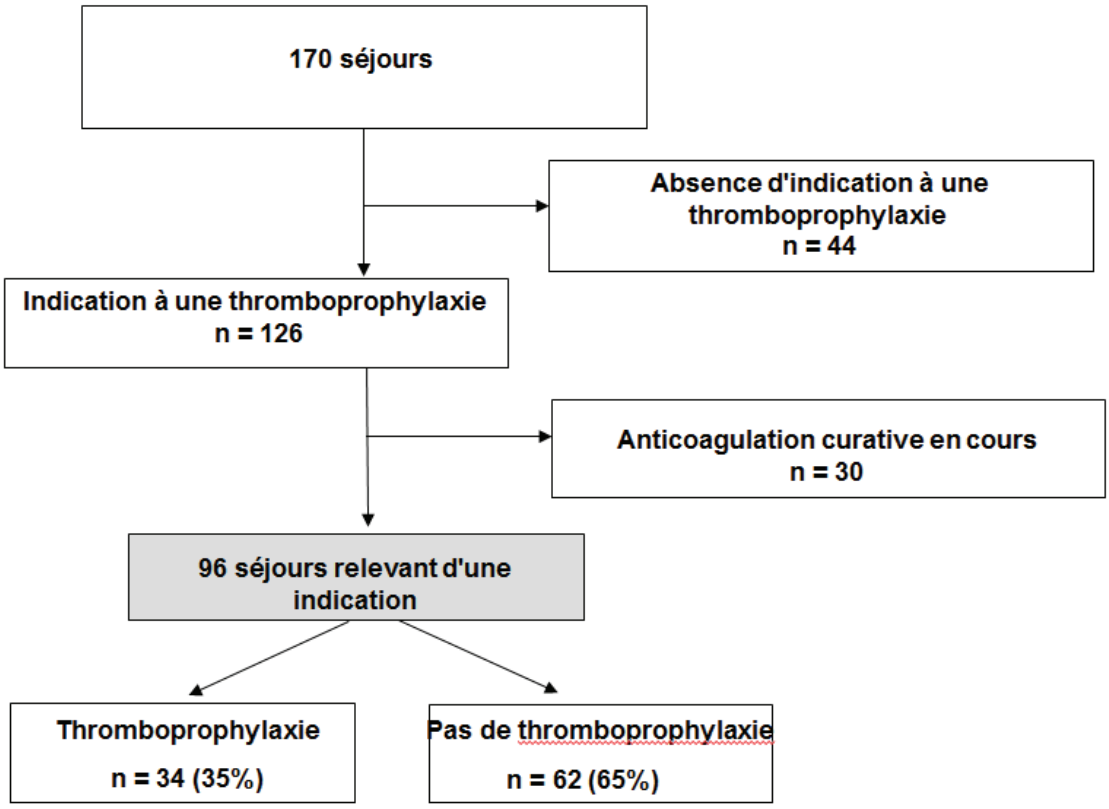

Figure 7 : répartition de la prescription de la thromboprophylaxie en 2014

	2013	2014	p
Fréquence de l'indication	87/142 61,3%	126/170 74,1%	0.01
Fréquence de prescription	32/142 22,5%	37/170 21,8%	NS
Fréquence de sous-prescription	47/72 65,3%	62/96 64,6%	NS
Fréquence de sur-prescription	7/43 16,3%	3/37 8,1%	< 0.05
Conformité aux recommandations	25/72 34,7%	33/96 34,4%	NS

Tableau 15 : sous-prescription, sur-prescription et prescription conforme aux recommandations AFSSAPS 2009

De ce fait, nous avons cherché à définir quels étaient les freins à une prescription plus large. Pour cela nous avons répertorié plusieurs items qui nous paraissaient pertinents.

b/ Traitement prescrit selon l'indice de Karnofsky

En prenant en compte l'indice de Karnofsky comme marqueur de confinement (si ≤ 30%), 102 patients en 2013 et 102 en 2014 (soit respectivement 72% et 60%) devaient bénéficier d'un traitement préventif. Après exclusion des patients sous anticoagulation efficace, seuls 25 (30%) et 26 (32%) séjours avaient respectivement reçu une thromboprophylaxie.
Inversement, parmi les patients avec un indice > 30 %, 21% et 22% d'entre eux avaient reçu une anticoagulation préventive en 2013 et 2014. Aucune différence significative n'était retrouvée concernant la fréquence de prescription en fonction de cet indice (≤ ou > 30%).

Les figures suivantes montrent l'attitude thérapeutique en terme d'anticoagulation en fonction de l'état général évalué par l'indice de Karnofsky (≤ ou > 30%) :

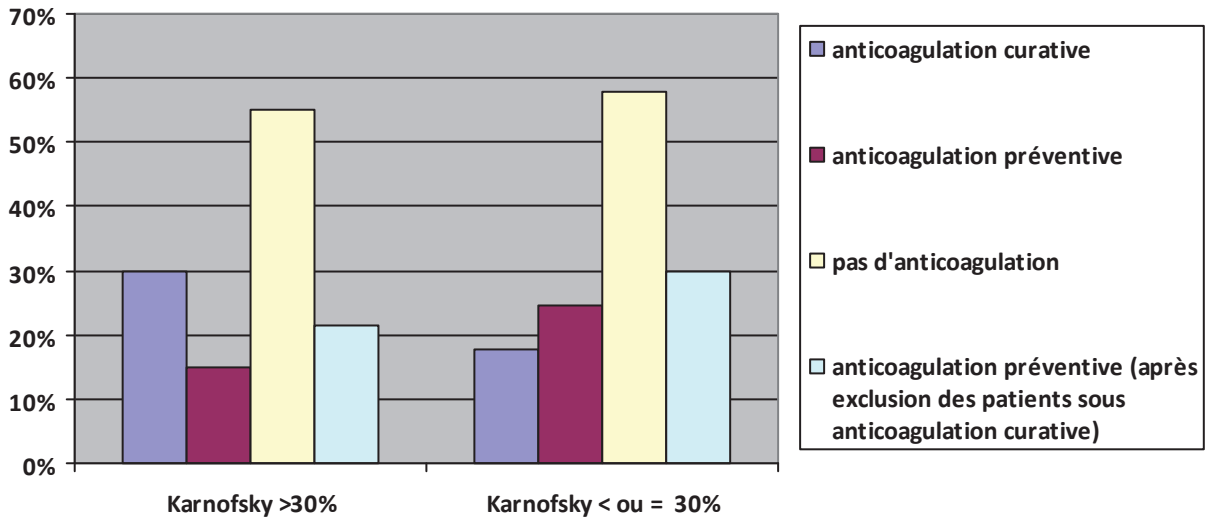

Figure 8 : Traitement prescrit selon l'indice de Karnofsky (2013)

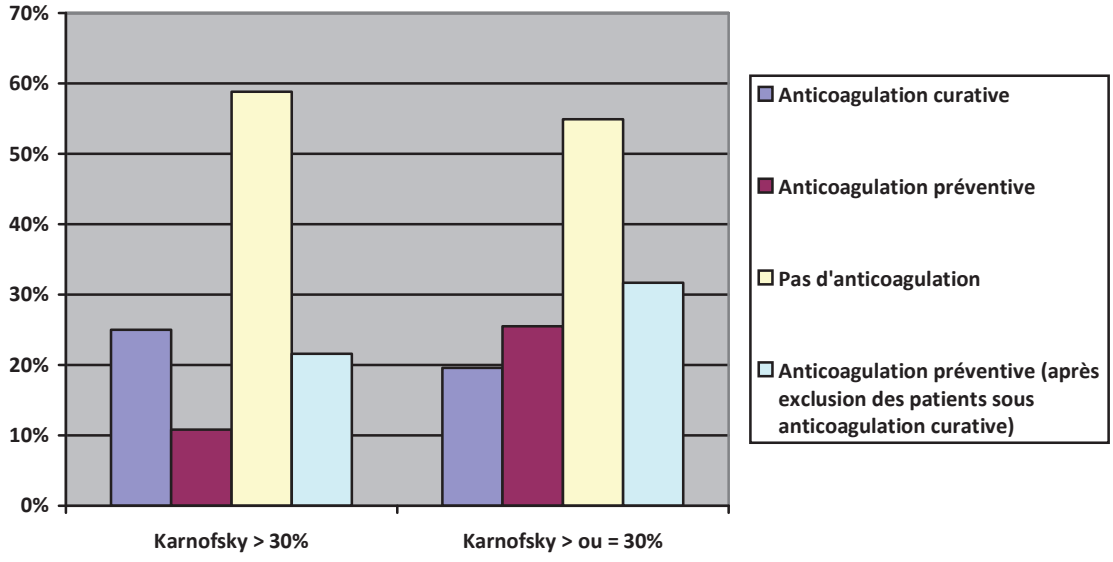

Figure 9 : Traitement prescrit selon l'indice de Karnofsky (2014)

c/ traitement prescrit selon la pathologie

Moins d'un tiers des patients atteints de cancer et non anticoagulés de façon curative bénéficiaient d'une thromboprophylaxie (28,9% en 2013 et 28,4% en 2014).
La proportion est presque similaire chez les patients hospitalisés dans un contexte autre que néoplasique, et après exclusion des patients sous anticoagulation curative, puisque 29% (2013) et 23,5% (2014) bénéficiaient de ce traitement.

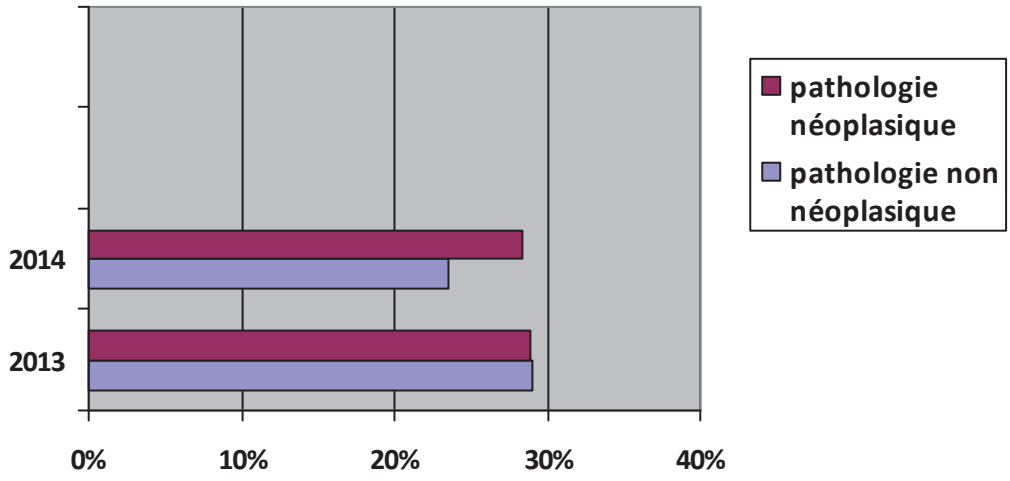

Figure 10 : pourcentage de patients sous anticoagulation préventive selon la pathologie

d/ traitement prescrit selon le score de Barbot

La prise en compte du score de Barbot, n'a été effective qu'après la sensibilisation faite auprès des équipes soignantes. Ainsi, nous ne disposons de données uniquement pour l'année 2014. La répartition des séjours en fonction du score de Barbot stratifié (classe 0-3; 4-7 et 8-10) est figurée ci-dessous. Sachant que des données manquaient chez 39 patients, la répartition concerne les 131 patients chez qui le score a pu être calculé intégralement.

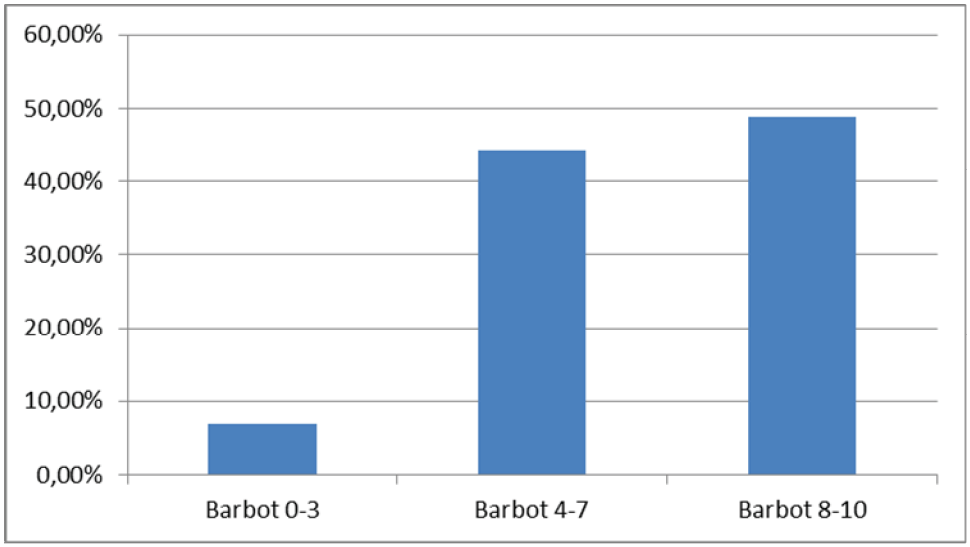

Figure 11 : répartition des séjours en fonction du score de Barbot stratifié

Le nombre d'indication à un traitement préventif était de 4 pour la classe (0-3), 46 pour la classe (4-7) et 47 pour la classe (8-10). Une thromboprophylaxie adaptée était réellement prescrite dans 25% pour la classe (0-3), 30% pour la classe (4-7) et dans 41% pour la classe (8-10) (figure 12). Inversement, une sur-prescription était notée respectivement dans 0%, 18% et 14%.

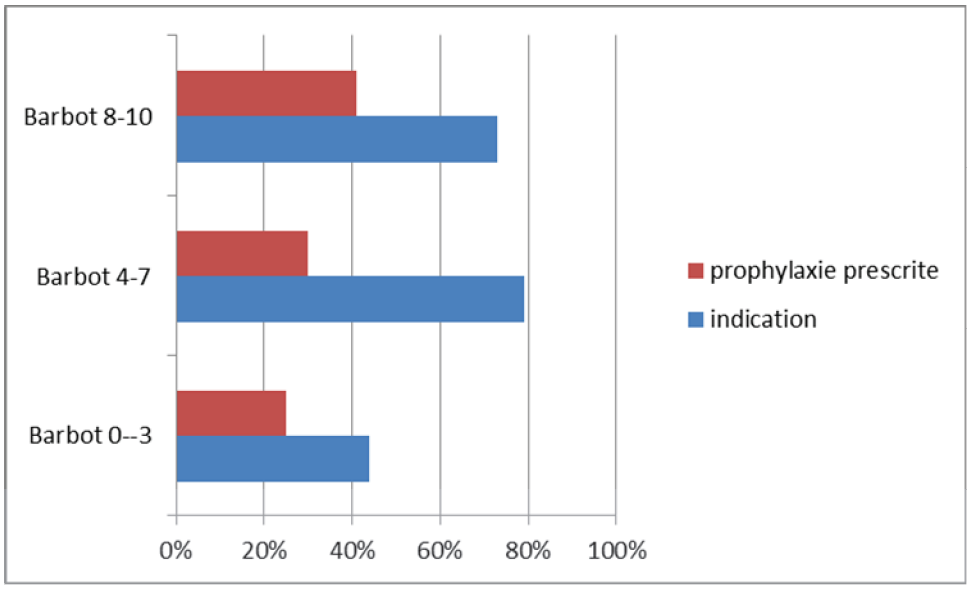

Figure 12 : Indication et prescription de la prophylaxie selon le score de Barbot

e/ Instauration, maintien et arrêt de la prévention thromboembolique

Au total, sur les 36 patients ayant reçu une thromboprophylaxie en 2013, 23 ont été arrêtées, dont 8 (soit 35%) suite à une décision de limitation ou d'arrêt de thérapeutique active (LATA) (dans ce cas, l'arrêt a eu lieu en moyenne 3.6 jours avant le décès), 4 pour relai vers des posologies curatives, 3 pour baisse du TP, 2 pour inconfort, 2 pour reprise du lever et de la marche, 2 pour saignements, 3 pour lesquelles la justification n'a pas été retrouvée.
En 2014, sur les 39 patients ayant reçu une thromboprophylaxie, 22 ont été arrêtées, suite à une décision de LATA dans 64% des cas (l'arrêt ayant eu lieu en moyenne 4.9 jours avant le décès), et du fait d'un relai vers des posologies curatives dans 9% des cas. La justification n'a pas été retrouvée dans 5% des cas.

A noter que la durée préconisée de 7 à 14 jours ne semblait pas prise en compte dans les motifs d'arrêt du traitement.

	2013	*2014*
Indication à une anticoagulation préventive	72	96
Anticoagulation préventive à l'entrée	24	35
Anticoagulation préventive instaurée	12	4
Nombre total de patients sous thromboprophylaxie	36	39
Nombre d'arrêt de thromboprophylaxie	23 (63.9%)	22 (56.4%)

Tableau 16 : Indication, instauration et arrêt de la thromboprophylaxie

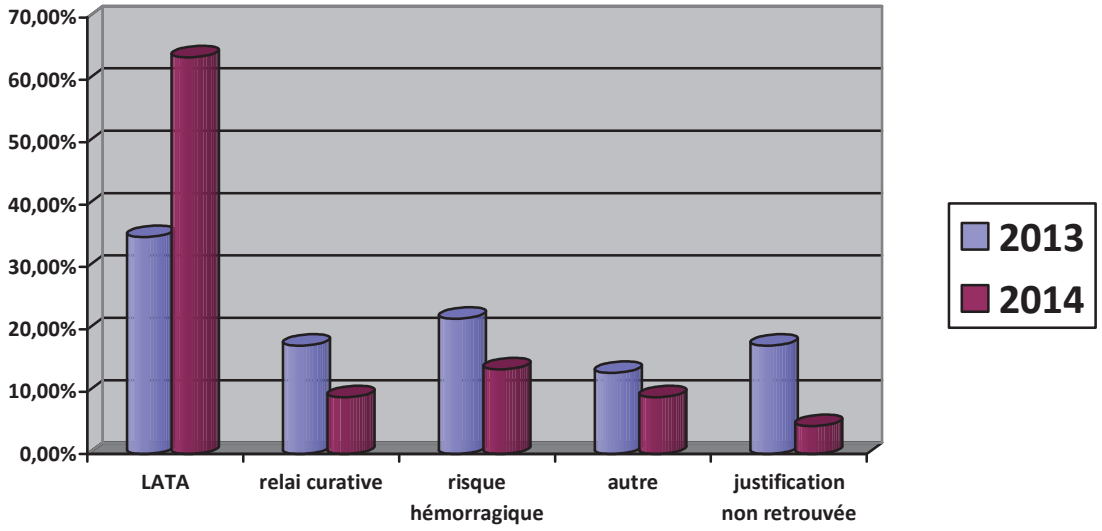

Figure 13 : Motifs d'arrêt de la thromboprophylaxie

DISCUSSION

Les principaux résultats de cette étude observationnelle sont d'une part une sous-utilisation marquée de la thromboprophylaxie et d'autre part la non-efficacité de la sensibilisation des praticiens, posant en premier lieu la question du format et du contenu de cette sensibilisation.

1/ quelles données disponibles en matière de thromboprophylaxie et de suivi des recommandations ?

Des recommandations américaines ont été établies pour la prévention de la MTEV chez les patients atteints de cancer, à partir des données de la littérature ayant servi de base aux recommandations pour les patients hospitalisés, sans pathologie cancéreuse, mais âgés, présentant une infection, une neutropénie, ou immobilisés (147).

Par contre, tout comme pour les données des traitements curatifs, les patients relevant spécifiquement de soins palliatifs n'ont pas été intégrés dans les recommandations. A ce jour, seule l'étude de Weber et al. s'est intéressée à ce groupe de patients. Malheureusement elle n'a pas démontré clairement de bénéfice à une thromboprophylaxie dans ce contexte même si à 3 mois, le taux de mortalité était supérieur dans le groupe contrôle par rapport au groupe traité par nadroparin à doses préventives ($p = 0.141$). Le faible nombre de patients inclus ($n=20$) n'a pas permis d'atteindre la significativité (148).

Le manque de données disponibles concernant l'efficacité de la thromboprophylaxie en soins palliatifs, rend cette prescription très variable. Notre étude rapporte des résultats inférieurs à ceux de la littérature en terme de thromboprophylaxie en milieu médical "tout venant" (patients avec ou sans néoplasie). En effet, l'analyse des données françaises de l'étude ENDORSE (149) qui dressait un état des lieux, un jour donné, des pratiques de thromboprophylaxie chez des patients hospitalisés en médecine interne et en chirurgie générale ou orthopédique, selon le référentiel de l'ACCP a rapporté que, dans les services médicaux, 61.6% des patients à risque recevaient une thromboprophylaxie, mais que celle-ci était adaptée aux recommandations ACCP chez seulement 53,5% des patients. De même, l'étude multicentrique française randomisée de Fontaine et al. (150) incluant 1469 sujets a retrouvé une conformité de la prescription de la thromboprophylaxie concernant l'indication de 62%. En définitive, à l'instar de l'étude ENDORSE, d'autres pays ont réalisé des enquêtes de pratique clinique mono ou multicentriques (151-155). Parmi elles, l'étude multicentrique

internationale IMPROVE, dont le but était d'observer la prescription de la thromboprophylaxie (médicamenteuse ou mécanique) et l'adéquation des pratiques selon les critères ACCP 2004 (152), a rapporté que la moitié des patients inclus relevait d'une thromboprophylaxie, et qu'elle était adaptée pour 61% d'entre eux.

Manifestement, nos résultats (un tiers de prescriptions) suggèrent que la présence d'un cancer au stade "palliatif" freine considérablement le recours à une thromboprophylaxie. Ces résultats de thromboprophylaxie se retrouvent également dans le traitement curatif des patients atteints d'un cancer où globalement l'application des recommandations en terme de traitement, de molécules, de durée de traitement est de l'ordre de 45 à 59 % selon l'étude CARMEN (156).

Toutefois, nos résultats sont similaires à ceux rapportés pour la population atteinte d'un cancer. Par exemple l'étude FRONTLINE a montré que pour les patients atteints de néoplasie, les chirurgiens proposaient une thromboprophylaxie dans 50% des cas, et les oncologues médicaux dans seulement 5% des cas (157). D'autres études rapportent cette sous-utilisation, aussi bien en milieu médical (151, 152, 158) qu'en chirurgie carcinologique (159), avec des pourcentages de patients anticoagulés restant bas malgré une amélioration entre 2001 et 2004 de 18% à 25% (129). L'étude de Kahn et al. a même révélé que les patients admis à l'hôpital atteints d'un cancer se voyaient moins prescrire de thromboprophylaxie que les autres (151).

Une des explications de la réticence à la prescription d'une thromboprophylaxie réside probablement dans le fait qu'à ce jour aucune étude de grande ampleur, méthodologiquement irréprochable n'a été menée dans le cadre de la thromboprophylaxie au cours du cancer et encore moins dans le cadre des soins palliatifs. En effet, si les grandes études de prophylaxie ont toutes démontré un intérêt avec une réduction des événements thrombotiques veineux de l'ordre de 40 à 60% (MEDENOX, ARTEMIS, PREVENT), le pourcentage de patients cancéreux allait de 5% pour l'étude PREVENT à 15% pour l'étude ARTEMIS.

Une méta-analyse, incluant 6000 patients atteints d'un cancer localement avancé voire métastatique, a toutefois montré que l'administration d'HBPM à doses prophylactiques, pendant environ 4 mois, diminuait significativement la survenue d'événements thromboemboliques symptomatiques (160). Néanmoins l'hétérogénéité des données et surtout l'absence de patients en soins palliatifs, ne permet pas de rendre compte de façon satisfaisante de la réalité. Pourtant d'autres études ont montré l'efficacité de la thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer : l'étude ENOXACAN (98) a démontré une efficacité et une sécurité d'emploi de l'enoxaparine au moins similaires à celles de l'héparine non fractionnée, chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie carcinologique. Dans l'étude MEDENOX,

cette même catégorie de sujets présentait significativement moins d'événements thrombotiques sous HBPM que sous placebo (161), résultats confirmés par l'analyse du sous-groupe de patients atteints de cancer (162) (tableau 14).

Study name	Number in Study (N)	% of N with cancer	Placebo events% of N	Treatment events% of N	Relative risk	P	95% ci
MEDENOX Alikhan et al	579	12.4	14.9	5.5	0.37	<.001	0.22 - 0.63
PREVENT Samama MM et al	3,706	5.1	4.96	2.77	0.55	.0015	0.38 - 0.8
ARTEMIS Cohen et al	849	15.4	10.5	5.6	0.47	.029	0.08 - 0.69

Tableau 14 : Résultats des études concernant la thromboprophylaxie primaire chez les patients atteints d'un cancer dont le traitement est palliatif (Pan Birmingham Cancer Network)

Cette sous-utilisation peut être également due à plusieurs autres facteurs comme la sous-estimation du risque thromboembolique, la crainte des complications hémorragiques ou encore la méconnaissance de la part des médecins des recommandations de la MTEV comme le suggère Zierker (163). Noble et al ont rapporté qu'en 2006, moins de 10% des unités de soins palliatifs du Royaume-Uni se reportaient à des recommandations concernant la thromboprophylaxie (164).

2/ Définitions imparfaites et considérations éthiques

La principale difficulté rencontrée en matière de soins palliatifs est due à l'absence de consensus dans la définition d'un patient relevant des soins palliatifs, même si quelques suggestions ont été faites (165). Faut-il se baser sur l'espérance de vie, par exemple inférieure à 6 mois? Mais les médecins semblent surestimer l'espérance de vie (166). La présence de métastases peut-elle suffire à catégoriser un patient en soins palliatifs? Probablement pas, les progrès thérapeutiques permettant une survie toujours meilleure, y compris chez les patients métastatiques. L'objectif des soins palliatifs a été rappelé dans la définition proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2002 : « Les soins palliatifs cherchent à

améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle par la prévention et le soulagement de la souffrance, identifiée précocement et évaluée avec précision ainsi que le traitement de la douleur et des autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui sont liés. ». La même année, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), ancienne Haute Autorité de Santé (HAS), définit les soins palliatifs comme étant des soins « actifs, continus, évolutifs, coordonnés et pratiqués par une équipe pluri-professionnelle. Ils ont pour objectif dans une approche globale et individualisée, de prévenir ou de soulager les symptômes, d'anticiper les risques de complication et de prendre en compte les besoins psychologiques, sociaux et spirituels dans le respect et la dignité de la personne. »

Ces définitions évoquent l'anticipation de complications, dont font partie les événements thromboemboliques veineux. La thromboprophylaxie peut donc être considérée comme tout à fait légitime, d'autant plus qu'une TVP est potentiellement source de douleurs, et qu'une EP peut engendrer douleur thoracique, dyspnée, symptômes contre lesquels luttent les médecins de soins palliatifs, dans le but d'améliorer la qualité de vie (167,168). A l'inverse, le fait de pratiquer de façon quotidienne une injection sous-cutanée altère potentiellement la qualité de vie du patient. De plus ce traitement expose à des complications, notamment hémorragiques, à prendre en compte avant l'instauration de traitement anticoagulant. Cependant, seul le patient est susceptible d'estimer si sa qualité de vie est altérée ou non par des injections quotidiennes. Cette évaluation est personnelle et chaque malade vit cet acte de façon différente. Une enquête de 2006, concernant 28 patients hospitalisés en USP et atteints d'un cancer, a montré que les malades étaient favorables à la thromboprophylaxie, et n'estimaient pas leur qualité de vie altérée par ce geste, comparativement aux autres traitements déjà reçus, type chimiothérapies ou gestes chirurgicaux, ce d'autant que ce traitement avait pour objectif d'éviter la survenue d'une EP potentiellement fatale. Au contraire, les patients avaient une impression de sécurité et se sentaient rassurés par ce traitement. A noter que le traitement n'avait été débuté que cinq jours avant l'enquête, et que le risque hémorragique n'avait pas été abordé (164). On peut toutefois se demander si la poursuite de la réalisation d'une injection sous cutanée quotidienne, pendant plusieurs semaines, ne modifierait pas le ressenti des patients. Un élément de réponse pourrait venir des résultats non encore publiés de l'étude TROPIQUE où sous traitement curatif, les patients qui recevaient une injection sous-cutanée ne décrivaient pas une altération de leur qualité de vie plus importante que ceux traités par AVK. La grande majorité des patients (69.1%) s'estimait satisfaite ou très satisfaite du traitement (169).

3/ Une spécificité individuelle plus marquée en soins palliatifs

La grande hétérogénéité des patients et de leur pronostic ne facilite pas l'établissement de recommandations "générales" pour les patients de soins palliatifs. Ce manque s'explique également par le fait que les examens complémentaires nécessaires pour confirmer une TVP ou une EP ne sont pas toujours réalisés du fait entre autre du transport et de l'attente de l'examen, qui sont considérés comme disproportionnés par rapport à la situation médicale (170).

Il est difficile de généraliser les pratiques pour l'ensemble des patients relevant de soins palliatifs, car les pathologies sont variables et majorent plus ou moins le risque thromboembolique. La grande majorité des patients hospitalisés en USP présente un cancer, mais selon le type et le degré d'évolution, le risque est différent, comme en atteste une étude ancienne réalisée chez 258 patients hospitalisés en USP et atteints de cancer, qui avait retrouvé une incidence de 52% de TVP avec une grande disparité selon l'état général du patient, allant de 20% pour les patients les plus autonomes à 74% chez les sujets alités et dépendants (54).

Enfin, pour une même pathologie, l'indice de Karnofsky influence la décision médicale de prescrire ou non une prophylaxie, comme l'a montré l'étude de Kierner et al. En contexte de cancer pulmonaire non à petites cellules ne répondant pas à une deuxième ligne de chimiothérapie, les médecins s'accordaient à interrompre la prophylaxie lorsque le Karnofsky était inférieur à 10, alors que 20% des praticiens l'instauraient si l'indice était supérieur à 20, et 92% d'entre eux débutaient un traitement si l'indice était supérieur à 40 (171).

Dans notre étude, les patients dont l'état général était le plus précaire (Karnofsky $\leq$ 30%) étaient plus fréquemment anticoagulés de façon préventive que les autres (29.8% versus 21.4% en 2013, 31.7% versus 21.6% en 2014). De même, pour l'année 2014, plus le score pronostique de Barbot était élevé (et donc le pronostic mauvais), plus la proportion de patients sous anticoagulation préventive était élevée : 11% en cas de score compris entre 0 et 3, 20.7% entre 4 et 7 et 26.6% entre 8 et 10. Il est donc possible qu'intuitivement, le prescripteur ait davantage tendance à anticoaguler un patient alité du fait d'un état général très précaire qu'un patient plus autonome. De ce fait, la présentation générale du patient semble plus influencer les médecins que les recommandations ou l'évaluation objective du risque thromboembolique.

4/ La sous-prescription, une éducation des soignants à parfaire

Cette croyance forte en l'indice de Karnofsky tout comme dans le score de Barbot, pourrait être la base d'une réflexion plus générale utilisant des outils objectifs validés. L'un des objectifs de l'étude était justement de sensibiliser les prescripteurs à la thromboprophylaxie en leur apportant les recommandations mais aussi en exposant le score de Barbot encore trop méconnu. Malheureusement cette sensibilisation n'a pas permis d'améliorer le taux de prescription de thromboprophylaxie. Ce résultat décevant doit faire reconsidérer le contenu d'une formation complémentaire. L'amélioration des pratiques implique une formation continue afin de connaître les dernières recommandations, suggère l'utilisation des outils d'aide à la décision, la réalisation d'audits avec retour des résultats afin de sensibiliser au mieux les prescripteurs.

Aucune étude "avant-après" bien menée n'est à ce jour disponible et c'est en cela que notre étude était originale. En effet, actuellement, seule une étude "d'opinion" réalisée en Grande-Bretagne en 2006 apporte quelques réponses et notamment une tendance à l'augmentation de la prescription d'une thromboprophylaxie. Ainsi, pour une même situation décrite de patient en soins palliatifs, en 2000, 62% des médecins auraient arrêté une thromboprophylaxie déjà instaurée, contre 18% en 2005 alors que 25% l'auraient poursuivie en 2000 contre 62% en 2005 (172).

Parmi les pistes d'amélioration, l'échange actif d'informations est d'ailleurs plus efficace que la réception « passive » de données, par exemple par mail (173). Des études ont permis de montrer que des programmes d'informations permettaient d'améliorer le taux de prescription de la thromboprophylaxie et donc de diminuer la prévalence des événements thromboemboliques veineux : par exemple *via* une alerte électronique lors des prescriptions (174), ou *via* des messages informatiques (175). Une autre méthode efficace a été d'inclure l'évaluation du risque thrombotique et hémorragique et les moyens optimaux de prévention au début de chaque hospitalisation (176).

Par ailleurs, une formation régulière, une RCP thrombose et cancer, un outil d'aide à la décision type carte tenant dans la poche et résumant les critères de la thromboprophylaxie sont autant de mesures qui pourraient améliorer les pratiques comme en témoignent les résultats de l'étude de Cohn et al. Les recommandations de l'ACCP y étaient suivies dans 42.9% des cas au début de l'étude, dans 68.1% après 12 mois, et dans 85% des cas après 18 mois ($p<0.01$) (177). Dans cette étude, plusieurs stratégies ont été utilisées pour améliorer la prescription de thromboprophylaxie : chaque mois, l'équipe médicale bénéficiait d'un rappel

sur les facteurs de risque, l'évaluation du risque thrombotique, l'intérêt et les recommandations d'une thromboprophylaxie. L'équipe infirmière a également été sensibilisée. Leur rôle était d'évoquer ce traitement aux médecins pour les patients qui n'en bénéficiaient pas. Des posters représentant les facteurs de risque thromboembolique et les différentes options de thromboprophylaxie étaient affichés dans les bureaux infirmiers et médicaux. Des plaquettes format « pocket » reprenant ces mêmes informations étaient déposées dans les bureaux une fois par mois. Enfin, des audits mensuels étaient réalisés par des internistes : chaque médecin rapportait le motif d'hospitalisation et les facteurs de risque thromboembolique de ses patients, et l'indication ou non d'une thromboprophylaxie était réévaluée.
Enfin, on peut imaginer que des scores pronostiques de survie adaptés aux patients atteints de cancer et hospitalisés en USP (178) pourraient aider à la décision et à l'établissement de recommandations concernant spécifiquement la population palliative.

5/ L'approche éthique au centre de la sous-prescription

Outre l'établissement de scores objectifs et la rédaction de recommandations sur un modèle "Evidence based Medicine", l'approche éthique en soins palliatifs gardera toujours une dimension subjective sur laquelle il sera difficile d'agir.
Typiquement, en soins palliatifs, la question de la poursuite, de l'instauration et de l'arrêt d'un traitement quel qu'il soit est extrêmement variable d'un prescripteur à l'autre et seules des décisions collégiales au cours de staffs pourraient homogénéiser cela.
Des données concernant l'arrêt d'une thromboprophylaxie suggèrent que cette suspension du traitement est vécue comme un abandon par le patient et génère de l'angoisse, comme l'ont montré deux études (179, 180).
Dans notre travail, la thromboprophylaxie a été arrêtée chez plus de la moitié des patients qui en bénéficiaient (63.9% en 2013 et 56.4% en 2014). La principale raison de cet arrêt était une LATA dans respectivement 34.8% et 63.6% pour 2013 et 2014. Les autres motifs de suspension de ce traitement étaient le passage à une posologie curative (17.4% en 2013, 9.1% en 2014), un risque hémorragique accru avec présence d'hématomes, de saignements, ou une baisse du TP. L'inconfort lié aux injections quotidiennes n'a été retrouvé que pour un patient. Cependant, cet inconfort a pu intervenir lors des discussions de LATA, sans être explicitement décrit comme étant le motif d'arrêt. Dans le cadre des LATA, le délai moyen d'arrêt de l'héparinothérapie préventive était de 3.6 jours avant le décès en 2013, et de 4.9

jours en 2014, ce qui peut sembler court et faire poser la question d'un arrêt plus précoce, dans l'objectif d'une meilleure qualité de vie lorsque le pronostic n'est qu'une question de jours.
Du point de vue des médecins, les pratiques sont très variables : il semble qu'il leur soit plus difficile d'arrêter une prophylaxie déjà instaurée, que de ne pas la débuter (172, 180). Certains médecins estiment “acceptable”, “raisonnable” une mort liée à une EP chez un patient en phase terminale, jugeant que le décès survient de façon rapide et indolore. Ils considèrent la thromboprophylaxie comme un moyen de prolonger la vie, ce qui va à l’encontre de leur conception des soins palliatifs. Cette attitude peut se révéler très paternaliste, le médecin faisant des choix pour le patient en appliquant sa propre opinion (181). A l’inverse, d’autres praticiens sont favorables à la prescription d’une prophylaxie, jugeant que le décès par EP n’est pas forcément rapide et peut être source de douleur, d’inconfort respiratoire à l'origine d'une angoisse, voire d'une angoisse de mort (182).
Cette idée qu'une EP fatale serait une « bonne façon de mourir » fait donc débat. Une étude a suggéré que le décès consécutif à une EP était rarement instantané, et qu'il est au contraire potentiellement source de stress et d'inconfort (183).

CONCLUSION

Le monde des soins palliatifs souffre du peu d'études réalisées auprès de patients dont l'état général est précaire. Notre travail met en lumière une sous-prescription de la thromboprophylaxie dans le service de médecine palliative, qui pourrait en partie s'expliquer par une évaluation insuffisante du risque thromboembolique, et en partie par l'absence de recommandations précises. Néanmoins, la dimension subjective est majeure dans le domaine des traitements préventifs en soins palliatifs et un dilemme existe entre le principe de bienfaisance et celui de non-malfaisance. Notre rôle en tant que praticiens et enseignants est de permettre aux traitements préventifs dans un contexte palliatif de relever plus de l'art de l'arbitrage que de celui de l'arbitraire. L’importance de la discussion du rapport bénéfice/risque est majeure, elle doit être permanente voire obsédante. C’est dans ce seul cadre, que l’homogénéisation des pratiques en matière de thromboprophylaxie pourrait voir le jour en médecine palliative.

ANNEXE : fiche de recueil de données

Anticoagulation préventive dans un service de soins palliatifs : état des lieux

PROSPECTIF Patient N° I__II__II__I

Date remplissage questionnaire :
Date d'entrée :
Date de sortie :

A/ ELEMENTS CLINIQUES

1) Année de naissance…….I__II__II__II__I

2) Age : ……..I__II__I ans

3) Sexe : …… …….Féminin I_I Masculin I_I

4) Motif d'hospitalisation :

5) Pathologie « principale »:
*année de diagnostic :
* pathologie tumorale :
Primitif :
TNM au diagnostic :
TNM au moment du questionnaire :
* pathologie neurologique :
SLA……..I_I
AVC ischémique……..I_I
AVC hémorragique ……I_I
Autre :
* défaillance d'organe :
Insuffisance cardiaque :……...I_I
Insuffisance respiratoire : ……...I_I
Insuffisance hépatique : ……..I_I
Insuffisance rénale : ……I_I
* autre :

6) Traitements reçus :
Chirurgie …….. .Oui I_I Non I_I date :
Hormonothérapie ……Oui I_I NonI_I date de début : date de fin :
Chimiothérapie ……...Oui I_I Non I_I date de début : date de fin :
Radiothérapie à visée curative… Oui I_I Non I_I date de début : date de fin :
Thérapies ciblées ……Oui I_I Non I_I date de début : date de fin :
Autre …….....Oui I_I Non I_I date de début : date de fin :

7) ATCD thrombo-embolique veineux :……..Oui I_I Non I_I
Si oui,
* préciser type :
* préciser date :
* événement survenu sous anticoagulation préventive : Oui I_I Non I_I Non renseigné I_I
* événement survenu sous anticoagulation curative : Oui I_I Non I_I Non renseigné I_I

8) ATCD de trouble de l'hémostase : …… Oui I_I Non I_I
Si oui lequel :

9) ATCD hémorragique grave : ……..Oui I_I Non I_I
Si oui, préciser :

10) Karnofsky : ……I_II_II_I

11) Score HEMORR2HAGES

		Patient
Insuffisance hépatique ou rénale (DFG < 30 ml/mn)	1	
Ethylisme	1	
Cancer	1	
Age > 75ans	1	
Plaquettes < 150G ou ttt par aspirine	1	
Hémorragies dans les ATCD	2	
HTA incontrôlée	1	
Anémie avec Ht < 30%	1	
Thrombophilies	1	
Risques de chute	1	
AVC	1	
SCORE PATIENT		

12) EN
ou ALGOPLUS :

13) Indication théorique d'une prévention :
chez les plus de 40 ans hospitalisés pour plus de 3 jours pour :

* une décompensation cardiaque ou respiratoire aigue
Ou
* ➔ une infection sévère,
➔ une affection rhumatologique inflammatoire aigue,
➔ une affection inflammatoire intestinale,

quand elles sont associées à un FDR de MTEV :
➔ âge > 75 ans,
➔ cancer,

➔ antécédent thrombo-embolique veineux,
➔ traitement hormonal,
➔ insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique,
➔ syndrome myéloprolifératif,
➔ obésité.

INDICATION ?.....Oui I_I Non I_I

14) Sortie :
A domicile …….Oui I_I Non I_I
HAD ……..Oui I_I Non I_I
Transfert hospitalier ……..Oui I_I Non I_I
Décès……. Oui I_I Non I_I

B/ TRAITEMENTS

1) traitement anticoagulant à dose curative
*à l'entrée :……..Oui I_I Non I_I
Si oui lequel :
Si oui pour quelle indication :
Indiqué mais déjà arrêté ou non instauré ……. Oui I_I Non I_I
Si oui pourquoi
*instauré pendant l'hospitalisation : …….Oui I_I Non I_I
Si oui lequel :
Si oui pour quelle indication :
*arrêté pendant l'hospitalisation : ……. Oui I_I Non I_I
Si oui pourquoi :

2) traitement anticoagulant préventif :
*à l'entrée :……Oui I_I Non I_I
Si oui lequel :
Indiqué mais déjà arrêté ou non instauré ……. Oui I_I Non I_I
Si oui pourquoi
*instauré pendant l'hospitalisation : …….Oui I_I Non I_I
Si oui lequel :
*arrêté pendant l'hospitalisation : ……. Oui I_I Non I_I
Si oui pourquoi :

3) Traitement antiagrégant plaquettaire :
* à l'entrée ……Oui I_I Non I_I
Si oui lequel :
Si oui pour quelle indication :
Indiqué mais déjà arrêté ou non instauré ……. Oui I_I Non I_I
Si oui pourquoi
*indiqué mais arrêté : …….....Oui I_I Non I_I

Si oui pourquoi :

4) Traitement par corticoïdes : ……Oui I_I Non I_I

5) Traitement par AINS : ……..Oui I_I Non I_I

6)CI ttt anticoagulant……Oui I_I Non I_I
Si oui laquelle

7) Bandes de contention veineuse : ……..Oui I_I Non I_I

C/ ELEMENTS BIOLOGIQUES

Plaquettes (G/l) :……I__II__II__I non prélevé I_I
Hb (g/dl) :……..I__II__II__I non prélevé I_I
Ht (%) :……... ..I__II__II__I non prélevé I_I
TP :……I__II__II__I non prélevé I_I
TCA :……. ..I__II__II__I non prélevé I_I
Albumine (g/l) :……. ……..I__II__II__I non prélevé I_I
Pré albumine : ……. ……I__II__II__I non prélevé I_I
Créatinine (µmol/l) :……..……...I__II__II__I non prélevé I_I
Clearance (ml/mn) :…… ….I__II__II__I
Protides (g/l) :…… …..I__II__II__I non prélevé I_I
LDH (UI/l) : …….. …..I__II__II__I non prélevé I_I

D/ SCORE DE BARBOT

		Points	Patient
KARNOFSKY	> 60%	0	
	40-60%	2	
	< 40%	4	
METASTASES	0-1	0	
	2 ou +	2	
ALBUMINE	> = 33	-3	
	< 33	0	
LDH	< 600	0	
	> 600	1	
Somme du patient			
Score du patient = somme + 3			

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Oger, E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost. 2000; 83, 657-660.

2. Bosson, J.L., Pouchain, D., Bergmann, J.F. et al. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility: incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. Journal of internal medicine 2006; 260, 168-176.

3. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005;293:715–722.

4. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Clinique medicale d'Hotel-Dieu de Paris, Vol. 3. Paris: JB Balliere et Fils, 1865. pp 654—812.

5. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. Thromb Res 2001;102(6):V215–24.

6. Zwicker JI, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. Crit Rev Oncol Hematol 2007;62(2):126–36.

7. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. Crit Rev Oncol Hematol 2004;50:87–196.

8. Elalamy I et al. Physiopathologie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer, Pathologie biologie 2008 Jun;56(4):184-94.

9. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. Ann Oncol 2005;16(5): 696–701.

10. Falanga A, Barbui T, Rickles FR, et al. Guidelines for clotting studies in cancer patients. For the Scientific and Standardization Committee of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy International Society of Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 1993;70(3):540–2.

11. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. J Clin Oncol 2009; 27: 4124–9.

12. Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, et al. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism. J Clin Pathol 2010; 63: 818–22.

13. Gunter MJ, Stolzenberg-Solomon R, Cross AJ, et al. A prospective study of serum C-reactive protein and colorectal cancer risk in men. Cancer Res 2006;66:2483–7.

14. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. Thromb Haemost 2005;94:362–5.

15. Mannucci PM, Karimi M, Mosalaei A, Canciani MT, Peyvandi F. Patients with localized and disseminated tumors have reduced but measurable levels of ADAMTS-13 (von Willebrand factor cleaving protease). Haematologica 2003;88:454–8.

16. Jimenez-Zepeda VH, Dominguez-Martinez VJ. Acquired activated protein C resistance and thrombosis in multiple myeloma patients. Thromb J 2006;4:11.

17. Woollard KJ. Soluble bio-markers in vascular disease: much more than gauges of disease? Clin Exp Pharmacol Physiol 2005;32:233–40.

18. Ludwig RJ, Alban S, Bistrian R, et al. The ability of different forms of heparin to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on blood-borne metastasis in vivo. Thromb Haemost 2006;95:535–40.

19. Yu JL, May L, Lhotak V, et al. Oncologic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. Blood 2005;105:1734–41.

20. Ruf W. Tissue-factor and PAR signalling in tumor progression. Thromb Res 2007;120(Suppl. 2):S7–12.

21. Durand MK, Bodker JS, Christensen A, et al. Plasminogen-Activator Inhibitor-I and tumor growth, invasion, and metastasis. Thromb Haemost 2004;91:438–49.

22. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2000; 101:841–3.

23. VanWijk MJ, Nieuwland R, Boer K, et al. Microparticle subpopulations are increased in preeclampsia: possible involvement in vascular dysfunction? Am J Obstet Gynecol. 2002 ; 187:450–6

24. Nieuwland R, Berckmans RJ, McGregor S, et al. Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. Blood. 2000 ; 95:930–5.

25. Sabatier F, Darmon P, Hugel B, et al. Type 1 and type 2 diabetic patients display different patterns of cellular microparticles. Diabetes 2002; 51:2840–5.

26. Leroyer AS, Tedgui A, Boulanger CM. Role of microparticles in atherothrombosis. J Intern Med 2008; 263:528–37.

27. Zwaal RF, Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. Blood 1997; 89:1121–32.

28. Kim HK, Song KS, Park YS, et al. Elevated levels of circulating microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. Eur J Cancer 2003;39:184–91.

29. Jurasz P, Alonso-Ecolano D, Radomski MW. Platelet-cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumor cell-induced platelet aggregation. Br J Pharmacol 2004;143:819–26.

30. Palumbo JS, Degen JL. Mechanisms linking tumor cell-associated procoagulant function to tumor metastasis. Thromb Res 2007;120(Suppl. 2): S22–8.

31. Fribourg C, Plaquettes et tumeurs. Hématologie. 2006 ; 12 : 400-411.

32. Lee AY, The Thrombophilic State Induced by Therapeutic Agents in the Cancer Patient Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1999; 25(2): 137-145.

33. Otten HM, Mathijssen J, Ten Cate H. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. Arch Intern Med 2004;164:190–4.

34. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptorpositive tumors. N Engl J Med 1989;320:479e484.

35. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. J Clin Oncol 1996;14: 2731e2737.

36. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2008; 300: 2277–85.

37. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer 2007;110(10):2339–46.

38. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost 2007;5(3):632–4.

39. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. N Engl J Med 1988;318(7):404–7.

40. Elliott MA, Wolf RC, Hook CC, et al. Thromboembolism in adults with acute lymphoblastic leukemia during induction with L-asparaginase-containing multi-agent regimens: incidence, risk factors, and possible role of antithrombin. Leuk Lymphoma 2004;45:1545e1549.

41. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deepvein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. Blood 2001;98:1614e1615.

42. Menon SP, Rajkumar SV, Lacy M, et al. Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. Cancer 2008;112(7):1522–8.

43. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. Thromb Haemost 2007;97(6):1031–6.

44. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. JAMA 2006;296(21):2558–60.

45. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. J Natl Cancer Inst 2007;99(16): 1232–9.

46. Junck L. Bevacizumab antiangiogenic therapy for glioblastoma. Neurology 2011; 76: 414–5.

47. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst 2006; 98:708–714.

48. Axel C. Matzdorff, Management of venous thromboembolism in cancer patients. Reviews in Vascular Medicine, Volume 2, Issue 1, March 2014, Pages 24-36.

49. Ahkhan R, Coben AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the Medenox Study. Arch Intern Med 2004;164(9):963–8.

50. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160(6): 809–15.

51. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med. 2002;162:1245-8.

52. Wolf RA. Are patients with cancer receiving adequate thromboprophylaxis? Results from FRONTLINE. Cancer Treat Rev 2003;29(Suppl 2):7—9.

53. Kirwan CC. Prophylaxis for venous thromboembolism during treatment for cancer: questionnaire survey. BMJ 2003;327:597—598.

54. Johnson MJ, Sproule MW, Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1999; 11: 105–110.

55. Sproul EE. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. Am J Cancer 1938; 34: 566–85.

56. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, et al. Causes of death in cancer patients. J Med 1975; 6: 61–64.

57. Chew HK, Wun T, Harvey Det al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med 2006;166(4):458–64.

58. Donati MB. Cancer and thrombosis. Haemostasis 1994;24:128 –131.

59. Khorana, A.A., Francis, C.W., Culakova, E., et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2006; 24: 484–490.

60. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med 2000; 343: 1846–1850.

61. Levitan N, Dowlati A, Remick SC et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 285–291.

62. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3484e3488.

63. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolismin 15,520 patientswith venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. Circulation 2008;117:1711–6.

64. Rance, Emmerich J, Guedj C, et al. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis, Lancet 1997 Nov 15;350(9089):1448-9.

65. Bura A, Cailleux N, Bienvenu B et al. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients J Thromb Haemostasis 2004 Mar;2(3):441-4.

66. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. J Clin Oncol 2000;18:3078–83.

67. Martinelli I, De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review. Thromb Haemost. 2010;103(6): 1136-1144.

68. RH White, Targeting patients for anticoagulant prophylaxis trials in patients with cancer: Who is at highest risk? Thrombosis Research, 2007; 120 Suppl 2:S29-40.

69. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. Thromb Haemost 2002;87(4):575–9.

70. Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Luque JM, et al. Predicting recurrences or major bleeding in women with cancer and venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Res 2009;123(Suppl. 2):S10–5.

71. Bergqvist D, Caprini JA, Dotsenko O, et al. Venous thromboembolism and cancer. Curr Probl Surg 2007;44(3):157–216.

72. de Lorenzo F, Dotsenko O, Scully MF, et al. The role of anticoagulation in cancer patients: facts and figures. Anticancer Agents Med Chem 2006;6(6):579–87.

73. Lin J et al. Risk factors associated with venous thromboembolic events in patients with malignancy, Blood Coagulation & Fibrinolysis June 2006 - Volume 17 - Issue 4 - p 265–270.

74. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2013;31:2189-204.

75. Sue Rhodes, A review of the practical advantages of low molecular weight heparin in the treatment of cancer-related venous thromboembolism, European Journal of Oncology Nursing, 2008 ; Volume 12, Issue 5, 425-429.

76. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy associated thrombosis. Blood 2008;111:4902–7.

77. Khorana AA, Herman K, Rubens D, et al. A predictive risk score for cancer associated thrombosis: Role of screening in a prospective study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 119: abstr. 3173.

78. George D, Agnelli G, Fisher W, et al. Venous Thromboembolism (VTE) Prevention with Semuloparin in Cancer Patients Initiating Chemotherapy: Benefit-Risk Assessment by VTE Risk in SAVE-ONCO. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011; 118: abstr. 206.

79. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. J Clin Oncol 2011;29:3466–73.

80. Mandala M, Clerici M, Corradino I, et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SENDO experience'. Ann Oncol 2012;23:1416-21.

81. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. Blood 2013;116:5377-82.

82. Issue date: January 2010 Venous thromboembolism: reducing the risk NICE CLINICAL GUIDELINE 92.

83. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). Chest 2008;133(6 Suppl.):381S–453S.

84. Khorana AA. The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: strategies for improving VTE prophylaxis in hospitalized cancer patients. Oncologist 2007;12(11):1361–70.

85. Farge D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D, 2008 french national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: Report from the working group Critical Reviews in Oncology/Hematology 73 (2010) 31–46.

86. Mandala M, Falanga A, Piccioli A, et al. Venous thromboembolism and cancer: Guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). Crit Rev Oncol Hematol 2006;59(3):194–204.

87. Mandala M, Falanga A, Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi85–vi92, 2011.

88. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al.; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.

89. Scully MF, Geerts W, Kovacs M, et al. Clinical guide: cancer and thrombosis. The Thrombosis Interest Group of Canada. Available from http:// www.tigc.org/pdf/cancer06.pdf. Accessed April 29, 2010. Thrombosis Interest Group of Canada recommendations23.

90. Kakkar AK, Williamson RC. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. Semin Thromb Hemost 1999;25(2):239–43.

91. Kakkar AK, Haas S, Wolf H, et al. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. Thromb Haemost 2005;94(4):867–71.

92. Huber O, Bounameaux H, Borst F, et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. Arch Surg 1992; 127: 310–313.

93. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Engl J Med 2002; 346: 975–980.

94. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. Ann Surg 2006; 243: 89–95.

95. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Creasman WT. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism in patients with gynaecologic malignancy. Am J Obstet Gynecol 1983;147(4):369–75.

96. Martino MA, Borges E, Williamson E, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. Obstet Gynecol 2006;107(3):666–71.

97. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. Ann Surg 1988;208(2): 227–40.

98. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. Br J Surg 1997;84(8):1099–103.

99. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. Br J Surg 1995; 82:496–501.

100. The European Fraxiparin Study (EFS) Group. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. Br J Surg 1988;75(11):1058–63.

101. Liezorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, et al. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin. Br J Surg 1991;78(4):412–6.

102. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, et al. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. Lancet 1993;341(8840):259–65.

103. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. Thromb Haemost 2000;83(1):14–9.

104. Leonardi MJ et al. (2007) A systematic review of deep venous thrombosis prophylaxis in cancer patients: implications for improving quality. Ann Surg Oncol 14: 929–936.

105. Rasmussen MS. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. Cancer Treat Rev 2002;28:141e144.

106. Kakkar VV, Balibrea JL, Martinez-gonzalez J, et al. On behalf of the CAMBERSURE Study Group. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal and pelvic surgery for cancer: the CANBERSURE randomized study. J Thromb Haemost 2010; 8: 1223–9.

107. Bona RD. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. Semin Thromb Hemost 1999;25:147e155.

108. Verso M, Agnelli G, Kamphuisen PW, et al. Risk factors for upper limb deep vein thrombosis associated with the use of central vein catheter in cancer patients. Intern Emerg Med 2008; 3: 117–22.

109. Saber W, Moua T, Williams EC, et al. Risk factors for catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies. J Thromb Haemost 2011; 2: 312–9.

110. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. Ann Intern Med 1990;112:423e428.

111. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. Intern Med J 2002;32:84e88.

112. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices: prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). Thromb Haemost 1996;75:251e253.

113. Chaukiyal P, Nautiyal A, Radhakrishnan S, et al. Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost 2008;99(1):38–43.

114. Cunningham MS, White B, Hollywood D, et al. Primary thromboprophylaxis for cancer patients with central venous catheters – a reappraisal of the evidence. Br J Cancer 2006;94(2):189–94.

115. Chan A, Iannucci A, Dager WE. Systemic anticoagulant prophylaxis for central catheter-associated venous thrombosis in cancer patients. Ann Pharmacother 2007;41(4):635–41.

116. Carrier M, Tay J, Fergusson D, et al. Thromboprophylaxis for catheterrelated thrombosis in patients with cancer: a systematic review of the randomized, controlled trials. J Thromb Haemost 2007;5(12):2552–4.

117. Farge D, Durant C, Villiers S, et al; Groupe Francophone Thrombose et Cancer (GFTC). Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients. Thromb Res 2010; 125 (Suppl. 2): S108–16.

118. Khorana AA, Streiff MB, Farge D, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Cancer: A Consensus Statement of Major Guidelines Panels and Call to Action. J Clin Oncol. 2009 Oct 10;27(29):4919-26.

119. P. NGUYEN, Scores prédictifs de la thrombose chez le patient atteint de cancer : intérêts et limites.

120. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet 2009; 10: 943–9.

121. Green D, Hull RD, Brant R, et al. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. Lancet 1992;339:1476.

122. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 1999;130:800e809.

123. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). J Clin Oncol 2004;22:1944e1948.

124. Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecularweight heparin in small cell lung cancer. J Thromb Haemost 2004;2:1266e1271.

125. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. J Clin Oncol 2005;23:2130e2135.

126. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. J Clin Oncol 2005;23:2123e2129.

127. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, et al. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. Am J Med 1996; 100(3):269–77.

128. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. Arch Int Med 2000;160(2):181–8.

129. Burleigh E, Wang C, Foster D et al. Thromboprophylaxis in medically ill patients at risk for venous thromboembolism. Am J Health Syst Pharm 2006;63(suppl 6):S23–S2.

130. Smorenburg SM, Hettiarachchi RJ, Vink R, et al. The effects of unfractionated heparin on survival in patients with malignancye a systematic review. Thromb Haemost 1999;82:1600e1604.

131. Lemoine NR. Antithrombotic therapy in cancer. J Clin Oncol 2005;23:2119e2. 71 Falanga A. The effect of anticoagulant drugs on cancer. J Thromb Haemost 2004;2:1263e1265.

132. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, et al. Lowmolecular- weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. Mayo Clin Proc 2006;81(6):758–67.

133. Lazo-Langner A, Goss GD, Spaans JN et al. The effect of low molecularweight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Thromb Haemost 2007;5:729 –737.

134. Haas S, Schellong SM, Tebbe U, et al. Heparin based prophylaxis to prevent venous thromboembolic events and death in patients with cancer - a subgroup analysis of CERTIFY. BMC Cancer. 2011 Jul 26;11:316.

135. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl.):e24S–43S.

136. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecularweight heparin. Thrombosis and Haemostasis 2008;99:807–18.

137. Shaughnessy SG, Young E, Deschamps P, et al. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria. Blood 1995;86:1368–73.

138. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e495S–530S.

139. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparininduced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood. 2005;106(8):2710-2715.

140. Ageno W, Grimwood R, Limbiati S, et al. Hometreatment of deep vein thrombosis in patients with cancer. Haematologica 2005;90(2):220–4.

141. Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, et al. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. Arch Intern Med 1998;158:1809–12.

142. Harrison L, McGinnis J, Crowther M, et al. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with lowmolecular- weight heparin. Arch Intern Med 1998;158:2001–3.

143. O'Shaughnessy D, Miles J, Wimperis J. UK patients with deep-vein thrombosis can be safely treated as out-patients. QJM 2000;93:663–7.

144. Ageno W, Steidl L, Marchesi C, et al. Selecting patients for home treatment of deep vein thrombosis: the problem of cancer. Haematologica 2002;87:286–91.

145. Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT, et al. The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. J Clin Epidemiol. 1989;42(8):711-8.

146. Barbot AC, Assessing 2-Month Clinical Prognosis in Hospitalized Patients With Advanced Solid Tumors Journal of Clinical Oncology, 2008, 26 (15) 2538-2543.

147. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol 2007;25(34):5490–505.

148. Weber C, Merminod T, Hermann FR, et al. Prophylactic anticoagulation in cancer palliative care: a prospective randomised study. Support Care Cancer 2008;16:847-52.

149. Bergmann, J.F., et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): results obtained in France. Presse Med 40, e528-537 (2011).

150. Fontaine, A., et al. Effectiveness of written guidelines on the appropriateness of thromboprophylaxis prescriptions for medical patients: a prospective randomized study. Journal of internal medicine 260, 369-376 (2006).

151. Kahn SR, Panju A, Geerts W, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis inacutely ill medical patients in Canada. Thromb Res 2007;119(2): 145–55.

152. Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest 2007;132(3):936–45.

153. Ba, S.A., et al. A cross-sectional evaluation of venous thromboembolism risk and use of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients in Senegal. Arch Cardiovasc Dis 104, 493-501 (2011).

154. Lanthier, L., Bechard, D., Viens, D. et al. Evaluation of thromboprophylaxis in patients hospitalized in a tertiary care center: an applicable model of clinical practice evaluation. Revision of 320 cases. J Mal Vasc 36, 3-8 (2011).

155. Kolodzeike, P., Wille-Jorgensen, P., Rasmussen, et al. Inadequate use of prophylaxis against venous thromboembolism in Danish medical departments. Dan Med Bull 58,2011; A4329.

156. Sevestre MA, et al. L'application des recommandations de pratique clinique dans la gestion des MTEV dans le cancer : L'étude CARMEN.J Mal Vasc 2014 ;39(3):161-8.

157. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, et al. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. Oncologist 2003;8(4):381–8.

158. National Cancer Comprehensive Network Clinical Practise Guidelines in Oncology. Venous Thromboembolic Disease.V.1.2009. <http://www.nccn.org/ professionals/physician_gls/PDF/vte.pdf.

159. Kalka C, Spirk D, Siebenrock KA, et al. Lack of extended venous thromboembolism prophylaxis in high-risk patients undergoing major orthopaedic or major cancer surgery. Electronic Assessment of VTE Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients at Discharge from Swiss Hospitals (ESSENTIAL). Thromb Haemost 2009;102(1):56–61.

160. Akl EA, Schünemann HJ. Routine heparin for patients with cancer? One answer, more questions. N Engl J Med 2012;366:661-2.

161. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 1999;341:793-800.

162. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. Blood Coagul Fibrinolysis 2003;14(4):341–6.

163. Zierler BK, Meissner MH, Cain K et al. A survey of physicians' knowledge and management of venous thromboembolism. Vasc Endovascular Surg 2002;36:367–375.

164. Noble, S.I.R., Nelson, A., Turner, C., et al. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. Br. Med. J. 2006 ; 332, 577–580.

165. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations—a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. J Clin Oncol 2005;23:6240–8.

166. Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. BMJ 2000;320:469–73.

167. Kahn SR, Ducruet T, Lamping DL, et al. Prospective evaluation of health related quality of life in patients with deep venous thrombosis. Arch Intern med 2005;165:1173-8.

168. Tassarini D, Santelmo C, Scarpi E, et al. Controversial issues in thromboprophlaxis with Low molecular weight heparin in palliative care. J Pain Symptom Manage 2008;36:3-4.

169. Farge D, Debourdeau P, Gorin NC, et al, Long-Term Use of Low-Molecular-Weight Heparins (LMWH) for Cancer-Associated Venous Thromboembolism (VTE): Patients' Perception in Tropique, a Prospective, Multicenter, Observational Study Clinically Relevant, 56th ASH annual meeting, Abstract 4272.

170. Sheard L, Prout H, Dowding D, et al. Barriers to rhe diagnosis and treatment of venous thromboembolism in advanced cancer patients. A qualitative study, undertaken with doctors in England and Wales. Palliat Med 2013;27:339-48.

171. Kierner K, Gartner V, Schwarz M, et al. Use of thromboprophylaxis in palliative care patients: a survey among experts in palliative care, oncology, intensive care and anticoagulation. Am J Hosp Palliat Med 2008;25:127-31.

172. Noble SIR, Finlay IG. Have palliative care teams' attitudes toward venous thromboembolism changed? A survey of thromboprophylaxis practice across British specialist palliative care units in the years 2000 and 2005. J Pain Symptom Manage 2006;32:38-43.

173. Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R et al. Changing provider behavior: An overview of systematic reviews of interventions. Med Care 2001;39(suppl 2):II2–II45.

174. Kucher N, Koo S, Quiroz R et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med 2005;352:969– 977.

175. Candelario, G.D., Francis, C.W., Panzer, R., et al. (2010) A computerized prompt for thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients. Thromb Res 126: 32–34.

176. Stinnett JM, Pendleton R, Skordos L et al. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. Am J Hematol 2005;78:167–172.

177. Cohn SL, Adekile A, Mahabir V. Improved use of thromboprophylaxis for deep vein thrombosis following an educational intervention. J Hosp Med 2006;1:331–338.

178. Maltoni M, Scarpi E, Pittureri C, et al. Prospective comparison of prognosis scores in palliative care cancer populations. Oncologist 2012;17:446-54.

179. Legault S, Tierney S, Sénécal I, et al. Evaluation of a thromboprophylaxis quality improvement project in a palliative care unit. J Pain Symptom Manage 2011;41:503-10.

180. Duverger C, Tardy B, Richard A, et al. Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en soins palliatifs : hétérogénéité des pratiques des médecins en réponse à 4 situations cliniques différentes. Presse Med 2009;38:1235-9.

181. Noble SIR, Nelson A, Finlay IG. Factors influencing hospice thromboprophylaxis policy: a qualitative study. Palliat Med 2008;22:808-13.

182. Sheard L, Prout H, Dowling D, et al. The ethical decision UK doctors make regarding advanced cancer patients at the end of life – the perceived (in) appropriateness of anticoagulation for venous thromboembolism: a qualitative study. BMC Med Ethics 2012;13:22.

183. Havig O. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism – an autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. Acta Chir Scand Suppl 1977, 478:1–120.

RESUME

Introduction

Les patients de médecine palliative ont un risque thromboembolique élevé. Ces patients étant souvent exclus des études, des recommandations concernant la thromboprophylaxie sont difficiles à établir.

Matériels et méthodes

L'objectif principal était de réaliser un état des lieux des pratiques. Les objectifs secondaires étaient d'analyser les motifs de non prescription et d'arrêt de traitement afin de déterminer les facteurs influençant sa prescription. Cette étude est une analyse rétrospective des patients admis dans l'unité de soins palliatifs du CHU de Rouen en 2013, suivie d'une analyse prospective des patients admis en 2014, après sensibilisation des praticiens.

Résultats

Seuls 35% des 312 patients hospitalisés recevaient une thromboprophylaxie conformément aux recommandations de l'AFSSAPS de 2009. A contrario, 16 % des patients n'ayant pas l'indication en bénéficiaient en 2013, et 8% en 2014 ($p<0.05$). La moitié des préventions a été suspendue en cours de séjour, sur décision de limitation et arrêt de thérapeutique active. En 2014, les patients aux scores de Barbot les plus élevés (et donc aux pronostics les plus péjoratifs) se voyaient davantage prescrire une thromboprophylaxie. Par contre l'indice de Karnofsky n'influençait pas la prescription d'une prophylaxie.

Discussion

Cette étude montre une sous-prescription de la thromboprophylaxie, liée à une sous-estimation du risque thromboembolique, et à l'absence de recommandations spécifiques à ces patients. Des éléments éthiques, tels que la pertinence d'un traitement préventif dans un cadre palliatif, le caractère invasif d'une injection quotidienne, ainsi que l'état général du patient et son pronostic semblent guider les praticiens.

Conclusion

Comme toute décision en médecine palliative, la prescription d'une thromboprophylaxie se fait après discussion du rapport bénéfice risque propre à chaque malade. Aucun élément objectif ne semble pouvoir à ce jour prendre le pas sur « l'arbitraire » du prescripteur.

Mots clés : thromboprophylaxie, médecine palliative, rapport bénéfice risque