

Évaluation des prescriptions d'héparine sur 2017 à l'Institut Bergonié : étude observationnelle sur 240 patients

Louis Ledoux

▶ **To cite this version:**

Louis Ledoux. Évaluation des prescriptions d'héparine sur 2017 à l'Institut Bergonié : étude observationnelle sur 240 patients. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01984003

HAL Id: dumas-01984003

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01984003

Submitted on 16 Jan 2019

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

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

université de BORDEAUX

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018 Thèse n°106

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 04 octobre 1988 tient lieu de

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par LEDOUX, Louis Georges Daniel
Né le 04/05/1990 à Sainte Catherine (62)
Le 06/11/2018

Evaluation des prescriptions d'héparine sur 2017 à l'Institut Bergonié : étude observationnelle sur 240 patients.

Sous la direction de : Madame le Docteur Edwige Apretna

Membres du jury :

Monsieur le Professeur SEVENET Nicolas	Président
Monsieur le Docteur RICHEZ Brice	Examinateur
Monsieur le Docteur PUISSET Florent	Examinateur
Madame le Docteur APRETNA Edwige	Directrice

Titre : Evaluation des prescriptions d'héparine sur 2017 à l'institut Bergonié : étude observationnelle sur 240 patients.

Résumé :

Contexte : La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) représente la deuxième cause de mortalité chez les patients atteints d'un cancer. Les recommandations actuelles préconisent 3 mois minimum et au mieux 6 mois de traitement par HBPM à doses curatives, voire plus si le cancer est toujours actif et /ou traité. L'objectif principal de cette étude est de faire un état des lieux des prescriptions d'héparines à posologies curatives, ainsi que d'évaluer l'application des recommandations dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse en Oncologie dans notre Centre de Lutte Contre le Cancer. Cet état des lieux va permettre d'orienter nos axes d'amélioration de la prise en charge des MTEV.

Méthode : Analyse de 240 prescriptions d'héparines de patients hospitalisés, issues du logiciel de prescription sur l'année 2017, tirées au sort (120 d'un service de médecine et 120 d'un service de chirurgie).

Résultats : Nous avons obtenu de 85 prescriptions « curatives », dont 68 dans l'indication MTEV et 17 hors MTEV. Sur les 68 traités pour une TAC, 75% (n= 51) étaient traités à une bonne dose/poids, pour 36,8% (n=25) le traitement par HBPM était arrêté avant la fin prévue. Au total 46,8% (n= 32) des prescriptions respectaient les recommandations en terme de posologie .

Conclusion : Les résultats de notre étude sont comparables aux données retrouvées dans la littérature . L'adhésion des praticiens aux recommandations est encore insuffisante. Il est nécessaire de sensibiliser l'ensemble des professionnels de santé aux traitements de la MTEV en Oncologie. Les malades doivent être mieux informés sur les risques et les signes de la MTEV au cours du cancer. Plusieurs pistes d'amélioration existent comme la mise en place de RCP « thrombose et cancer » ,les formations, les ordonnances pré remplies ou la mise à dispositions d'informations pratiques (plaquette d'information, conférence...). Elles peuvent permettre d'encadrer cette pathologie et en améliorer la prise en charge.

Mots clés : Maladie thrombo-embolique, cancer, recommandations, héparine.

REMERCIEMENTS

A notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Nicolas SEVENET

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Insitut Bergonié, Bordeaux

Vous m'honorez aujourd'hui en présidant cette thèse,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail, c'est un grand honneur pour moi.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Florent PUISSET,

Maitre de conférences des universités

Praticien Hospitalier

CHU de Toulouse

Vous m'honorez en acceptant de juger cette thèse et de juger ce travail qui se voit enrichi de votre savoir et de votre expérience.

Veuillez trouver ici l'expression de mon rofond respect.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Brice RICHEZ

Praticien Hospalier

Institut Bergonié, Bordeaux

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury, merci pour votre aide et vos conseils.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

A notre directrice de thèse,

Madame le Docteur Edwige APRETNA

Praticien Hospitalier

Institu Bergonié, Bordeaux

Je te remercie de m'avoir fait confiance pour mener à bie nce travail. Merci de m'avoir accompagner tout au long de sa réalisation (même si le calendrier prévisionnel n'était pas toujours respecté). Cela a été un plaisir de travailler avec toi. Ta disponibilité, ton soutient et ton encadrement ont été précieux.

Merci également pour cette année à la pharmacie de l'Insitut Bergonié, ton expérience et ta sympathie (et pour tes avis en avant première des nouveaux Star Wars).

Merci pour tout.

A ma famille,

Maman,

Merci de m'avoir supporté et soutenu durant toute ces années, même si je suis moins là physiquement. Merci pour ton éducation.

Papa,

Merci pour le soutient durant ces longues études et ton éducation. J'essaye de remonter à Amiens plus souvent !

A mon frère Charles,

Désolé pour les tacles à la Cyril Rool dans le jardin de Mami et les records sur Mario Kart. Merci d''être mon frère même si tu es un gros footix et que tu supportes la mauvaise équipe.

Mes grands-parents,

Mami, merci de ton soutien et de ton accueil dans ma 2e maison, merci pour tout ces Noëls où tu nous a tous réunis. A bientôt et j'éspère qu'il y aura des bonbons frites dans la descente de cave.

A Papi, merci de nous avoir laisser gagner à cher Augustin et au sccrabble. De venir te dire bonjour dans le bureau pedant que tu fais des mots-croisés me manque. Je suis sûr que tu aurais été fier.

A Camille, tu aurais pu être dans famille ou amis, merci de me soutenir (et de mettre la pression) au quotidien (et oui je suis plus poli que toi dans ta thèse). Vraiment comblé d'être tous les jours ou presque avec toi. Moi aussi.

Aux Amis,

Aux Amiénois (les vrais ou d'adoption)

Vico aka patte folle, merci pour les matchs du dimanche soir, les verres sur St Leu et les parties de League of Legends où j'étais clairement le meilleur. No pain No Gain haha. Merci à Jacques et Pascale de nous avoir supportés.

A Francky, team California/Quick, un classique.

A la Dream Team de la Fac : Antoine, Marion, Estelle basée sur notre gros talent de TP de Pharma. Heuresement que Marion était là pour nous donner des ordres sinon on aurait jamais validé avec Antoine. A toutes ces heures sur le muret du Goodness. Maitenant on est plus dans la même cours il y a un papa et une maman qui aurait de ça il y a 5 ans ! Je suis fier de vous.

A Quentin à jamais le premier coloc dans notre palace de 20m². Désolé pour le ménage et la vaisselle pas toujours faite …Merci pour ton soutient, c'est quand même plus facile de réviser l'internat quand tu sais que tu as quelqu'un qui fait pareil de l'autre coté d'un mur de 3cm d'épaisseur.

A Camille qui a senti le traquenard et qui s'est pas mis en coloc, merci au mec qui a fait le plus d'aller retour Amiens Paris au monde mais c'etait pour aller voir Loubna donc c'est accepté. Bientôt le mariage.

A Antoine le sale ch'ti, merci d'être un gogol et d'avoir rejoins la classe en Terminal.

Aux Faux Bordelais parce qu'on va pas se mentir personne n'est bordelais.

On m'avait dit que les potes du premiers semestres on les garde et c'est vrai.

Au vieux Parisiens Maxence le meilleur palet d'Aquitaine (le Whisky du placard restera) et a toutes ses partis de billard PARFAIT (merci d'avoir ramené Lucille DCH qui est tolérée). Ben Z pour les intimes, le seul mec non chalant qui s'enerve rapidement. Désolé pour les défaites MPG même si tu avais passé 15 jours à étudier toutes les stats (pareil on tolère Camille mais juste parce qu'elle s'appelle Camille).
Gabrielle qui nous a clairement organisé tous le premeir semestre.
Thomas qui a pris lourd au premier semestre avec 1867 gardes et 400 heures de travail par semaine, un mec solide moi j'aurai craqué haha.
Hélène la Slicks aka la petite gagneuse. Meilleure glousseuse d'Aquitaine.
Les colocs à jamais, Sofian le danseur fou qui a le dos à 90 degré passé une certaine heure. Les courses de coloc faites par les Amiénois à 850 euros me manquent.
Hugo le génie même s'il est con quand même. Un buteur de grande classe. Apparement on est des petits merdeux quand on est à 2 mais moi ca me va.
Marie merci d'avoir suivi Sofian dans le traquenard de la coloc, çà t'a permis de perdre en trichant à

Seven Wonders (je suis sûr que tu vas rager si tu lis cette phrase).
Aimée de nous avoir tolérés et d'avoir survécu . Merci de nous avoir fait attendre 4807 heures cumulées quand on devait sortir.
« Moi je mange 10 fromages » restera une phrase mythique.

Merci à la 2e tournée de l'internat qui m'a permi de recontrer de nouveaux tocards.

Gobin et Marion, 1800 heures de Billard avant de finir ensemble. Merci pour les invitations pour faire des trails de 110 km mais non merci par contre prochain nouvel an chinois je suis chaud.

Sam et Georges ou Georges et Sam des champions comme on aime. Sam le teenager américain merci pour tes traquenards « vient aller demain on travaille pas », avec du recul j'ai rarement regretté.Merci à Waness pour sa gentillesse et sa patience. Et Georges le seul mec qui demande aux gens s'ils travaillent demain alors qu'on est mardi. Et oui Georges tu as pris. Laura pour on calme, clairement la fille la plus posée que je connaisse.

Merci à tous ceux qui m'ont accompagné pendant les stages d'internat, le standard PDMS Marion et Morgane, Sylvain et notre progression commune en bluff, Simon et notre magnifique article en PV et tous les autres.

Dédicace à l'équipe de Bergonié vous allez me manquer.

Et un grand merci à Marie pour son aide et son temps pour les stats (désolé pour la colonne ou tu as du me dicter 0,1,1,0,1...)

Liste des abréviations

AIT Accident Ischémique Transitoire

AOD Anticoagulants Oraux Directs

AMM Autorisation de Mise sur le Marché.

ACCP Amercian College of Chest Physicians.

AFSOS Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support.

ASCO American Society of Clinical Oncology.

AVK Antivitaminique K.

EP Embolie Pulmonaire.

EPO Erythropoïétine.

ESMO European Society for Medical Oncology.

FA Fibrillation auriculaire.

HBPM Héparine de Bas Poids Moléculaire.

HNF Héparine Non Fractionnée.

IC Intervalle de Confiance.

IMC Indice de Masse Corporelle.

INR Index Normalized Ratio.

ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis.

ITAC International Initiative on Thrombosis and Cancer.

MTEV Maladie Thromboembolique veineuse.

NCCN National Comprehensive Cancer Network.

OR Odds ratio.

RCP Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

RR Risque relatif.

TAC Thrombose Associée au Cancer.

TVP Thrombose Veineuse Profonde.

UCD Unité Commune de Dispensation.

UI Unité Internationale.

Table des matières

RESUME.....4

INTRODUCTION 5

I) CONTEXTE 6

I) Physiopathologie de la maladie thrombo embolique au cours du cancer.....7

II) Facteurs de risque d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer 9

III) Les anticoagulants …..... 10

1) Les héparines 11

2) Les anticoagulants oraux directs (AOD) 14

3) Les antivitaminiques K (AVK) 19

IV) Recommandations concernant la prise en charge des TAC..... 21

1) Traitement prophylactique..... 21

2) Traitement curatif des MTEV hors thrombose sur cathéter central..... 22

2-1) Phase initiale du traitement 24

2-2) Traitement au long cours 24

2-3) Récidive thrombo embolique (RTE).....25

3) Traitement curatif des thromboses sur cathéter central 26

3-1) Phase initiale du traitement 27

3-2)Traitement au long cours 28

4) Surveillance biologique du traitement par HBPM..... 28

5) Données bibliographiques …..29

6) Utilisation des héparines à posologies curatives hors indication MTEV..... 30

II) MATERIELS ET MÉTHODES 32

III) RESULTATS 34

I) Population des patients dont l'héparine est prescrite dans l'indication MTEV 35

1) Caractéristiques des patients..... 35

2) Caractéristiques de l'événement thrombotique 39

3) Les prescriptions d'héparine 40

II) Population des patients dont l'héparine est prescrite dans une indication hors MTEV 44

1) Caractéristiques des patients..... 45

2) Les prescriptions d'héparine 47

IV) DISCUSSION 48

CONCLUSION 55

Annexes..... 56

Références bibliographiques 58

RESUME :

Contexte : La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) représente la deuxième cause de mortalité chez les patients atteints d'un cancer. L'incidence de la MTEV dans le cancer est en augmentation. Les recommandations actuelles préconisent 3 mois minimum et au mieux 6 mois de traitement par HBPM à doses curatives, voire plus si le cancer est toujours actif et /ou traité. L'observance du traitement est indispensable, nécessitant une bonne compréhension et adhésion du patient, pour éviter les récidives . L'objectif principal de cette étude est de faire un état des lieux des prescriptions d'héparines à posologies curatives, ainsi que d'évaluer l'application des recommandations dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse en Oncologie dans notre Centre de Lutte Contre le Cancer. Cet état des lieux va permettre d'orienter nos axes d'amélioration de la prise en charge des MTEV.

Méthode : Analyse de 240 prescriptions d'héparines de patients hospitalisés, issues du logiciel de prescription sur l'année 2017, tirées au sort (120 d'un service de médecine et 120 d'un service de chirurgie).

Résultats : Nous avons obtenu de 85 prescriptions « curatives », dont 68 dans l'indication MTEV et 17 hors MTEV. Sur les 68 traités pour une TAC, 75% (n= 51) étaient traités à une bonne dose/poids, pour 36,8% (n=25) le traitement par HBPM était arrêté avant la fin prévue. Au total 46,8% (n= 32) des prescriptions respectaient les recommandations en terme de posologie .

Conclusion : Les résultats de notre étude sont comparables aux données retrouvées dans la littérature . L'adhésion des praticiens aux recommandations est encore insuffisante. Il est nécessaire de sensibiliser l'ensemble des professionnels de santé aux traitements de la MTEV en Oncologie. Les malades doivent être mieux informés sur les risques et les signes de la MTEV au cours du cancer. Plusieurs pistes d'amélioration existent comme la mise en place de RCP « thrombose et cancer » ,les formations, les ordonnances pré remplies ou la mise à dispositions d'informations pratiques (plaquette d'information, conférence...). Elles peuvent permettre d'encadrer cette pathologie et en améliorer la prise en charge.

INTRODUCTION :

La thrombose veineuse profonde est la 2e cause de décès chez les malades atteints d'un cancer(1,2). Vingt pourcent de ces patients feront une thrombose avec un risque 4 à 7 fois supérieur de développer une maladie thromboembolique veineuse (MTEV)(qui regroupe Thrombose veineuse profonde (TVP), embolie pulmonaire (EP) et thrombose sur cathéter) par rapport à la population générale(3).

Ces malades sont aussi plus sujets aux récidives ou au risque de saignement sous anticoagulant (4). Ces 2 événements sont importants car ils augmentent la morbi-mortalité , interfèrent avec la prise en charge du cancer et augmentent le risque d'hospitalisation. Le traitement et/ou prévention des MTEV est donc un enjeu important chez les patients atteints d'un cancer. Le bon usage des anticoagulants est primordial pour éviter les thromboses en cas de sous dosage ou le risque hémorragique en cas de surdosage qui représente la première cause d'hospitalisation iatrogène en France.

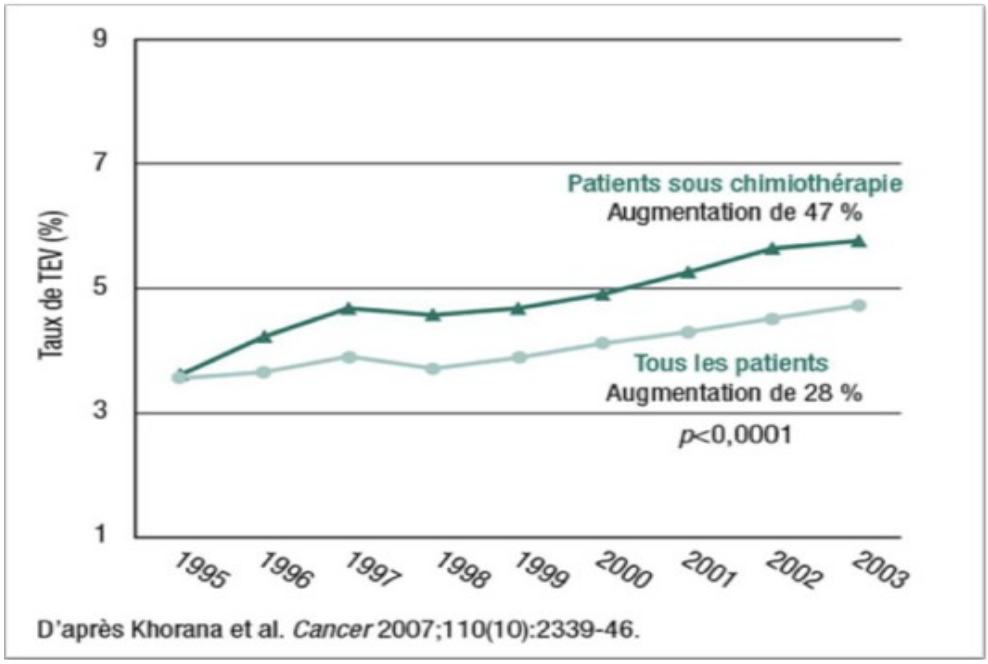
Au cours d'autopsies systématiques chez des patients cancéreux , des études retrouvent entre 35 et 50% d'embolie pulmonaire (5), ce qui confirme la forte incidence de cette pathologie au cours du cancer.

Le nombre de TVP chez les patients atteints d'un cancer ou TAC (thrombose associée au cancer) augmentent avec l'avènement de plus en plus nombreux de thérapie comme les anti angiogéniques qui augmentent le risque thrombotique, l'amélioration des moyens diagnostiques des thromboses ainsi que l'augmentation de l'espérance de vie de ces malades.

I) CONTEXTE

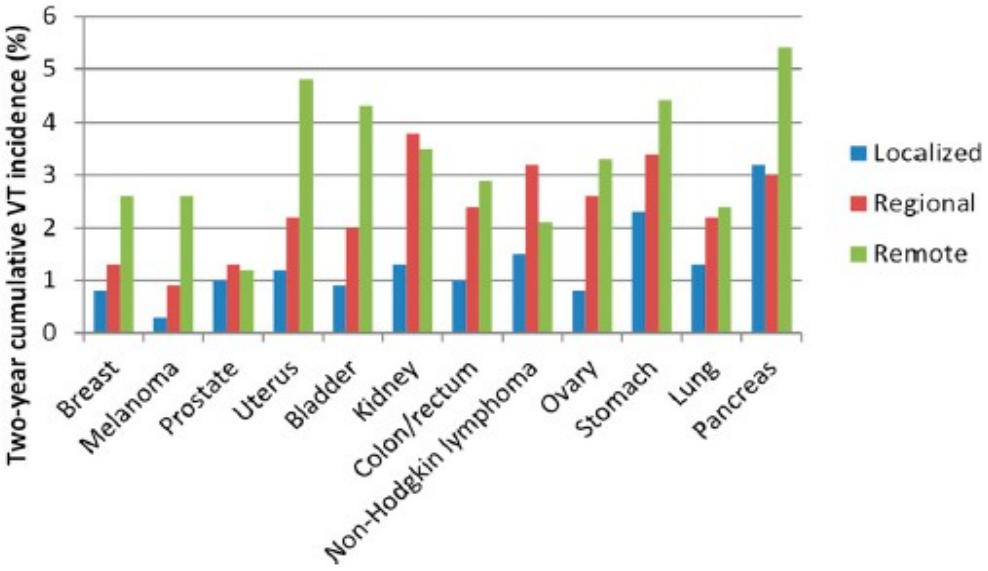
Khorana et son équipe ont démontré un augmentation croissante (et plus marquée sous traitement par chimiothérapie) de l'incidence des MTEV chez les patients cancéreux.

Figure 1 (6) Augmentation de l'incidence de MTEV:



Les cancers les plus thrombogènes sont le cancer du pancréas, de l'estomac, de l'utérus et de la vessie. Le stade métastatique augmente le risque thrombotique quelque soit la localisation (figure 2).

Figure 2(7): incidence de MTEV sur 2 ans selon la localisation et le stade du cancer :



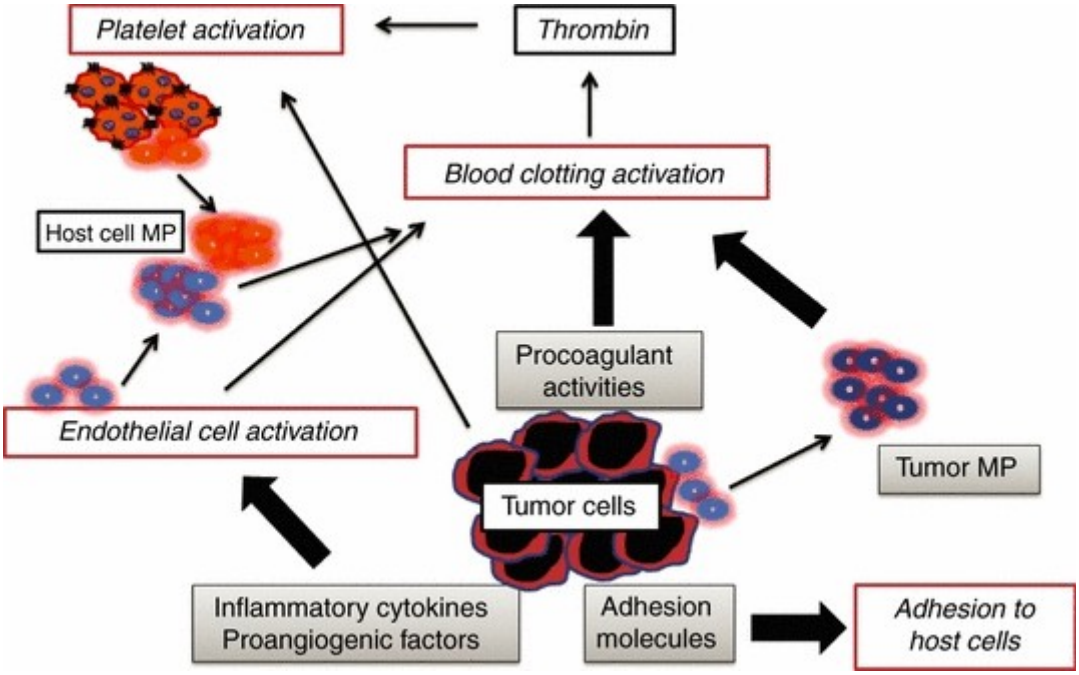
I) Physiopathologie de la maladie thrombo embolique au cours du cancer:

Le lien entre thrombose veineuse et cancer est connu depuis les observations de Trousseau en 1865.

Aujourd'hui on connaît mieux la physiopathologie de ces MTEV avec le lien entre hémostase, thrombose et développement tumoral. La MTEV est définie comme la formation d'un caillot ou thrombus dans la circulation veineuse et regroupe TVP, EP et thrombose sur cathéter. L'embolie pulmonaire se caractérise par l'obstruction d'une ou des artère(s) pulmonaire(s) par un thrombus.

La triade de Virchow décrit 3 facteurs favorisant la thrombose : l'**hypercoagulabilité**, le **dysfonctionnement ou altération de l'endothélium** et les **variations hémodynamiques** (stase, turbulence) qui sont modifiés chez le patient cancéreux.

Figure 3 : Relation entre cancer et coagulation :



*MP= microparticles

- L'**hypercoagulabilité** est majoritairement due à la surexpression du Facteur Tissulaire (FT) qui est l'élément prépondérant de la thrombogénicité induite par la pathologie cancéreuse. C'est une glycoprotéine transmembranaire exposée en cas de brèche vasculaire, principale responsable de l'activation de la cascade de coagulation . Elle déclenche la voie extrinsèque de la cascade de coagulation avec sa fixation au Facteur VII (FVII). Ce FT est surexprimé en cas de cancer et possède une action à la fois dans l'augmentation du risque de MTEV mais aussi dans le processus tumoral, par différents mécanismes. (cf annexe 2 : schéma de la cascade de coagulation)

L'oncogène ErbB, qui code pour le récepteur à l'EGF (Epidermial Growth Factor) dont l'activation est impliquée dans de nombreux cancers, induit une up-régulation du FT qui jouera un rôle dans la croissance et l'angiogénèse tumorale mais aussi dans le développement de métastases (8).

Le complexe FT-FVII a la capacité de cliver PAR-2 (protéase activated receptor-2) présent à la surface de certaines cellules tumorales, qui une fois activé sécrète de l'interleukine 8 (IL-8) qui participe à la migration cellulaire, ainsi que des molécules proangiogéniques comme le VEGF (vascular epithelium groth factor) aidant le développement tumoral (9). La migration cellulaire est un processus physiologique indispensable à la vie ; en cancérologie il intervient dans la formation de nouvelles métastases.

Le complexe FT-FVII-FXa (facteur X activé) active la voie des mTOR (mamalian target of rapamycin) impliquée dans la migration cellulaire dans le cancer du sein (10).

Une surexpression du FT est décrite chez les patients porteurs de la mutation JAK2V617F retrouvée dans certaines hémopathies tout comme avec la translocation 15-17 retrouvée dans la leucémie aigüe à promyélocytes (LAM3) (11,12).

Lors de l'apoptose les cellules tumorales sécrètent des microparticules pro coagulantes qui transportent du FT ou des glycoprotéines pro coagulantes telles que le PSGL-1 (P-sélectine glycoprotéine ligand-1) (13).

La thrombine semble jouer aussi un rôle, en permettant la formation d'un réseau de fibrine, procoagulante (14) ; tout comme les plaquettes qui une fois activées, expriment à leur surface des phospolipides procoagulants indispensables au déclenchement de la cascade de coagulation.

Dans le mélanome certaines cellules tumorales peuvent sécréter une protéase CP (Cancer procoagulant) qui active directement le FX (15).

Dans certains cancers gastriques, sous influence des facteurs de la coagulation, certains macrophages péri tumoraux favorisent la migration et l'invasion tumorale (13).

Le cancer prédispose aussi les neutrophiles à rejeter de l'ADN extracellulaire procoagulant (16).

- Les **lésions endothéliales**, responsables d'une adhésivité accrue, sont secondaires aux gestes invasifs (chirurgie, mise en place d'un cathéter central...), à la radiothérapie ou à la veinotoxicité de certaines chimiothérapies.

- La **stase sanguine** entraîne l'accumulation de facteurs procaogulants. Elle est majorée par l'immobilisation, l'hyperviscosité sanguine, la déshydratation ou la compression par des cellules tumorales.

II)Facteurs de risque d'évenements thromboemboliques chez les patients atteints d'un cancer:

Il existe de nombreux facteurs favorisant les MTEV chez les patients cancéreux :

- **cancer en lui même** : selon le primitif,le stade, l'histologie, le temps depuis le diagnostic (augmentation du risque dans les 3-6 premiers mois), l'effraction de cellules tumorales lors du processus métastatique pouvant engendrer un dysfonctionnement ou altération de l'endothélium.

- **Aux traitements** : chimiothérapie (gemcitabine, cisplatine...) , antiangioénique (bévacizumab, sunitinib...), hormonothérapie (létrozole, tamoxifène ...) qui augmentent le risque thrombogène, la radiothérapie, une chirurgie > 60 minutes, transfusions, les interventions invasives telles la pose d'une voie veineuse centrale.

- **Au patient** : âge, ethnie (augmentation du risque par exemple chez les afro américains), comorbidités (infection, maladie rénale ou pulmonaire, antécédent de MTEV, thrombopathie congénitale, obésité), performance status (PS).

- **Biologique** : hémoglobine >10g/dl, leucocytes > 11g/dl ou plaquettes > 350G/l

Cette augmentation de facteurs pro coagulants, en lien avec les processus tumoraux nécessitent dans certains cas, au recours à des médicaments anticoagulants.

III) Les anticoagulants :

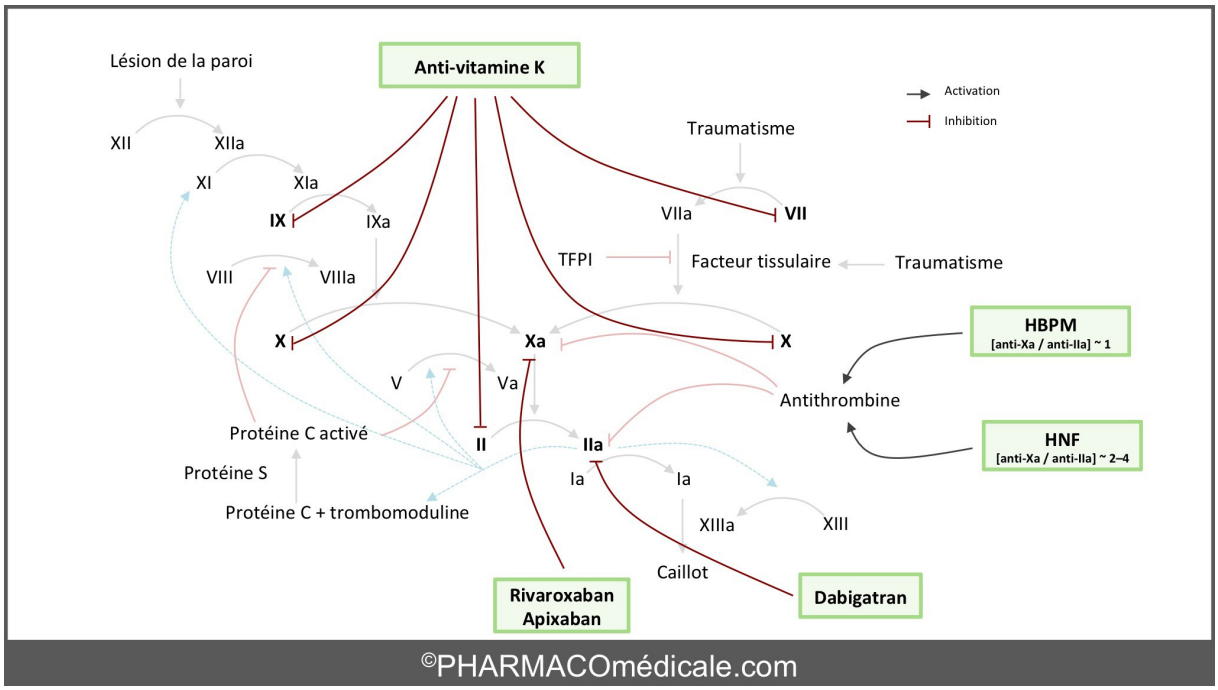
Trois classes d'anticoagulant sont utilisées en pratique dans le traitement de MTEV en cas de cancer.

- Les héparines et en particulier les HBPM qui constituent actuellement le traitement de référence.

- Les AVK utilisables en relais des héparines en cas de contre-indication au HBPM.

- Les AOD (anticoagulants oraux directs) qui ne sont actuellement pas recommandés . Néanmoins de plus en plus d'études évaluent leur efficacité et tolérance par rapport aux HBPM.

Figure 4 (17): schéma récapitulatif des mécanismes d'action des 3 classes d'anticoagulants : héparine, AOD et AVK :



1) Les héparines :

Elles peuvent être classées en 2 groupes : les héparines non fractionnées (HNF) et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM). Ces dernières dérivent des HNF par dépolymérisation enzymatique ou chimique pour donner des fragments dont la taille sera environ 3 fois plus petite que les HNF.

Au niveau galénique les héparines ne sont disponibles que par voie injectable.

L'action pharmacologique des héparines dépend d'une séquence unique de pentasaccharide qui se lie avec une forte affinité à l'antithrombine (anciennement antithrombine III(ATIII)) qui est un inhibiteur de la cascade de coagulation. La fixation du pentasaccharide à l'ATIII va engendrer une modification conformationnelle entraînant une augmentation de la capacité de l'ATIII à inactiver les facteurs de la cascade de coagulation (IIa, Xa, IXa, XIa) (18)(19).

L'inactivation de la thrombine (IIa) dépend de la formation d'un complexe ternaire composé d'héparine, thrombine et ATIII. La formation de ce complexe nécessite une chaîne glycosique de longueur minimale de 18 saccharides (en comptant le pentasaccharide). Seule 25 à 50% des chaînes des HBPM contenant le pentasacchaide peuvent exercer une action inactivatrice sur l'ATIII (18,19). Au contraire la fixation au Xa ne dépend pas de la taille et toutes les chaînes contenant le pentasaccharides peuvent exercer une action inactivatrice par fixation directe. Ce qui explique une activité IIa réduite par rapport au HNF.

En fonction de la taille moléculaire les HBPM vont avoir un rapport d'activité Xa/IIa différent.

A l'activité anticoagulante par inhibition de l'ATIII s'ajoute une action via le TPFI (tissue factor pathway inhibitor) un puissant inhibiteur de la coagulation médiés par les facteurs tissulaires (20,21). L'injection sous cutanée d'HBPM entraîne une libération importante de TPFI.

L'action via le TPFI contribue pour environ un tiers de l'action anticoagulante des HNF, lors d'une injection continue en IV son action s'estompe avec le temps entraînant un effet rebond à l'arrêt de la perfusion ce qui n'est pas le cas avec les HBPM (20,21).

Ceci pourrait expliquer la supériorité d'efficacité retrouvée dans les études pour les HBPM par rapport aux HNF.

Les HBPM se lient faiblement aux protéines plasmatiques, aux macrophages et aux cellules endothéliales, ce qui leur confèrent une plus grande biodisponibilité à faible dose ainsi qu'une demi vie allongée par rapport aux HNF.

Figure 5 : propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des HBPM disponibles en France (22) :

	Nadroparine (Fraxiparine® Fraxodi®)	Énoxaparine (Lovenox® Clexane®)	Daltéparine (Fragmine®)	Tinzaparine (Innohep®)
Fabricant	Sanofi Aventis Glaxo Smith Kline	Sanofi Aventis	Pfizer	LEO
Poids moléculaire moyen (daltons)	4 300	4 500	6 000	6 500
$T_{1/2}$ (h)	3,5	4,5	3-5	3-4
Biodisponibilité (%)	~100	~100	90	86,7
Délai d'apparition du pic d'activité anti-Xa (h)	2-3	3-5	4	4-5
Rapport anti-Xa/anti-IIa	2,5—4,0	3,6	2,5	1,8
Concentration maximale (C_{max}) (activité anti-Xa moyenne UI/mL)*	1,01 ± 0,18 1,34 ± 0,15	1,20 ± 0,17	0,59 ± 0,25 (1,05 après injection de 200 UI/kg)	0,87 ± 0,15

*Mesurée 4 heures après l'administration d'une dose curative.

L'élimination des HBPM est essentiellement rénale ce qui les contre indiquent en cas insuffisance rénale sévère. Le système réticulo endoplasmique ainsi que le foie participent aussi à l'élimination par métabolisme des HBPM de poids moléculaire plus élévé comme la tinzaparine.

Les héparines possèdent un antidote (avec une action partielle) en cas de surdosage : la protamine qui se combine avec l'héparine pour former un complexe inactif stable qui neutralise l'action anticoagulante des héparines.

Leur action peut être monitorée en cas de nécessité (surdosage, adaptation posologique...) par mesure de l'activité Xa.

Elles ne nécéssitent pas de surveillance biologique systématique en cas de MTEV chez le patient atteint d'un cancer. Les patients sous chimiothérapies ont, de façon régulière un suivi NFS-plaquettes.

Figure 6 : principaux avantages et inconvénients de l'utilisation de HBPM dans les MTEV au cours du cancer :

Avantages HBPM	Inconvénients HBPM
- actuellement **recommandées**, **efficacité** prouvée sur plusieurs études randomisées - **pas de suivi biologique** systématique -la voie sous cutanée **assure une observance** quand elle est effectuée par une IDE à domicile -possibilité d'un **antidote (action partielle)** en cas de surdosage -**possibilité** d'adapter la posologie avec l'activité **antiXa** en cas de nécessité. -très **peu d'interactions médicamenteuses**	- **voie sous cutanée** (injections quotidiennes) souvent difficile au long cours pour les patients (réactions locales aux points d'injection + +) -nécessitent un **passage IDE** à domicile pour les injections dans la majorité des cas - contre indiquées en cas de **clairance de la créatininémie** < 20mL/min -**posologie adaptée au poids** du patient, nécessité de réévaluer en cas de changement de poids (fréquent au cours du cancer). Dose non évaluée pour les poids < 40kg et >100kg.

2) Les AOD :

Les anticoagulants oraux directs (AOD) anciennement NACO (nouveaux anticoagulants oraux) peuvent être divisés en 2 sous classes:

- les « -xabans » inhibiteurs directs du Xa : rivaroxaban (Xarelto ®) et l'apixaban (Eliquis ®) (N.B : epixaban est non commercialisé en France mais utilisés dans certaines études internationales comme comparateur aux HBPM)

- Les inhibiteurs directs de la thrombine (IIa) dont le seul représentant est le dabigatran (Pradaxa ®)

Les AOD se présentent, au niveau galénique sous forme per os, voie plus confortable que le voie sous cutanée pour les patients et plus propice à une bonne adhésion thérapeutique. La voie orale peut néanmoins poser des problèmes d'observance ou d'absorption dûs au nausées, vomissements ou mucite induits par de nombreuses chimiothérapies.

Les AOD inhibent directement, réversiblement et spécifiquement un facteur activé de la coagulation (IIa ou Xa), à l'inverse des anti-vitamines K qui exercent une action indirecte sur la cascade de coagulation.

L'inhibition du facteur Xa ou de la thrombine (IIa) interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, empêchant la formation de fibrine et inhibant ainsi la formation et le développement du thrombus.

Au niveau pharmacocinétique : une fenêtre thérapeutique large et une dose-réponse prédictible permettent l'utilisation d'une dose fixe non dépendante du poids du patient. De plus celui-ci peut varier avec les effets indésirables fréquents des chimiothérapies anorexie, perte d'appétit ou vomissements. Le délai d'action est rapide (2-3 heures) grâce à l'inhibition directe des facteurs de la coagulation. Leur métabolisme dépend du Cyp3A4 et du transporteur membranaire Glycoprotéine-P qui peuvent être induits ou inhibés par certaines chimiothérapies. Une élimination rénale constitue une limite à leur utilisation en oncologie.

Figure 7 : Principaux inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 et de la P-GP utilisés en oncologie (23) :

Augmentation de la concentration des AOD		Diminution de la concentration des AOD	
Inhibiteurs de CYP3A4	Inhibiteurs de P-GP	Inducteurs de CYP3A4	Inducteurs de P-GP
-imatinib -crizotinib -vémurafenib -abiratérone -Aprépitant	-imatinib -tamoxifène -abiratérone -déxaméthasone -ondansétron	-paclitaxel -aprépitant -vémurafenib -enzalutamide -déxaméthasone	-vinblastine -doxorubicine -déxaméthasone

D'autres classes thérapeutiques interagissent avec les AOD comme les antifongiques azolés, les anti protéases, la rifampicine … ainsi que des phytothérapies comme le millepertuis.

Actuellement, il n'existe aucune étude évaluant les interactions médicamenteuses de la coadmistration de chimiothérapie et des AOD ni leur utilisation en cas de thrombopénie, effet indésirable fréquent des chimiothérapies (23).

Il n'y a pas de de suivi biologique systématique mais en cas de nécessité (surdosage …) un monitoring par des dosages spécifiques, adaptés à chaque molécule peuvent être réalisés : dosage de l'hemoclot thrombin inhibitor pour le dabigatran, ou inhibiteurs du facteur Xa : dosage de l'activité anti-Xa spécifique des AOD pour le rivaroxaban ou l'apixaban.

Les tests d'hémostase de routine (TP, TCA, INR) sont d'interprétation très délicate avec les AOD, en particulier en ce qui concerne l'apixaban. Ils ne peuvent donc pas être utilisés en routine pour définir l'activité anticoagulante des AOD.

A l'heure actuelle seul le Pradaxa ® possède un antidote disponible sur le marché en cas de surdosage (l'idarucizumab Praxbind ®) qui est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) présentant une très forte affinité avec le dabigatran.

Deux autres antidotes des AODs sont en phase d'étude : l'andexanet alfa, en phase III (NCT02220725) qui est un antidote des inhibiteurs du facteur Xa et le ciraparantag qui est un antidote pour tous les AODs (NCT01826266). Il est important de noter que l'idarucizumab ou de l'andexanet alpha permettent une inhibition totale de l'effet anticoagulant en quelques minutes (2-3 min), faisant de ces molécules des traitements utilisables en urgence.

Depuis 2008, les AOD constituent, dans certaines indications, une alternative thérapeutique au traitement par HBPM et/ou AVK. Six essais cliniques randomisés contrôlés de phase III (RECO-VER I (24) et RECOVER II (25) pour le dabigatran, EINSTEIN-DVT(26) et EINSTEIN-PE (27) pour le rivaroxaban, AMPLIFY pour l'apixaban (28) et HOKUSAI-VTE (29) pour l'edoxaban) ont validé leur utilisation dans le traitement curatif de la TVP, de l'EP, et la prévention de leurs récidives . Dans ces différents essais les patients cancéreux sont faiblement représentés (entre 2,5 et 9,4%). Ces différentes études ne comparent pas directement les AOD aux héparines ou concernent une faible proportion de malades cancéreux.

En 2018, 2 études randomisées comparant directement les AOD aux HBPM dans l'indication MTEV chez le patient cancéreux sont parues .

L'étude « Hokusai-VTE cancer », ouverte et multicentrique incluant 1050 patients dont le critère de jugement principal était un critère composite récurrence de MTEV/événement hémorragique majeur. Ce critère composite a été observé chez 67/522 patients (12,8 %) dans le groupe edoxaban et chez 71/524 patients (13,5 %) dans le groupe daltéparine (HR :0,97 ; IC 95 % : 0,70—1,36 ; *p* de non-infériorité = 0,006)(30). Le critère composite est retrouvé moins fréquemment dans le groupe edoxaban que dans le groupe daltéparine.

L'essai pilote de phase III « Select-D », randomisé, ouvert, multicentrique , en intention de traiter, a inclus 406 patients avec cancer actif ayant présenté un premier épisode de MTEV. A 6 mois le taux de récurrence thrombo embolique était de 11% (IC 95% : 0,07-0,16) dans le groupe daltéparine vs 4% (IC95% : 0,02-0,09 avec le rivaroxaban. A 6 mois le taux d'hémorragies majeures a été similaire dans les 2 groupes (6 % dans le groupe rivaroxaban vs 4 % le groupe daltéparine, HR : 1,83, IC 95 % : 0,68 —4,96), tandis que le taux d'hémorragies non majeures, mais cliniquement pertinentes a été significativement plus élevé dans le groupe rivaroxaban (13 % vs 4 % dans le groupe daltéparine,HR : 3,76, IC 95 % : 1,63—8,69)(31).

Une méta-analyse de ces 2 essais randomisés montre que, comparés aux HBPM, les AOD sont associés à un risque relatif (RR) de 0,65 (IC 95 % : 0,42—1,01) pour le risque de récidive de MTEV, à un RR de 1,74 (IC 95 % :1,05—2,88) pour le risque d'hémorragie majeure et à un RR de 2,31 (IC 95 % : 0,85—6,28) pour le risque d'hémorragies non majeures, mais cliniquement pertinentes (32).

Ces essais montrent une efficacité non inférieure, voire meilleure des AOD par rapport aux HBPM mais avec des événements indésirables hémorragiques plus nombreux.

Figure 8 : principaux avantages et inconvénients de l'utilisation de AOD dans les MTEV au cours du cancer :

Avantages des AOD :	Inconvénients de AOD :
- **voie orale** : adhésion et observance au long cours plus facile - fenêtre thérapeutique large et dose-réponse prédictible autorisant une **dose fixe** -**pas de suivi biologique** systématique mais **monitoring possible** -**efficacité** dans le traitement des MTEV au cours du cancer démontrée dans plusieurs études -**délai d'action rapide** permettant de s'affranchir d'un relais par héparine à l'instauration - **antidote** pour le dabigatran et à l'avenir pour les anti Xa, utilisables en urgence	- **pas recommandés** actuellement dans le traitement des MTEV au cours du cancer - **Saignements majeurs ou cliniquement significatifs** plus souvent retrouvés par rapport aux HBPM (au niveau digestif et urologique notamment) -**interactions médicamenteuses** notamment avec chimiothérapie ou thérapie ciblée - La prescription d'AOD chez les **personnes âgées** (> 80 ans), chez les personnes de **faible poids** (< 50 kg) et/ou chez les patients **insuffisants rénaux** (clairance de Cockroft 30-50 mL/min) doit être prudente. Une diminution de la posologie doit être systématiquement considérée. - la voie orale nécessite une **bonne observance** du patient qui n'est pas assurée par le passage d'IDE au domicile pour l'administration. Peut poser des **problèmes d'absorption** en cas de nausées, vomissements ou mucite induit par la chimiothérapie

Il semble donc probable que les AOD auront une place dans le traitement à long terme des TAC dans les nouvelles recommandations. Néanmoins les études retrouvent des saignements majoritairement au niveau digestif ou urologique ce qui nécessitera peut être une contre indication en cas de cancer digestif ou urologique.

3) Les AVK :

Les vitamines K sont des protéines liposolubles requises pour la modification post-traductionnelle de certaines protéines intervenant essentiellement dans la coagulation sanguine.

Les inhibiteurs de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants ou plus communément plus communément appelés les antivitamines K ou antagonistes de la vitamine K (AVK) sont des anticoagulants oraux "indirects" qui inhibent (en agissant sur la gamma-carboxylation nécessitant la vitamine K) la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S). Du fait de ce mécanisme d'action, ils nécessitent un certain délai avant d'être efficaces et ne sont donc pas utilisables seuls en urgence mais en coadministration d'une héparine jusqu'à obtenir 2 INR dans la fourchettes thérapeutiques.

Ils peuvent être utilisés en cas de contre indication aux héparines ou en relais des HBPM après 3 mois de traitement selon certaines recommandations. Leur utilisation en France dans l'indication MTEV au cours du cancer reste moindre par rapport à d'autres pays comme les Etats Unis, où on estime leur prescription dans jusqu'à 50% des cas (33).

La warfarine qui est le chef de file, est la molécule à préférer en cas d'utilisation au cours du cancer.

Figure 9 : principaux avantages et inconvénients de l'utilisation de AVK dans les MTEV au cours du cancer :

Avantages :	Inconvénients :
- **voie orale** : adhésion et observance au long cours plus facile -**monitoring possible** par INR (au minimum **une fois par mois** (plus fréquemment en début de traitement et à chaque fois que l'on peut craindre sa modification). - **antidote** (vitamine K) pas en urgence (délai d'action au moins 24 heures) ou PPSB utilisables	-**moins efficace** que les HBPM dans l'indication MTEV au cours du cancer -**fenêtre thérapeutique étroite** -grande **variabilité** de réponse **interindividuelle** - forte fixation aux protéines plasmatiques et métabolisme par le CYP3A4 d'où de nombreuses **interactions médicamenteuses** -**interactions alimentaires** (synthèse vitamine K) - **suivi biologique** systématique (INR) - la voie orale nécessite une **bonne observance** du patient qui n'est pas assurée par le passage d'IDE au domicile pour l'administration. Peut poser des **problèmes d'absorption** en cas de nausées, vomissements ou mucite induit par la chimiothérapie

IV) Recommandations concernant la prise en charge des TAC :

Au niveau des recommandations, l'anticoagulation comprend 2 volets : la prophylaxie primaire et le traitement curatif avec des durées et posologies distinctes.

1) Traitement prophylactique :

En cas de pathologie médicale aiguë nécessitant une hospitalisation (infection, prise en charge de la douleur ...) l'AFSOS (Association Francophone des Soins Oncologiques de Support) préconise l'utilisation d'HBPM à dose prophylactique pendant 2 semaines et en cas de risque accru préconise de discuter la poursuite de l'anticoagulation. Si une clairance de la créatinine < 20mL/min est retrouvée un traitement par HNF pendant 2 semaines est préconisé. En cas de contre-indication aux anticoagulants, le port de bas de contention est préconisé.

Chez les patients ambulatoires traités par chimiothérapie, il n'y a actuellement pas d'indication à une thromboprophylaxie systématique. Du fait du petit nombre d'essais randomisés , la prophylaxie primaire sera décidée au cas par cas, en prenant en compte du rapport bénéfice / risque. Depuis 2013 l'ASCO (Amercian Society of Clinical Oncology) (34) et L'ICTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)(35) préconisent une prophylaxie primaire dans certaines situations :

- chez les patients atteints de cancer du pancréas localement avancé ou métastatique, traité par chimiothérapie et ayant un risque hémorragique bas.
- Chez les patients atteints d'un cancer du poumon localement avancé ou métastatique, traité par chimiothérapie et ayant un risque hémorragique bas.
- Chez les patients atteints de myélome multiple et recevant un traitement à base de thalidomide ou lénalidomide avec chimiothérapie et/ou dexaméthasone. Les patients à risque faible doivent recevoir une prophylaxie par aspirine ou par HBPM pour ceux à risque élevé (36,37).

En dehors de ces situations cliniques précises, il est donc important de pouvoir évaluer le risque thrombotique des patients avec par exemple l'utilisation de score pronostic. Il en existe actuellement plusieurs : Score de Vienna, le PROTECHT score, CONKO score… qui nécessitent d'être évalués sur une large cohorte, avant d'être introduit en pratique clinique. Le score de Khorana paraît être le plus approprié : il a été développé pour évaluer le risque de MTEV chez les patients recevant de la

chimiothérapie. Il est basé sur une étude prospective, observationnelle, multicentrique (115 centres) incluant 3003 patients initiant en ambulatoire un nouveau traitement de chimiothérapie et suivi pendant au moins 4 cycles (38). En pratique il est très peu utilisé car méconnu des praticiens.

Il se calcule avant l'instauration de la chimiothérapie à l'aide d'une NFS, du calcul de l'IMC et de la localisation du cancer (39).

Figure 10 : score de Khorana :

ITEM	Score
Cancer de l'estomac ou pancréas	2
Lymphome, poumon, vessie, testicule, gynécologique pelvien	1
Plaquettes > 350 G/L	1
Hb < 10 g/dL ou EPO	1
GB > 11 G/L	1
IMC > 35	1

- Score = 0, risque faible :entre 0,3 % et 0,8 % de MTEV
- Score = 1 ou 2, risque modéré : entre 1,8 % et 2 % de MTEV
- Score > 2, risque élevé : entre 6,7% et 7,1 % de MTEV

Ce score, applicable à tous les patients atteints d'un cancer, peut donc aiguiller le praticien quant à la nécessité d'initier une thromboprophylaxie primaire.

2) Traitement curatif des MTEV hors thrombose sur cathéter central:

Actuellement plusieurs sociétés savantes (internationales,européennes ou francophone) ont émis des recommandations quant au traitement des TAC (thrombose associée au cancer):

Figure 11 : tableau résumant les différentes recommandations des principales sociétés savantes :

Société savante	Traitement initial	Traitement à long terme	Durée optimale
ESMO, 2011 (40)	HBPM avec dose ajustée au poids ou HNF si la clairance de la créatininémie < 25-30mL/min. Le monitoring par activité anti Xa est proposée	HBPM ou AVK	Au moins 3-6 mois. Pour les patients métastatiques, recevant une chimiothérapie néo adjuvante, la durée optimale doit être adaptée au cas par cas. Pour les patients recevant une chimiothérapie palliative, pas de fin de traitement.
NCCN, 2011 (41)	HBPM avec dose ajustée au poids ou HNF ou fondaparinux	Les HBPM sont a préférer pour les 6 premiers mois ; ou AVK	Minimum 3-6 mois en cas de TVP et 6-12 en cas d'EP. Aucune durée n'est proposée chez les patients avec un cancer actif ou persistance de facteurs de risque.
ASCO, 2015 (42)	Les HBPM sont recommandées pour les 5-10 premiers jours	HBPM	Pour au moins 6 mois
ITAC, 2016 (43)	Pour les 10 premiers jours les HBPM sont recommandées ; fondaparinux et HNF peuvent être aussi utilisées	Les HBPM sont à préférer aux AVK	Minimum 3 mois . Après 3 mois l'arrêt ou le maintient de l'anticoagulation est à discuter au cas par cas selon la balance bénéfice risque
ACCP, 2016 (44)	HBPM sont à préférer aux AVK ou aux AOD	HBPM sont à préférer aux AVK ou aux AOD	Minimum 3 mois. Une anticoagulation étendue (sans durée précisée) est recommandée en cas de cancer actif et en cas d'absence de facteur de risque hémorragique élevé. En l'absence de facteur de risque hémorragique élévé la continuité de l' anticoagulation (sans durée précisée) est suggérée.
AFSOS, 2016 (45)	HBPM	HBPM les 3 premiers mois , réévaluation à 3 mois : relais AVK possible en cas de lassitude du patient. Réévaluation à 6 mois relais AVK ou AOD possible (discussion avec le patient)	Minimum 3 mois, si à 3 mois pas de lassitude maintien de l'HBPM. Si à 6 mois cancer en rémission non traité et il s'agit du 1er épisode de MTEV pour le patient : arrêt des anticoagulants. Sinon préconisation de poursuite des HBPM ou relais AVK ou AO

On peut constater que les différentes recommandations s'accordent sur la fait que les HBPM sont à préférer et que la durée minimale de traitement est de 3 mois.

En cas de TAC (hors thrombose sur cathéter) le traitement anticoagulant peut être séparé en 2 phases :

2-1) Phase initiale du traitement

Un traitement par héparine (HNF ou HBPM) à posologie curative est préconisé pendant 5 à 10 jours. Les HBPM sont à préférer devant une mortalité sur 3 mois diminuée par rapport au HNF : une étude a montré une diminution de la mortalité sur 3 mois avec les HBPM par rapport aux HNF (RR 0,71 ; 95% IC 0,52-0,98) (46). Les HNF sont utilisées en cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatininémie < 20mL/min.

2-2) Traitement au long cours

L'AFSOS préconise un traitement par HBPM à posologie curative pendant au moins 3 mois avec une durée optimale de 6 mois voire plus si le cancer est toujours actif et/ou nécessite une chimiothérapie.

Parmi les HBPM, 3 ont l'AMM pour le traitement des MTEV dans le cancer parmi celles ci seules 2 possèdent des formes galéniques disponibles en France aux dosages recommandées :

- Daltéparine (Fragmine ®) 200 UI/kg par jour en 1 injection pendant un mois puis 150ui/kg par jour en 1 injection.
- Tinzaparine (Innohep ®) 175 UI/kg par jour en 1 seule injection.
- Enoxaparine (Lovenox ®) 150 UI/kg une fois par jour (forme galénique adaptée non disponible en France, ce qui nécessiterait plusieurs stylos pour atteindre la dose).

A noter la spécificité de posologie de la daltéparine qui nécessite une dose plus élevée le premier mois de 200UI/kg/j puis une décroissance à 150UI/kg/j qui se base sur le design de l'étude CLOT.

A l'heure actuelle il n'existe pas d'études sur l'utilisation de la tinzaparine chez des patients > 105kg : ce qui nécessite dans cette population un plafonnement à 18000ui idem pour la daltéparine qui n'a pas été évaluée pour un poids > 100kg.

En cas de contre indication absolue aux traitements anticoagulants, ou en cas de récidive thromboembolique sous traitement anticoagulant bien conduit, la mise en place d'un filtre cave peut être envisagée. Un filtre cave est un dispositif mis en place dans la veine cave inférieure et dont le but est de prévenir la migration d'un thrombus, issue d'une veine des membres inférieurs, vers une artère pulmonaire sous forme d'embolie pulmonaire. Si le filtre cave est posé en cas de contre indication aux anticoagulants, le traitement anticoagulant doit être repris si la contre indication disparaît. Si le filtre cave est posé pour une MTEV récidivante, le traitement anticoagulant doit être poursuivi.

Le pose de filtre cave reste marginale et son intérêt reste incertain et controversé en raison de la rareté des études. Dans une cohorte de patients atteints de cancer suivis pendant 8 ans, l'association filtre cave + anticoagulation par rapport à une anticoagulation seule durant 3 mois a montré une diminution du risque d'embolie pulmonaire mais une augmentation du risque de thrombose veineuse profonde et aucun effet sur la survie (47).

2-3) Récidive thrombo embolique (RTE) :

Il existe une augmentation significative du risque de récidive chez le patient cancéreux: incidence à un an de récidive thrombo-embolique à 20,7% vs 6,8% chez le patient non atteint d'un cancer(1,4)

Le risque de récidive chez les patients traités pendant une durée de 3 à 6 mois est de :

- sous HBPM: 5 à 7 %
- sous AVK: 10 à 15%

L'utilisation d'un score prédictif peut être utile pour évaluer le risque de récidive thrombo-embolique chez les patients atteints de cancer au cours de leur traitement anticoagulant comme par exemple le score d'OTTAWA proposé par Louzada et son équipe sur la base d'une étude de cohorte comportant 543 patients (48).

Figure 12 : score d'OTTAWA :

Prédicteurs potentiels	Item	Coefficient de régression	Points
sexe	féminin	0,59	1
Site initial de la tumeur	poumon	0,94	1
Site initial de la tumeur	sein	-0,76	-1
Stade TNM	Stade 1	-1,74	-2
Antécédent de MTEV	oui	0,4	1

Découle une score de probabilité de récurrence thrombo-emboliqe:

Score de -3 à 0: probabilité faible

Score de 1 à 3: probabilité élevée

En cas de récidive thrombotique plusieurs solutions sont envisageables selon l'ASCO (42):

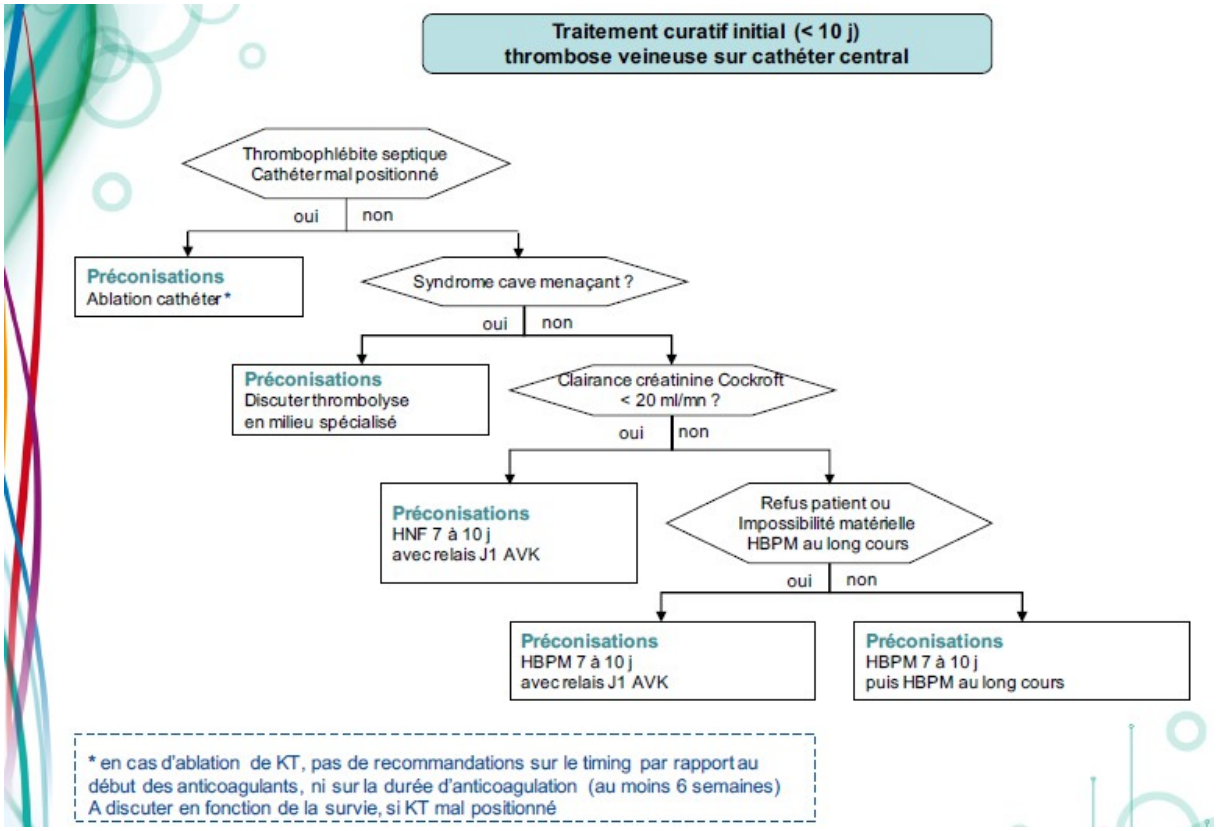
- remplacement par une autre HBPM
- majoration posologique de 20 à 25% de l'HBPM
- pose d'un filtre cave temporaire + traitement par HBPM.

3) Traitement curatif des thromboses sur cathéter central

L'AFSOS propose un arbre décisionnel pour la prise en charge des thromboses sur cathéters centraux, avec un traitement de la phase initiale < 10 jours puis au long cours (45).

3-1) Phase initiale du traitement

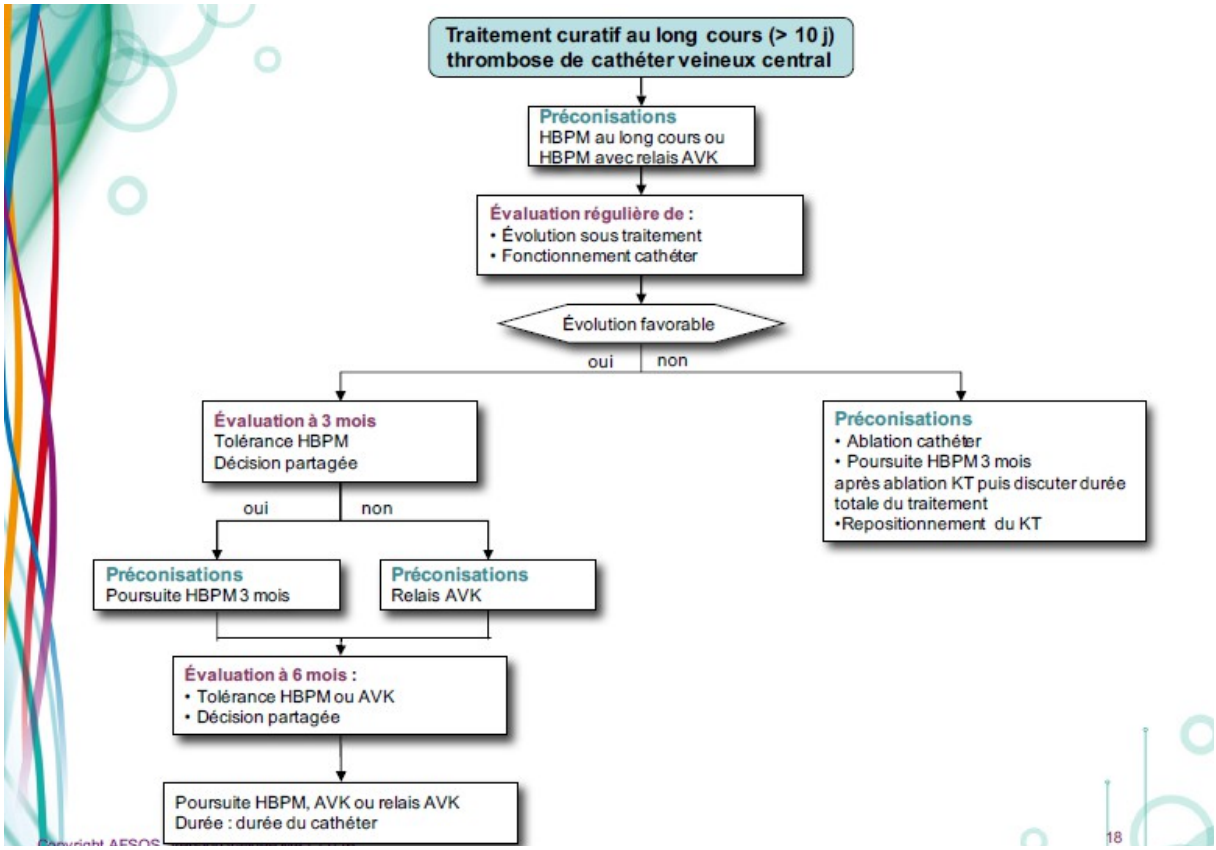
Figure 13 : arbre décisionnel de l'AFSOS concerant le traitement curatif initial <10jours :



L'AFSOS préconise les HBPM pour le traitement initial avec relais AVK à J1 en cas de refus du patient des HBPM au long cours.

3-2)Traitement au long cours :

Figure 14 : arbre décisionnel de l'AFSOS concernant le traitement curatif au long cours > 10 jours



L'AFSOS préconise l'utilisation des HBPM avec réévaluation et discussion avec le patient à 3 et 6 mois. L'anticoagulation est à continuer tant que le cathéter est en place.

4) Surveillance biologique du traitement par HBPM

La surveillance plaquettaire chez ces patients n'est pas systématique. En effet dans un contexte non chirurgical / non traumatique, en particulier sous chimiothérapie: le risque de TIH (thrombopénie induite par l'héparine) est très faible (< 0.1%) (45). Les patients traités par chimiothérapie ont de toute façon un suivi NFS-plaquette régulier en routine (hématotoxicité des chimiothérapies, surveillance risque infectieux...)

5) Données bibliographiques

Au début des années 2000 deux essais randomisés contrôlés ont comparé l'utilisation des HBPM par rapport au AVK dans le traitement de la phase aigu et au long terme des TVP chez les patients cancéreux : l'étude CLOT et CANTHANOX. Les événements majeurs suivis étaient : la récurrence de la TVP et les saignements (effet indésirable majeur des anticoagulants).

L'étude CANTHANOX (49) compare à 3 mois l'utilisation de l'enoxaparine à la warfarine chez 146 patients oncologiques avec TVP. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée pour les 2 évènements combinés entre les 2 groupes (21% pour la warfarine vs 10.5% pour l'énoxaprine). Mais une augmentation significative de saignement majeur entrainant un décès a été retrouvée dans le groupe AVK (6% vs 0%).

L'étude CLOT (50) est une étude randomisée, multicentrique , comparant l'utilisation sur 6 mois de la daltéparine par rapport à la warfarine chez 672 patients cancéreux avec TVP. La daltéparine a été associée à une diminution significative des récurrences par rapport à l'AVK presque de 2 fois (9% vs 17% avec un hazard ratio à 0.48 et un intervalle de confiance 95% à 0.3-0.77). Mais aucune différence n'a été démontrée en terme de mortalité ou de saignements majeurs entre les 2 groupes.

Depuis ces 2 études ,3 autres essais randomisés contrôlés ont appuyés la supériorité (ou non infériorité pour une) des HBPM par rapport aux AVK dans l'indication des TVP associés à un cancer (TAC).

Hull et son équipe ont démontré sur 200 patients (étude LITE) (51) une supériorité des HBPM sur le long terme pour le traitement des TAC (diminution non significative des récurrences à 3 mois mais significative à 12 mois pour l'HBPM vs warfarine). Aucune différence n'est ressortie en termes de mortalité ou de saignements.

Deitcher et son équipe (étude ONCENOX) (52)n'ont retrouvé aucune différence pour les 2 événements sur 101 patients.

Enfin l'étude CATCH (53), de Lee et son équipe retrouve chez 900 patients atteint de TAC une diminution non significative des récurrences, des saignements majeurs et de la mortalité chez les malades traités par l'HBPM. Elle retrouve une diminution significative des saignements considérés comme non majeurs mais cliniquement significatifs chez les malades traités par l'HBPM.

Ces différentes études retrouvent donc un supériorité ou non infériorité des HBPM par rapport aux AVK ainsi que moins de saignements dans le groupe HBPM, dans le traitement des MTEV chez le malades cancéreux .

6) Utilisation des héparines à posologies curatives hors indication MTEV

Plusieurs situations peuvent conduire à une prescription d'HBPM à posologie curative chez des patients cancéreux dans d'autres indications qu'une TAC.

Il s'agit par exemple du cas des patients anticoagulés par AVK ou AOD dans le cadre de pathologies cardiaques (FA, flutter auriculaire, valvulopathie) nécessitant une intervention chirurgicale. Ces anticoagulants oraux ne peuvent être poursuivis durant la chirurgie. Il n'existe à l'heure actuelle pas de recommandations spécifiques à cette population de patients cancéreux.

En cas de chirurgie il peut donc exister 3 situations: maintien de l'anticoagulant oral, arrêt de l'anticoagulant oral avec relais par héparine, arrêt de l'anticoagulant oral sans relais héparine.

Une augmentation du risque de FA chez les patients atteints de cancer a été démontré dans différentes études rétrospectives, ce qui pose un problème de santé publique, en effet il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations pour la prise en charge de cette arythmie dans cette sous population de patient (54).

Les AVK sont largement utilisés pour la prévention du risque thromboembolique au long cours en cas de FA. Ils ne sont pas adaptés au patient cancéreux, où par extrapolation des études analysant leur utilisation (aux mêmes posologies) dans le traitement des MTEV, ils sont difficiles à équilibrer et pourvoyeurs d'effets indésirables par rapport à la population non cancéreuse. Les AOD qui ont l'indication en première intention an cas de FA posent aussi question quant à leur place chez les patients cancéreux au même titre que dans la prévention de MTEV.

Dans cette population de patients atteints de FA et de cancer, Shah et son équipe montrent que les patients traités par AOD avaient un risque diminué ou similaire de saignement ou d'AVC ainsi qu'une diminution de l'incidence de MTEV comparé au groupe warfarine (55).

Au total ces 3 classes d'anticoagulants posent des problématiques différentes pour leur utilisation chez des malades atteints du cancer :

Figure 15 : tableau résumant les principaux avantages et inconvénients des différents classes d'anticoagulants.

HBPM		AVK		AOD	
Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients
- nombreuses études sur leur efficacité - recommandée	- voie sous cutanée -adaptation au poids (pas de dose fixe)	- per os	- interactions médicamenteuses -marge thérapeutique étroite -plus de saignement que les HBPM -Prise de sang pour INR	- per os - marge thérapeutique large -dose fixe	- plus de saignements retrouvés qu'avec les HBPM - actuellement non recommandés dans les TAC

II) MATERIELS ET METHODES :

Nous avons mené une étude observationnelle, monocentrique, et rétrospective sur l'année 2017.

Une extraction des lignes de prescriptions par UCD (unité commune de dispensation) des héparines a été faite via le logiciel de prescription Hopital Manager ®.

Nous avons collecté 868 lignes de prescriptions de patients hospitalisés en services de médecine et 887 de patients hospitalisés des services de chirurgie, un tirage au sort a été effectué pour séléctionner 120 lignes de prescriptions en médecine et 120 en chirurgie.

Nous avons exclu les prescriptions d'héparines aux posologies prophylactiques, pour lesquelles il n'existe pas de recommandation spécifique chez les patients cancéreux.

A partir de ces prescriptions nous avons consulté la dossier médical informatisé de chaque patient et nous avons recueilli les informations suivantes :

- les caractéristiques du patient : âge en 2017, sexe, poids (au moment de l'instauration de l'héparine), taille, IMC (au moment de l'instauration de l'héparine), patient vivant ou non à la date de mai 2018, thrombophilie, performance status avec le score OMS (au moment de l'instauration de l'héparine) (cf annexe 1 pour le score OMS)

- les antécédents du patient : hypercholestérolémie, tabagisme, antécédents de TVP si oui EP et/ou TVP ou localisation membre supérieur.

- Les données biologiques (au moment de l'instauration de l'héparine) créatininémie, calcul de la clairance de la créatininémie selon la formul de Cockroft et Gault et calcul du score de Khorana.

- Les caractéristiques du cancer : primitif tumoral, cancer actif, localisé, localement avancé ou métastatique (au moment de l'instauration de l'héparine).

- Les caractéristiques de l'événement thrombotique amenant la prescription d'héparine :événement de MTEV ou non, découverte fortuite, MTEV sous couvert d'une thromboprophylaxie, localisation membre supérieur/inférieur, EP, thrombose sur cathéter central, chirurgie inférieure à 1 mois avant l'événement thrombotique , avec ou sans thromboprophylaxie, une surveillance à l'imagerie (scanner ou échographie doppler veineux) à 3 mois, persistance/séquelle de caillot à l'imagerie.

- Les traitements concomitants au moment de la MTEV : chimiothérapie, ITK, bévacizumab,thalidomide/lénolidomide, contraception orale, hormonothérapie pour cancer du sein

- Les conséquences de cet événement thromboembolique : recherche de thrombophilie , reprise ou délai chirurgical, décalage d'une cure de chimiothérapie, changement de ligne ou annulation d'un produit de chimiothérapie, avis ou consultation vasculaire notifiée dans le dossier médical

- Au niveau de l'héparinothérapie : à l'instauration : indication MTEV ou hors MTEV, héparine et doses prescrites, posologie/poids, adaptation de la posologie au poids +/- 10% ,adaptation à la clairance de la créatininémie

- Sur le long terme :changement de poids >10% au cours de l'héparinothrapie, si oui réévaluation de la posologie, prescription durant plus de 3 et 6 mois, arrêt avant fin prévu (caractérisée par arrêt du traitement par héparine < 6 mois chez un patient non décédé , non en stade palliatif avec interruption des traitements et sans trace de discussion partagée de changement d'anticoagulant entre 3 et 6 mois, chez un patient ayant un cancer toujours actif et traité par chimiothérapie), relais AVK ou AOD, passage à enoxaparine 2X/j en cas de récidive.

- Les effets indésirables de l'héparinothérapie :saignement majeur ou effet indésirable local dû aux injections sous cutanée.

Certaines données n'ont pas pu être recueillies car elles n'étaient pas codées dans le logiciel patient ou non applicable au patient.

Dans notre étude nous avons choisis de nous baser sur les recommandations de l'AFSOS.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'utilisation d'héparine à posologie curative dans l' établissement et le respect de recommandations.

Pour les tests statistiques de comparaisons de pourcentage nous avons utilisé un test de comparaison de proportions dans le cas de séries appariées. Le seuil de significativité a été fixé à p= 0,05.

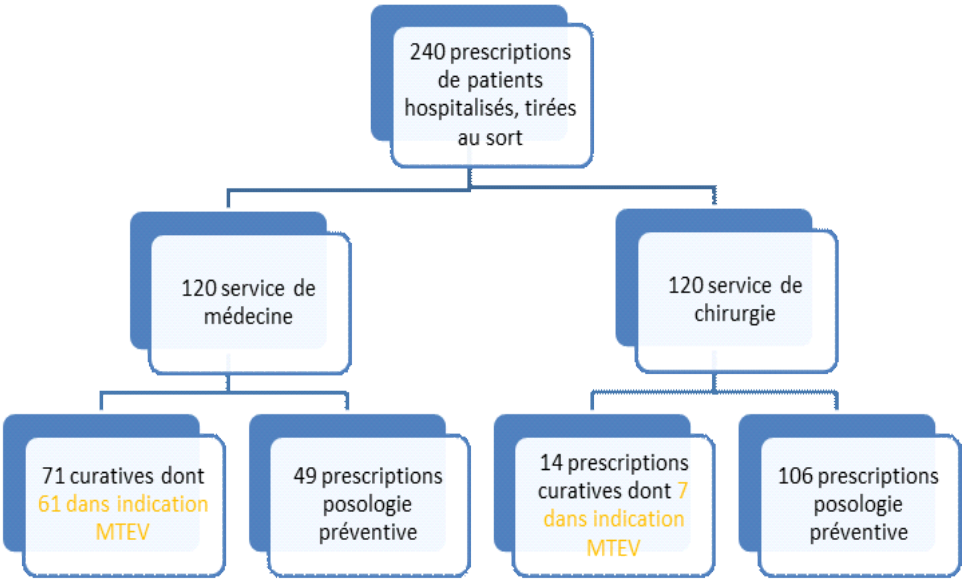
III) RESULTATS

Deux cent quarante prescriptions d'héparines ont été tirées au sort, 155 prescriptions ont été exclues car elles concernaient une héparine à posologie préventive.

La population étudiée comprend 85 patients dont 68 traités pour une MTEV et 17 pour une autre indication (FA, valvulopathie ...)

La population peut être divisée en 2 sous populations selon les indications des héparines : indication MTEV et indication hors MTEV :

Figure 16 : schéma de la construction de l'étude :



Au total 85 prescriptions d'héparines à posologies curatives ont été recueillies. Soixante huit dans l'indication MTEV et 17 hors MTEV. Les résultats découlent de ces prescriptions ,des patients et événements thrombotique en rapport avec ces prescriptions.

I) Population des patients dont l'héparine est prescrite dans l'indication MTEV :

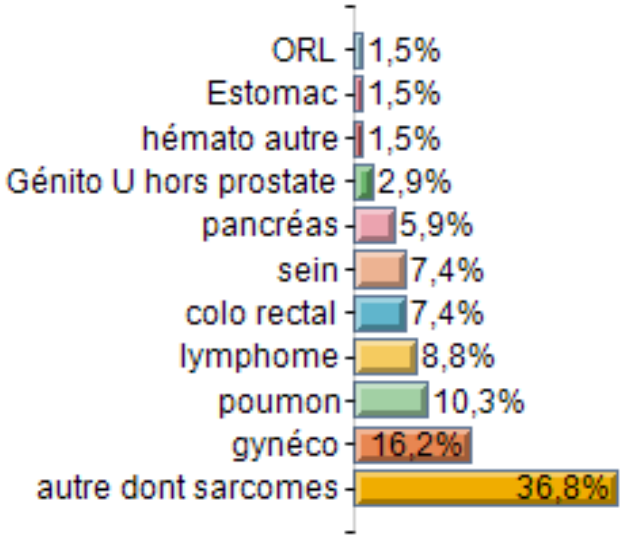
La population étudiée comprend 68 patients.

1) Caractéritiques des patients :

Caratères	répartition
-âge	Moyenne= 61,8 ans médiane= 64 ans >65 ans : 48,5% < 65 ans 51,5%
Sexe	homme = 47,1% femme=52,9%
Facteurs de risque de thrombose -obésité caractérisée par un IMC>35 -thrombophilie connue -hypercholestérolémie -tabagisme -stade OMS	 =5,9% = 2,9% =13,2% =23,5% 0= 17,6% 1= 47,1% 2= 19,1 % 3= 7,4% Non tracé dans le dossier = 8,8%
Antécédent de MTEV	Oui=20,6% avec 7,4% d'EP et 10,3% TVP membre inférieur
Patient ayant bénéficié d'un filtre cave	Aucun
Vivant en mai 2018	41,20%

La population est âgée avec 48,5% des patients de plus de 65 ans et possèdent des facteurs de risque thrombo embolique comme une hypercholestérolémie (13,2%), obésité (5,9%), tabagisme (23,5%)et 20,6% a déjà fait une TVP.

Figure 17 : Localisations tumorales (primitif) :

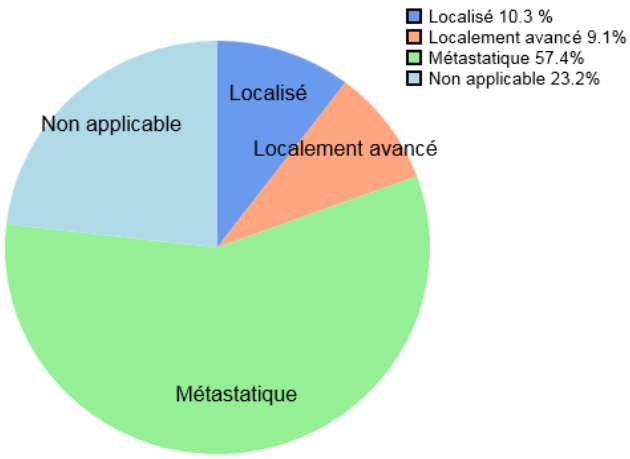


*Sarcomes = 26,5%

La répartition des cancers est dépendante du recrutement du centre, à noter que le sarcome représente 26,5% des cas, car l'Institut Bergonié est le centre de référence français de la prise en charge de cette pathologie. On notera la forte proportion de cancers du pancréas (5,9%) et de cancers gynécologiques (16,2%) fortement pourvoyeurs de thrombose.

Au moment de l'événement thrombotique le statut du cancer était actif chez 97,1% des patients.

Figure 18 : répartition des stades des cancers :



*Non applicable : cancer hématologique, information manquante dans le dossier, cancer non actif.

On notera une proportion de **57,4% de cancer métastatique** qui est un facteur de risque de thrombose.

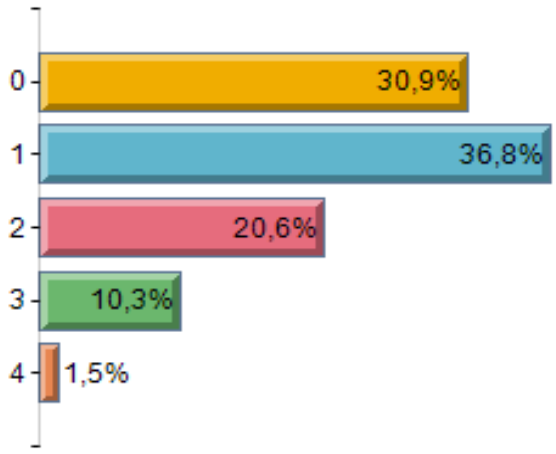
Traitement concomitant (qui peut être thrombogène) au moment de l'événement thrombotique :

75% sous chimiothérapie IV, 4,4% sous Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), 8,8% sous bévacizumab (Avastin ®), 1,5% lénalidomide/thalidomide, 2,9% sous contraception orale, 1,5% sous hormonothérapie pour le cancer du sein.

Les trois quarts des patients étaient traités par chimiothérapie intra veineuse qui majore le risque thrombotique.

Certains facteurs de risque de MTEV sont retrouvés dans cette population : hypercholestérolémie (13,5%), tabagisme (23,5%), obésité (5,9%), thrombophilie (2,9%), score OMS à 2 (19,1%) ou 3 (7,4%), un antécédent de MTEV (20,6% avec EP (7,4%)), un stade métastatique (57,4%), chirurgie < 1 mois (13,5%), traitement par chimiothérapie (75%), ou d'autre traitement thrombogène (bévacizumab, ITK, thalidomide/lénalidomide, hormonothérapie).

Figure 19 : score de khorana calculé a posteriori pour ces patients :



0= risque faible, 1 et 2 risques intermédiaires et 3 et + risque fort.

Nous n'avons pas retrouvé de calcul de score de Khorana pour évaluer le risque trombo embolique tracés dans les dossiers traités. On notera qu'au moment de l'instauration de la chimiothérapie 30,9% des patients avaient un risque faible , 57,4% un risque intermédiaire et 11,8% un risque fort de faire une MTEV. Ces résultats sont peu discriminants pour la mise en place de prophylaxie primaire à l'instauration de chimiothérapie, ce qui peut aussi expliquer son manque d'utilisation en routine.

2)Caractéristiques de l'événement thrombotique :

Localisation	Membre supérieur=1,5% Membre inférieur=35,3% **EP=30,9%** sur cathéter central= 10,3%
Découverte fortuite (scanner de réévaluation du caner)	**47,1%**
Patient sous thromboprophylaxie au moment de l'événement thrombotique (chirurgie, alitement ...)	10,3%
Chirurgie < 1 mois	13,2% avec 5,9% sous thromboprophylaxie et 7,3% hors centre (pas d'information sur thromboprophylaxie)
Surveillance scanographique ou par échographie Doppler à 3 mois	54,40%
SI oui persistance d'un thrombus ou séquelle à 3 mois (avec traitement anticoagulant)	29,40%
Avis ou consultation médecin vasculaire	**11,70%**

Un patient (1,5%) a bénéficié d'une recherche de thrombophilie pour récidive.

Trente pourcent des MTEV se manifestent sous forme d'EP, qui est le stade le plus grave des MTEV.

Le diagnostic de MTEV est fortuit dans presque 1 cas sur 2 (47,1%)

Un faible taux (10,7%) d'avis ou consultation vasculaire est retrouvé, il peut être utile en cas de doute, de récidive ou de décision de continuer ou non le traitement au delà de 6 mois dans certains cas.

L'événement thrombo embolique a eu un impact direct sur la prise en charge oncologique dans 16,5% :

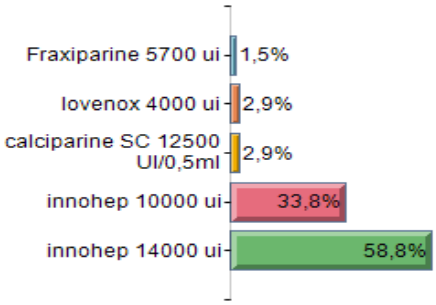
- reprise ou délai chirurgicale : 1,5%
- décalage d'une chimiothérapie: 5,9%
- changement de ligne ou annulation d'un produit de chimiothérapie : 8,8%
- retrait d'un cathéter central :1,5%

La thrombose, en plus de ses facteurs de risque de morbi mortalité intrinsèque, entraîne aussi une perte de chance dans la prise en charge purement oncologique avec décalage ou reprise chirurgical, décalage de cure de chimiothérapie, changement de ligne de chimiothérapie, ou annulation d'un produit de chimiothérapie comme par exemple le bévacizumab.

3) Les prescriptions d'héparines :

A l'instauration du traitement par HBPM aucun patient n'avait une clairance de la créatininémie inférieure à 20mL/min contre indiquant leur utilisation.

Figure 20 : répartition des différentes héparines prescrites :



Selon les AMM françaises, nous devrions retrouver en cas de traitement curatif de TAC uniquement la tinzaparine et la daltéparine (ou une HNF en cas d'insuffisance rénale).

Au niveau de l'héparinothérapie curative la tinzaparine (Innohep ®)a été choisie dans 92,6 % des cas.

- La fraxiparine (1,5%) a été remplacée pour de la tinzaparine car non disponible au marché de l'établissement.
- La calciparine (2,9%) prescrite lors d'une insuffisance rénale (clairance de la créatininémie inférieure à 20ml/min) a été relayée par de la tinzaparine une fois l'épisode d'insuffisance rénale aigue passé.
- L'énoxaparine (2,9%) en 2 injections par jour était prescrite dans le cadre de récurrence thrombo embolique, l'énoxaparine est utilisée dans ce cas hors AMM.

Au niveau des posologies (durée et adaptation au poids), effets indésirables et relais éventuel par un anticoagulant oral:

Posologie adaptée au poids	**Oui (+/- 10%)= 75%** Non* (entre 10 et 20%)= 19,1% Non* (+ de 20%)= 5,9%
Changement de poids > 10% au cours de l'héparinothérapie	**29,40%**
Réévaluation de la posologie si changement de poids > 10%	**40,1% des cas où le poids a varié**
Durée	>3 mois = 80,9% >6 mois = 60,3%
Arrêt avant fin prévue	**36,80%**
Relais AVK	0,00%
Relais AOD	**10,3%** **< 3 mois = 1,5%** **3-6 mois = 4,4%** **>6 mois =4,4%**
Passage à énoxaprine 2/jour ultérieurement, hors contexte de chirurgie (hors AMM)	5,90%
Prescription conforme aux recommandations (durée + dose/poids)	48,50%
Effets indésirables :	Saignement majeur **: 5,8% Réactions locales au site d'injection sous cutanée=7,4%

(*n=16 dose poids non adaptée avec 6 sous dosages et 10 surdosages)

(**n=2 saignements cérébraux sur métastases cérébrales, n=1 hématurie nécessitant une transfusion et de l'acide tranéxamique, n=1 métrorragie+rectorragies nécessitant des transfusions et de l'acide tranéxamique) selon les critères de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis).

Aucun filtre cave, même temporaire n'a été posé, témoin que cette option reste exceptionnelle.

A l'instauration de l'héparine un quart des patients n'ont pas la bonne dose/poids (introduction du traitement lors d'une consultation où le patient n'est pas pesé et dont le poids n'est pas à jour dans le dossier médical).

En cas de changement de poids supérieur 10% au cours du traitement par héparine, qui s'est produit dans 29,4% (anorexie, nausées, vomissements, mucite …) 40,1% des posologies ont été réévaluées avec le nouveau poids.

En terme de durée 80,9% des patients ont une HBPM pour plus de 3mois.

Le traitement est arrêté avant la fin prévue dans 36,8%, en prenant en compte les recommandations de l'AFSOS (traitement de moins de 6 mois sans raison tracée dans le dossier médical ou arrêté tant que le cancer est toujours actif et traité sans raison tracée dans le dossier médical).

Nous retrouvons 5,9% de recours à l'enoxaparine en 2 injections par jour en cas de récurrence thrombo embolique qui n'est pas recommandée.

Au total 48,5% des prescriptions d'HBPM sont conformes aux recommandations en terme de dose et de durée.

Nous ne retrouvons pas de relais de l'HBPM par un AVK qui a été longtemps la molécule recommandée et qui l'est toujours dans la population non cancéreuse, ainsi que 10,3% de relais par un AOD qui ne sont actuellement pas recommandés.

Nous avons voulu savoir si le respect des recommandations étaient plus important en cas de diagnostic non fortuit de la MTEV ou en cas d'EP, aucune différence significative a été retrouvée avec p respectivement à 0,144 et 0,6 (tests de comparaisons de 2 proportions, séries appariées).

II) Population des patients dont l'héparine est prescrite dans une indication hors MTEV

Les HBPM sont utilisées dans le traitement des thromboses veineuses et de la maladie thromboembolique incluant les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires chez les adultes.

Chez les patients cancéreux en plus de l'indication MTEV, elles peuvent être utilisées en relais d'un anticoagulant oral au décours d'une chirurgie ou plus rarement en remplacement d'un AVK prescrit pour une FA ou une autre pathologie à risque thrombotique car les AVK peuvent être difficiles d'utilisation au cours du cancer (difficulté d'équilibrer l'INR, interactions médicamenteuses ...).

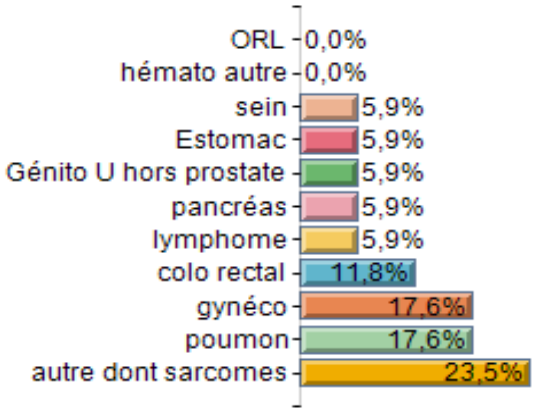
Les indications retrouvées dans notre étude sont (FA hors contexte chirurgical (n=7), relais d'un AVK indiqué pour AIT (n=1) , relais d'un AVK indiqué pour FA dans un contexte chirurgical (n=5), relais d'un AVK indiqué pour une valve mécanique (n=1), relais d'un AVK indiqué pour flutter auriculaire dans un contexte chirurgical (n=1), une suspicion d'EP (héparine arrêtée après 3 jours quand diagnostic d'EP écarté)(n=1))

1) Caractéristiques des patients :

Caratères	répartition
-âge	Moyenne= 73,8 ans médiane= 72 ans >65 ans : 94,1% < 65 ans 5,9%
Sexe	homme = 47,1% femme=52,9%
Facteurs de risque de thrombose -obésité caractérisée par un IMC>35 -thrombophilie connue -hypercholestérolémie -tabagisme -stade OMS	 =29,4% = 0% =35,3% =11,8% 0= 17,6% 1= 29,4% 2= 11,8 % 3= 5,9% Non tracé dans le dossier = 35,3%
Chimiothérapie en cours	52,90%
Vivant en mai 2018	52,90%
Antécédent de MTEV	0,00%

Les patients traités par héparine dans une indication hors MTEV sont plus âgés (moyenne à 73,8 ans vs 61,8) mais le cancer est moins souvent actif (76,5% vs 97,1%) ou métastatique (29,4% vs 57,4%) et le taux de patients vivants en mai 2018 est supérieur (52,9% vs 41,2%) par rapport à ceux traités pour une MTEV. Malgré une moyenne d'âge plus élevée, la population traitée par héparine dans un indication autre que MTEV semble être à un stade moins avancé du cancer.

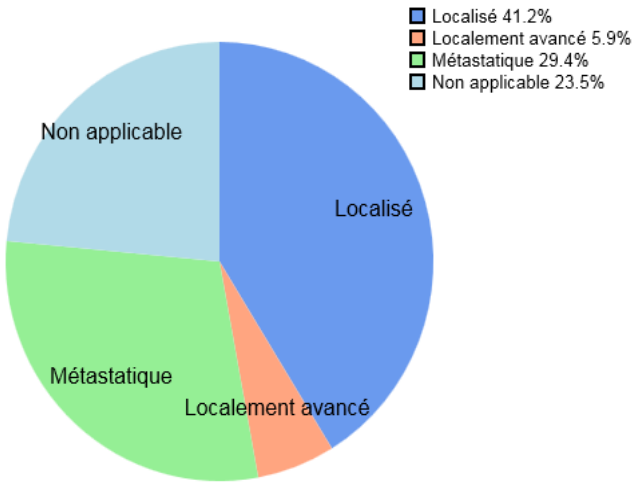
Figure 21 : les différentes localisations tumorales retrouvées sont :



On notera une forte proportion de sarcome dû au recrutement de l'établissement

Au moment de l'instauration de l'héparine le cancer est actif chez 76,5% avec un répartition selon les stades comme suit :

Figure 22 : répartition des stades des cancers :

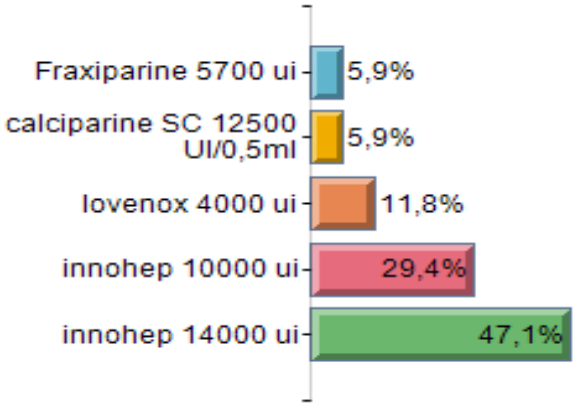


*Non applicable : cancer hématologique, information manquante dans le dossier, cancer non actif.

On notera une proportion de cancers moins avancés, avec plus de stades localisés que métastatiques.

2)Les prescriptions d'héparine :

Figure 23 : répartition des héparines prescrites :



Adaptation de la posologie au poids si HBPM	Oui (+/-10%) = 58,8% non (10-20%)=23,5% non + 20%= 17,6%

Quarante et un pourcent des patients avaient une posologie d'héparine à un dose inférieure à la posologie curative.

Les indications hors MTEV des héparines concernent majoritairement des comorbidités cardiologiques (flutter auriculaire, fibrillation auriculaire, valvulopathie) où il n'existe pas de recommandations spécifique aux sujets cancéreux et où l'utilisation des AVK ou AOD est envisageable avec les problématiques en terme d'interaction médicamenteuse ou risque hémorragique. La SFAR ou le GFHP (groupe français d'hémostase péri opératoire) n'a pas émis de recommandations spécifiques au sujet cancéreux en cas de chirurgie et traitement par AVK.

IV) Discussion :

Les résultats en terme d'adhésion aux recommandations de la prise en charge des TAC (recommandations respectées 48,5% des prescriptions) sont équivalents aux résultats retrouvés dans la littérature présentés dans la tableau ci-dessous :

Figure 24 : tableau récapitulatif des études retrouvées dans la littérature concernant le taux d'adhésion aux recommandations :

Etude/Registre	méthode	Taux d'adhésion
SWIVTER, 2011 (56)	Registre prospectif multicentrique	39,00%
DELATE, 2012 (57)	Cohorte longitudinale	31,00%
RECOVERY, 2012 (58)	Etude prospective de cohorte	43,20%
CARMEN, 2012 (59)	Enquête multicentrique	59,00%

L'étude TROPIQUE (60), étude prospective observationnelle sur 409 patients, vise à étudier le respect des recommandations dans la prescription des HBPM mais aussi le vécu des patients : **55,3%** des prescriptions concernant les molécules étaient en accord avec les recommandations.

Une étude rétrospective sur 145 patients au CHU de Poitiers datant de 2010 retrouve un respect de recommandations en terme de choix de molécules et de durée chez **46,9%** des patients. Un AVK avait été prescrit dans 22,7% des cas (contre 0% dans notre étude) (61).

Une étude sur une cohorte hospitalière de 204 patients traités pour TAC retrouve 63% des patients traités par HBPM pendant 3 mois et 31% des prescriptions conformes aux recommandations en raison de la prescription d'une molécule autre qu'une HBPM en l'absence d'insuffisance rénale sévère. De plus une **posologie inappropriée était retrouvée dans 46,2%** des cas (62).

Ces différentes études retrouvent un taux d'adhésion aux recommandations entre 39 et 59%, notre étude avec 48,5%, se trouve dans cette fourchette. Ces différents résultats semblent équivalents sur le plan national, montrant l'utilité la nécessité d'actions d'instances sur la plan national ou régional.

Il existe plusieurs freins au respect des recommandations ou au traitement au long cours par HBPM : le manque d'adhésion et/ou compréhension du traitement par HBPM par les patients, la méconnaissance des recommandations par les différents professionnels de santé intervenants dans le parcours de soin du patient, et la difficulté du maintien d'injection d'héparine au long cours.

En effet, il est difficile pour le malade d'associer sa thrombose à une forte augmentation de la morbi mortalité (la 2e cause de mortalité chez les patients cancéreux), sans une bonne information par les professionnels de santé, voire dans la mise en place d'une éducation thérapeutique.

L'adhésion du patient au traitement anticoagulant qui est un traitement au long cours, est primordial ,d'autant plus pour les autoinjections d'HBPM. Ces autoinjections semblent malgré tout minoritaires, une étude de Pillet et son équipe retrouve 16% d'autoinjection et 11% d'injection par un membre de la famille, laissant les ¾ des injections à la charge d'une IDE libérale (63).

L'adhésion et la compréhension du diagnostic de MTEV est d'autant plus difficile quand il est fait de façon fortuite au cours d'une consultation pour exposer les résultats de scanner de réévaluation (47,2% des cas dans notre étude). En effet, durant cette consultation, l'information la plus importante attendue par le patient est l'évolution de son cancer. Le diagnostic de MTEV peut alors passer « au second plan » d'autant plus que le patient est asymptomatique.

La sensibilisation des patients est une chose primordiale pour assurer la bonne observance du traitement.

Malgré tout, un traitement par HBPM par voie sous cutanée au long cours peut être vécu comme contraignant.

Certains cliniciens peuvent être réticents à utiliser les HBPM au long cours par voie sous cutanée considérant cette voie d'administration trop contraignante au quotidien. Une étude a montré que l'autoinjection quotidienne pendant les 3 premiers mois était bien acceptée (64 et que les médecins ont tendance à sous estimer la capacité des patients à accepter les sous cutanées au long terme (65).

Dans l'étude TROPIQUE (60), le traitement était jugé comme acceptable par les patients (score de 79.7 +/- 17 sur une échelle de 0 à 100) et 69% des patients étaient satisfait ou très satisfait de leur traitement.

Plusieurs critères peuvent expliquer le manque d'adhérence aux recommandations par les professionnels de santé. Malgré tout la proportion de patient traités par HBPM au long cours augmente avec le temps depuis 2008, date à laquelle les recommandations françaises ont changées pour la prise en charge des MTEV chez les patients cancéreux tout en restant inchangées pour les patients non cancéreux (66).

En ce qui concerne les relais par anticoagulants oraux, on n'en retrouve aucun par AVK dans notre étude. En parallèle nous retrouvons 10,3% de relais par un AOD, qui ne sont actuellement pas recommandés mais peuvent dans certains cas particuliers être utilisés en cas de difficulté à maintenir les injections sous cutanées d'HBPM. Dans notre étude nous retrouvons, dans les 10,3% de relais par AOD, des relais précoces < 6 mois (< 3 mois = 1,5%, 3-6 mois = 4,4%).

Cette proportion d'AOD va sûrement augmenter avec la parution en 2018 des 2 essais randomisés SELECT-D et HOKUSAI-VTE cancer ainsi que la parution probable de nouvelles recommandations.

Un avis ou une consultation vasculaire peut être pris en cas de doute ou pour une décision thérapeutique d'un traitement au delà de 6 mois , ce qui peut aider à la prise de décision d'une anticoagulation au long cours. Notre établissement ne dispose pas de médecin vasculaire et donc un avis externe doit être pris en cas de nécessité, ce qui peut expliqué le faible taux d'avis ou consultation vasculaire tracés dans le dossier médical (11,7 %).

Les variations de poids, fréquentes au cours du cancer constituent aussi un facteur de risque de sur ou sous dosage en HBPM, en effet dans notre population nous retrouvons chez 29,4% des patients, au cours de l'héparinothérapie, une variation de poids >10% parmi lesquelles 40,1% des posologies ont été réévaluées . Les prescriptions d'HBPM sont parfois renouvelées au cours de consultation de suivi, le poids pris en compte peut ne pas être à jour. Ces doses-poids non réévaluées s'ajoutent au 25% des prescriptions démarées à une posologie non conforme aux recommandations.

Dans notre établissement, la révision des prescriptions, le circuit des prescription fait l'objet d'une amélioration permanente via le circuit du médicament.

La population dans notre étude, traitée par héparine pour une MTEV présentent, en plus du cancer, certains facteurs de risque thrombo embolique comme une hypercholèstérolémie (13,2%), obésité

(5,9%), tabagisme (23,5%),un antécédent de TVP (20,6%), ou un performance status altéré (seul 17,6% des patients sont OMS I et 47,6% OMS II).

Il semble difficile d'évaluer le risque thrombo-embolique chez ces patients malgré l'existence de score (score de Khorana …), en effet 10,3% des patients avaient bénéficié d'un thromboprophylaxie au moment de l'événement thromoboembolique. Le score de Khorana calculé pour ces patients a posteriori apparaît peut discriminant avec 30,9% risque faible et 57,4% risque modéré.

Le diagnostic de thrombose peut être tardif avec 30,9% d'EP et 47,1% de diagnostic fortuit, chez des patients donc asymptomatiques.

La MTEV, en plus de son morbi-mortalité intrinsèque, a un impact un direct sur la prise en charge oncologique dans 16,5% (décalage de chimiothérapie ou de chirurgie, modification de dose de chimiothérapies …)

Concernant l'application des recommandations, un quart des prescriptions d'héparine sont instaurées avec une dose-poids non adaptée, qui ne sera pas toujours réévaluer au cours du traitement. Le motif du choix thérapeutique d'arrêt de l'héparinothérapie avant la fin prévue (36,8%) est très rarement tracé dans le dossier médical, ce qui peut poser problème dans le lien entre les différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge.

Chez les patients cancéreux, en cas de comorbidités à risque thrombotique comme une FA, flutter auriculaire, valvulopathie, il n'existe pas de recommandations spécifiques. Dans cette population l'utilisation d'AVK ou AOD peut poser différents problèmes (interaction médicamenteuse, difficulté d'équilibrer l'INR, vomissements ...)

Notre étude présente des limites principalement dues aux modalités de recueil des données, nous avons constitué notre population par extraction des prescriptions d'héparine ce qui peut minimiser la proportion de patients sous AVK ou AOD . Le manque de visibilité sur les prescriptions de sortie (car non tracées) constituent aussi un biais sur le recueil de données. Notre analyse est rétrospective et peut comporter des biais :sous estimation d'effets indésirables, données manquantes, absence de raison sur les choix thérapeutiques …

- La population traitée pour une MTEV présente une moyenne d'âge < 65 ans (62 ans) qui est biaisée par la **forte proportion de sarcome**, cancer souvent chez des sujets jeunes , de diagnostic parfois tardif et pourvoyeur de tumeur parfois volumineuse et compressive

favorisant la formation de thrombus (effet-centre : l'institut Bergonié étant le centre de référence de la prise en charge de cette pathologie).

- Les injections d'**EPO**, fréquentes au cours du cancer sont aussi un facteur de risque de thrombose mais leur recueil était difficile car souvent prescrite en ville et la très faible proportion d'ordonnances de sortie tracées dans le logiciel. Ce **recueil difficile** peut sous estimer le score de Khorana dans lequel la prescription d'EPO rentre en compte.

- Nous n'avons pas recueilli le port de bas de contention avant la thrombose ou une prescription a posteriori car la prescription de ces dispositifs est rarement tracée dans le dossier médical (dans l'établissement, il est possible de la prescrire dans le logiciel Hopital Manager ®)

- La thromboprophylaxie est sous estimée par le fait que 7,3% des chirurgies se sont déroulées hors centre. La présence de la thromboprophylaxie n'étant pas tracée dans le dossier médical de notre établissement.

- Notre étude évalue l'adhésion aux recommandations en milieu hospitalier et ne prend pas en compte la parcours du patient en ville ou dans d'autre établissement fréquenté au cours de la prise en charge. Les héparines peuvent être changées par des professionnels de ville peut être moins au fait des recommandations spécifiques de la prise en charge des TAC ou par le passage dans un autre établissement hospitalier où les marchés des médicaments sont différents et peuvent nécessiter le changement d'héparine. Pour les praticiens, la force de l'habitude peut aussi jouer un rôle dans la mesure où les AVK sont restés pendant des décennies le standard du traitement des MTEV (et le demeurent toujours en cas d'absence de cancer). Le réseau Onco-Nouvelle-Aquitaine par exemple mène des actions de formations des professionnels de santé de ville.

- L'étude est monocentrique dont les résultats sont à confirmer dans une population plus grande.

- Les effets indésirables liés aux injections sous cutanées sont sûrement sous estimés car pas toujours tracés dans le dossier patient (notifiés plus souvent au médecin traitant plutôt qu'à l'oncologue ?) certaines études retrouvent ces effets locaux dans 30 à 90% des cas de traitement au long cours par HBPM (67).

L'instauration et le choix de l'anticoagulation se fait majoritairement en milieu hospitalier. La prescription sera ensuite renouvelée sur plusieurs mois comme les recommandations le préconisent. Les HBPM représentent une part importante des PHMEV (prescription hospitalière de médicaments exécutées en ville), prescription émanant de l'hôpital mais dont la dispensation se fera par les officines de ville, dont l'ARS (Agence régionale de Santé) voudrait limiter les coûts. En effet les prix unitaires négociés pour les marchés hospitaliers sont souvent très en dessous des prix en ville pour le même médicament. Entre en compte alors, un aspect médico-économique non négligeable. En effet la molécule prescrite à la sortie du patient sera, dans la grande majorité celle disponible au marché de l'établissement hospitalier de référence du patient. De même nous pourrions suggérer la mise ne place d'un score d'adéquation thérapeutique pour évaluer le respect des bonnes pratiques en matière de prescriptions d'HBPM par exemple.

A l'heure actuelle aucun essai randomisé contrôlé n'a évalué une durée de traitement par HBPM supérieure à 6 mois, 2 études mises en place pour répondre à cette question ont été stoppées pour un recrutement insuffisant (68,69).

Au vu de ces freins à l'application des recommandations, plusieurs axes de réfléxion d'amélioration peuvent être envisagés.

La pharmacien hospitalier peut jouer un rôle dans l'amélioration de la prise en charge de la thrombose en faisant appliquer les bonnes pratiques dans son établissement : en informant le patient , en améliorant le lien ville-hôpital avec les professionnels de ville au cours de conciliation médicamenteuse. D'autres axes d'amélioration peuvent être mis en place comme la mise à disposition d'ordonnances d'HBPM informatiques préremplies, une surveillance accrue des prescriptions d'héparine dans l'établissement ou la mise en place de message informatique sur la prescription en cas de variation de poids nécessitant une adaptation posologique de l'héparine. Notre étude peut servir de point de départ à une évaluation des pratiques professionnelles sur les prescriptions d'héparine dans l'établissement, pour la mise en place d'axes d'amélioration.

Le fait de préciser la durée et le maintien d'une molécule dans le courrier de sortie au médecin traitant pourrait augmenter la conformité aux recommandations dans le temps.

Le Groupe Francophone de recherche Cancer et Thrombose (GFTC) propose la mise en place d'une réunion de concertation pluridisciplinaire « thrombose et cancer » pour améliorer la prise en charge. Une étude réalisée à Nantes entre 2010 et 2014 a mis en place une RCP, plusieurs médecins de spécialités différentes animaient une réunion mensuelle où étaient exposés des cas de MTEV. Dans la

majorité des cas, le dossier exposé ne correspondait pas aux recommandations « standard option et recommandation » . Par exemple, pour 30% des dossiers présentés, il s'agissait de connaître la conduite à tenir après 6 mois d'anticoagulation (70).

Les réseaux régionaux, comme par exemple l'ONCO-NOUVELLE-AQUITAINE dans notre région,mène des actions pour promouvoir la connaissance des recommandations au niveau des différents professionnels de santé (médecin, pharmacien, IDE) avec la diffusion des plaquettes informatives, des conférences, des E-learning …

Une application smartphone avec les recommandations est disponible (www.itaccme.com/fr).

V) Conclusion :

Notre étude a pour but de faire un état des lieux des prescriptions d'héparine en Oncologie au sein de l'institut Bergonié. Les résultats montrent un respect des recommandations de la prise en charge des TAC à 48,5% des prescriptions, ce qui semble être équivalent aux autres études traitant de ce sujet.

Le maintien d'injection quotidienne sous cutanée semble être un frein pour les praticiens ainsi que les patients pour une bonne conformité aux recommandations.

L'amélioration de l'application des recommandations semble basée sur la double motivation médecin et patient nécessitant une meilleure information et éducation du patient ainsi qu'une meilleure collaboration entre les différents professionnels de santé impliqués dans le parcours de soin de ces patients.

Le pharmacien hospitalier, peut aussi aider à l'application des bonnes pratiques grâce aux activités de pharmacie clinique comme : la conciliation médicamenteuse, la veille de validation des ordonnances intra hospitalières ou la participation aux staffs ou RCP dédiés. Le pharmacien est aussi un acteur, parfois à la frontière du médico-économique, de l'amélioration de la Qualité au sein de l'établissement avec une bonne connaissance du logiciel d'aide à la prescription, (ordonnance pré remplie, aide pour ordonnances de sortie …).

Avec les différents articles parus (SELECT-D, HOKUSAI-VTE cancer...) et les études en cours sur l'utilisation des AOD dans le cadre de TAC, ces anticoagulants oraux vont probablement trouver une place dans le traitement au long cours des MTEV dans les prochaines recommandations. Les résultats des études retrouvent un effet non inférieur voire meilleur sur les récurrences thrombotiques par rapport aux HBPM mais plus de saignements majeurs ou cliniquement significatifs. Ils pourront peut-être être utilisés en prenant compte de ces risques hémorragiques en cas de facteur de risque de saignement digestif ou urologique (localisation les plus propices aux saignements sous AOD retrouvées dans les études) avec par exemple un contre indication en cas de cancer digestif et urologique.

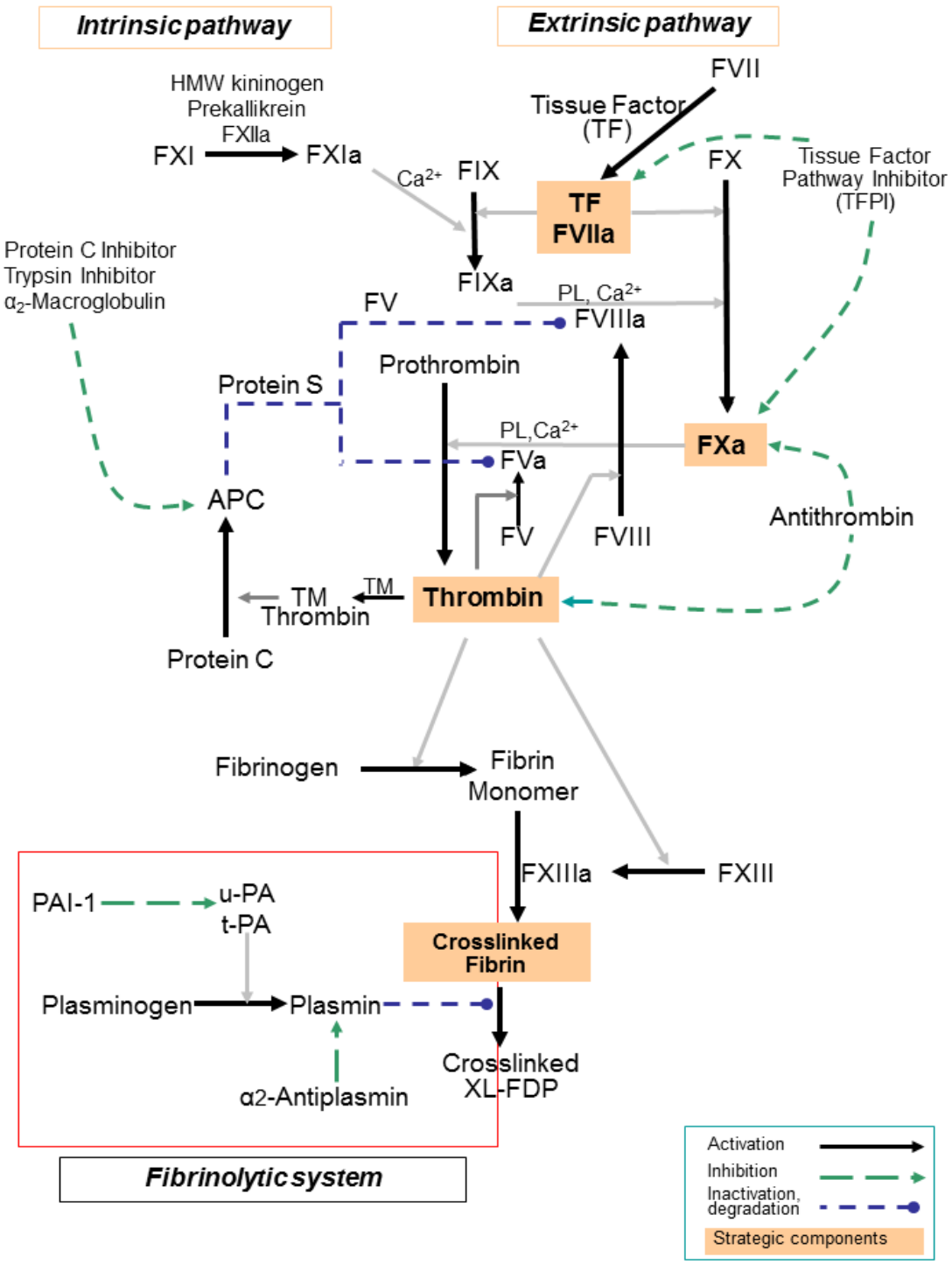
ANNEXES

Annexe 1 classification du performance status de l'OMS :

PERFORMANCE STATUS DE L'OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Annexe 2 schéma de la cascade de coagulation: (https://diapharma.com/coagulation/)



Bibliographie

1. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. Blood 2013; 122: 1712-23.

2. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer associated venous thromboembolism:burden, mechanisms, and management. Thromb Haemost 2017; 117: 219-30.

3.Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA. 9 févr 2005;293(6):715-22.

4**.** Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002; 100: 3484-8.

5.Goldhaber SZ, Dricker E, Buring JE, Eberlein K, Godleski JJ, Mayer RJ, et al. Clinical suspicion of autopsy-proven thrombotic and tumor pulmonary embolism in cancer patients. American Heart Journal. 1 déc 1987;114(6):1432-5.

6. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, riskfactors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer. 2007 Nov 15;110(10):2339–46.

7.Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancerassociated venous thrombosis. Blood. 2013 Sep 5;122(10):1712–23.

8. Milsom C, Yu J, Mackman N et al. Tissue Factor regulation by Epidermal Growth Factor Receptor and epithelial-to mesenchymal transitions: Effect on tumor initiation and angiogenesis. Cancer Res 2008;68:10068–76

9.Morris D, Ding Y, Ricks T et al. Protease-activated receptor-2 is essential for factor VIIa and Xa-induced signalling migration, and invasion of breast cells. Cancer Res 2006; 66: 307-14

10.JiangX, Zhu S, Panetti T et al. Formation of tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex induces activation of the mTOR pathway which regulates migration of tumor breast cancer cells. Thromb Heamost 2008 ; 100 : 127-33

11.Falanga A, Barbui T, Rickles F et al. Hypercoagulability and tissue factor geneupregulation in hematologic malignancies. Semin Thromb Hemost 2008 ; 34 : 204-10

12.MaY, He X, Wang H et al. Interaction of coagulation factors and tumor-associatedmacrophages mediates migration and invasion of gastric cancer. Cancer Sci 2011;102: 336-42

13.Thomas G, Panicot-Dubois L, Lacroix R et al. Cancer cell-derived microparticles bearing P-selectin glycoprotein ligand-1 accelerate thrombus formation *in vivo*. JExp Med 2009; 206: 1913-27

14.Fernandez P, Patierno S, Rickles F. Tissue factor and fibrin in tumor angiogenesis.Semin Thromb Hemost 2004; 30: 31-44

15.Kaplinska K, Rozalski M, Krajewska U et al. Cancer procoagulant (CP) analysis inhuman WM11 malignant melanoma cells *in vitro*. Thromb Res 2009; 124: 364-7

16. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. Proc Natl Acad Sci USA. 7 août 2012;109(32):13076-81.

17. https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-oraux-directs-aods (intenet 04/10/18)

18. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL,Raschke R, *et al.* Heparin and low-molecular-weight heparin : mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001 ; 119 (1 Suppl.) : 64S-94S.

19.Hansen JB, Sandset PM, Huseby KR, Huseby NE, Bendz B, Ostergaard P, *et al.* Differential effect of unfractionated heparin and low molecular weight heparin on intravascular tissue factor pathway inhibitor : evidence for a difference in antithrombotic action. *Br J Haematol* 1998 ; 101 : 638-46.

20.Bendz B, Hansen JB, Andersen TO, Ostergaard P, Sandset PM. Partial depletion of tissue factor pathway inhibitor during subcutaneous administration of unfractionated heparin, but not withtwo low molecular weight heparins. *Br J Haematol* 1999 ; 107 : 756-62.

21. Sandset PM, Bendz B, Hansen JB. Physiological function of tissue factor pathway inhibitor and interaction with heparins. *Haemostasis* 2000 ; 30 (Suppl. 2) : 48-56.

22. Rey J-B, Launay-Vacher V. Utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) chez le patient insuffisant rénal en milieu hospitalier. Journal de Pharmacie Clinique. 1 juin 2011;30(2):61-74.

23.Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancerpatient. Oncologist 2014;19:82—93.

24. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, SchellongS, Eriksson HB, et al. Dabigatran versus warfarin in thetreatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med2009;361:2342—52.

25. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H,Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolismwith dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation2014;129:764—72.[12

26. Investigators EINSTEIN, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B,Büller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomaticvenous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499—510.

27.EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA,Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treat-ment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med2012;366:1287—97.

28.Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, JohnsonM, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venousthromboembolism. N Engl J Med 2013;369:799—808.

29. Investigators Hokusai-VTE, Büller HR, Décousus H, Grosso MA,Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin forthe treatment of symptomatic venous thromboembolism. NEngl J Med 2013;369:1406—15.

30.Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, GarciaD, et al. Hokusai VTE cancer investigators. Edoxaban for thetreatment of cancer-associated venous thromboembolism. NEngl J Med 2018;378:615—24.

31. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 10 juill 2018;36(20):2017-23.

32.Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2 mars 2018;

33. Khorana AA et al. Evaluation of US prescription patterns: Are treatment guidelines for cancerassociated venous thromboembolism being followed? Thromb Res. 2016; 145:51–3.

34.Lyman GH et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. ASCO Clinical Practice Guideline Update. J. Clin Oncol 2013; 31: 2189-2204

35. Farge et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J. Thromb Haemost 2013; 11: 56-70

36. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia. févr 2008;22(2):414-23

37.Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. J Clin Oncol. 10 mars 2011;29(8):986-93.

38. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten H-M, Mahé I, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. Haematologica. 2017;102(9):1494-501.

39.Khorana et al. Risk factors for chemotherapy- associated venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer 2005; 104: 2822-9

40. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011;22 (Suppl 6):vi85–vi92

41. StreiffMB, Bockenstedt PL, Cataland SR, et al. Venous thromboembolic disease. J Natl Compr Canc Netw 2011;9(07):714–777

42. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al; American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. J Clin Oncol 2015;33(06):654–656

43. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol 2016;17(10):e452–e466

44. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST guidelines and expert panel report. Chest 2016;149(02):315–352

45. http://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-de-maladie-thromboembolique-veineuse-cancerologie/ (internet 05/18)

46. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(6):CD006649.

47. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005 Jul 19;112(3):416–22.

48.Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. Circulation. 24 juill 2012;126(4):448-54.

49.R.D. Hull, G.F. Pineo, R.F. Brant, A.F. Mah, N. Burke, R. Dear, T. Wong, R. Cook, S. Solymoss, M.C. Poon, G. Raskob, LITE Trial Investigators, Long-term low-molecular- weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer, Am. J. Med. 119 (12) (2006) 1062–1072.

50. S.R. Deitcher, C.M. Kessler, G. Merli, J.R. Rigas, R.M. Lyons, J. Fareed, ONCENOX Investigators, Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period, Clin. Appl. Thromb. Hemost. 12 (4) (2006) 389–396.

51. A.Y. Lee, P.W. Kamphuisen, G. Meyer, R. Bauersachs, M.S. Janas, M.F. Jarner, A.A. Khorana, CATCH Investigators, Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial, JAMA 314 (7) (2015) 677–686.

52. E.A. Akl, L. Kahale, M. Barba, I. Neumann, N. Labedi, I. Terrenato, F. Sperati, P. Muti, H. Schünemann, Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer, Cochrane Database Syst. Rev. 7 (2014)CD006650.

53. C.W. Francis, C.M. Kessler, S.Z. Goldhaber, M.J. Kovacs, M. Monreal, M.V. Huisman, D. Bergqvist, A.G. Turpie, T.L. Ortel, A.C. Spyropoulos, I. Pabinger, A.K. Kakkar, Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study, J. Thromb. Haemost. 13 (6) (2015) 1028–1035.

54.Mery B, Guichard J-B, Guy J-B, Vallard A, Barthelemy J-C, Da Costa A, et al. Atrial fibrillation in cancer patients: Hindsight, insight and foresight. Int J Cardiol. 1 août 2017;240:196-202.

55. Shah S, Norby FL, Datta YH, Lutsey PL, MacLehose RF, Chen LY, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. Blood Adv. 13 févr 2018;2(3):200-9.

56. Spirk D, Ugi J, Korte W, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, et al. Long-term anticoagulation treatment for acute venous thromboembolism in patients with and without cancer. The SWIss Venous ThromboEmbolism Registry (SWIVTER) II. Thromb Haemost. Juin 2011;105(6):962-7.

57. Delate T, Witt DM, Ritzwoller D, Weeks JC, Kushi L, Hornbrook MC, et al. Outpatient use of low molecular weight heparin monotherapy for first-line treatment of venous thromboembolism in advanced cancer. Oncologist. 2012;17(3):419-27.

58. Kahn SR, Springmann V, Schulman S, Martineau J, Stewart JA, Komari N, et al. Management and adherence to VTE treatment guidelines in a national prospective cohort study in the Canadian outpatient setting. The Recovery Study. Thromb Haemost. sept 2012;108(3):493-8.

59. Sevestre M-A, Belizna C, Durant C, Bosson J-L, Vedrine L, Cajfinger F, et al. Compliance with recommendations of clinical practice in the management of venous thromboembolism in cancer: the CARMEN study. J Mal Vasc. mai 2014;39(3):161-8.

60. Cajfinger F, Debourdeau P, Lamblin A, Benatar V, Falvo N, Benhamou Y, et al. Low-molecular-weight heparins for cancer-associated thrombosis: Adherence to clinical practice guidelines and patient perception in TROPIQUE, a 409-patient prospective observational study. Thromb Res. Août 2016;144:85-92.

61.Belhadj Chaidi R, Thollot C, Ferru A, Roblot P, Landron C. Application des recommandations dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer : étude rétrospective sur 145 cas. Journal des Maladies Vasculaires. 1 mai 2013;38(3):185-92.

62. Isabelle MahéBulletin du Cancer, 105 (2018) 508-516. doi:10.1016/j.bulcan.2017.12.006Mahe I, Puget H, Buzzi JC, Lamuraglia M, Chidiac J, Strukov A, et al. Adherence to treatment guidelines for cancer-associated thrombosis: a French hospital-based cohort study. Support Care Cancer 2016;24(8): 3369–77.

63 Pillet A, Minne F, Belhadj Chaidi R, Chapelle G, Ferru A. Management of venous thromboembolism in cancer patients according to guidelines after educative measures. Bull Cancer. mai 2018;105(5):486-92.

64. RD, Pineo GF, Brant R, Liang J, Cook R, Solymoss S, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post- thrombotic syndrome. Am J Med 2009;122 (8) [762–769e3].

65. Cimminiello C, Anderson Jr FA. Physician and patient perceptions of the route of adminis- tration of venous thromboembolism prophy-laxis: results from an international survey. Thromb Res 2012;129(2):139–45.

66 Farge D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D, Mis- metti P, Elalamy I, Meyer G, et al. 2008 French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: report from the working group. Crit Rev Oncol Hematol 2010;73(1):31– 46.

67 Hadley SA, Chang M, Rogers K. Effect of syringe size on bruising following subcutaneous heparin injection. Am J Crit Care. 1996; 5:271–6.

68. Nelson A, Fitzmaurice D, Bekkers MJ, Baillie J, Sivell S, et al. A feasibility study to inform the design of a randomised con-trolled trial to identify the most clinically effective and cost-effective length of anticoagulation with low-molecular-weight heparin in the treatment of cancer-associated thrombosis (ALICAT). Health Technol Assess 2015;19(83):1–93 [vii-xxiii].

69. Kamphuisen PW. Long-term treatment for cancer patients with deep venous thrombosis or pulmonary embolism (LONGHEVA);https:// www.clinicaltrialsgov:ct2/show/NCT01164046.

70. Connault J, Sadot S, Cornuault D, Durant C. Réunion de concertation pluridisciplinaire thrombose et cancer : l'expérience nantaise. J Mal Vasc. 2015 Mar;40(2):121.