



HAL
open science

Maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer au CHU de Caen : épidémiologie, prise en charge et complications

Antoine Candia

► To cite this version:

Antoine Candia. Maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer au CHU de Caen : épidémiologie, prise en charge et complications. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03164910

HAL Id: dumas-03164910

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03164910v1>

Submitted on 10 Mar 2021

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 CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 24 septembre 2020

par

M. Antoine CANDIA

Né le 05 Mai 1991 à Neuilly-Sur-Seine (*Hauts-De-Seine*)

Maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer au CHU de Caen : épidémiologie, prise en charge et complications.

Président : Monsieur le Professeur BERGOT Emmanuel

Membres : Monsieur le Professeur ALEXANDRE Joachim

Monsieur le Professeur REPESSE Yohann

Monsieur le Docteur LEGALLOIS Damien

Monsieur le Docteur LANÉELLE Damien (Directeur de Thèse)

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie

M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie

M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
-------------------	---------

PROFESSEURS EMERITES

M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur BERGOT Emmanuel,
Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur ALEXANDRE Joachim,
Merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur REPESSE Yohann,
Merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur LEGALLOIS Damien,
Merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur LANÉELLE Damien,
Tu m'as fait l'honneur de diriger ma thèse et d'être membre de mon jury. Merci pour ton soutien, tes précieux conseils et ta disponibilité.

A Madame le Docteur AUVRAY Malika,
Tu m'as fait l'honneur de m'accueillir comme premier interne dans ton service. Merci de m'avoir permis de progresser à tes côtés.

Aux services de médecine vasculaire du CHU de Caen, à ses médecins pour leur bienveillance et leur enseignement, à ses secrétaires et ses aides-soignantes pour leur aide au quotidien, qui font de ce service un lieu extrêmement formateur dans une ambiance agréable.

A Constance, merci pour ton soutien sans faille, ton amour et cette vie qui nous attend.

A mes parents, ma sœur et mes frères, merci pour votre soutien et votre amour depuis tant d'année.

A François-Xavier, Valentin, Benoît, Alix et Matthieu, merci pour cette amitié à toute épreuve, ces moments passés avec vous et ceux à venir.

A Chloé, Mayane, Jean, André et Josselin, merci pour votre amitié et ces moments de vie Caennaise à vos côtés.

A Cathy, Charlotte et Sophie, merci pour ce semestre ensoleillé passé à vos côtés et cette amitié qui perdure. Merci à Cathy de m'avoir relu.

A la mémoire de Laura.

ABREVIATIONS (Par ordre alphabétique)

ACFA : Arythmie complète par fibrillation atriale
AOD : Anticoagulant oral direct
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AVK : Anti-vitamine K
CFB : Centre François Baclesse
CGR : Concentrés de globules rouges
DIM : Département d'information médicale
EP : Embolie pulmonaire
ETEV : Évènement thromboembolique veineux
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HIC : Hémorragie intracrânienne
HNF : Héparine non fractionnée
IL-1 β : Interleukine 1 bêta
LH : Lymphome de Hodgkin
LNH : Lymphome non Hodgkinien
MI : Membres inférieurs
MS : Membres supérieurs
MTEV : Maladie thromboembolique veineuse
SPT : Syndrome post-thrombotique
TNF α : Tumor necrosis factor alpha
TVAC : Thrombose veineuse associée au cancer
TVASI : Thrombose veineuse d'autres sites inhabituels
TVP : Thrombose veineuse profonde
TVS : Thrombose veineuse superficielle
VEGF : Vascular endothelial growth factor
VMI : Veine mésentérique inférieure
VP : Veine porte
VR : Veine rénale
VU : Veine utérine

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1. Caractéristiques générales des patients selon les ETEV à l'inclusion

Tableau 2. Caractéristiques générales des cancers à l'inclusion

Tableau 3. Contexte de survenue et de diagnostic des ETEV

Tableau 4. Caractéristiques des EP

Tableau 5. Caractéristiques des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs

Figure 1. Flow Chart

Figure 2. Répartition des patients selon les différents types de cancer

Figure 3. Répartition des ETEV dans la population étudiée

Figure 4. Localisations des TVP du membre inférieur en fonction du caractère associé ou non à une EP

Figure 5. Localisations des TVP des membres supérieurs

Figure 6. Localisations des TVASI

Figure 7. Répartition des TVASI en fonction des cancers

Figure 8. Types histologiques en fonction du groupe de cancer

Figure 9. Répartition des patients de chaque groupe de cancer solide selon le stade de la maladie.

Figure 10. Principaux sites métastatiques répartis en nombre de cas par groupes de cancers

Figure 11. Nombre de patients par classe thérapeutique à l'inclusion

Figure 12. Répartition des patients en fonction du score de Khorana quand applicable

Figure 13. Services de prise en charge en fonction des ETEV

Figure 14. Modalités de traitements en fonction des ETEV

Figure 15. Traitements anticoagulants dont bénéficiaient les patients pour lesquels

Figure 16. Courbe de survie à 1 an de la population

Figure 17. Courbes de survie à 1 an des patients atteint d'un cancer gastro-intestinal ou d'un autre type cancer

Figure 18. Causes de décès

Figure 19. Courbe de survie à 1 an des patients avec EP

Figure 20. Courbes de survie à 1 an des patients avec EP ou un autre ETEV

Figure 21. Courbes de survie à 1 an, 90 jours et 1 mois des patients avec EP selon le risque de mortalité

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS DE L'ETUDE	4
1. OBJECTIF PRINCIPAL	4
2. OBJECTIFS SECONDAIRES	4
MATERIEL ET METHODE	5
1. SCHEMA D'ETUDE	5
2. POPULATION ET TERRAIN D'ETUDE	5
3. CRITERES D'INCLUSION ET CRITERES D'EXCLUSION	6
4. RECUEIL DE DONNEES	6
5. VALIDITE STATISTIQUE	10
6. AUTORISATIONS	11
RESULTATS.....	12
1. CADRE DE L'ETUDE.....	12
2. EPIDEMIOLOGIE.....	13
2.1 – CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS A L'INCLUSION	13
2.2 – REPARTITION DES CANCERS	14
2.3 – CARACTERISTIQUES GENERALES DES ETEV	16
3. ANALYSE SUR LES CANCERS SOLIDES	23
3.1 TYPES HISTOLOGIQUES	23
3.2 – STADES DES CANCERS A L'INCLUSION.....	24
4. ANALYSE SUR LES CANCERS HEMATOLOGIQUES.....	26
4.1 – TYPES HISTOLOGIQUES	26
4.2 – STADES A L'INCLUSION POUR LES LYMPHOMES	26
5. ANALYSE SUR LES PATIENTS QUI BENEFICIAIENT D'UN TRAITEMENT ANTICANCEREUX A L'INCLUSION	26
5.1 – NOMBRES DE PATIENTS ET CLASSES THERAPEUTIQUES	26
5.2 – SCORE DE KHORANA POUR LES PATIENTS EN PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT	27
6. ANALYSE DES PRISES EN CHARGE DES EVENEMENTS THROMBOTIQUES.....	28
6.1 – PRISES EN EN CHARGE INITIALES	28
6.2 – RELAIS PAR AVK OU AOD	32
7. ANALYSE DES PATIENTS AVEC COMPLICATIONS A 1 AN DE SUIVI	33
7.1 – SAIGNEMENTS.....	33
7.2 – RECIDIVES	35
8. ANALYSE DE LA SURVIE	36
8.1 – SURVIE GLOBALE	36
8.2 – SURVIE DES PATIENTS AVEC EMBOLIE PULMONAIRE	37
DISCUSSION	41
1. REPONSE A L'OBJECTIF DE L'ETUDE ET VALIDITE EXTERNE	41
1.1 – OBJECTIF PRINCIPAL : CARACTERISTIQUES GENERALES	41
1.2 – OBJECTIFS SECONDAIRES : COMPLICATIONS ET PRISE EN CHARGE AU LONG COURT.....	49
2. QUALITE DU TRAVAIL	53
2.1 – LES BIAIS DE NOTRE ETUDE.....	53
2.2 – ORIGINALITE DE L'ETUDE ET PERSPECTIVES	55
CONCLUSION	56
BIBLIOGRAPHIE.....	58
ANNEXE 1. FORMULAIRE D'INFORMATION	62
ANNEXE 2. CONVENTION	63

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une complication fréquente et connue chez les patients atteints de cancer ¹. Depuis le XIXe siècle, avec Jean-Baptiste BOUILLAUD en 1823 puis Armand TROUSSEAU en 1885 qui furent parmi les premiers à la décrire ², des dizaines d'études épidémiologiques ont confirmées cette association entre cancer et thromboses ³.

La MTEV correspond à la formation d'un thrombus qui peut obstruer la circulation sanguine au niveau du système veineux, résultant d'anomalies hémodynamiques, de l'altération de la paroi du vaisseau (endothélium) et d'un état d'hypercoagulabilité (Triade de Virchow) ⁴. La MTEV regroupe principalement les thromboses veineuses profondes (TVP) ou superficielles (TVS) des membres inférieurs (MI) ou supérieurs (MS) et l'embolie pulmonaire (EP). Dans de plus rares cas, il peut s'agir d'une thrombose veineuse d'autre site inhabituel (TVASI). Les modalités de diagnostic reposent sur différents examens paracliniques selon le site de la thrombose (écho-doppler pour les TVP et TVS, scanner et scintigraphie pour les EP, entre autres).

Dans un contexte de cancer actif, définie par la présence d'une tumeur ou hémopathie maligne mesurable ou d'un traitement spécifique anticancéreux en cours, des trois facteurs de la Triade de VIRCHOW, c'est sans doute l'état d'hypercoagulabilité qui joue un rôle majeur dans les thromboses veineuses associée au cancer, contrairement à la population générale ou la stase veineuse liée à l'immobilisation reste prédominante ⁵. En effet, l'activation de la coagulation sanguine chez les patients cancéreux est complexe et multifactorielle, mettant en scène la production par les cellules tumorales de facteurs pro-coagulants comme le facteur tissulaire et de cytokines telles que le TNF α , IL-1 β et VEGF ⁵. De plus, certains mécanismes de progression tumorale coagulation-dépendant participent à la formation de thrombine et à la production de fibrine^{5,6}. Enfin, cette population de patients est également plus sujette à l'alitement et aux hospitalisations répétées, ce qui augmente également le risque thrombotique ⁷.

Dans la population générale, l'incidence annuelle (nombre de nouveau cas dans une population sur 1 an) des thromboses veineuses profondes des membres supérieurs et inférieurs en France est estimée à 120 pour 100 000, et celle de l'embolie pulmonaire entre 60 et 111 pour 100 000 ⁸. Dans la littérature, il est rapporté des incidences d'événements thromboemboliques veineux (ETEV) jusqu'à 54 fois plus élevées chez les

patients cancéreux par rapport à la population générale¹, avec un risque relatif (risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à un autre) estimé 4 à 7 fois plus important³. La néoplasie peut être connue antérieurement à l'ETEV, de découverte concomitante au diagnostic ou survenir bien plus tard⁹.

Le traitement de la MTEV repose principalement sur les anticoagulants. Le but du traitement est de limiter l'extension du thrombus et de prévenir le risque embolique (migration du thrombus dans un autre territoire veineux), et de prévenir la récurrence. Plusieurs types de traitements anticoagulants sont disponibles pour le traitement de la MTEV (héparine, anticoagulant oraux direct (AOD), anti-vitamine K (AVK) principalement), mais tous ne sont pas forcément adaptés dans un contexte de néoplasie active¹⁰. Ces différents traitements ont des modalités d'administration (injection intraveineuse ou sous-cutanée pour les héparines, voie orale pour les AVK et les AOD) et de surveillance qui leurs sont propres et qui font leurs avantages comme leurs inconvénients. En outre, les recommandations divergent encore sur certains points, notamment sur l'utilisation des AOD chez ces patients^{10,11}. De plus, les patients avec une néoplasie active ont un risque de complications lié à la MTEV plus important comparés à ceux sans. Leur risque de récurrence de thrombose est augmenté d'un facteur d'au moins 2¹², et ils présentent également un risque de saignement plus important lorsqu'ils sont traités par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose curative^{1,12-14}.

Il s'agit donc d'une cause significative de morbidité et de mortalité chez ces patients¹⁵⁻¹⁷, la MTEV et surtout l'embolie pulmonaire (EP), étant la 2^e cause de décès dans cette population^{5,18}.

Ce contexte rend leur prise en charge plus délicate que dans la population générale. En effet, du fait de leur pathologie sous-jacente, associée parfois à d'autres comorbidités, ces patients ne bénéficient pas systématiquement d'une réévaluation spécifique de leur traitement anticoagulant (indication, balance bénéfice-risque, molécule ou posologie), la MTEV passant au second plan une fois passée la phase aiguë. Pourtant celle-ci présente également un risque important de complications à moyen et long termes.

Au vu des recommandations internationales récentes déjà publiées concernant la prise en charge et le traitement anticoagulant chez ces patients, et dans l'attente de celles à venir, il nous paraît intéressant d'évaluer les pratiques actuelles au CHU de Caen, ainsi

que les principales complications présentées chez les patients atteints de cancer et présentant un ETEV.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

1. OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de cette étude était de décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques ainsi que la prise en charge au sein du CHU de Caen des patients ayant présentés un événement thromboembolique veineux dans un contexte de néoplasie active.

2. OBJECTIFS SECONDAIRES

Les objectifs secondaires de cette étude étaient de :

- Décrire les principales complications rencontrées jusqu'à 1 an de suivi.
- Décrire la prise en charge au long court de la thrombose veineuse chez ces patients.
- Analyser la survie à 1 an.

MATERIEL ET METHODE

1. SCHEMA D'ETUDE

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, descriptive et mono-centrique.

2. POPULATION ET TERRAIN D'ETUDE

La population étudiée était l'ensemble des patients ayant présenté un événement thromboembolique veineux au CHU de Caen du 01/10/2019 au 31/03/2019. La base informatique du département d'information médicale (DIM) de l'établissement a été interrogée afin d'identifier les patients pour lesquels une cotation d'événement thromboembolique veineux a été enregistrée :

- I260 : Embolie pulmonaire, avec mention de cœur pulmonaire aigu.
- I269 : Embolie pulmonaire
- I800 : Phlébite et thrombophlébite des veines superficielles des membres inférieurs
- I801 : Phlébite et thrombophlébite de la veine fémorale
- I802 : Phlébite et thrombophlébite d'autres vaisseaux profonds
- I803 : Phlébite et thrombophlébite des membres inférieurs, sans précision
- I808 : Phlébite et thrombophlébite d'autres localisations
- I809 : Phlébite et thrombophlébite de localisation non précisée
- I81 : Thrombose de la veine porte
- K751 : Phlébite de la veine porte
- I820 : Syndrome de Budd-Chiari
- I821 : Thrombophlébite migratrice
- I822 : Embolie et thrombose de la veine cave
- I823 : Embolie et thrombose de la veine rénale
- I828 : Embolie et thrombose d'autres veines précisées
- I829 : Embolie et thrombose d'autres veines non précisées
- I636 : Infarctus cérébral dû à une thrombose veineuse cérébrale, non pyogène
- I676 : Thrombose non pyogène du système veineux intracrânien
- G08 : Phlébite et thrombophlébite intracrânienne et intrarachidiennes

N'ont pas été identifiées les thromboses en rapport avec la grossesse ou la puerpéralité (Codes O222, O223, O225, O870, O871, O873).

3. CRITERES D'INCLUSION ET CRITERES D'EXCLUSION

Ont été inclus les patients :

- pour lesquels un événement thromboembolique veineux a été coté lors d'un séjour au CHU de Caen du 01/10/2018 au 31/03/2019, en diagnostic principal ou diagnostic associé secondaire, qu'il soit symptomatique ou de découverte fortuite.
- et qui sur cette période étaient atteint d'un cancer actif, défini par la présence d'une tumeur ou hémopathie maligne mesurable ou d'un traitement par chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée ou immunothérapie en cours (ou prévu), ou chez qui un cancer a été diagnostiqué dans les 3 mois suivant l'ETEV.

N'ont pas inclus :

- les patients de moins de 18 ans,
- les patients pour lesquelles la cotation concernait un antécédent d'ETEV mais non diagnostiqué sur la période étudiée, y compris les séquelles d'ETEV.
- les patients pour lesquelles la cotation concernait une suspicion d'ETEV mais qui a été ensuite infirmée ou non objectivement documenté.

4. RECUEIL DE DONNEES

Le recueil de données (notamment antécédents, examens d'imagerie, traitements, complications, suivi) a été réalisé anonymement en consultant le dossier médical informatisé de chaque patient sur le logiciel Référence du CHU via le numéro d'identifiant de l'épisode du patient (IEP) pour lequel un des codages recherchés a été enregistré, ainsi que le dossier médical informatisé du centre François Baclesse pour les patients qui y ont été ou y sont encore suivi, via le logiciel DxCare.

Elles ont été recueillies et traitées de façon anonyme sous forme d'un fichier Excel.

Les données recueillies étaient pour chaque patient :

- L'âge au moment de l'ETEV
- Le sexe
- Le poids, la taille et l'IMC du patient

- Les antécédents médicaux au moment de l'ETEV qualifiant :
 - Hypertension artérielle
 - Diabète
 - Dyslipidémie
 - Tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 mois
 - Embolie Pulmonaire
 - Thrombose veineuse profonde
 - Thrombose veineuse superficielle
 - Thrombophilie majeure
 - Thrombophilie mineure
 - Antécédents familiaux de MTEV

- Les traitements au moment de l'ETEV :
 - Anticoagulants :
 - Type d'anticoagulant et posologie :
 - AOD : APIXABAN, RIVAROXABAN, DABIGATRAN
 - AVK : WARFARINE, FLUINDIONE
 - Héparine : TINZAPARINE, ENOXAPARINE
 - Motif : MTEV, ACFA, autre
 - Antiagrégants plaquettaires : ACIDE ACETYLSALICYLIQUE, CLOPIDOGREL, TICAGRELOR.
 - Antihypertenseurs
 - Hypolipémifiants

- Le cancer :
 - La date du diagnostique
 - Le type :
 - Broncho-pulmonaire
 - Gynécologique : Sein, Utérus et col utérin, Ovaire
 - Urologique : Prostate, Rein, Vessie
 - Testicule
 - Digestif : Œsophage, Estomac, Colorectal, Pancréas
 - Foie et Voies biliaires
 - Cérébral
 - Cutanéomuqueux

- Hémopathie : Lymphome, Myélome, Leucémie
 - ORL
 - Primitif non connu
 - Autre
- Le stade :
 - Localisé
 - Localement avancé
 - Métastatique
 - Classifications spécifiques pour les hémopathies
 - Réséqué
- Les traitements en cours au moment de l'ETEV :
 - Chimiothérapie
 - Radiothérapie
 - Hormonothérapie
 - EPO
- Bilan biologique prétraitement (Score de Khorana) :
 - Hémoglobine
 - Plaquettes
 - Leucocytes
- La classification OMS ou PS
- L'événement thromboembolique qualifiant :
 - La date
 - Le type :
 - Embolie pulmonaire
 - Thrombose veineuse profonde et superficielle : membres inférieurs et supérieurs
 - Thrombose de veine cave
 - Thrombose de veine rénale
 - Thrombose de veine porte
 - Thrombose veineuse cérébrale

- Thrombose veineuse d'autre site inhabituel : Thromboses de veine rénale, de veine splanchnique, de veine porte, de veine mésentérique, de veine utérine, de veines sus-hépatique et thrombose veineuse cérébrale.
 - La localisation : latéralité, caractère proximal ou distal le cas échéant
 - Présence de matériel endoveineux : VVP, VVC, SVI, sonde de pace-maker
 - Contexte de survenu
 - Premier épisode au cours du cancer ou récurrence sous traitement
 - Ambulatoire ou dans un contexte d'hospitalisation en cours ou récente (jusqu'à 3 mois après)
 - Post-chirurgical (jusqu'à 1 mois de l'intervention)
 - Caractère symptomatique ou découverte fortuite
 - Hémodynamique
 - Fréquence cardiaque
 - Tension artérielle
 - Saturation
 - Oxygénoréquerance
 - Température
 - Pour les EP, rapport VD/VG et AP/Ao
 - Bilan biologique :
 - Marqueurs cardiaques : Troponine et BNP
 - Numération formule sanguine : Hémoglobine, hématoците, leucocytes, plaquettes
 - Débit de filtration glomérulaire
 - CRP,
 - TP, INR, D-Dimères
 - Bilan hépatique : PAL, TGO, TGP
- Prise en charge de l'ETEV :
 - Ambulatoire ou hospitalisation
 - Service de prise en charge initiale
 - Prise d'un avis quant à l'anticoagulation initiale et auprès de quelle spécialité le cas échéant
 - Traitement initial et posologie :
 - Héparine non fractionnée PSE ou SC

- Héparine de bas poids moléculaire seule : TINZAPARINE, ENOXAPARINE
 - Héparine avec relais AOD : APIXABAN, RIVAROXABAN, DABIGATRAN
 - Héparine avec relais AVK : WARFARINE, FLUINDIONE
 - AOD seul : APIXABAN, RIVAROXABAN, DABIGATRAN
 - Réévaluation du traitement à distance de l'épisode aigu, prise d'un avis quant à l'anticoagulation et auprès de quelle spécialité le cas échéant
 - Relais à distance, par quelle molécule le cas échéant
- Complications
- Saignement :
 - Date
 - Caractère létal, majeur, ou CRNMB (clinically relevant non-major bleeding)
 - Localisation
 - Nombre de CGR transfusé le cas échéant
 - Récidive :
 - Date
 - Type d'ETEV : EP, TVP, TVS, autre
 - Sous quel type de traitement
 - Prise en charge
- Décès :
- Date
 - Cause

5. VALIDITE STATISTIQUE

Nous avons réalisé des statistiques descriptives, concernant des variables qualitatives et quantitatives, à l'aide du logiciel Excel® avec présentation sous forme de tableaux, d'histogrammes ou de diagrammes.

L'analyse statistique comparative a été réalisée à l'aide du site internet BiostaTGV. Le seuil de significativité a été fixé à 5% pour toutes les analyses.

Les variables qualitatives ont été exprimées par leur nombre et pourcentage. Les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et écarts-types.

En analyse univariée, les tests statistiques utilisés étaient le test du Chi2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Pour les courbes de survie, la méthode utilisée était celle de Kaplan-Meier, et la comparaison des courbes a été faite avec le test du log-rank.

6. AUTORISATIONS

Nous avons obtenu l'avis favorable de la cellule de promotion de la recherche clinique du CHU de Caen (CPRC) qui n'a pas retenu la nécessité de solliciter le comité de protection des personnes (CPP) dans le cadre de cette étude non interventionnelle s'appuyant sur des données déjà existantes (dossiers médicaux standards). Cette étude est couverte par la méthodologie de référence du CHU (MR-003).

L'accès aux dossiers médicaux du centre François Baclesse (CFB) a été encadré par une convention signée entre le CFB et le CHU (cf. Annexes 2).

RESULTATS

1. CADRE DE L'ETUDE

Sur la période du 1^{er} octobre 2018 au 31 Mars 2019, la base informatique du DIM a permis d'identifier 525 séjours de patients avec un codage relatif à un évènement thromboembolique veineux, correspondant à 482 patients. Parmi les 482 dossiers consultés, 145 patients étaient atteints d'un cancer actif sur la période étudiée ou se sont vu diagnostiquer un cancer dans les 3 mois suivant la date de l'ETEVE. 33 d'entre eux n'ont pas été inclus du fait soit d'un codage en rapport avec un antécédent de MTEV et non pas un ETEVE diagnostiqué sur la période étudiée (N = 21), soit car il n'a pas été retrouvé de mention de l'ETEVE dans le dossier du patient (N = 7), ou parce que l'ETEVE était suspecté au moment du codage mais infirmé par la suite ou non confirmé par un examen objectif (N = 5).

Parmi les 112 patients inclus, 58 ont présenté une embolie pulmonaire (52%) avec ou sans TVP associée, 38 une thrombose veineuse profonde (34%) sans EP associée, 7 une thrombose veineuse superficielle isolée (6%), et 9 (8%) une thrombose veineuse d'autre site inhabituel isolée (1 thrombose de veine rénale (TVR), 6 thromboses de veine porte (TVPo), 1 thrombose de veine utérine (TVU), 1 thrombose de veine de mésentérique inférieure (TVMI)). Il faut cependant préciser que d'autres thromboses veineuses de sites inhabituels ont été relevées mais que celles-ci étaient associées à une EP ou une TVP.

La Figure 1 détaille le flux de patients de l'étude.

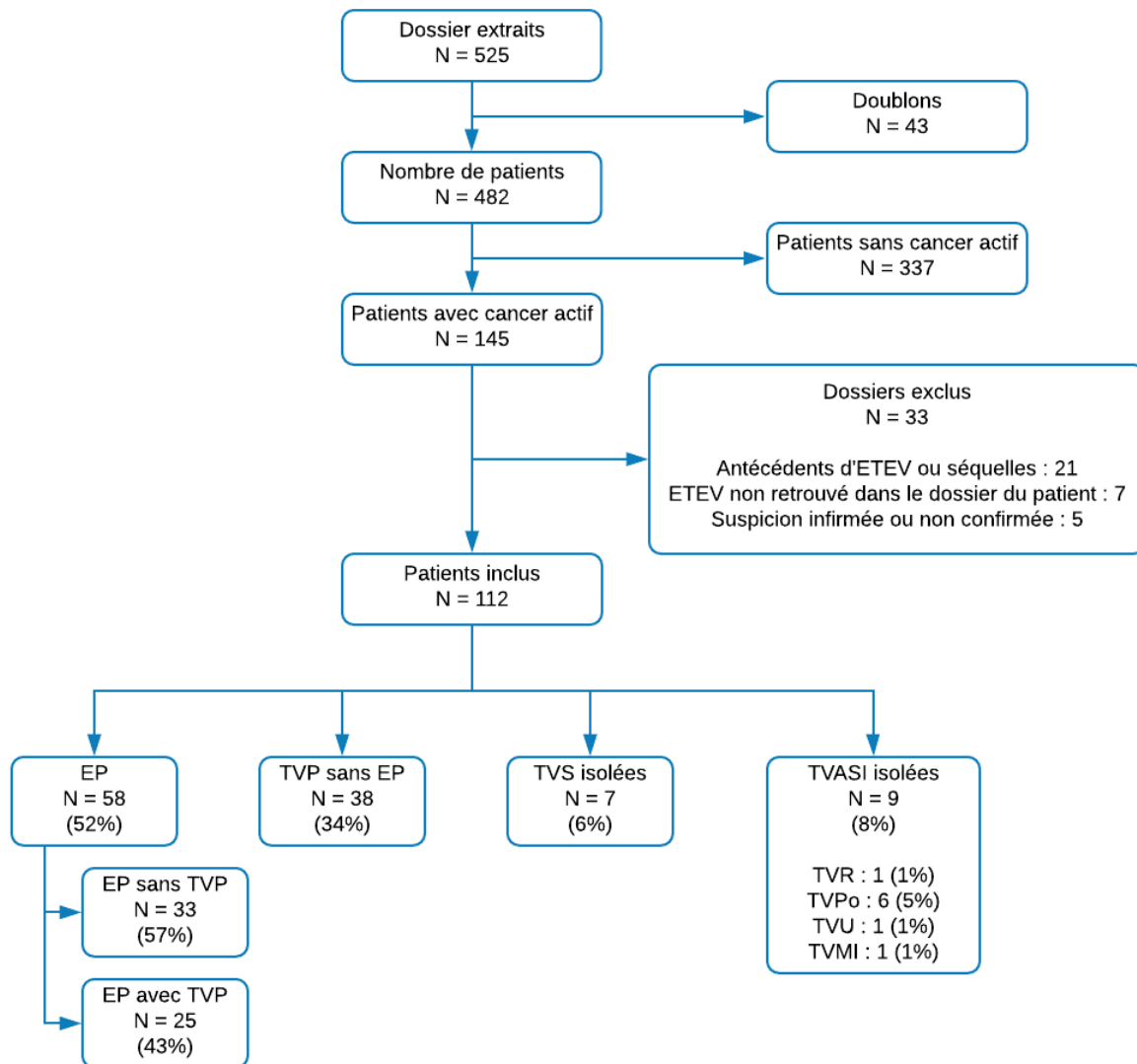


Figure 1. Flow Chart

2. EPIDEMIOLOGIE

2.1 – Caractéristiques générales des patients à l'inclusion

Sur les 112 patients ayant présenté un ETEV associé à un cancer actif, les hommes étaient surreprésentés avec un sexe ratio H/F de 2. L'âge moyen était de 67 ans.

Il y avait significativement plus de patients tabagiques chez les patients ayant présentés une EP (12 patients) par rapport à ceux ayant présentés un autre ETEV (4 patients, $p=0,04$). De même, le groupe de patient avec TVP rassemblait plus de patient diabétique ($p=0,017$).

20 patients (18%) avaient déjà présenté un ETEV par le passé, associé ou non à un cancer actif. Parmi eux, 13 bénéficiaient toujours d'un traitement anticoagulant à dose

curative au moment de l'ETEV qualifiant, représentant 12% de récurrence sous traitement. 7 patients étaient traités par TINZAPARINE, 1 par ENOXAPARINE, 1 par CALIPARINE, 1 par RIVAROXABAN, 2 par WARFARINE et 1 par FLUINDIONE.

A noter que 7 patients (6%) avaient un traitement anticoagulant à dose curative pour une arythmie complète par fibrillation atriale (3 étaient traités par APIXABAN, 2 par RIVAROXABAN, 1 par DABIGATRAN et 1 par FLUINDIONE), et 26 patients (23%) bénéficiaient d'une anticoagulation préventive (tous par ENOXAPARINE). Aucun des patients inclus n'avait de thrombophilie (héréditaire ou acquise) documentée à l'inclusion.

Ces données sont représentées dans le Tableau 1.

	EP	TVP sans EP	TVS isolées	TVASI	Total
Nombre de patients	58 (52%)	38 (34%)	7 (6%)	9 (8%)	112
Sexe Ratio H/F	1,8	2,5	1,3	3,5	2
Age	69,6 +/- 13	62,7 +/- 15	70,7 +/- 14	64,4 +/- 10	67 +/- 14
FDRCV					
HTA	28 (48%)	16 (42%)	4 (57%)	7 (78%)	55 (49%)
Diabète	4 (7%)	11 (29%)	0%	3 (33%)	18 (16%)
Tabagisme actif	12 (21%)	3 (8%)	1 (14%)	0 (0%)	16 (14%)
Dyslipidémie	13 (22%)	7 (18%)	2 (29%)	4 (44%)	26 (23%)
IMC	25,5 +/- 5,4	25,9 +/- 6,4	22,9 +/- 5	27,2 +/- 6,9	25,7 +/- 7
Antécédents MTEV	12 (21%)	7 (18%)	1 (14%)	0 (0%)	20 (18%)
EP	7 (12%)	3 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (9%)
TVP	6 (10%)	6 (16%)	1 (14%)	0 (0%)	13 (12%)
TVS	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)
Thrombophilie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Traitement					
Anticoagulant curatif	13 (24%)	5 (13%)	1 (14%)	1 (11%)	20 (18%)
Anticoagulant préventif	10 (17%)	11 (29%)	5 (71%)	0 (0%)	26 (23%)
Antiagrégant plaquettaire	14 (24%)	5 (13%)	2 (29%)	1 (11%)	22 (20%)

Tableau 1. Caractéristiques générales des patients selon les ETEV à l'inclusion

2.2 – Répartition des cancers

Les principaux cancers solides représentés dans la population étudiée étaient les cancers du système digestif avec 30 patients (27%), les cancers broncho-pulmonaires avec 24 patients (21%) et les cancers uro-génitaux avec 20 patients (18%). Les cancers représentés dans une moindre proportion étaient les cancers des tissus cutanés et conjonctifs (9 patients ; 8%), les cancers gynécologiques (7 patients ; 6%), les tumeurs malignes cérébrales (4 patients ; 4%), et les cancers de la sphère ORL (2 patients ; 2%). Les hémopathies malignes représentaient 14% des cancers avec 16 patients.

Le tableau 2 reprend les principales caractéristiques relatives aux cancers à l'inclusion

	Broncho-pulmonaire	Gastro-intestinal	Gynécologique	Uro-génital	Cutanéo-conjonctif	ORL	Cérébrale	Hématologique	Tous types (si applicable)
Nombre de patients	24	30	7	20	9	2	4	16	112
Age	66,2 +/- 13	68,7 +/- 11	74,3 +/- 14	72,1 +/- 16	67,1 +/- 8	67 +/- 1	69,8 +/- 8	54,4 +/- 16	67 +/- 14
Performance status									
Non connu	4 (17%)	10 (33%)	2 (29%)	7 (35%)	6 (67%)	1 (50%)	1 (25%)	6 (38%)	37 (33%)
≤ 2	15 (63%)	13 (43%)	5 (71%)	10 (50%)	3 (33%)	1 (50%)	1 (25%)	8 (50%)	56 (50%)
> 2	5 (21%)	7 (23%)	0 (0%)	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (13%)	19 (17%)
Stade pour les cancers solides									
Inconnu	1 (4%)	1 (3%)	1 (14%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA	4 (4%)
Localisé	3 (13%)	4 (13%)	2 (29%)	4 (20%)	1 (11%)	1 (50%)	4 (100%)	NA	19 (20%)
Localement avancé	2 (8%)	7 (23%)	1 (14%)	5 (25%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	NA	16 (17%)
Métastatique	18 (75%)	18 (60%)	3 (43%)	10 (50%)	7 (78%)	1 (50%)	0 (0%)	NA	57 (59%)
Traitement anticancéreux en cours	12 (50%)	9 (30%)	2 (29%)	3 (15%)	7 (78%)	1 (50%)	2 (50%)	10 (63%)	46 (41%)
Radiothérapie en cours	6 (25%)	2 (7%)	0 (0%)	1 (5%)	3 (33%)	1 (50%)	1 (25%)	1 (6%)	15 (13%)

Tableau 2. Caractéristiques générales relatives aux cancers à l'inclusion – Pourcentages rapportés au nombre de patients atteints par cancer

Pris à part, le cancer broncho-pulmonaire reste le cancer le plus représenté au sein de la population avec 24 cas pour 112 patients, soit 21%, suivi du cancer colorectal avec 13 patients représentant 12% de la population.

On notera qu'aucun cancer du pancréas ni de myélome n'ont été relevés dans la population de notre étude.

La répartition des patients selon les différents types de cancers de chaque groupe est représentée dans la figure 2.

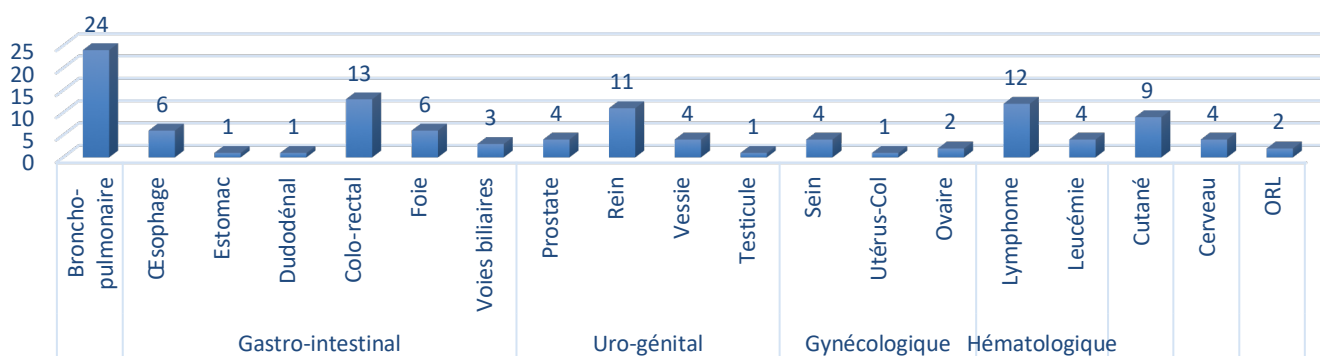


Figure 2. Répartition des patients selon les différents types de cancer

2.3 – Caractéristiques générales des ETEV

2.3.1 – Répartition globales des ETEV

Parmi les 112 patients de l'étude, 58 ont présenté une EP (52%) dont 25 associées à une TVP (43% des EP), 38 ont présenté une TVP non associée à une EP (34%), 7 ont présenté une TVS isolée (6%) et 9 patients ont présenté une TVASI isolée (8%).

Dans notre population, les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire ont fait significativement plus d'EP (79% d'entre eux) que les patients avec un cancer non pulmonaire ($p=0,003$), qui ont, quant à eux, fait majoritairement des épisodes de thrombose veineuse profonde ou superficielle, ou des thromboses veineuses d'autres localisations inhabituelles (56%). Il en va de même pour les patients atteints d'un cancer gastro-intestinal qui ont fait significativement plus de TVP (50%) que les patients avec un autre type de cancer ($p=0,03$) qui font majoritairement d'autres événements thrombotiques (72%).

La répartition des différents ETEV en fonction des cancers est représentée dans la figure 3.

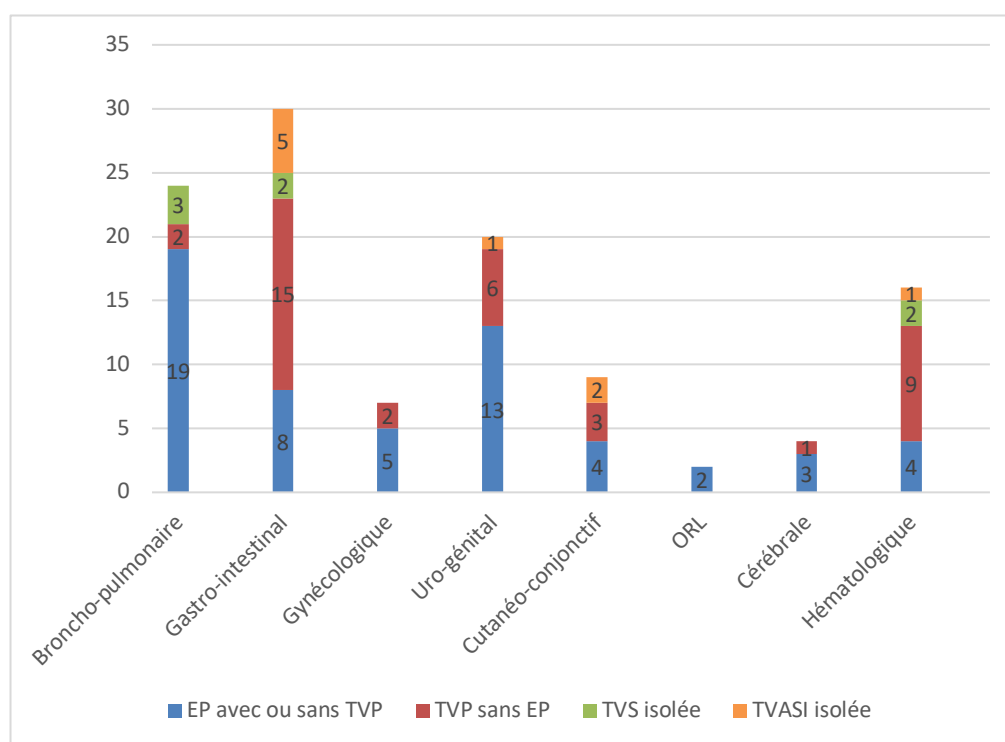


Figure 3. Répartition des ETEV dans la population étudiée

2.3.2 – Contexte de survenue et de diagnostic

La majorité des événements thrombotiques a été diagnostiqués au cours d'une hospitalisation (51%, 57 patients) soit 55 patients (49%) qui n'étaient pas hospitalisés lors du diagnostic d'ETEVI. De plus, les patients présentant un cancer hématologique

avaient un taux de diagnostic d'ETEV dans un contexte d'hospitalisation en cours significativement supérieur qu'en contexte ambulatoire, y compris dans un délai de 3 mois après une précédente hospitalisation ($p=0,015$). Aussi, les patients du groupe de cancers uro-génitaux se sont vus diagnostiquer l'ETEV qualifiant en contexte ambulatoire avec un taux significativement supérieur ($p=0,003$), de même que les patients du groupe de cancers cutanés pour les diagnostics dans les 3 mois suivant une précédente hospitalisation (par rapport aux taux de diagnostics dans un autre contexte comparativement aux autres groupes de cancers).

Tous cancers confondus, 20 ETEV qualifiants ont été diagnostiqués dans un contexte post-chirurgical, sans différence significative entre les groupes de cancers.

Le diagnostic d'ETEV et la découverte de cancer ont été concomitant pour 13 patients (découverte d'une lésion d'allure maligne lors de l'examen qualifiant l'ETEV, ou d'une anomalie biologique, qui s'est avérée être d'origine tumorale par la suite), soit 11%. Pour 4 patients (4%), l'ETEV a été antérieur au diagnostic de cancer (dans un délai maximal fixé à 3 mois lors du recueil de données), et celui-ci a été permis grâce au bilan étiologique de l'événement thrombotique. Les délais étaient de 6, 37, 60 et 80 jours après l'ETEV.

12% des ETEV qualifiants (13 patients) étaient des récives sous traitement anticoagulant.

Enfin, pour 75 patients (67%) les ETEV ont été symptomatiques contre 37 cas de découverte fortuite (33%).

Ces données sont décrites dans le tableau 3.

	Broncho-pulmonaire	Gastro-intestinal	Gynécologique	Uro-génital	Cutanéo-conjonctif	ORL	Cérébrale	Hématologique	Tous cancers
Nombre de patients	24	30	7	20	9	2	4	16	112
Ambulatoire	3 (13%)	7 (23%)	3 (43%)	11 (55%)	2 (22%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (13%)	29 (26%)
Au cours d'une hospitalisation	13 (54%)	16 (53%)	2 (29%)	9 (45%)	2 (22%)	1 (50%)	2 (50%)	12 (75%)	57 (51%)
Dans un délai de 3 mois après une hospitalisation	8 (33%)	7 (23%)	2 (29%)	0 (0%)	5 (56%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (13%)	26 (23%)
Post-chirurgicale	4 (17%)	5 (17%)	2 (29%)	5 (25%)	2 (22%)	1 (50%)	1 (25%)	0 (0%)	20 (18%)
Découverte de cancer concomitante ou antérieure	2 (8%)	4 (13%)	1 (14%)	7 (35%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)	17 (15%)
Récidive sous traitement	5 (21%)	6 (20%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (13%)
ETEV symptomatique	20 (83%)	22 (73%)	5 (71%)	12 (60%)	4 (44%)	2 (100%)	2 (50%)	8 (50%)	75 (67%)
ETEV de découverte fortuite	4 (17%)	8 (27%)	2 (29%)	8 (40%)	5 (56%)	0 (0%)	2 (50%)	8 (50%)	37 (33%)

Tableau 3. Contexte de survenue et de diagnostic des ETEV – Pourcentages rapportés au nombre de patients par groupes de cancer.

Chez les 57 patients qui étaient hospitalisés lors du diagnostic d'ETEV, il n'a pas été montré de différence significative quant au délai de survenue entre les 33 patients

(58%) sans traitement anticoagulant et les 24 patients (42%) qui avaient un traitement anticoagulant (à dose curative ou préventive).

2.3.3 – Caractéristiques des embolies pulmonaires

Le tableau 4 reprend les principales caractéristiques des embolies pulmonaires en fonction des groupes de cancer.

	Broncho-pulmonaire	Gastro-intestinal	Gynécolgique	Urogénital	Cutanéo-conjonctif	ORL	Cérébrale	Hématologique	Total
Nombre de patients	19	8	5	13	4	2	3	4	58
Contexte de survenue									
Ambulatoire	3 (16%)	2 (25%)	3 (60%)	6 (46%)	1 (25%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (25%)	17 (29%)
Au cours d'une hospitalisation	8 (42%)	4 (50%)	1 (20%)	7 (54%)	1 (25%)	1 (50%)	2 (67%)	3 (75%)	27 (47%)
Dans un délai de 3 mois après une hospitalisation	8 (42%)	2 (25%)	1 (20%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)	14 (24%)
Post-chirurgicale	3 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (31%)	1 (25%)	1 (50%)	1 (33%)	0 (0%)	10 (17%)
Découverte de cancer concomitante ou antérieure	1 (5%)	3 (38%)	1 (20%)	5 (38%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	12 (21%)
Récidive sous traitement	5 (26%)	2 (25%)	0 (0%)	2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (16%)
Présentation clinique									
Associée à une TVP	5 (26%)	6 (75%)	3 (60%)	4 (31%)	3 (75%)	1 (50%)	1 (33%)	2 (50%)	25 (43%)
Symptomatique	16 (84%)	5 (63%)	3 (60%)	10 (77%)	2 (50%)	2 (100%)	2 (67%)	2 (50%)	42 (72%)
De découverte fortuite	3 (16%)	3 (38%)	2 (40%)	3 (23%)	2 (50%)	0 (0%)	1 (33%)	2 (50%)	16 (28%)
Latéralité									
Bilatérale	7 (37%)	6 (75%)	4 (80%)	9 (69%)	2 (50%)	1 (50%)	3 (100%)	1 (25%)	33 (57%)
Droite	7 (37%)	2 (25%)	1 (20%)	2 (15%)	2 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	3 (75%)	18 (31%)
Gauche	5 (26%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (12%)
Proximité									
Tronc pulmonaire	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
Artère pulmonaire	2 (11%)	2 (25%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)	6 (10%)
Lobaire	10 (53%)	3 (38%)	3 (60%)	6 (46%)	1 (25%)	1 (50%)	0 (0%)	3 (75%)	27 (47%)
Segmentaire	6 (32%)	3 (38%)	1 (20%)	5 (38%)	3 (75%)	1 (50%)	2 (67%)	1 (25%)	22 (38%)
Sous-segmentaire	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Risque de mortalité									
NC	7 (37%)	3 (38%)	0 (0%)	2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (25%)	14 (24%)
Intermédiaire bas	10 (53%)	5 (63%)	4 (80%)	8 (62%)	4 (100%)	1 (50%)	1 (33%)	3 (75%)	36 (62%)
Intermédiaire haut	2 (11%)	0 (0%)	1 (20%)	3 (23%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)	7 (12%)
Haut	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)

Tableau 4. Caractéristiques des EP – Pourcentages rapportés au nombre de patients par cancer

Comme pour l'ensemble des événements thrombotiques dans notre population, les embolies pulmonaires sont pour la plupart survenues dans un contexte d'hospitalisation (47%), et ont été symptomatique (72%).

43% des embolies pulmonaires étaient associées à une TVP (25 patients). A noter que parmi les 33 patients pour lesquels il n'est pas rapporté de TVP associée, 25 (76%) n'ont pas bénéficié d'une recherche de TVP par un examen dédié (écho-Doppler).

La majorité des EP était bilatérale (57%), et à risque de mortalité précoce intermédiaire bas (64%). 1 seule embolie était catégorisée à haut risque de mortalité précoce. A noter

que des données manquantes n'ont pas permis la catégorisation du risque de mortalité précoce pour 14 patients (24%).

Pour les patients chez qui l'EP qualifiante a été une récurrence sous traitement bien conduit (9 patients), 5 d'entre eux (56%) présentaient un cancer pulmonaire. Il n'a cependant pas été montré de différence significative avec les autres cancers.

Le taux de mortalité à 1 an pour les patients ayant présenté une EP s'élevait à 52%.

2.3.4 – Caractéristiques des thromboses veineuses profondes

2.3.4.1 – Répartition globale des thromboses veineuses profondes

L'embolie pulmonaire et les thromboses veineuses profondes faisant partie de la même entité anatomo-clinique, nous n'avons pas jugé pertinent de traiter uniquement les TVP non associées à une EP.

63 patients (56%) de notre population ont présenté une TVP, associée à une EP pour 25 d'entre eux (22% de la population, 40% des TVP). 45 patients (71%) avaient une localisation de TVP aux membres inférieurs et 19 aux membres supérieurs (30%), soit 1 patient (1%) avec une localisation de TVP aux membres supérieurs et inférieurs.

En cas de TVP, les patients avec une TVP des membres inférieurs avaient significativement plus d'EP associées que les patients avec une TVP des membres supérieurs ($p < 0,02$, que le patient avec les 2 localisations soit placé dans le groupe TVP MI ou TVP MS).

2.3.4.2 – Caractéristiques des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs

Les caractéristiques des 45 thromboses veineuses profondes des membres inférieurs sont rapportées dans le tableau 5.

	Broncho-pulmonaire	Gastro-intestinal	Gynécolgique	Uro-génital	Cutanéo-conjonctif	ORL	Cérébrale	Hématologique	Total
Nombre de patients	6	15	4	10	4	1	2	3	45
Contexte de survenue									
Ambulatoire	1 (17%)	4 (27%)	1 (25%)	5 (50%)	1 (25%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (33%)	14 (31%)
Au cours d'une hospitalisation	3 (50%)	6 (40%)	1 (25%)	5 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	2 (67%)	18 (40%)
Dans un délai de 3 mois après une hospitalisation	2 (33%)	5 (33%)	2 (50%)	0 (0%)	3 (75%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	13 (29%)
Post-chirurgicale	1 (17%)	3 (20%)	1 (25%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (16%)
Découverte de cancer concomitante ou antérieure	0 (0%)	3 (20%)	0 (0%)	4 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	8 (18%)
Récidive sous traitement	1 (17%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (7%)
Présentation clinique									
Associée à une EP	5 (83%)	5 (33%)	3 (75%)	4 (40%)	3 (75%)	1 (100%)	1 (50%)	1 (33%)	23 (51%)
Symptomatique	4 (67%)	13 (87%)	4 (100%)	5 (50%)	1 (25%)	1 (100%)	1 (50%)	1 (33%)	30 (67%)
De découverte fortuite	1 (17%)	2 (13%)	0 (0%)	5 (50%)	3 (75%)	0 (0%)	2 (100%)	2 (67%)	15 (33%)
Latéralité									
Bilatérale	3 (50%)	3 (20%)	3 (75%)	5 (50%)	2 (50%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (38%)
Droite	2 (33%)	9 (60%)	0 (0%)	3 (30%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	3 (100%)	19 (42%)
Gauche	1 (17%)	3 (20%)	1 (25%)	2 (20%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (20%)
Proximité									
Cave Inférieure	1 (17%)	1 (7%)	0 (0%)	5 (50%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	9 (20%)
Iliaque	1 (17%)	2 (13%)	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (33%)	7 (16%)
Fémorale	1 (17%)	7 (47%)	0 (0%)	3 (30%)	1 (25%)	1 (100%)	1 (50%)	0 (0%)	14 (31%)
Poplitée	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)
Distale	3 (50%)	5 (33%)	3 (75%)	3 (30%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	16 (36%)

Tableau 5. Caractéristiques des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs – Pourcentages rapportés au nombre de patients par cancer.

En cas de TVP, les patients atteints d'un cancer uro-génital avaient significativement plus de thrombose de la VCI (5 patients, 50%) que les patients des autres groupes de cancers qui n'avaient cette localisation que pour 11% d'entre eux ($p=0,017$). Il n'a pas été montré d'autre différence significative pour les localisations de TVP entre les groupes de cancer, de même que pour la latéralité. La majorité des patients avec TVP était symptomatique lors du diagnostic (67%).

La majorité des patients ayant présenté une TVP avait également une EP associée (51%). Aussi, bien que 48% des patients qui avaient une EP associée à leur TVP avaient une localisation distale de celle-ci (sous-poplitée), et que la majorité des patients (77%) qui avaient une TVP sans EP associée avaient une localisation proximale de leur TVP (sus-poplitée, poplitée incluse), il n'a pas été montré de différence significative.

La figure 4 représente les localisations des TVP en fonction du caractère associé ou non à une EP.

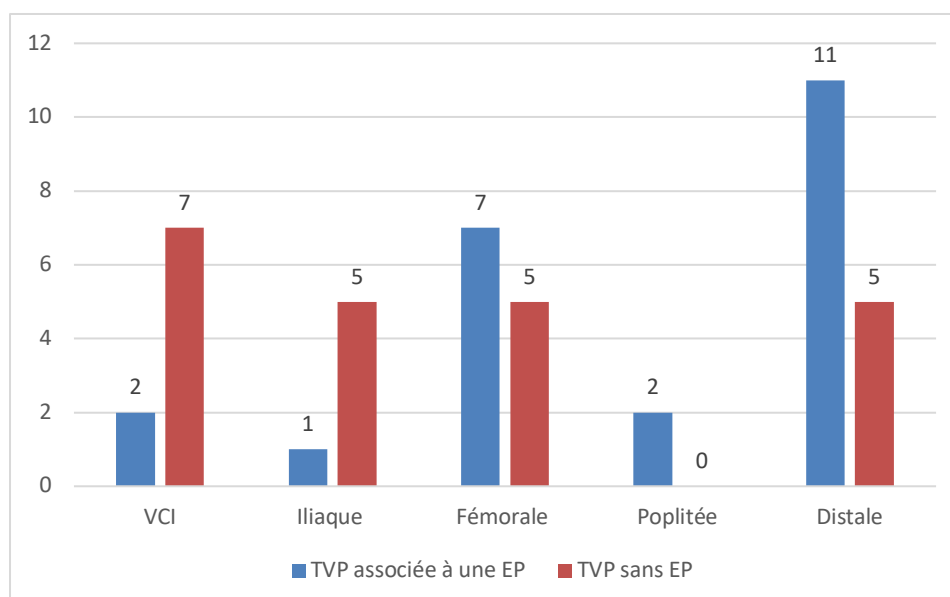


Figure 4. Localisations des TVP du membre inférieur en fonction du caractère associé ou non à une EP

2.3.4.3 – Caractéristiques des thromboses veineuses profondes des membres supérieurs.

19 patients (17%) ont présenté une TVP des MS. Les localisations des TVP des membres supérieurs sont détaillées dans la figure 5.

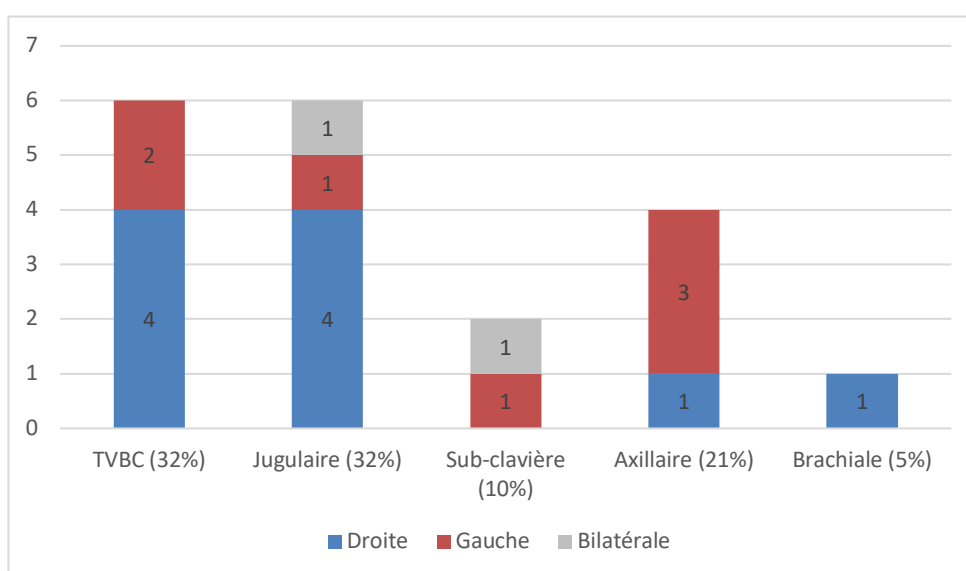


Figure 5. Localisations des TVP des membres supérieurs

3 TVP des membres supérieurs étaient associées à une EP (16%), dont une également associée à une TVP des membres inférieurs. A noter que parmi les 19 patients avec une TVP des MS, 8 (42%) avait une voie veineuse centrale homolatérale à la thrombose (2 PICClines, 4 sites veineux implantables (SVI), 2 cathéters de dialyse).

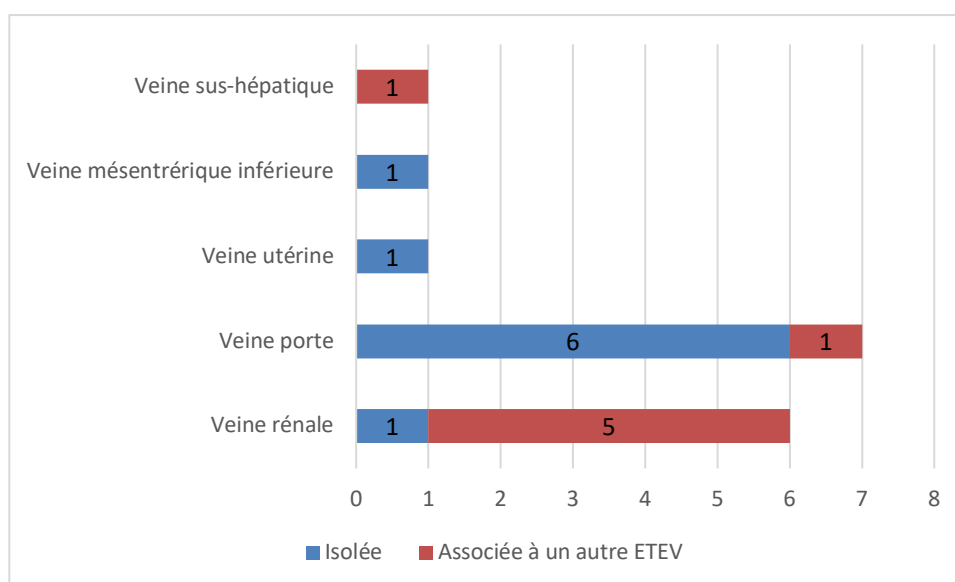
2.3.5 – Caractéristiques des thromboses veineuses superficielles isolées

Dans notre étude, 7 patients ont présenté une thrombose veineuse superficielle isolée (6%). L'ensemble a été symptomatique et tous les patients avec une TVS du membre supérieur (5 patients) avait du matériel intraveineux au niveau du site de thrombose (3 voies veineuses périphériques et 2 PICClines). Quant aux TVS des membres inférieurs (2 patients), l'une était à droite, l'autre à gauche.

A noter que 13 patients (12%) qui ont présenté une EP et / ou une TVP avaient également une TVS associée.

2.3.6 – Caractéristiques des thromboses veineuses d'autres sites inhabituels

9 patients de notre population (8%) ont présenté une thrombose veineuse de site inhabituel isolée, et au total 15 patients (13%) ont présenté une TVASI, isolée ou non. Les localisations des TVASI sont détaillées dans la figure 6.



La somme de tous les patients de la figure 6 est de 16 et non 15 car un patient présentait une thrombose de veine porte associée à une thrombose de veine sus-hépatique et est comptabilisé 2 fois.

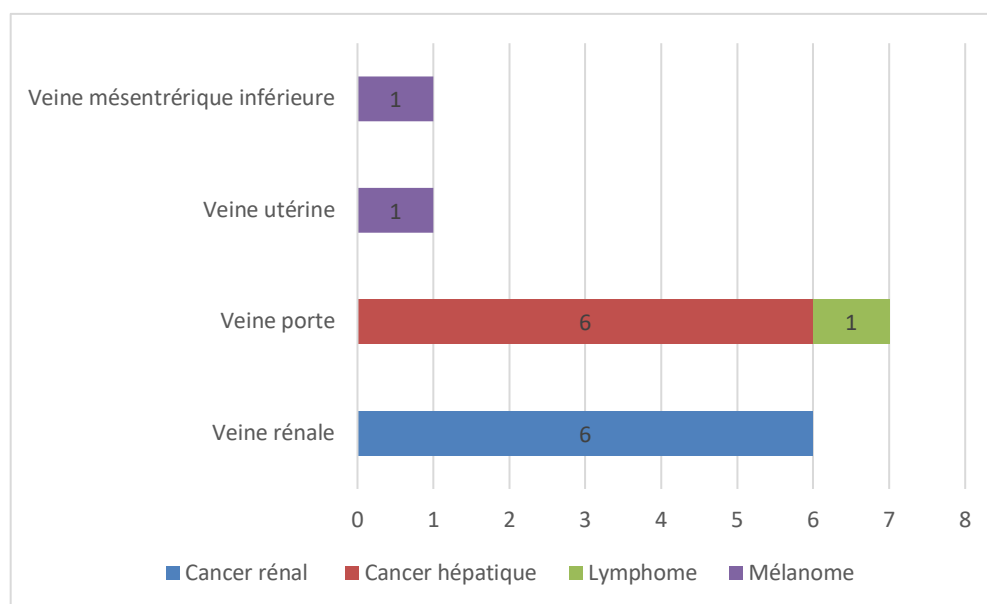
Figure 6. Localisations des TVASI

6 patients (5%) présentaient une thrombose de veine rénale, dont 5 (83 %) associées à une thrombose de la VCI. Tous avaient un cancer rénal associé. Aussi, 6 des 7 patients (86%) avec une thrombose porte avaient un cancer hépatique associé (dont 1 avec un syndrome de Budd-Chiari). Le 7^e patient avait un lymphome.

On notera également une thrombose de veine utérine et une thrombose de veine mésentérique inférieure, chez 2 patients atteints d'un mélanome multi-métastatique.

Aucune thrombose de veine splanchnique, ou de thrombose veineuse cérébrale n'a été relevée.

La répartition des TVASI en fonction des cancers est représentée figure 7.



La thrombose de veine sus-hépatique est dans le groupe de patients qui ont présenté une thrombose de veine porte dans un contexte de cancer hépatique.

Figure 7. Répartition des TVASI en fonction des cancers

3. ANALYSE SUR LES CANCERS SOLIDES

3.1 Types histologiques

Les types histologiques les plus représentés au sein des 96 patients avec un cancer solide (non hématologique) étaient les carcinomes (tous types confondus, épidermoïdes, hépatocellulaire, canaux, urothéliaux, à cellules claires, basocellulaires) avec 39 cas (35%) et les adénocarcinomes avec 37 cas (33%). 9 cas n'avaient pas de type histologique précisé (8%).

La répartition des types histologiques des cancers solides en fonction du groupe de cancer, sont décrits dans la figure 8.

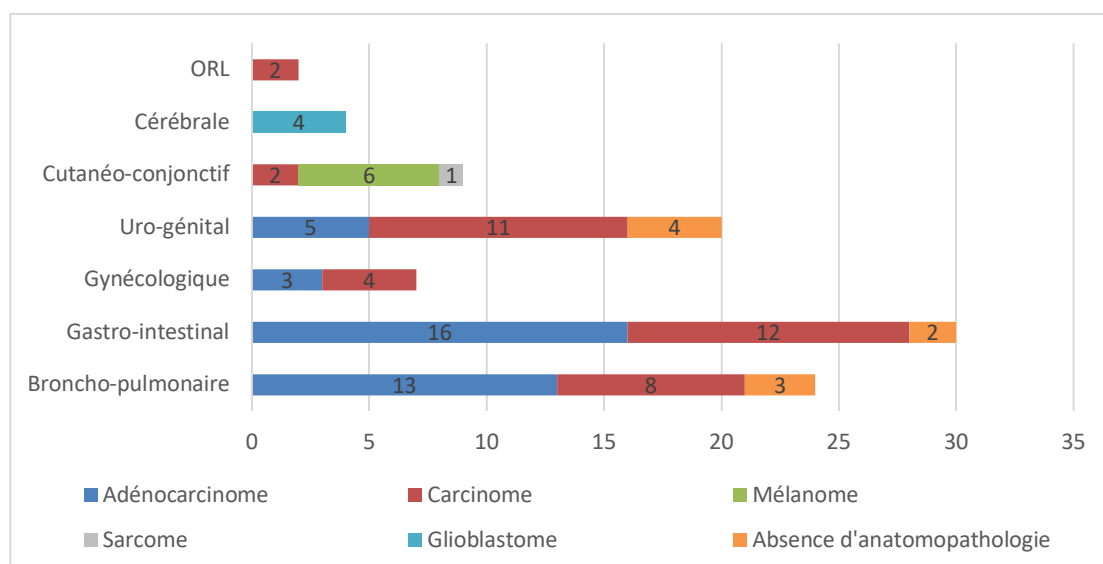


Figure 8. Types histologiques en fonction du groupe de cancer

3.2 – Stades des cancers à l’inclusion

Sur les 96 patients atteints d’un cancer solide, au diagnostic de l’ETEV, une majorité de 57 patients (59%) était au stade métastatique de leur maladie. Aux stades localisé et localement avancé, les patients étaient respectivement 19 (20%) et 16 (17%). Pour 4 patients (4%), l’ETEV a été diagnostiqué dans les 3 mois précédents le diagnostic de cancer, raison pour laquelle le stade était inconnu, et parmi eux 1 s’est avéré être au stade localisé et 3 au stade métastatique d’emblée. Pour les découvertes concomitantes de cancer et d’ETEV (10 patients, 10%) le stade retenu était celui du premier bilan d’extension, soit 1 stade localisé, 4 stades localement avancés, 5 stades métastatiques d’emblée.

Parmi les cancers au stade métastatique, les cancers les plus représentés étaient les cancers broncho-pulmonaires et les cancers gastro-intestinaux, représentant pour chacun 32% des cas (18 patients).

Aussi, les cancers avec les plus forts taux de patients au stade métastatique étaient encore une fois les cancers broncho-pulmonaires avec 75% de cas métastatiques à l’inclusion (18 patients) et, avec un moindre effectif, les cancers cutané-conjonctifs (78% pour 7 patients). Pour autant, ces taux n’étaient pas significatifs une fois rapportés à l’ensemble des autres cancers solides ($p=0,07$ pour les cancers broncho-pulmonaires, et $p=0,3$ pour les cancers cutanés).

La répartition des patients de chaque groupe de cancer solide selon le stade de la maladie est représentée figure 9.

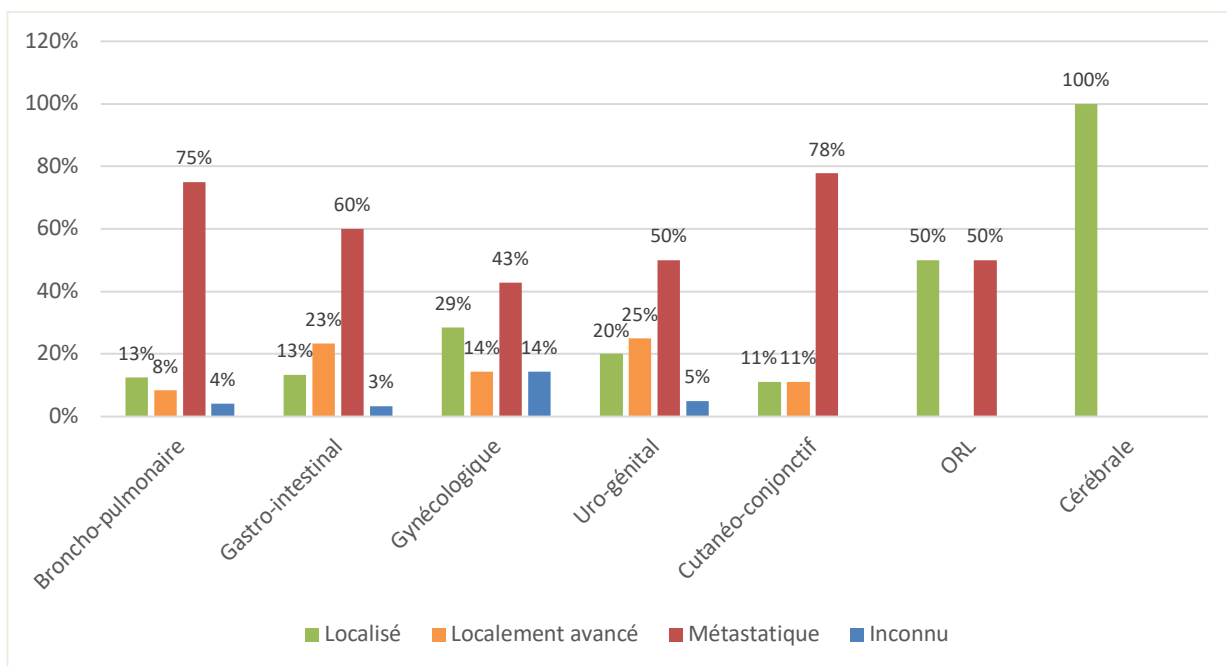


Figure 9. Répartition des patients de chaque groupe de cancer solide selon le stade de la maladie

La répartition des principaux sites métastatiques répartis en nombre de cas par groupes de cancers est représentée dans la figure 10.

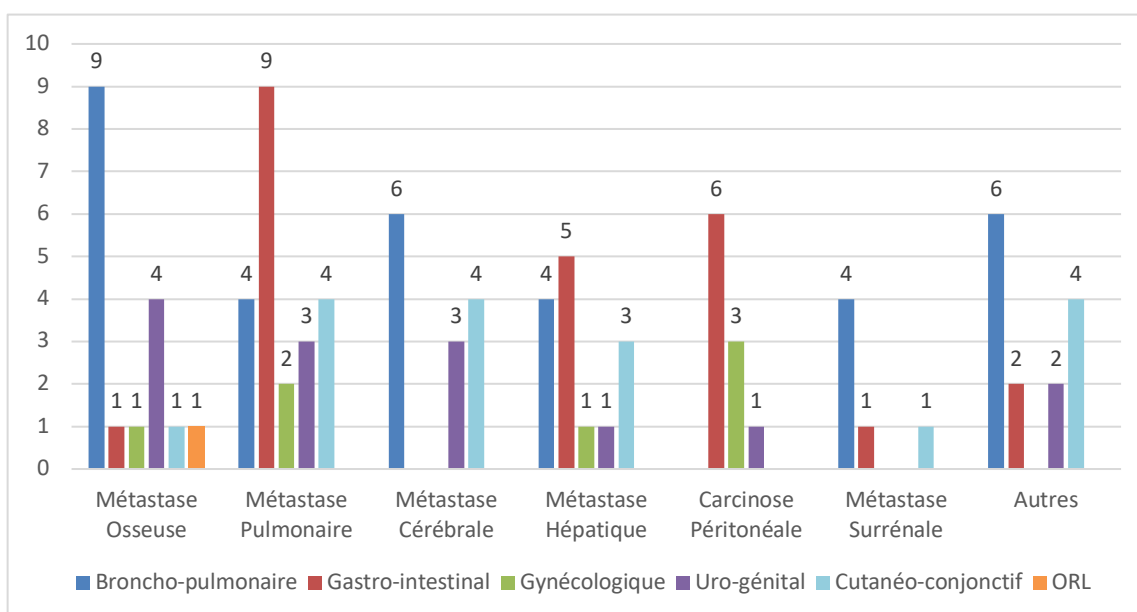


Figure 10. Principaux sites métastatiques répartis en nombre de cas par groupes de cancers

Les sites métastatiques les plus fréquents dans notre population étaient le squelette avec 17 cas de métastases osseuses et les poumons avec 18 cas de métastases pulmonaires. Les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire avaient significativement plus de localisations métastatiques osseuses que l'ensemble des autres patients au stade métastatique ($p=0,04$), tous types de cancers confondus. La majorité des métastases pulmonaires était retrouvée dans le groupe de patients avec

un cancer gastro-intestinal (8 cas), sans différence significative avec les autres groupes de cancers au stade métastatique ($p=0,2$). Pour les cancers pulmonaires, la localisation cérébrale n'était pas non plus significativement plus élevée que dans les autres groupes au stade métastatique ($p=0,26$).

4. ANALYSE SUR LES CANCERS HEMATOLOGIQUES

4.1 – Types histologiques

Sur les 16 cas de cancers hématologiques, 12 étaient des lymphomes (75%) et 4 des leucémies (25%). Comme précisé précédemment, aucun myélome n'a été relevé dans l'ensemble des dossiers étudiés.

Parmi les lymphomes, 10 étaient des lymphomes de Hodgkin (LH) et 2 des lymphomes non Hodgkinien (LNH). Les 4 leucémies étaient des leucémies aiguës myéloïdes.

4.2 – Stades à l'inclusion pour les lymphomes

A l'inclusion, parmi les 12 patients atteints de lymphome, 8 (67%) étaient au stade 4 de la maladie (selon la classification de Lugano), et en tout 10 patients (83%) était à un stade avancé de la maladie (stade 3 ou 4). A noter que 1 patient était depuis récemment considéré en rémission mais continuait à bénéficier d'un traitement d'entretien, et pour lequel la classification de Lugano n'était pas applicable.

5. ANALYSE SUR LES PATIENTS QUI BENEFICIAIENT D'UN TRAITEMENT ANTICANCEREUX A L'INCLUSION

5.1 – Nombres de patients et classes thérapeutiques

Parmi les 112 patients de notre étude, 45 (40%) bénéficiaient d'un traitement anticancéreux à l'inclusion. Pour 26 d'entre eux (58% des patients avec traitements, 23% de la population), il s'agissait de la première ligne de traitement.

La figure 11 représente le nombre de patients par classe thérapeutique à l'inclusion.

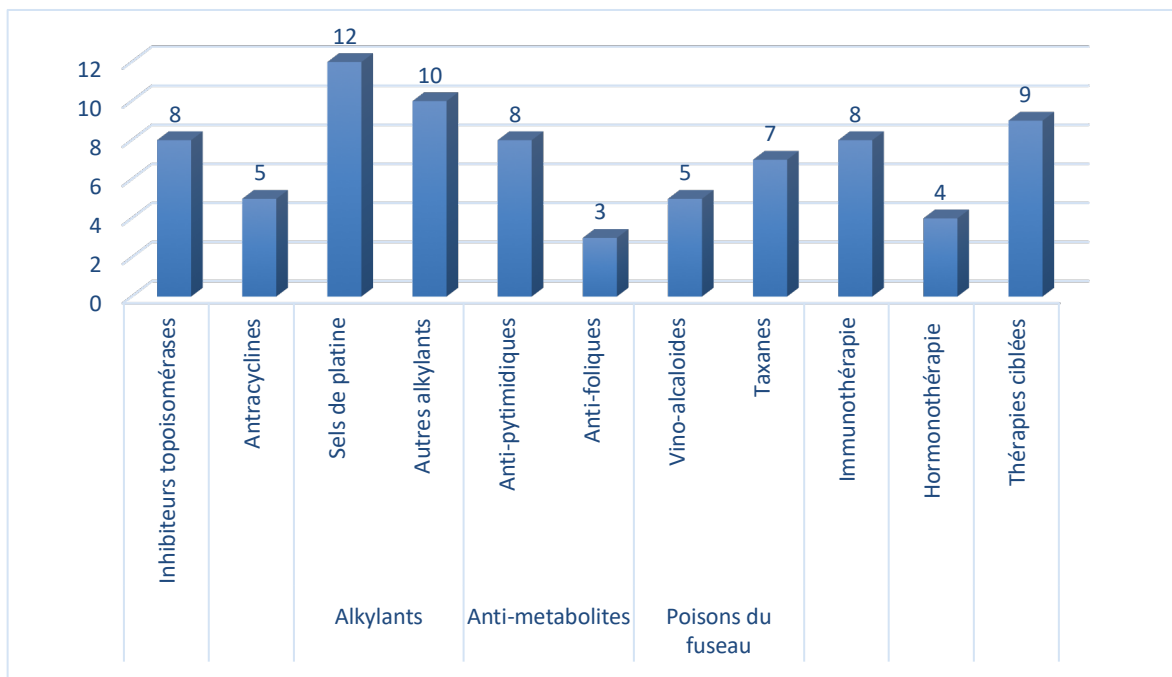


Figure 11. Nombre de patients par classe thérapeutique à l'inclusion

5.2 – Score de Khorana pour les patients en première ligne de traitement

Le score de Khorana, score pré-chimiothérapie prédictif d'ETEV chez les patients cancéreux, n'étant applicable qu'aux patients en première ligne de traitement, seuls les 26 patients de notre étude qui rentrent dans ces critères sont étudiés dans cette partie. Pour rappel, ce score se base le risque thrombogène du type de cancer, le taux de plaquettes, le taux d'hémoglobine et le taux de leucocytes. Nous avons calculé ce score a posteriori pour l'analyse.

La figure 12 représente la répartition des patients en fonction du score de Khorana.

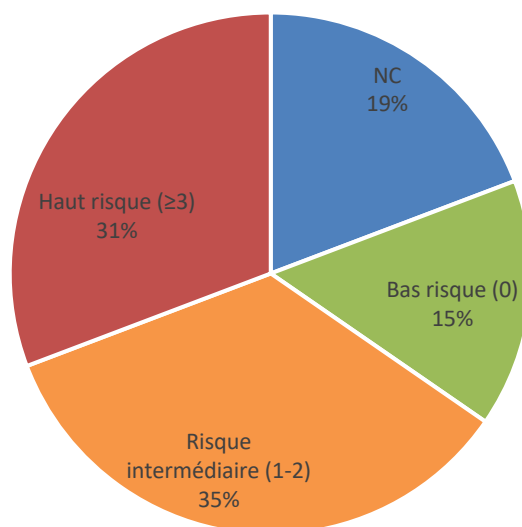


Figure 12. Répartition des patients en fonction du score de Khorana quand applicable (N = 26)

La majorité des patients avait un risque intermédiaire ou un haut risque selon ce score (66%). Il n'a pas été montré de différence significative en fonction du type de cancers. Parmi les 8 patients à haut risque, seuls 4 patients (50%) bénéficiaient d'une anticoagulation (3 à dose préventive et 1 à dose curative). Il n'a pas été montré de différence significative entre les patients sous traitement anticoagulant et ceux non anticoagulés concernant le type d'EDEV (EP ou TVP), ni concernant le risque de mortalité précoce pour les patients ayant présenté une EP (3 patients) qui était classé intermédiaire bas.

6. ANALYSE DES PRISES EN CHARGE DES EVENEMENTS THROMBOTIQUES

6.1 – Prises en charge initiales

6.1.1 – Services de prise en charge

Sur les 112 patients de l'étude, 98 (87,5%) ont été pris en charge dans un service du CHU ou du CFB, contre 14 (12,5%) pour lesquels la prise en charge a été ambulatoire. Les différents services de prise en charge de ces patients sont représentés dans la figure 13 en fonction des EDEV.

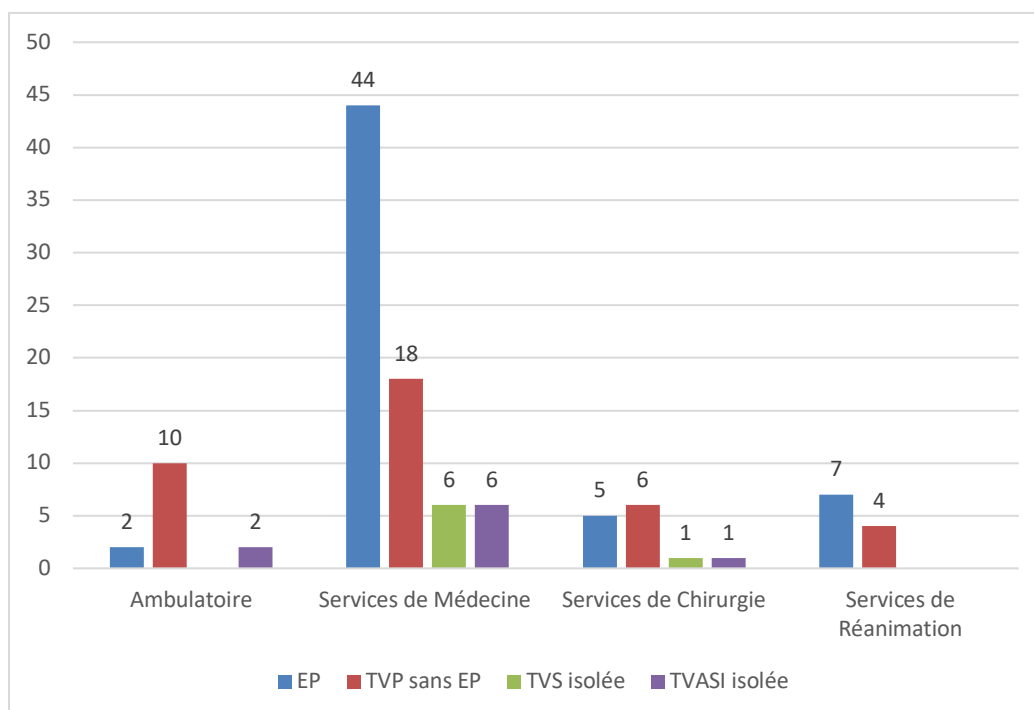


Figure 13. Services de prise en charge en fonction des EDEV

Parmi les 55 patients (49%) qui n'étaient pas hospitalisés lors du diagnostic d'EDEV, 31 (56%) d'entre eux ont présenté une EP à l'inclusion et 30 d'entre eux (97%) ont alors été hospitalisés. Le premier service d'orientation était le service de pneumologie avec 9

patients (30%), suivi par le service de cardiologie avec 6 patients 20%. 3 patients (10%) ont directement été admis en réanimation.

6.1.2 – Modalité de traitement à la phase aigüe

6.1.2.1 – Tous les patients

Les différentes modalités de traitement sont représentées en fonction du type d'EDEV dans la figure 14.

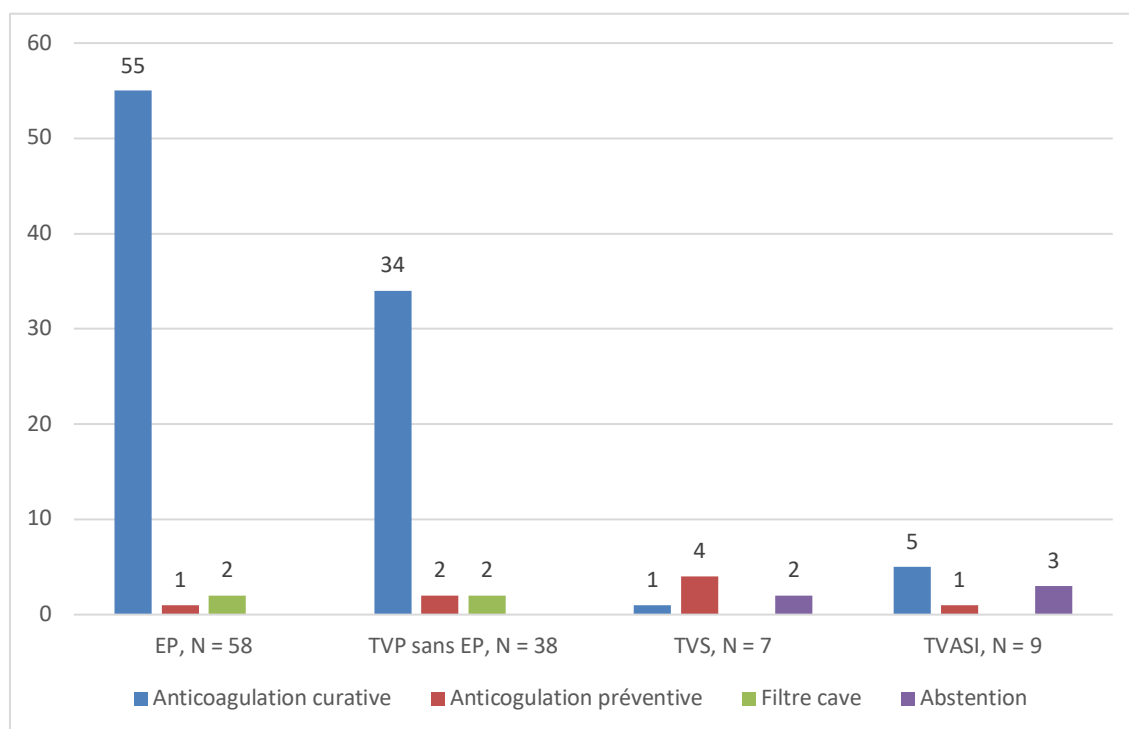


Figure 14. Modalités de traitements en fonction des EDEV

Parmi les 96 patients ayant présentés une EP et / ou une TVP, la grande majorité (93%) a bénéficié d'une anticoagulation curative (55 patients (95%) pour les EP et 34 (89%) pour les TVP.

Les patients qui ont présenté une TVS ont significativement plus été traités par anticoagulation à dose préventive (57%) comparé aux patients avec un autre type d'EDEV qui ont bénéficié majoritairement (98%) d'une autre modalité de traitement ($p=0,0003$). De même, le taux d'abstention thérapeutique était significativement plus important chez les patients qui ont présenté une TVASI (30%) comparé aux patients avec un autre type d'EDEV ($p=0,003$).

1 patient avec EP et 2 avec une TVP ont été anticoagulés de manière préventive devant un risque hémorragique jugé trop important (antécédents récents d'hémorragie digestive avec déglobulisation pour 2 d'entre eux, chutes à répétition et altération de l'état général (AEG) pour le 3^e). Il n'a pas été envisagé de pose de filtre cave pour ces 3 patients.

1 patient avec une TVS (14%) a été anticoagulé à dose curative, non pas pour la TVS en elle-même mais parce qu'il s'agissait d'une récurrence à 5 jours de la suspension temporaire de son anticoagulation curative pour une TVP proximale devant une hématurie macroscopique.

Parmi les 9 patients ayant présenté une TVASI, 5 (56%) ont été anticoagulés à dose curative, respectivement pour 3 thromboses de veines portes, 1 thrombose de veine rénale et 1 thrombose de veine utérine. 1 patient avec une thrombose de veine mésentérique inférieure a été anticoagulé à dose préventive et 3 patients (33%) avec une thrombose de veine porte n'ont pas eu de traitement spécifique.

Parmi les 95 patients ayant bénéficié d'une anticoagulation à dose curative, 16 patients (17%) ont eu de l'héparine non fractionnée (héparine sodique) au pousse-seringue électrique à la phase aiguë, dont 11 (69%) avec un relais par héparine de bas poids moléculaire (10 par TINZAPARINE et 1 par ENOXAPARINE). Sur les 5 autres patients, 4 sont décédés précocement sans relais préalable, et 1 patient a été transféré dans un autre centre (CH d'Argentan).

75 patients (79%) ont eu une HBPM à la phase aiguë sans relais précoce. 56 patients (59%) ont eu comme traitement de la TINZAPARINE contre 19 (20%) de l'ENOXAPARINE.

1 patient (1%) a été traité par TINZAPARINE avec relais précoce par COUMADINE (anti-vitamine K) devant l'absence de néoplasie active connue, et 2 patients (2%) ont été traités par HNF sous-cutanée (CALCIPARINE), dont 1 pour qui l'ETEV était une récurrence sous ce même traitement et 1 sans justification de ce choix retrouvé dans le dossier et sans insuffisance rénale au moment de la prescription.

1 patient a été anticoagulé à dose curative sans précision quant aux modalités.

Enfin, aucun patient n'a eu de traitement par anticoagulants oraux directs (AOD) à la phase aiguë.

4 patients ont eu une pose de filtre cave devant une contre-indication à l'anticoagulation : 1 patient sortait de réanimation pour un choc hémorragique à la suite d'une chirurgie, 1 patient avait une hémoptysie de moyenne abondance associée à son embolie pulmonaire, 1 avait un hématome musculaire actif, et 1 présentait une récurrence thrombotique sous forme d'EP associée à une progression du thrombus des membres inférieurs pour lequel il était anticoagulé à dose curative (adaptée au poids). Par la suite, 3 patients ont pu bénéficier d'une anticoagulation curative (2 avaient une EP, l'autre une TVP), 1 n'a pas eu d'anticoagulation. 1 patient est décédé sans retrait, un autre a été

perdu de vue à 3 mois de la pose (mise en place d'une HAD pour soins palliatifs) et aucun des 2 filtres caves chez les patients ayant survécu n'a été retiré à 1 an de la pose. 1 des 2 patients qui ont survécu a développé un syndrome post-thrombotique.

Tous les patients ayant été traités par anticoagulation préventive (8 patients, 7%) ont eu de l'ENOXAPARINE.

6.1.2.2 – Patients pour lesquels l'ETEV était une récurrence sous traitement

Pour 13 patients, l'ETEV qualifiant à l'inclusion était une récurrence sous traitement anticoagulant.

Les traitements anticoagulants que prenaient les patients au moment de l'ETEV qualifiant sont décrits dans la figure 21.

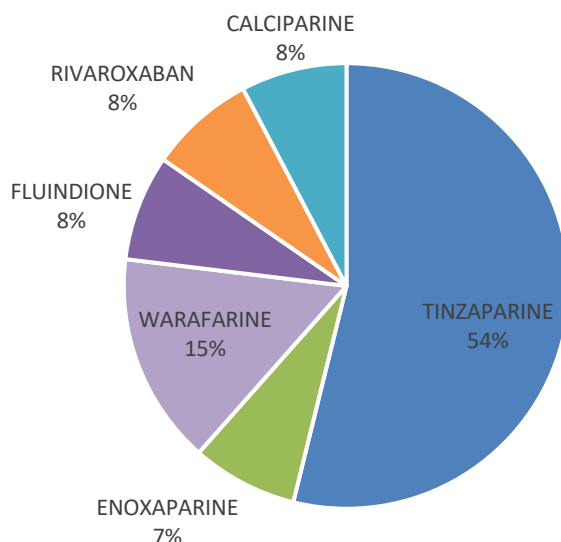


Figure 15. Traitements anticoagulants dont bénéficiaient les patients pour lesquels l'ETEV qualifiant était une récurrence à l'inclusion (N = 13)

La majorité des patients (9, 69%) pour lesquels l'ETEV qualifiant était une récurrence sous traitement était sous héparine avec 7 patients (54%) sous TINZAPARINE, 1 sous CALCIPARINE et 1 sous ENOXAPARINE, tous à dose curative adaptée au poids lors du diagnostic.

1 patient était sous RIVAROXABAN pour une TVP antérieure à la découverte de sa néoplasie pulmonaire et son traitement n'avait pas été modifié jusque-là.

3 patients (23%) étaient sous AVK au diagnostic (2 sous WARAFARINE et 1 sous FLUINDIONE), et tous avaient un INR déséquilibré : 2 avaient un INR infra-thérapeutique à 1,6 et le dernier, sous FLUINDIONE, s'est vu diagnostiquer son EP après antagonisation par vitamine K devant un INR supra-thérapeutique à 6,9 (en

l'absence de saignement actif). Pour ces 3 patients, l'initiation du traitement par AVK était antérieure au diagnostic de cancer.

Parmi les 7 patients sous TINZAPARINE au moment de la récurrence, 5 n'ont pas eu de modification de traitement ou de posologie (dont 1 avec 2 jours d'HNF PSE avant reprise de son traitement antérieur par TINZAPARINE, et 1 avec pose de filtre cave), 1 a bénéficié d'HNF au PSE (sans relais, avec un décès précoce) et 1 a eu une dose de TINZAPARINE majorée de 25%. Les patients sous RIVAROXABAN, ENOXAPARINE et 2 des patients sous AVK (WARFARINE et FLUINDIONE) ont également été traités par TINZAPARINE. Le 2^e patient sous WARFARINE a été traité par ENOXAPARINE. Le patient ayant récidivé sous CALCIPARINE n'a eu de modification de traitement.

6.2 – Relais par AVK ou AOD

Parmi les 95 patients ayant été traités par anticoagulation à dose curative, 9 (9,5%) ont également eu une modification ultérieure de leur traitement avec un relais par AVK ou AOD, soit 3 patients par AVK (WARFARINE) et 6 par AOD.

Parmi les 6 patients qui ont bénéficié d'un AOD, 3 l'ont été via une inclusion dans l'essai APICAT (APIxaban Cancer Associated Thrombosis) évaluant la prévention des récurrences de MTEV par APIXABAN (dose pleine vs. demi-dose) après 6 mois d'anticoagulation à dose curative. 1 autre patient a également eu un relais par APIXABAN, et 2 autres par RIVAROXABAN.

Les 4 patients qui ont été traités par APIXABAN l'ont été après au moins 6 mois de traitement anticoagulant par héparine (à 6, 7, 8 et 10 mois de traitement), par le service de médecine vasculaire. Quant aux patients traités RIVAROXABAN, le premier a vu son traitement modifié après 2 mois d'anticoagulation par héparine par le service de pneumologie dans un contexte d'IRA, et le 2nd à 14 mois de traitement par son oncologue après rémission complète de son cancer testiculaire.

Sur les 3 patients qui ont bénéficié d'un relais par AVK, 1 était considéré en rémission complète après résection de son carcinome épidermoïde du voile du palais lors du relais. 1 autre patient s'est vu modifier son traitement par HBPM pour un AVK lors d'un séjour en médecine polyvalente, sans justification retrouvée dans le dossier du patient. Il n'a également pas été retrouvé de données quant à la date, la justification, ou le médecin ayant fait le relais pour le 3^e patient.

1 patient en cours de relais par AVK (à J4) a présenté un saignement majeur (Cf. 7.1.3). Parmi les patients qui ont bénéficié d'un relais par AOD, 1 a eu une récurrence d'épisode

thrombotique (sous RIVAROXABAN), de même pour 1 patient parmi ceux qui ont bénéficié d'un relais par AVK (Cf. 7.2).

7. ANALYSE DES PATIENTS AVEC COMPLICATIONS A 1 AN DE SUIVI

7.1 – Saignements

7.1.1 – Répartition des événements hémorragiques

Sur les 112 patients de notre étude, 26 (23%) ont présenté un épisode de saignement actif après l'ETEV. 7 patients (27%) avaient un cancer uro-génital, 5 (19%) avaient un cancer broncho-pulmonaire, 4 (15%) avaient une hémopathie maligne, 3 (12%) avaient un cancer gastro-intestinal, 3 autres un cancer gynécologique, et 3 un cancer des tissus cutanés ou conjonctifs. Enfin, 1 patient (4%) avait une tumeur cérébrale.

Les types de saignement les plus fréquents étaient les saignements digestifs (6 patients, 23%), suivis des hémoptysies et des saignements intra-abdominaux (4 patients respectivement, 15%). On note également 3 hémorragies intracrâniennes (HIC), soit 12% des saignements, toutes sur métastase cérébrale.

On notera que 3 patients ayant un cancer gastro-intestinal ont présenté un événement hémorragique (2 saignements digestifs et un saignement intra-abdominal), soit 10% des patients présentant un cancer gastro-intestinal. De plus, sur 13 patients présentant un site métastatique cérébral, 3 ont présenté une HIC (23%). Enfin, bien que 7 patients avec un cancer uro-génital aient présenté un épisode hémorragique, nous n'avons relevé une hématurie que pour l'un d'entre eux. De même, le patient atteint d'une tumeur cérébrale ayant saigné a présenté une hémorragie digestive et non une HIC.

7.1.2 – Classification

Les saignements ont été classés en saignements létaux (6 patients, 23%) lorsqu'ils ont entraîné le décès du patient à court terme, en saignement majeur (12 patients, 46%) lorsqu'il a été relevé un retentissement hémodynamique ou biologique avec déglobulisation, ou qu'il a été estimé d'abondance au moins moyenne (tel que rapporté dans le compte-rendu d'hospitalisation ou l'observation médicale), ou encore qu'il ait nécessité une transfusion. Les autres saignements (8 patients, 31%) ont été classés en saignement significatif non majeur ou CRNMB (*Clinically Relevant Non Major Bleeding*).

7.1.3 – Saignements létaux

Les localisations des 6 saignements ayant entraîné le décès des patients étaient trachéale (1 patient), abdominale (2 patients, 1 patient dans les suites d'une chirurgie et 1 par section d'une artère rénale par infiltration lymphomateuse), cérébrale sur métastase (2 patients, soit 15% des patients présentant des métastases cérébrales), et une hémoptysie.

Les traitements anticoagulants étaient de la TINZAPARINE pour 2 patients (1 à une dose supérieure de 5% par rapport à la dose-poids, et 1 pour lequel le poids n'était pas renseigné donc non vérifiable), de l'ENOXAPARINE pour 2 autres (1 à dose adaptée au poids et 1 à dose supérieure de 8% par rapport à la dose-poids pour l'autre) et de l'héparine sodique pour les 2 derniers (1 en surdosage avec un ratio TCA à 6,9 et l'autre avec un ratio TCA adapté).

En tout, 3 des 6 patients (50%) ayant présenté un saignement létaux avait une dose de traitement anticoagulant supra-thérapeutique.

5 patients (83%) ont eu un délai de saignement après l'ETEV et l'initiation du traitement anticoagulant inférieur à 1 mois (à J1, 2 à J9, à J20 et J23). Le dernier a saigné à J103.

7.1.4 – Saignement majeurs

12 patients ont présenté un épisode de saignement majeur au cours du suivi : 4 patients ont eu des épisodes de méléna, 1 patient a présenté des rectorragies, 1 patient a présenté une hémoptysie de moyenne abondance, 1 a présenté un épisode d'hématémèse, 1 patient a eu une hématurie, 1 patient a eu un saignement intracrânien sur métastase cérébrale, 1 patient a eu un hémopéritoine, 1 patient s'est compliqué d'une plaie aortique au cours d'une chirurgie et 1 patient a saigné au niveau de la loge d'implantation de son PM.

5 patients sur 12 (42%) étaient sous TINZAPARINE (dont 1 à J4 du début de relais par WARFARINE) à dose adaptée au poids pour 3 d'entre eux et en surdosage de 11% par rapport à la dose-poids pour les 2 autres.

4 patients (33%) étaient sous ENOXAPARINE. 1 bénéficiait d'une dose adaptée à son poids, et la posologie n'était pas précisée pour 1 autre. Les 2 autres patients sous ENOXAPARINE s'étaient vu relayer leur traitement habituel par TINZAPARINE par de l'ENOXAPARINE au cours de l'hospitalisation, tous 2 en surdosage de 16% par rapport à la dose-poids.

1 patient était anticoagulé à dose curative sans précision sur les modalités.

1 patient n'était pas anticoagulé (thrombose de veine porte, épisode d'hématémèse).

Le dernier patient était anticoagulé de manière préventive.

Sur les 10 patients anticoagulés à dose curative, la posologie du traitement anticoagulant était supra-thérapeutique car non adaptée au poids pour 4 patients (40%).

7 patients (58%) ont saigné au cours de la première semaine de traitement anticoagulant, et en tout 10 patients (83%) ont saigné dans les 3 mois après l'introduction du traitement anticoagulant.

7.1.5 – CRNMB

Parmi les 8 patients pour lesquels un CRNMB a été rapporté, 2 ont rapporté des épisodes de gingivorragie, 1 des épisodes d'épistaxis, 1 patiente des métrorragies, 1 a eu un épisode d'hémoptysie de faible abondance, 1 a présenté une hématurie, 1 a eu un hématome spontané de cuisse et 1 a eu un hématome d'une glande surrénale. 5 patients étaient sous TINZAPARINE, 2 sous ENOXAPRINE et 1 sous héparine sodique.

4 patients (50%) ont saigné durant le premier mois de traitement.

7.2 – Récidives

Sur 112 patients, 6 (5%) ont présenté une récurrence thrombotique à 1an de suivi.

2 patients ont récidivé sous forme d'EP : les 2 avaient présenté une EP comme ETEV qualifiant et les 2 étaient traités par TINZAPARINE (dose adaptée au poids). Il s'agissait de la 2^e récurrence pour l'un 2 (le premier épisode ayant été une TVP ilio-cave). Aucune des EP n'a été fatale.

2 patients ont récidivé sous forme de TVP des membres inférieurs au niveau ilio-fémoral : les 2 avaient présenté une EP comme ETEV qualifiant (dont 1 associée à une TVP), l'un était traité par ENOXAPARINE (dose adaptée au poids) depuis 29 jours, l'autre avait eu un relais par RIVAROXABAN (15 mg) 54 jours auparavant. Il s'agissait d'une 2^e récurrence pour le patient traité par ENOXAPARINE.

Enfin, 2 ont récidivé sous forme de TVP des membres supérieurs au niveau juglo-subclavier sur SVI : un avait présenté une EP et l'autre une TVP des membres supérieurs comme ETEV qualifiant, et tous 2 étaient traités par TINZAPARINE (dose adaptée au poids).

Les délais de récurrence allaient de 14 à 177 jours.

8. ANALYSE DE LA SURVIE

8.1 – Survie globale

A 1 an de suivi, le taux de survie de l'ensemble de la population était de 46% (60 patients décédés, taux de mortalité de 54%). La courbe de survie à 1 an de la population est représentée dans la figure 16.

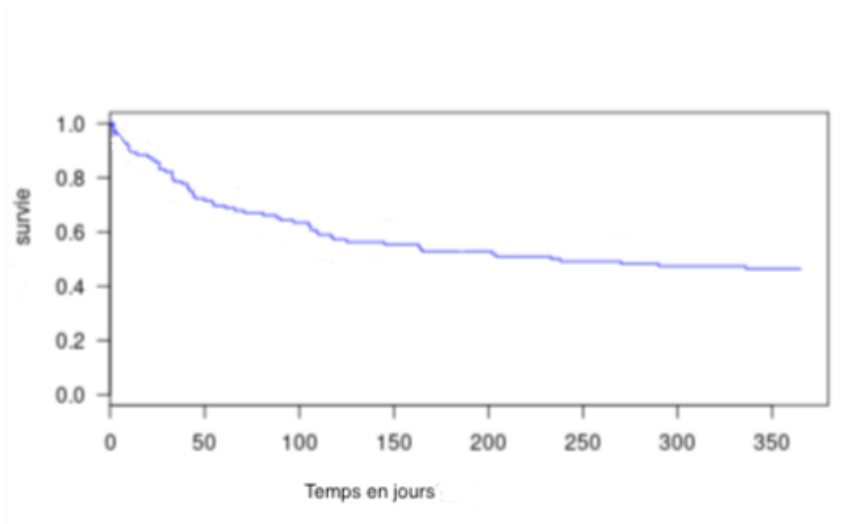


Figure 16. Courbe de survie à 1 an de la population

Pris indépendamment, seuls les patients atteints d'un cancer gastro-intestinal avaient un taux de décès significativement supérieur (70%) aux autres groupes de cancers à 1 an de suivi ($p=0,006$). Les courbes de survies sont représentées figure 17.

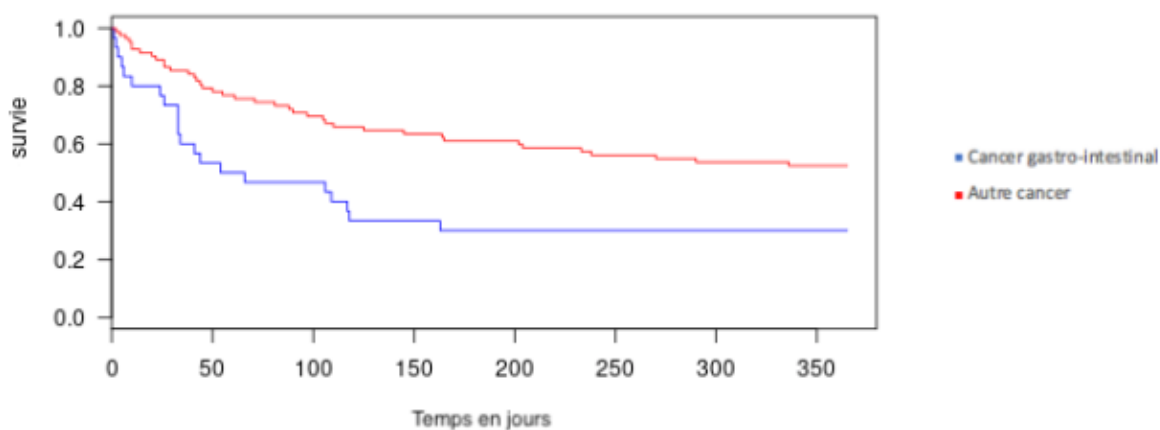


Figure 17. Courbes de survie à 1 an des patients atteints d'un cancer gastro-intestinal ou d'un autre type cancer

Les causes de décès sont représentées figure 18.

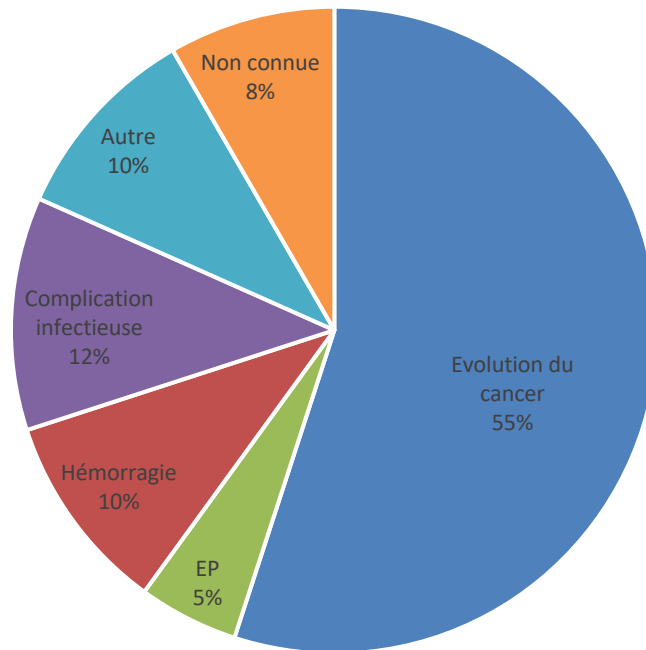


Figure 18. Causes de décès (N = 60)

La première cause de décès de notre population a été la progression de la néoplasie pour une majorité de 33 patients (55%). De plus, le taux de décès suite à un événement hémorragique (10%, 6 patients) est plus important que le taux de décès suite à une embolie pulmonaire. Aucune des EP fatales n'était une récurrence. A noter également une part non négligeable de décès suite à une complication infectieuse (12%, 7 patients).

8.2 – Survie des patients avec embolie pulmonaire

8.2.1 – Taux de survie globale des patients avec embolie pulmonaire

Dans notre population, la majorité des patients ayant présenté une EP (30 patients sur 58, 52%) est décédée durant la première année, soit un taux de survie à 1 an de 48%. Il n'a pas été montré de différence significative entre les différents groupes de cancers. La courbe de survie à 1 an des patients avec EP est représentée figure 19.

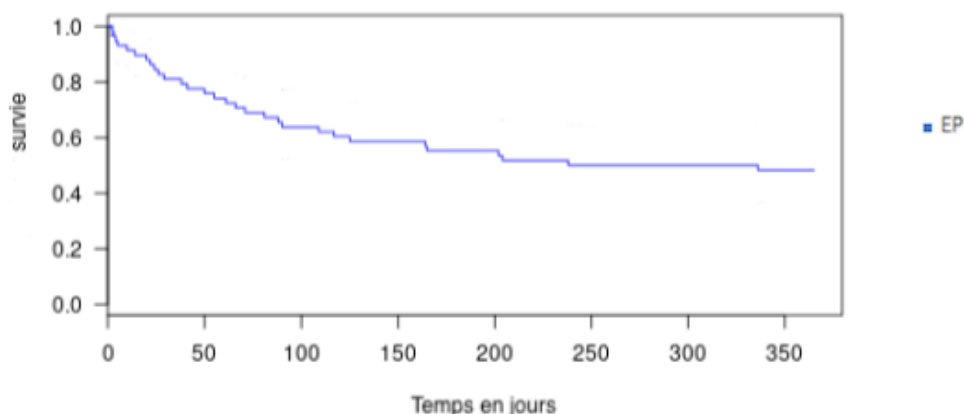


Figure 19. Courbe de survie à 1 an des patients avec EP

Il n'a pas été montré de différence significative entre les taux de survie des patients avec EP (48% de survie) et les patients ayant présenté un autre ETEV (44%) à 1 an. Les courbes de survie à 1 an sont représentées figure 20.

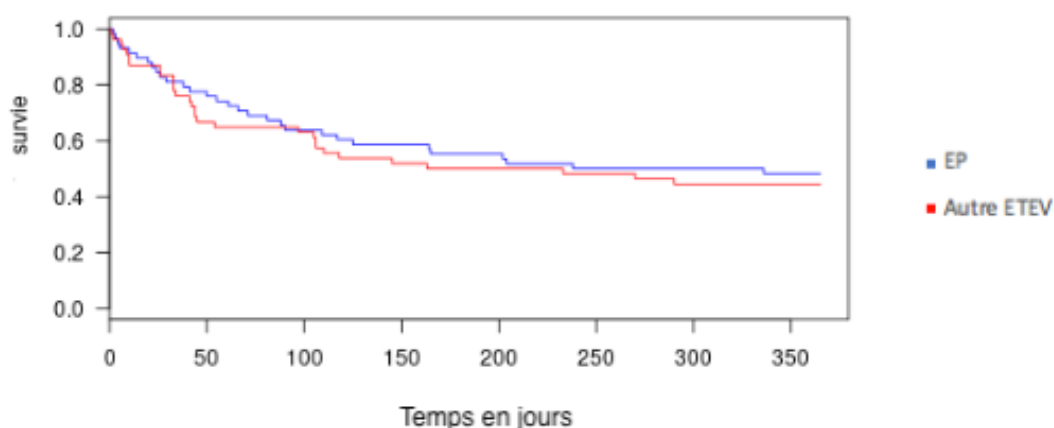


Figure 20. Courbes de survie à 1 an des patients avec EP ou un autre ETEV

Bien que le taux de survie à 1 an des patients ayant présenté une TVP sans EP associée (53% de survie) soit supérieur à celui des patients ayant présenté une EP associée ou non à une TVP (48% de survie), il n'a pas été montré de différence significative entre les taux de survie à 1 an.

8.2.2 – Survie en fonction du risque de mortalité précoce de l'embolie pulmonaire

Sur les 58 patients ayant présenté une EP, nous avons pu catégoriser le risque de mortalité précoce pour 44 d'entre eux. 14 patients n'avaient bénéficié ni d'un dosage de la troponine ni d'une évaluation du retentissement de l'EP sur les cavités droite (ETT ou scanner), dont 2 ont été pris en charge de manière ambulatoire car implicitement non

jugé à risque que nous avons classé avec les EP de risque intermédiaire bas. Compte-tenu des faibles effectifs des groupe de patients avec un risque de mortalité intermédiaire haut (7 patients) ou un haut risque (1 patient) comparé au groupe avec un risque intermédiaire bas (38 patients), nous avons regroupé ces 2 premiers groupes pour l'analyse statistique.

La figure 21 représente les courbes de survie en fonction des 2 groupes de risque de mortalité précoce à 1 an, 90 jours, et 1 mois de suivi.

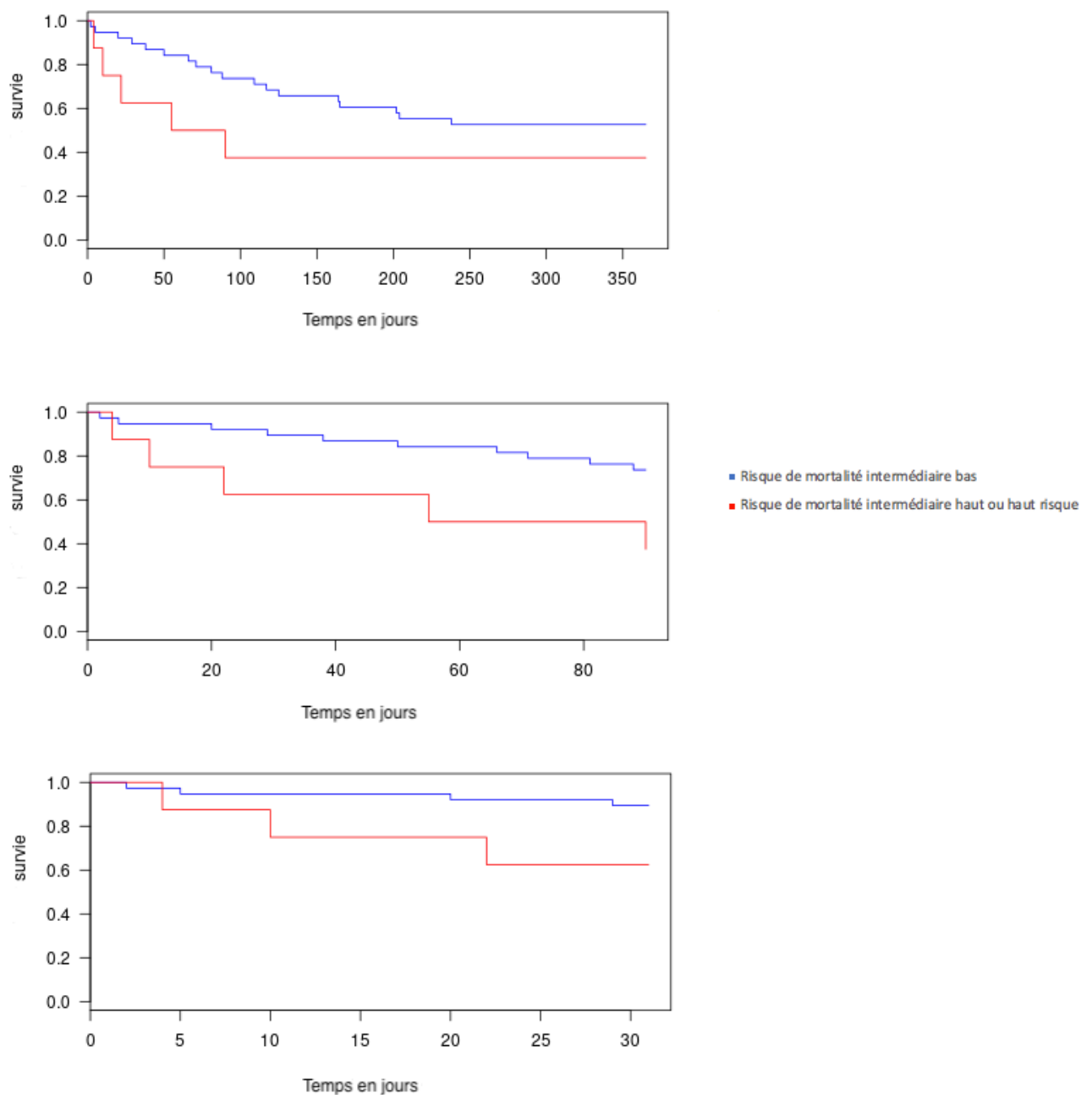


Figure 21. Courbes de survie à 1 an, 90 jours et 1 mois des patients avec EP selon le risque de mortalité

Il a été montré un taux de mortalité significativement supérieur pour les patients avec une EP de risque intermédiaire haut ou à haut risque (38%) comparé à celui des patients avec EP de risque intermédiaire bas (11%) à 1 mois de suivi ($p=0,046$), de même qu'à 90 jours ($p=0,028$) avec un taux de mortalité de 63% pour les EP de risque intermédiaire haut ou à haut risque et de 26% pour les patients avec EP de risque intermédiaire bas. Cette significativité n'a cependant pas été retrouvée à 1 an de suivi ($p=0,2$).

DISCUSSION

1. REPONSE A L'OBJECTIF DE L'ETUDE ET VALIDITE EXTERNE

1.1 – Objectif principal : Caractéristiques générales

1.1.1 – Population

Dans notre étude, les hommes étaient surreprésentés avec un sex ratio H/F à 2 et la moyenne d'âge était de 67 ans. En effet, dans notre population, tous les patients étaient atteints d'un cancer et l'institut national du cancer nous rappelle que les cancers touchent plus fréquemment les hommes que les femmes. En France, on estime à environ 382 000 nouveaux de cancer pour l'année 2018 avec environ 205 000 cas chez l'homme et 177 000 chez la femme. Les taux d'incidence sont estimés à 330,2 pour 100 000 hommes et 274,0 pour 100 000 femmes. L'âge médian au diagnostic était de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme en 2015.

16 patients de notre population (14%) étaient fumeurs actifs ou sevrés depuis moins de 3 mois. Pour autant, le taux de patients avec une intoxication tabagique au sein des patients atteints d'un cancer pulmonaire à l'inclusion était de 42% (10 patients sur 24). Plus de 85% des cancers pulmonaires diagnostiqués sont attribuables au tabac, avec 40% des patients tabagiques actif au diagnostic ¹⁹. De plus, l'étude CANTARISK a récemment montré que, au sein des patients atteints avec un cancer pulmonaire, le risque de présenter un ETEV était significativement inférieur chez les patients n'ayant jamais fumé ²⁰.

Les 2 types de cancers les plus représentés dans notre population étaient le cancer colorectal et le cancer pulmonaire, qui sont en France respectivement les 3^e et 2^e cancers les plus fréquents chez l'homme après le cancer de la prostate, et les 2^e et 3^e plus fréquent chez la femme après le cancer du sein. Les cancers hématologiques arrivaient en 3^e position dans notre étude. Une étude de cas basés sur une grande population avaient montré que les patients atteints d'une hémopathie maligne avaient le plus grand risque de MTEV, suivi par les patients atteints de cancers pulmonaires et gastro-intestinaux ²¹. De même, une étude parue dans le *New England Journal of Medicine* avait montré que le cancer pulmonaire était la néoplasie la plus communément associée à la MTEV ¹⁶.

La majorité des patients était, à l'inclusion, au stade métastatique de leur maladie pour les cancers solides, et à un stade avancé pour les lymphomes. Une étude évaluant

l'incidence des ETEV chez les patients atteints de cancer avait déjà montré que cette incidence était plus importante chez les patients au stade métastatique d'emblée ⁹.

1.1.2 – Embolies pulmonaires

Les embolies pulmonaires étaient majoritaires (52%) dans notre étude par rapport aux autres ETEV (48%). De même, en ne prenant en compte que les EP et les TVP, comme la majorité des études étudiant la MTEV chez les patients atteints de cancer, les taux respectifs étaient de 60 et 40%. Ces taux sont similaires à ceux d'une étude épidémiologique sur une cohorte de 6592 patients retrouvant un taux d'EP à 53,7% contre 46,3% de TVP ¹.

Notre étude a montré que dans notre population, les patients atteints d'un cancer pulmonaire faisaient significativement plus d'EP (79%) que les patients avec un cancer non pulmonaire ($p=0,003$), qui font majoritairement des épisodes de TVP, TVS ou TVASI (56%). Plusieurs études de la littérature rapportent l'incidence des EP et/ou TVP chez les patients atteints de cancer tout type confondu ^{1,3} ou par cancer, y compris pulmonaire ²². Cependant la plupart rapporte l'incidence de la MTEV en général et non de l'EP spécifiquement. Une étude a toutefois montré que le risque d'EP était significativement plus élevé pour les patients atteints d'un cancer pulmonaire ($p=0,0028$, OR :1,45), de même que pour les cancers du système nerveux central, pancréatique et du haut appareil digestif par rapport aux autres types de cancer ²³. Cette prédominance d'EP chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire peut sans doute s'expliquer en partie par la proximité des lésions tumorales avec le réseau vasculaire pulmonaire, et du fait que ces patients bénéficient d'un suivi par des TDM thoraciques.

Dans notre étude, 43% des embolies pulmonaires étaient associées à une TVP. Cependant, parmi les 33 patients pour lesquels il n'est pas rapporté de TVP associée (57%), 25 (76%) n'ont pas bénéficié d'une recherche des TVP par un examen dédié (écho-Doppler). Cela peut signifier que le taux d'embolies pulmonaires associées à une TVP est sous-estimé. Une étude évaluant la prévalence de TVP concomitantes chez les patients présentant une EP symptomatique a montré que sur 428 patients présentant une EP, 302 (70,6%) avaient une TVP concomitante, avec 173 (57,3%) TVP asymptomatiques, soit un taux de 40% de TVP asymptomatiques chez les 428 patients ayant présenté une EP ²⁴. Cette étude avait cependant un faible effectif de patients atteints de cancer actif (30 patients). Pour autant, la recherche systématique d'une TVP associée à l'EP permet de faire un bilan initial de la MTEV, indispensable en cas de suspicion de récurrence pour guider une éventuelle adaptation des doses ou changement de thérapeutique.

1.1.3 – Thromboses veineuses profondes

Parmi les patients ayant présenté une TVP (associée ou non à une EP), la localisation aux membres inférieurs était prédominante avec 71% de TVP des MI contre 30% de TVP MS (1 patient présentait une thrombose aux 2 localisations).

Dans notre étude, les TVP des MI étaient significativement plus souvent associées à une EP que les TVP des MS, à hauteur de 51 et 19% respectivement. L'association plus fréquente des EP aux TVP des MI plutôt qu'aux TVP des MS a souvent été rapportée dans la littérature. Une étude récente faite à partir du registre GARFIELD-VTE avait montré un taux d'EP de 20,1% chez les patients avec une TVP des MI contre 12,8% pour les TVP des MS ²⁵. Cette complication embolique plus rare pour les TVP des MS est souvent attribuée au faible gradient de pression entre les veines des membres supérieurs et le cœur droit.

La majorité des patients (51%) de notre population ayant présenté une TVP des MI avait également une EP associée. Aussi, bien que 48% de ces patients avaient une localisation distale de leur TVP (sous-poplitée), et que 77% des patients qui n'avaient pas d'EP associée avaient une localisation proximale de leur TVP (sus-poplitée, poplitée incluse), il n'a pas été montré de différence significative. Pour autant ces chiffres diffèrent de ceux de la littérature. En effet, dans une revue de la littérature sur 21 publications, l'incidence des EP chez les patients avec une TVP distale était évaluée entre 0 et 6,2% ²⁶ (contre 48% dans notre étude). De même le taux d'EP associée à une TVP proximale (23%) est inférieur à ceux retrouvés dans la littérature qui sont de l'ordre de 50% ²⁷⁻²⁹. Cependant, ces études évaluaient spécifiquement l'incidence de l'EP chez les patients présentant une TVP, alors que notre étude a rapporté cette association entre EP et TVP indépendamment du premier ETEV diagnostiqué.

Les TVP des MS sont moins étudiées que les TVP des MI dans la littérature, et encore moins spécifiquement dans un contexte de néoplasie active. Dans notre population, la proportion de TVP des MS (30% des TVP) est plus importante que celle dans la littérature, qui est généralement rapportée jusqu'à 10% des TVP ²⁵. Cela peut en partie s'expliquer par le fait que les patients de notre population étaient atteints d'une néoplasie active. En effet, le cancer est un facteur de risque majeur avec des prévalences rapportées de 38 à 54% dans différents registres de patients avec TVP des MS ³⁰⁻³². De plus, seuls 42% de ces patients avaient une thrombose associée à la présence d'un dispositif intraveineux central, qui a été rapporté comme le facteur de risque indépendant le plus

significativement associé à la survenue d'une TVP des MS ³¹. Mais encore une fois, cette étude n'étudiait pas spécifiquement des patients atteints de cancer actif.

1.1.4 – Thromboses veineuses superficielles

Dans notre étude, les TVS du MS étaient systématiquement associée à la présence de matériel intravasculaire au niveau du site de thrombose, qui est reconnue comme première cause des TVS des MS dans la littérature ³³. Aussi, seuls 2 patients ont présenté une TVS des MI.

L'incidence des TVS dans le cancer n'a à notre connaissance pas fait l'objet d'étude dédiée. L'association entre TVS et cancer reste également controversée. Dans une étude de sous-groupe de l'essai Calisto, Prandroni a comparé les patients avec une TVS au groupe contrôle en relevant les diagnostics de cancer sur un suivi moyen de 26 mois ³⁴. Il avait été conclu que les TVS des MI ne représentaient pas de risque de cancer sous-jacent. Dans cette étude, les patients chez qui une TVP était associée au TVS avaient été exclus, comme cela a été le cas dans notre étude. Cependant, une autre étude, qui elle n'avait pas systématiquement recherché les TVP associées aux TVS, avait trouvé une plus grande incidence de cancer dans la population avec cancer que dans la population contrôle à 1 an de suivi ³⁴. Des études épidémiologiques supplémentaires seront nécessaires pour étudier la relation entre les TVS isolées et les cancers, ainsi que l'incidence des TVS chez les patients atteints de cancer.

1.1.5 – Thromboses veineuses d'autres sites inhabituels

Les 6 patients avec une thrombose de veine rénale avaient un cancer rénal associé, et 5 d'entre eux (83%) avaient une extension du thrombus à la veine cave inférieure. Cette présentation est bien documentée dans la littérature, l'incidence des thromboses de veine rénale ou de veine cave inférieure par envahissement étant rapportée jusqu'à 10% des cas de cancer du reins ³⁵. Dans notre population centrée uniquement sur les patients qui ont présenté un événement thrombotique, 6 des 11 patients (55%) avec un cancer rénal avaient une thrombose de veine rénale et/ou de VCI associée.

Dans notre population les 6 patients qui étaient atteints d'un cancer hépatique avait une thrombose portale associée. Le 7^e patient avec une thrombose porte était atteint d'un lymphome. Chez les patients atteints d'un cancer, les thromboses portales ou plutôt les obstructions du système veineux portal peuvent être dues à un envahissement tumoral, une compression extrinsèque, ou par la coagulopathie liée au cancer. Plusieurs séries de cas ont suggéré que la thrombose tumorale portale (soit par envahissement du

réseau veineux portal) est fréquemment associée au cancer hépatique (notamment le carcinome hépatocellulaire) avec une prévalence de 10 à 60%³⁶⁻³⁹. En parallèle, il a également été rapporté que les thromboses portales non tumorales (sans envahissement) pouvaient représenter jusqu'à 72,7% des thromboses du système porte⁴⁰. Dans tous les cas, la thrombose porte (en particulier tumorale) est associée dans plusieurs études à un mauvais pronostic^{39,41}. Dans notre étude, 100% des patients atteints d'un cancer hépatique (et donc d'une thrombose porte associée) sont décédés à 1 an de suivi.

La thrombose portale est rarement associée aux lymphomes, mais quelques cas ont déjà été rapportés⁴².

2 patients avec un mélanome métastatique ont présenté une TVASI, soit une thrombose de veine utérine et une thrombose de veine mésentérique inférieure. A notre connaissance, il n'a pas été rapporté de thrombose de veine utérine isolée chez les patients avec un mélanome, ni de veine mésentérique inférieure. Des cas de thromboses de veine mésentérique supérieure ont cependant été rapportés. Il s'agissait néanmoins d'envahissement tumoral et non de thrombose isolée^{43,44}.

Notre étude n'a relevé aucune thrombose veineuse cérébrale associée à un cancer. La TVC est une complication non fréquente chez les patients cancéreux, mais pouvant engager le pronostic vital. Une étude rétrospective de cas-témoins récente a montré que l'incidence de la TVC chez les patients avec néoplasie active était plus importante que chez les patients sans cancer⁴⁵. Cette même étude montrait que les cancers les plus fréquemment associés à une TVC étaient les hémopathies malignes, les cancers du sein, les cancers gastro-intestinaux et les cancers pulmonaires. L'absence de TVC dans notre étude peut en partie être expliquée par l'effectif limité de notre population, ou par une cotation approximative de l'événement (accident ischémique cérébral au lieu de thrombose veineuse cérébrale).

1.1.6 – Prise en charge initiale

Dans notre étude, la grande majorité des patients a bénéficié d'une anticoagulation à dose curative (85%, 95 patients) à la phase aigüe de la thrombose. De plus, en ne considérant pas le cas particulier des TVS isolées, ce taux est de 90%. Les patients ayant été traités par anticoagulation prolongée (90 patients, 5 patients sont soit décédés précocement sans relais, soit ont été transférés dans un autre centre) ont pour 97% d'entre eux (87 patients) bénéficié d'un traitement par HBPM : 68 (78%) ont été traités

par TINZAPARINE et 19 (22%) sous ENOXAPARINE. Cela est conforme aux recommandations françaises en vigueur, qui préconise une HBPM durant les 6 premiers mois de traitement ¹⁰. Pour autant, rappelons ici que seule la TINZAPARINE dispose de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement curatif de la MTEV après les 10 premiers jours de traitement chez les patients atteints d'un cancer.

1 patient avec une EP et 2 avec une TVP ont été anticoagulés de manière préventive devant un risque hémorragique jugé trop important. 2 d'entre eux présentaient un antécédent de méléna, sans saignement actif lors de l'introduction du traitement. Quant au 3^e patient, il s'agissait d'un patient avec une altération prononcée de l'état général et à haut risque de chute. Il a été jugé déraisonnable par l'équipe en charge d'augmenter le risque hémorragique chez ce patient, sans pour autant s'abstenir de traiter sa TVP. En effet, la raison la plus fréquemment citée pour ne pas prescrire d'anticoagulant est le risque de chute ^{46,47}, et il est estimé qu'à partir de 65 ans plus d'un tiers des sujets font au moins une chute par an ⁴⁸, et plus de la moitié après 80 ans. De plus, les personnes âgées ont un risque de chute récidivantes majoré, avec un tiers des patients ayant chuté qui rechutent dans les 12 mois qui suivent ce premier accident ⁴⁹. Pour autant, peu d'études se sont spécifiquement intéressées à l'association entre le haut risque de chute et les événements hémorragiques majeurs chez les patients recevant un traitement anticoagulant, le haut risque de chute étant souvent un critère de non inclusion dans les essais cliniques sur les anticoagulants ⁵⁰. Enfin, une étude de cohorte prospective avait montré que les patients avec haut risque de chute sous traitement anticoagulant oral n'avait pas de risque significativement majoré d'événements hémorragiques majeurs comparé au patient non à haut risque ($p=0,34$) ⁵¹. De plus, cette étude avait montré via une analyse multivariée qu'un haut risque de chute n'était pas significativement associé à un risque d'événement hémorragique majeur. Cependant, cette étude n'avait inclus que des patients sous AVK.

Parmi les 4 patients de notre étude qui se sont vu poser un filtre cave temporaire, 3 avaient une contre-indication formelle à une anticoagulation curative avec un événement hémorragique grave, récent ou actif. L'indication pour le 4^e patient pose question. En effet, pour ce dernier, l'indication a été retenue devant une récurrence thrombotique sous forme d'EP associée à une progression important du thrombus des membres inférieurs pour lequel il était anticoagulé par HBPM à dose curative adaptée au poids, sans risque hémorragique associé. Dans ce cas de figure les recommandations suggèrent non pas la pose d'un filtre cave mais l'augmentation de la posologie d'HBPM de 25%, encore

une fois devant l'absence de risque hémorragique chez ce patient ¹⁰. De plus, malgré la poursuite de la TINZAPARINE à la même posologie après la pose du filtre cave, ce patient a récidivé avec une extension proximale du thrombus veineux des membres inférieurs. On peut donc d'autant plus, a posteriori, penser que ce patient aurait pu bénéficier d'une augmentation de la posologie de TINZAPARINE. Enfin, concernant les 2 avec un filtre cave temporaire et qui ont eu au moins 1 an de suivi, aucun ne se l'ai vu retirer, et 1 s'est compliqué d'un syndrome post-thrombotique (SPT).

Bien que les filtres caves aient pu montrer une efficacité dans certaines études pour prévenir les récurrences d'EP ^{52,53}, mais sans bénéfice sur la mortalité, leur utilisation a également été rapportée comme augmentant le risque de TVP à court ⁵² et long terme ^{53,54}, probablement en lien avec une obstruction du filtre par du thrombus et une stagnation sanguine d'amont. Une revue systématique de la littérature a d'ailleurs montré que sur un suivi moyen de 6 ans, 51% des patients avec un filtre cave en prévention secondaire de la MTEV (donc chez des patients avec un antécédent de TVP et/ou d'EP) avait des œdèmes chroniques des membres inférieurs et 14% des manifestations plus sévères comme une hypodermite de stase et jusqu'à 4 % d'ulcères veineux, soit la présentation clinique du SPT ⁵⁵. Bien entendu, dans le cas de la prévention secondaire il est difficile d'attribuer ces symptômes à la TVP initiale ou au filtre cave. Cependant, cette même étude a également montré que dans le cas de la pose d'un filtre cave en prévention primaire de l'embolie pulmonaire, 20% des patients présentaient des symptômes de SPT à 2 ans de la pose, et 2% présentait un ulcère veineux.

Pour le cas particulier des TVS isolées, notons juste que les recommandations actuelles préconisent l'utilisation de FONDAPARINUX à dose préventive pendant 45 jours comme traitement des TVS des MI symptomatiques ¹⁰, avec dans le cadre d'un cancer actif, une évaluation au cas par cas quant à la prolongation du traitement au-delà de 45 jours. Le traitement des TVS des MS dans un contexte de cancer actif n'est à ce jour pas codifié. En dehors de ce contexte, il est suggéré qu'un traitement local est suffisant devant une TVS des MS sur ponction veineuse périphérique ⁵⁶. Cependant, les patients de notre population ayant présenté une TVS isolée des MS se sont vu prescrire pour 80% d'entre eux de l'ENOXAPARINE à dose préventive. D'autres études seront nécessaires afin d'évaluer l'intérêt d'une anticoagulation préventive chez les patients atteints de cancer actifs qui présentent une TVS des MS provoquée.

Parmi les patients ayant présenté une TVASI, 3 patients avec une thrombose de veine porte n'ont pas eu de traitement spécifique. Il s'agissait soit de thromboses portales chez des patients cirrhotiques sans projet de greffe hépatique et sans ischémie mésentérique associée, soit de thrombose par obstruction tumorale, donc sans indication à une anticoagulation curative selon les recommandations ⁵⁷. En l'occurrence, ces 3 patients étaient à un stade très avancé de leur maladie et sont respectivement décédés à 2, 6 et 41 jours du diagnostic de thrombose.

A l'inclusion, l'ETEV qualifiant était une récurrence sous traitement curatif pour 13 patients (12%). 9 patients étaient traités par héparine, 3 par AVK et 1 par AOD.

Les 3 patients ayant récidivé sous AVK avaient un INR déséquilibré au moment du diagnostic : 2 avaient un INR infra-thérapeutique et le 3^e avait reçu de la vitamine K devant un INR supra-thérapeutique à 6,9, malgré l'absence de saignement actif. Pour ces 3 patients, l'initiation du traitement par AVK était antérieure au diagnostic de cancer. Devant ces récurrences, un relais par HBPM était recommandé ¹⁰. Cependant, hors cas de récurrences, l'indication à modifier un traitement anticoagulant par AVK lors de la découverte d'un cancer reste à codifier. En effet, il a été montré dans une étude de cohorte prospective ¹² que les patients atteints d'un cancer avaient plus d'événement hémorragique grave (HR 2,2) et avaient plus de récurrence (HR 3,2) sous AVK que les patients sans cancer. De même, une méta-analyse de 2015 ⁵⁸ montrait que les HBPM étaient significativement supérieures aux AVK pour la réduction du risque de récurrence (RR=0,60, IC : 0,45-0,79) et leur sécurité était comparable (RR=1,08, IC: 0,7-1,66). Devant ce risque de récurrence accru, il se pose la question de la nécessité de changer le traitement par AVK des patients traités pour un ETEV par une HBPM dès le diagnostic de cancer.

Par ailleurs, selon les recommandations françaises les 7 patients sous TINZAPARINE au moment de la récurrence auraient dû bénéficier d'une augmentation de leur posologie de 25% ¹⁰, cela n'a été le cas que pour 1 patient. 5 n'ont pas eu de modification de leur traitement, le 7^e est décédé précocement. Les patients sous RIVAROXABAN, ENOXAPARINE et les 3 patients sous AVK ont également bénéficié d'un traitement par HBPM par la suite, en adéquation avec les recommandations.

1.1.7 – Score de Khorana

Notre étude n'a pas été conçue pour évaluer le score de Khorana, pour autant ce score a pris une place importante dans les dernières recommandations quant à la thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer. Les 26 patients de notre étude

qui étaient en première ligne de traitement antinéoplasique, 9 patients (35%) avaient un risque intermédiaire et 8 (31%) avaient un haut risque de thrombose selon le score de Khorana, calculé a posteriori. Les recommandations d'oncologie ne recommandent pas la thromboprophylaxie systématique en ambulatoire chez les patients atteints d'un cancer solide, mais suggèrent son utilisation chez les patients jugés à haut risque d'ETEVE par le score de Khorana ^{11,59}. Cependant, dans notre population, chez les patients à haut risque de thrombose selon ce score, il n'a pas été montré de différence significative entre les patients sous traitement anticoagulant et ceux non anticoagulé concernant le type d'ETEVE (EP ou TVP), ni concernant le risque de mortalité précoce pour les patients ayant présenté une EP (3 patients) qui était classé intermédiaire bas. Néanmoins, ces résultats sont basés sur de faibles effectifs. Pour autant, même si ce score a été évalué dans des études incluant plusieurs types de cancers et sur des durées de suivi différentes ⁶⁰, il semble être moins performant dans des études n'incluant qu'un seul type de cancer, y compris pulmonaire ⁶¹, qui dans notre population était le cancer le plus fréquent. La place de ce score reste encore à définir dans certaines populations de patients.

1.2 – Objectifs secondaires : Complications et prise en charge au long court

1.2.1 – Prise en charge au long court

Rappelons ici que les recommandations françaises et internationales préconisent la prolongation du traitement anticoagulant au-delà des 6 premiers mois de traitement tant que la néoplasie est considérée comme active, avec une réévaluation fréquente de la balance bénéfice-risque.

Dans notre population, 9 patients ont eu une réévaluation de leur traitement anticoagulant avec un relais par AOD ou AVK, respectivement pour 6 et 3 patients.

Comme vu précédemment, la mise sous traitement par AVK ne semble, a priori, avoir été justifiée que pour 1 des 3 patients (en rémission). Quant aux patients qui ont bénéficié d'un relais de leur traitement par un AOD, les dernières recommandations vont dans ce sens.

Pour les 6 premiers mois de traitement, les recommandations Françaises privilégient toujours le traitement par HBPM, mais les AOD peuvent être envisagés en cas d'intolérance aux HBPM et en l'absence de risque hémorragique important, et doivent être préférés aux AVK ¹⁰. Cependant, les patients avec un cancer digestif ou urologique, jugés à risque hémorragique important sont exempt de cette proposition de traitement

par AOD. En effet, les études HOKUSAI⁶² et SELECT-D⁶³, comparant l'utilisation de la DALTEPARINE vs. respectivement l'EDOXYABAN et le RIVAROXABAN dans la MTEV chez les patients avec cancer, montraient un taux de saignements digestifs majeurs plus important chez les patients sous AOD. Entre autres, l'étude HOKUSAI a également montré que les patients avec un cancer gastro-intestinal avaient un risque significativement plus important d'avoir un évènement hémorragique majeur (HR=4,0, IC : 1,5-10,6). A la différence des recommandations françaises, les recommandations de pratiques cliniques internationales de 2019 de l'*International Initiative on Thrombosis and Cancer* (ITAC)¹¹ proposent, au même titre que les HBPM, le RIVAROXABAN et l'EDOXYABAN (après 5 jours de traitement anticoagulant parentéral) en traitement de première intention du traitement initial (6 mois) de la MTEV chez les patients atteints de cancer, mais toujours avec la notion d'absence de risque hémorragique au niveau gastro-intestinal ou uro-génital. Cependant, plus récemment, l'étude CARAVAGGIO⁶⁴ a montré qu'un traitement de 6 mois par APIXABAN était non inférieur à un traitement par DALTEPARINE en terme de prévention de récurrence thromboembolique, et sans différence significative quant aux hémorragies majeures (3,8% pour l'APIXABAN et 4,0% pour la DALTEPARINE, $p=0,6$), y compris pour les hémorragies d'origine gastro-intestinale, chez plus de 1100 patients atteints d'un cancer et ayant présenté un ETEV. Nous pouvons donc supposer que l'APIXABAN aura également sa place dans le traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer dans de prochaines recommandations.

Dans le cas où le traitement est poursuivi après les 6 premiers mois de traitement (cancer actif et/ou récurrence notamment) les recommandations françaises suggèrent de maintenir le traitement par HBPM si celui-ci est bien toléré, efficace et bien accepté par le patient. Si ce n'est pas le cas, il suggère de remplacer l'HBPM par un AOD (ou un AVK)¹⁰.

A noter que, en parallèle de notre étude, le service de médecine vasculaire du CHU de Caen participait à l'essai APICAT (APIxaban Cancer Associated Thrombosis) évaluant la prévention des récurrences de MTEV par APIXABAN (dose pleine vs. demi-dose) après 6 mois d'anticoagulation à dose curative, et sur les 52 patients encore en vie à 1 an de leur ETEV, seuls 8 patients (15%) réunissaient les critères d'inclusions de l'étude sans critère de non-inclusion. De même, pour exemple, HOKUSAI, CARAVAGGIO et SELECT-D n'incluaient pas les patients avec un Performance Status > 2 (17% de notre population), les patients sous traitement antiplaquettaire (20% de notre population) ou

les patients jugés à risque hémorragique (liste non exhaustive). CARAVAGGIO excluait également les patients avec une localisation métastatique cérébrale (12% de notre population). Nous tenons donc à préciser que chaque patient devrait avoir un avis spécialisé et une évaluation au cas par cas quant à son traitement anticoagulant. En effet, ces études, bien que prometteuses, ne reflètent pas toute la population des patients atteints d'un cancer, et ont tendance à sélectionner les patients les moins graves.

1.2.2 – Complications

Dans notre étude, le taux de complications hémorragiques (26% des patients) était plus élevé que le taux de récurrences (5%).

Le principal site de saignement était digestif avec 6 cas sur 26 (23%), ce qui correspond aux données de la littérature où il est généralement rapporté que les saignements digestifs sont les sites hémorragiques les plus fréquents sous traitement anticoagulant (étude CATCH⁶⁵). Dans cette même étude, le 2^e site le plus fréquent de saignements était uro-génital, ce qui n'était pas le cas dans notre étude. En effet, il n'a été relevé que 2 épisodes d'hématuries dans notre population, dans laquelle le 2^e type de saignement le plus fréquent a été l'hémoptysie. Cette différence peut en partie s'expliquer par la proportion importante de patients atteints de cancer pulmonaire dans notre étude (24 patients, 21% de la population), ou ayant un site métastatique pulmonaire (22 patients, 20% de la population).

Parmi les 13 patients avec une localisation métastatique cérébrale, 3 (23%) ont présenté une hémorragie intracrânienne (HIC), dont 2 fatales (15%). Dans de précédentes publications, le taux d'HIC chez les patients avec des métastases cérébrales sous traitement anticoagulant était estimé entre 4 et 19%^{66,67}. Pour autant, une étude de cohorte plus récente a montré que l'incidence des HIC chez les patients présentant des métastases cérébrales n'était pas associée à l'utilisation d'un traitement anticoagulant, avec 11,94% des patients traités par anticoagulant ayant présenté une HIC contre et 6,9% des patients sans traitement anticoagulant ($p=0,33$)⁶⁸. Cependant, dans cette étude rétrospective, bien que les 2 groupes de patients soit rapportés comme non significativement différents quant à leurs caractéristiques cliniques, on ne peut exclure un biais de sélection lors de la décision de traiter ou non ces patients par anticoagulation. Enfin, le sujet du risque hémorragique des patients avec des métastases cérébrales reste débattu, ces patients étant généralement exclus des essais cliniques sur les traitements anticoagulants comme, pour exemple, CARAVAGGIO⁶⁴ ou APICAT.

Aussi, parmi les 18 patients ayant présenté un saignement majeur (y compris létal), 16 étaient anticoagulés à dose curative par héparine, et 7 (44%) avait une dose non adaptée et était en surdosage. A notre connaissance, peu d'études rapportaient le caractère adapté de la posologie d'héparine lorsqu'elles étudiaient les saignements chez les patients atteints de cancer traités par anticoagulant. Prandroni et al. ¹² rapportaient dans leur étude un taux de surdosage en héparine dans le groupe de patients avec cancer de 23,5% lors des complications hémorragiques. Ce taux est presque 2 fois important dans notre population. La principale cause des surdosages dans cette population peut en partie être expliquée par la perte de poids souvent significative des patients atteints d'un cancer, et du renouvellement d'ordonnance sans réévaluation de la posologie, qui pour les HBPM est à adapter au poids. De plus, sur les 95 patients traités par anticoagulation curative, 15 (16%) ont présenté un saignement majeur (y compris létal) au cours des 3 premiers mois de traitement anticoagulant. Une analyse sur le registre RIETE ⁶⁹ retrouvait un taux de saignement majeur de 4,2% à 3 mois, encore une fois bien inférieur au notre.

Enfin, le taux de récurrence à 1 an dans notre population était de 5%. Ce taux est relativement faible par rapport à ceux rapportés dans la littérature ^{1,12,14}. Cela peut en partie être expliqué par le design de notre étude qui n'exploitait que des données hospitalières, les TVP pouvant être diagnostiquées et traitées en ambulatoire, ainsi qu'au faible effectif de patient.

1.2.3 – Survie

A 1 an de suivi, le taux de survie de l'ensemble de la population de notre étude était de 46%, celui des patients avec EP de 48%, et il n'a pas été montré de différence significative entre les taux de survie des patients avec EP et les patients ayant présenté un autre ETEV.

La MTEV est associée à un risque augmenté de mortalité chez les patients atteints de cancer et a été rapportée comme une cause majeure de mortalité, notamment chez les patients recevant une chimiothérapie ¹⁷. En 2000, une étude de population avec cas-témoin a montré que les patients atteints d'un cancer et présentant un ETEV avaient un taux de survie à 1 an de 12% ¹⁶, mais cette étude n'avait pas tenu compte des autres comorbidités ni des stades des cancers. Cette différence importante avec notre étude peut en partie s'expliquer par l'amélioration des pratiques en 20 ans, et également du fait des perdus de vue lors du suivi qui ont pu décéder en dehors de l'hôpital et qui ne sont donc pas comptabilisés dans les décès. Enfin, cette étude ne prenait en compte que

les EP et les TVP, mais même en ne considérant que ces événements, le taux de survie dans notre population était de 50%. Notre taux de survie est sans doute alors surestimé. Il en va de même à 3 mois de suivi, où les données du registre RIETE montre un taux de survie à 3 mois de 26,4% pour les patients atteints d'un cancer avec un ETEV symptomatique comparé aux patients indemnes de cancer (4,1%, $p < 0,0001$)⁶⁹. Dans notre étude le taux de survie à 3 mois était encore une fois supérieur, de 64% pour l'ensemble de la population et de 75% pour les patients ayant présenté une EP et / ou une TVP.

Notre étude a également montré un taux de mortalité significativement supérieur pour les patients avec une EP de risque intermédiaire haut ou à haut risque (38%) comparé à celui des patients avec EP de risque intermédiaire bas (11%) à 1 mois de suivi ($p = 0,046$). A notre connaissance, il n'y a pas eu d'étude importante évaluant l'intérêt de cette classification du risque de mortalité précoce spécifiquement chez les patients atteints d'un cancer.

2. QUALITE DU TRAVAIL

2.1 – Les biais de notre étude

2.1.1 – Biais de sélection

Notre travail comporte un biais de sélection inhérent à toute étude rétrospective monocentrique.

Nous avons spécifiquement recherché les patients pour lesquels une cotation d'événement thromboembolique veineux a été enregistrée sur un séjour d'hospitalisation, puis chaque dossier a été consulté pour identifier les patients qui avait un cancer actif au moment du diagnostic ou découvert jusqu'à 3 mois après. Cette méthode ne garantit pas d'avoir pu identifier tous les patients ayant présenté un ETEV lors d'un séjour d'hospitalisation du fait du système de cotation. En effet, la cotation d'un séjour est service et praticien dépendants. De plus, cette méthode ne permet pas d'identifier certains patients avec un diagnostic et une prise en charge d'ETEV (notamment les TVP) en dehors de l'hôpital. Dans ce dernier cas, certains patients ont pu tout de même être identifiés avec une cotation d'ETEV en diagnostic secondaire lors du séjour suivant. De plus, le faible effectif de patients pour lesquels le bilan étiologique de l'ETEV a permis le diagnostic de cancer (4 patients) laisse à penser que celui-ci est sous-estimé. En effet, plusieurs patients ont pu avoir une lésion suspecte découverte en même temps que l'ETEV, sans pour autant approfondir les investigations.

Enfin les thromboses veineuses superficielles des membres supérieurs sont sûrement largement sous-estimées du fait d'un défaut de cotation.

2.1.2 – Biais lié au perdu de vue

Plusieurs patients ont été perdus de vue au bout de quelques mois de suivi. Certains dossiers laissent penser que ces patients ont été décédés en dehors de l'hôpital (notamment avec la mise en place d'HAD à domicile, ou de transfert vers un autre centre) laissant supposer que le nombre de décès est sous-estimé, bien que déjà important (54%) à 1 an de suivi. Il en va de même pour les complications (hémorragie et récidives), qui ont pu être prises en charge dans un centre plus proche du domicile des patients.

2.1.3 – Biais de recueil

Le fait que cette étude soit rétrospective apporte également un biais de recueil. En effet, il a été difficile de recueillir des données pertinentes dans certains dossiers, notamment chez les patients qui se sont vu diagnostiquer l'ETEV qualifiant au cours d'un séjour dans un service de chirurgie (compte-rendu d'hospitalisation succinct ou manquant lorsque le patient à part la suite a été muté dans un service de médecine, absence d'observation médicale). Il en va de même pour les séjours en réanimation, malgré un CRH exhaustif, où les prescriptions ne sont pas informatisées. Enfin, certaines données manquantes n'ont pas permis de classer certaines EP (14 patients sur 58) en fonction de leur risque de mortalité. Bien que la survie des patients avec une EP de risque intermédiaire haut ou à haut risque était significativement inférieure aux patients avec une EP de risque intermédiaire faible, l'augmentation de l'effectif des patients pour la comparaison statistique aurait pu permettre d'avoir un risque alpha plus faible ($p=0,046$)

2.1.4 – Biais de statistiques

La faible prévalence des complications hémorragiques et des récidives à distance d'un ETEV ne permet pas de faire d'analyse statistique au vu des faibles effectifs de notre population. Ainsi, toutes les analyses qui ont montrées une absence d'association significative à ce sujet sont à considérer en tenant compte de la faible puissance de notre étude pour cette question. Toutefois, et bien que l'étude soit rétrospective, l'effectif global a permis de mettre en évidence plusieurs associations significatives.

2.2 – Originalité de l'étude et perspectives

De nombreuses études ont été réalisées sur les thromboses veineuses associées au cancer, mais peu d'entre elles s'y sont intéressées en étudiant indépendamment les embolies pulmonaires des thromboses veineuses profondes comme nous l'avons fait. De plus, un nombre limité de publications s'est intéressé aux thromboses veineuses superficielles et aux thromboses veineuses d'autres sites inhabituels dans le cancer. Les complications de la MTEV chez les patients cancéreux sont nombreuses, y compris celles liées à leur traitement, et notre étude a pu souligner quelques points pertinents notamment sur les surdosages ayant entraîné des événements hémorragiques graves, ce qui est rarement rapporté dans les études de plus grands effectifs.

Les anticoagulants oraux directs, qui n'étaient pas indiqués il y a encore quelques années dans les thromboses associées au cancer, commencent à prendre une place non négligeable dans la prise en charge de ces patients. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, les études sur lesquelles se basent les dernières recommandations sélectionnent des populations qui ne reflètent pas la totalité des patients atteints d'un cancer qui présentent un événement thromboembolique veineux. D'autres études restent à faire pour identifier et sélectionner les patients pouvant bénéficier de ces traitements avec un moindre risque.

CONCLUSION

Notre étude rappelle que la maladie thromboembolique veineuse reste une cause prépondérante de morbidité chez les patients atteints de cancer. L'embolie pulmonaire est souvent mise en avant dans les causes de décès, mais dans notre étude les taux de survie n'étaient pas significativement différents entre les patients ayant présenté une embolie pulmonaire et ceux ayant présenté un autre événement thromboembolique veineux.

Dans notre étude, certains événements étaient plus associés à un type de cancer en particulier. Les patients atteints d'un cancer pulmonaire ont fait significativement plus d'embolies pulmonaires qu'un autre événement thromboembolique veineux comparativement aux autres cancers. Il en va de même pour les patients atteints d'un cancer gastro-intestinal qui font significativement plus de thrombose veineuse profonde.

La recherche systématique de thrombose veineuse profonde associée en cas de diagnostic d'embolie pulmonaire dans cette population à risque de récurrence ne semble pas être suffisamment adoptée compte-tenu du nombre de TVP asymptomatique et de ce que cela implique pour le suivi des patients.

Le taux de complications dans cette population de patients reste important, dominées dans notre étude par les événements hémorragiques, qui pour certaines auraient potentiellement pu être prévenues. Le taux de récurrences était relativement faible comparé à ceux retrouvés dans la littérature. Aucune des récurrences n'a été fatale, contrairement aux complications hémorragiques. Ces résultats mettent en évidence que malgré la nécessité de prévenir une récurrence thromboembolique veineuse, il n'en reste pas moins nécessaire de prendre en considération le risque hémorragique avant d'instaurer un traitement anticoagulant chez ces patients. De plus, ce traitement doit bénéficier d'une réévaluation fréquente, notamment sa posologie.

Les traitements de la MTEV dans le cancer étaient majoritairement des traitements à bases d'héparines. Peu de patients se sont vu poser un filtre cave devant une contre-indication à l'anticoagulation. Encore peu de patients bénéficient d'un relais de leur traitement par héparine par un anticoagulant oral direct, qui prendra certainement une place plus importante dans la prise en charge de ces patients. Cependant, il reste beaucoup de zones d'incertitudes sur la sélection des patients qui pourront en bénéficier

avec un moindre risque. Ce point devrait continuer de faire l'objet de plusieurs études dans les années à venir, même si nous avons constaté que les principaux essais cliniques évaluant les AOD dans cette population ne sont pas applicables à tous les patients atteints de cancer du fait de leur biais de sélection.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer: A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2017;117(01):57-65. doi:10.1160/TH15-08-0686
2. Trousseau A. Clinique Médicale de L'hôtel-dieu de Paris. 2nd ed. Volume 3. J.-B. Baillière et fils; Paris, France: 1865. Phlegmatia alba dolens; pp. 654–712.
3. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712-1723. doi:10.1182/blood-2013-04-460121
4. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's Contribution to the Understanding of Thrombosis and Cellular Biology. *Clin Med Res.* 2010;8(3-4):168-172. doi:10.3121/cmr.2009.866
5. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005;(401):10. doi:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70207-2
6. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GYH, Kehoe ST. The Hypercoagulable State of Malignancy: Pathogenesis and Current Debate. *Neoplasia.* 2002;4(6):465-473. doi:10.1038/sj.neo.7900263
7. Crous-Bou M, Harrington L, Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(08):808-820. doi:10.1055/s-0036-1592333
8. Lafuma A, Ravaud P, Bénard É. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. *Presse Médicale.* 2005;34(6):415-419. doi:https://doi.org/10.1016/S0755-4982(05)83934-X
9. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. *ARCH INTERN MED.* 2006;166:7.
10. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Rev Mal Respir.* 2019;36(2):249-283. doi:10.1016/j.rmr.2019.01.003
11. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):e566-e581. doi:10.1016/S1470-2045(19)30336-5
12. 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(10):3484-3488. doi:10.1182/blood-2002-01-0108
13. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Ruiz-Gamietea Á, et al. Bleeding complications associated with anticoagulant therapy in patients with cancer. *Thromb Res.* 2010;125:S58-S61. doi:10.1016/S0049-3848(10)70015-3
14. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2014;123(25):3972-3978. doi:10.1182/blood-2014-01-549733
15. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809. doi:10.1001/archinte.160.6.809
16. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1846-1850. doi:10.1056/NEJM200012213432504
17. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):632-634. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
18. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res.* 2006;118(5):555-568. doi:10.1016/j.thromres.2005.10.015
19. Park ER, Japuntich SJ, Rigotti NA, et al. A snapshot of smokers after lung and colorectal cancer diagnosis: Smoking After Cancer Diagnosis. *Cancer.* 2012;118(12):3153-3164. doi:10.1002/cncr.26545

20. Kuderer NM, Poniewierski MS, Culakova E, et al. Predictors of Venous Thromboembolism and Early Mortality in Lung Cancer: Results from a Global Prospective Study (CANTARISK). *The Oncologist*. 2018;23(2):247-255. doi:10.1634/theoncologist.2017-0205
21. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. :8.
22. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):601-608. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.02908.x
23. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer*. 2011;117(16):3860-3866. doi:10.1002/cncr.25941
24. Hirmerova J, Seidlerova J, Chudacek Z. The Prevalence of Concomitant Deep Vein Thrombosis, Symptomatic or Asymptomatic, Proximal or Distal, in Patients With Symptomatic Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(8):1352-1357. doi:10.1177/1076029618779143
25. Ageno W, Haas S, Weitz JI, et al. Upper Extremity DVT versus Lower Extremity DVT: Perspectives from the GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost*. 2019;119(08):1365-1372. doi:10.1055/s-0039-1688828
26. Wu AR, Garry J, Labropoulos N. Incidence of pulmonary embolism in patients with isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(2):274-279. doi:10.1016/j.jvsv.2016.09.005
27. Moser KM. Is Embolic Risk Conditioned By Location of Deep Venous Thrombosis? *Ann Intern Med*. 1981;94(4_Part_1):439. doi:10.7326/0003-4819-94-4-439
28. Girard P, Decousus M, Laporte S, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism in Patients with Proximal Deep Vein Thrombosis: Specificity of Symptoms and Perfusion Defects at Baseline and during Anticoagulant Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1033-1037. doi:10.1164/ajrccm.164.6.2101045
29. Monreal M, Ruiz J, Olazabal A, Arias A, Roca J. Deep Venous Thrombosis and the Risk of Pulmonary Embolism. *Chest*. 1992;102(3):677-681. doi:10.1016/S0012-3692(16)39090-0
30. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, et al. Clinical Outcome of Patients With Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis. *Chest*. 2008;133(1):143-148. doi:10.1378/chest.07-1432
31. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ. Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis: A Prospective Registry of 592 Patients. *Circulation*. 2004;110(12):1605-1611. doi:10.1161/01.CIR.0000142289.94369.D7
32. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Goldberg RJ. Upper Extremity Deep Vein Thrombosis: A Community-Based Perspective. *Am J Med*. 2007;120(8):678-684.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2006.06.046
33. Drouin L, Pistorius M-A, Lafforgue A, et al. Épidémiologie des thromboses veineuses des membres supérieurs : étude rétrospective de 160 thromboses aiguës. *Rev Médecine Interne*. 2019;40(1):9-15. doi:10.1016/j.revmed.2018.07.012
34. Prandoni P, Casiglia E, Tikhonoff V, Leizorovicz A, Decousus H, on behalf of the Calisto Investigators. The risk of subsequent cancer and arterial cardiovascular events in patients with superficial vein thrombosis in the legs. *Blood*. 2011;118(17):4719-4722. doi:10.1182/blood-2011-06-364232
35. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol*. 2015;67(5):913-924. doi:10.1016/j.eururo.2015.01.005
36. Quirk M. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(12):3462. doi:10.3748/wjg.v21.i12.3462
37. Pirisi M, Avellini C, Fabris C, et al. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: age and sex distribution in an autopsy study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124(7):397-400. doi:10.1007/s004320050189
38. Chan SL, Mo FKF, Wong CSC, et al. A study of circulating interleukin 10 in prognostication of unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2012;118(16):3984-3992. doi:10.1002/cncr.26726
39. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials: Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: Rationale for the design and evaluation of

- therapeutic trials. *Hepatology*. 1999;29(1):62-67. doi:10.1002/hep.510290145
40. Piscaglia F, Gianstefani A, Ravaioli M, et al. Criteria for diagnosing benign portal vein thrombosis in the assessment of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma for liver transplantation: Portal Vein Thrombosis and Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl*. 2010;16(5):658-667. doi:10.1002/lt.22044
 41. Chan SL, Mo FKF, Johnson PJ, et al. Prospective validation of the Chinese University Prognostic Index and comparison with other staging systems for hepatocellular carcinoma in an Asian population: Chinese University Prognostic Index in liver cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(2):340-347. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06329.x
 42. Matsumoto S, Mori H, Takaki H, Ishitobi F, Shuto R, Yokoyama S. Malignant lymphoma with tumor thrombus in the portal venous system. *Abdom Imaging*. 2004;29(4). doi:10.1007/s00261-003-0138-3
 43. Oshiro T, Shimoji H, Matsuura F, et al. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus Arising from a Melanotic Lesion: Report of a Case. *Surg Today*. 2007;37(8):671-675. doi:10.1007/s00595-006-3444-x
 44. Kilambi R, Singh A, Dash N, Madhusudhan K, Das P. Primary giant aggressive amelanotic duodenal melanoma. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(5):e131-e134. doi:10.1308/rcsann.2016.0323
 45. Silvis SM, Hiltunen S, Lindgren E, et al. Cancer and risk of cerebral venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2018;16(1):90-95. doi:10.1111/jth.13903
 46. Dharmarajan TS, Varma S, Akkaladevi S, Lebelt AS, Norkus EP. To Anticoagulate or not to Anticoagulate? A Common Dilemma for the Provider: Physicians' Opinion Poll Based on a Case Study of an Older Long-term Care Facility Resident With Dementia and Atrial Fibrillation. *J Am Med Dir Assoc*. 2006;7(1):23-28. doi:10.1016/j.jamda.2005.08.002
 47. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-Related Bleeding in Older Persons With Atrial Fibrillation: Physicians' Fears Often Unfounded. *Arch Intern Med*. 2003;163(13):1580. doi:10.1001/archinte.163.13.1580
 48. Tinetti ME. Preventing Falls in Elderly Persons. *N Engl J Med*. Published online 2003:8.
 49. Tromp AM, Pluijm SMF, Smit JH, Deeg DJH, Bouter LM, Lips P. Fall-risk screening test: A prospective study on predictors for falls in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol*. Published online 2001:8.
 50. Garwood CL, Corbett TL. Use of Anticoagulation in Elderly Patients with Atrial Fibrillation Who Are at Risk for Falls. *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):523-532. doi:10.1345/aph.1K498
 51. Donzé J, Clair C, Hug B, et al. Risk of Falls and Major Bleeds in Patients on Oral Anticoagulation Therapy. *Am J Med*. 2012;125(8):773-778. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.033
 52. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A Clinical Trial of Vena Caval Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism in Patients with Proximal Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 1998;338(7):409-416. doi:10.1056/NEJM199802123380701
 53. The PREPIC Study Group. Eight-Year Follow-Up of Patients With Permanent Vena Cava Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism: The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Circulation*. 2005;112(3):416-422. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834
 54. White RH, Zhou H, Kim J, Romano PS. A Population-Based Study of the Effectiveness of Inferior Vena Cava Filter Use Among Patients With Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2000;160(13):2033. doi:10.1001/archinte.160.13.2033
 55. Fox MA, Kahn SR. Postthrombotic Syndrome in Relation to Vena Cava Filter Placement: A Systematic Review. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(7):981-985.e3. doi:10.1016/j.jvir.2008.03.022
 56. Quéré I, Elias A, Maufus M, et al. Questions non résolues sur la maladie thrombo-embolique veineuse. Consensus de la Société française de médecine vasculaire (SFMV). *JMV-J Médecine Vasc*. 2019;44(1):e1-e47. doi:10.1016/j.jdmv.2018.12.178
 57. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016;64(1):179-202. doi:10.1016/j.jhep.2015.07.040
 58. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015;136(3):582-589. doi:10.1016/j.thromres.2015.07.011

59. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496-520. doi:10.1200/JCO.19.01461
60. Es N, Ventresca M, Di Nisio M, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: An individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1940-1951. doi:10.1111/jth.14824
61. Mansfield AS, Tafur AJ, Wang CE, Kourelis TV, Wysokinska EM, Yang P. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1773-1778. doi:10.1111/jth.13378
62. Mulder FI, van Es N, Kraaijpoel N, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study. *Thromb Res*. 2020;185:13-19. doi:10.1016/j.thromres.2019.11.007
63. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, 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*. 2018;36(20):2017-2023. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034
64. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-1607. doi:10.1056/NEJMoa1915103
65. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):677. doi:10.1001/jama.2015.9243
66. Alvarado G, Noor R, Bassett R, et al. Risk of intracranial hemorrhage with anticoagulation therapy in melanoma patients with brain metastases: *Melanoma Res*. 2012;22(4):310-315. doi:10.1097/CMR.0b013e328353efd8
67. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood*. 2015;126(4):494-499. doi:10.1182/blood-2015-02-626788
68. Horstman H, Gruhl J, Smith L, Ganti AK, Shonka NA. Safety of long-term anticoagulation in patients with brain metastases. *Med Oncol*. 2018;35(4):43. doi:10.1007/s12032-018-1101-z
69. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2013;131(1):24-30. doi:10.1016/j.thromres.2012.10.007

ANNEXE 1. Formulaire d'information



FORMULAIRE D'INFORMATION

Madame, Monsieur,

Actuellement interne en médecine vasculaire, je vais effectuer ma thèse sur la prise en charge des évènements thromboemboliques veineux (embolie pulmonaire, phlébite, etc...) au CHU de Caen du 1^{er} octobre 2018 au 31 mars 2019. Cette thèse est coordonnée par le Dr LANÉELLE.

Le CHU de Caen Normandie est responsable du traitement de données. Pour toutes questions relatives à ce traitement vous pouvez contacter le délégué à la protection des données : dpd@chu-caen.fr.

Cette étude permettra d'améliorer les connaissances médicales (travaux de recherche ayant une mission d'intérêt public : thèse de médecine, de sciences, article scientifiques académiques).

Ce formulaire a pour but de vous expliquer ce que cette étude implique pour que vous soyez informés du travail que je réalise sur des données vous concernant.

Informations Générales

L'objectif de l'étude est de décrire la prise en charge des patients ayant présenté un évènement thromboembolique veineux sur la période donnée.

Déroulement

L'étude est rétrospective et observationnelle. Cela signifie que l'analyse est faite à partir des données extraites de votre dossier médical et consiste à décrire votre prise en charge et les éventuelles complications. Cette analyse se fait donc uniquement sur la base de votre dossier médical, il ne vous sera pas demandé de venir au CHU ou au centre François Baclesse pour une consultation ou des examens supplémentaires.

Participation

Vous êtes libre de refuser d'y participer sans encourir aucune responsabilité. Vous avez bien entendu la possibilité de réfléchir avec votre entourage, avant de prendre votre décision ou de refuser sans aucun préjudice pour vous. En cas de refus, nous vous laissons joindre le secrétariat de médecine vasculaire au 02.31.06.53.27 afin de nous en informer.

Aspects légaux

Conformément aux dispositions de la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles ainsi que le droit à l'effacement, à l'oubli et le droit à la portabilité des données.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ce traitement automatisé de vos données de santé est conforme au règlement Européen du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

Vous disposez d'un droit de réclamation auprès de la Commission National de l'Informatique et des Libertés (CNIL) : 3, place de Fontenoy – TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07 (01.53.73.22.22)

Antoine CANDIA, interne & Dr Damien LANÉELLE

Tel : 02 31 06 53 27

ANNEXE 2. Convention

CFB-DGA
20-203

**Convention relative à l'utilisation de données personnelles de patients
dans le cadre d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique**

Vu la méthodologie de référence MR-04 ;
Vu le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données ou RGPD) ;
Vu la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée notamment par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles;

Il est conclu entre

Le **Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse**, Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif, régi par les articles L.6121-1 et suivants du code de la santé publique, sis 3 avenue Général Harris BP45026 14076 Caen Cedex 05, représenté par le Professeur Marc-André MAHE, Directeur Général ;

Ci-après dénommé « CFB »
D'une part,

Et

Le **Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie**, établissement public de santé, sis avenue de la Côte de Nacre CS 30001 14033 Caen Cedex 9, représenté par son Directeur Général, Monsieur Frédéric VARNIER, et par délégation par Monsieur Alexandre DREZET Directeur de la Stratégie et de la Recherche ;

Ci-après dénommé « CHU »
D'autre part,

Individuellement ou collectivement désignées par « le(s) Partie(s) »

La présente convention.

Article préliminaire : définitions et qualifications

Les définitions de l'article 4 du RGPD sont applicables de plein droit, notamment :

« **Données à caractère personnel** : toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable (ci-après dénommée « personne concernée ») ; est réputée être une « personne physique identifiable » une personne physique qui peut être identifiée, directement ou indirectement, notamment par référence à un identifiant, tel qu'un nom, un numéro d'identification, des données de localisation, un identifiant en ligne, ou à un ou plusieurs éléments spécifiques propres à son identité physique, physiologique, génétique, psychique, économique, culturelle ou sociale. »

« **Traitement** : toute opération ou tout ensemble d'opérations effectuées ou non à l'aide de procédés automatisés et appliquées à des données ou des ensembles de données à caractère personnel, telles que la collecte, l'enregistrement, l'organisation, la structuration, la conservation, l'adaptation ou la modification, l'extraction, la consultation, l'utilisation, la communication par transmission, la diffusion ou toute autre forme de mise à disposition, le rapprochement ou l'interconnexion, la limitation, l'effacement ou la destruction. »

« **Responsable du traitement** : la personne physique ou morale, l'autorité publique, le service ou un autre organisme qui, seul ou conjointement avec d'autres, détermine les finalités et les moyens du traitement; lorsque les finalités et les moyens de ce traitement sont déterminés par le droit de l'Union ou le droit d'un État membre, le responsable du traitement peut être désigné ou les critères spécifiques applicables à sa désignation peuvent être prévus par le droit de l'Union ou par le droit d'un État membre. »

« **Sous-traitant** : la personne physique ou morale, l'autorité publique, le service ou un autre organisme qui traite des données à caractère personnel pour le compte du responsable du traitement. »

Dans le cadre de la présente convention, le CHU, promoteur, est responsable de traitement et le CFB est sous-traitant.

Article 1 : Objet

Le CHU souhaite réaliser une étude multicentrique, observationnelle rétrospective sur données relatives à la prise en charge des événements thromboemboliques veineux (embolie pulmonaire, phlébite, etc.) au CHU sur la période du 1^{er} octobre 2018 au 31 mars 2019 (ci-après désignée « l'Etude »).

Cette étude est réalisée dans le cadre de la thèse de M. Antoine CANDIA et est coordonnée par le Dr Damien LANEELLE, médecin au CHU.

L'Etude a reçu l'avis favorable de la cellule de promotion de la recherche clinique du CHU et entre dans le cadre de l'engagement MR-004 du CHU.

Cette Etude requiert l'utilisation de données recueillies au CFB pour les patients suivis dans cet établissement pour un cancer, afin de compléter les données du CHU.

Le recueil est réalisé par M. Antoine CANDIA.

La présente convention vise à définir dans le cadre de la réalisation de l'Etude, les conditions et modalités d'utilisation par le CHU de données de santé du CFB.

Le résumé de l'Etude, détaillant les critères d'inclusion et les données nécessaires, est annexé à la présente convention.

Article 2 : Engagements du CFB

Le CFB s'engage à prendre toutes les mesures techniques et organisationnelles nécessaires afin d'assurer la protection des données traitées dans le cadre de l'Etude et le respect des droits des personnes faisant l'objet du traitement.

A ce titre, le CFB s'engage à :

- permettre à M. Antoine CANDIA l'accès au bâtiment principal du CFB et au logiciel DX Care pour les besoins de l'Etude et pour une durée restreinte ;
A ce titre, une autorisation d'accès précisant la ou les dates de venue de M. Antoine CANDIA est signée par le Directeur Général du CFB, M. Antoine CANDIA et un médecin référent au CFB.
- fournir au CHU les données nécessaires à la réalisation de l'Etude décrite en annexe, sous forme d'un fichier.csv protégé par un mot de passe ;
- veiller au respect de ses obligations légales et réglementaires pendant la durée de l'Etude notamment en termes de sécurisation du traitement des données et d'accès restreint à celles-ci ;
- veiller à mettre en place et respecter les mesures techniques, organisationnelles, notamment de sécurité nécessaires à la mise en œuvre du traitement notamment : authentification, pseudo-anonymisation, cryptage des données, traçabilité des accès ;
- limiter le traitement des données aux stricts besoins de l'Etude et pour une durée limitée ;
- fournir au CHU les informations nécessaires pour le respect des instructions, des procédures internes au CFB, pour le respect de ses obligations ou en cas de contrôle de la CNIL.

Article 3 : Engagements du CHU

Dans le cadre de cette Etude, le CHU reconnaît que les données resteront propriétés du CFB et s'engage à n'utiliser ces données que dans le seul but de l'Etude.

A ce titre, il s'engage à :

- respecter la législation et la réglementation applicables aux recherches non interventionnelles et aux traitements de données à caractère personnel ;
- respecter les instructions du CFB concernant l'Etude notamment en ce qui concerne la nature des données et les procédures internes définies ;
- utiliser les données uniquement pour la finalité objet de l'Etude ;
- ne pas conserver les données pour une durée supérieure à la durée fixée réglementairement ;
- limiter le traitement aux données strictement nécessaires et pertinentes pour la réalisation de l'Etude ;
- veiller à la mise en place des mesures techniques, juridiques et organisationnelles appropriées pour la protection des données et pour leur traitement pour l'Etude, et notamment les mesures de sécurité visées à l'article 32 du RGPD ;
- assister le CFB en lui transmettant les informations nécessaires pour démontrer le respect de ses obligations ou en cas d'audit ou de contrôle de la CNIL.

Article 4 : Information des patients

Les Parties s'engagent à respecter les dispositions du chapitre III du RGPD.

A ce titre, les patients doivent être informés du traitement de leurs données à caractère personnel et de leurs droits.

Le CHU a communiqué au CFB la trame de courrier utilisée pour réaliser cette information et s'engage à les adresser aux patients suivis au CFB inclus dans l'Etude avant le début du recueil.

Chacune des Parties s'engage à informer l'autre en cas d'exercice par une personne d'un de ses droits dans le cadre de l'Etude et à faire le nécessaire pour accéder à la demande de la personne.

Article 5 : Confidentialité

L'ensemble des informations transmises par une Partie à l'autre Partie relatives aux données, à l'Etude, ou à la présente convention, est considéré comme confidentiel.

Cette obligation implique de ne pas :

- divulguer, discuter, fournir, transmettre, copier, rendre disponible, ou communiquer d'une quelconque manière, directement ou indirectement, tout ou partie des informations confidentielles du CFB ou obtenues au CFB, à un tiers, sans l'autorisation préalable et écrite du CFB ;
- utiliser les informations confidentielles du CFB dans un but autre que la réalisation de l'Etude telle que définie dans la présente convention.

Les Parties veillent à ce que chaque membre de leur personnel participant à l'Etude soit soumis à la même obligation de confidentialité.

Par ailleurs, les données de santé transmises sont également couvertes par le secret professionnel.

A ce titre, seules doivent avoir accès aux données les personnes participant à l'Etude dans le cadre de leurs missions et pour une durée limitée.

Article 6 : Communication et propriété intellectuelle

Le CHU, en tant que promoteur de l'Etude, est le seul propriétaire des résultats de l'Etude et de tout titre de propriété intellectuelle qui pourrait en découler.

Le CFB renonce expressément à toute valorisation économique en lien avec cette Etude et ses résultats.

Toute publication ou communication relative à l'Etude et/ou ses résultats ne peut être effectuée sans l'accord exprès, écrit et préalable du CHU.

Toute publication devra inclure dans les auteurs au moins un représentant du CFB et mentionner qu'une partie des données proviennent du CFB.

Article 7 : Délégué à la protection des données (« DPO »)

Chaque Partie communique à l'autre Partie le nom, les coordonnées de son délégué à la protection des données et lui communique toutes les informations dont ils pourraient avoir besoin notamment pour la réalisation d'analyse d'impact.

Les DPO de chacune des Parties tiennent à jour un registre des traitements de leur établissement respectif.

Article 8 : Constatation de non-respect de la réglementation ou de violations de données

Si une Partie constate une instruction non conforme ou une violation de la législation relative aux données personnelles, elle le notifie de manière détaillée à l'autre Partie dans un délai de quarante-huit (48) heures maximum après en avoir eu connaissance.

La notification est effectuée par mail aux délégués à la protection des données des deux établissements :

- CHU : dpd@chu-caen.fr
- CFB : dpo@baclesse.unicancer.fr

Cette notification est ensuite transmise à la CNIL dans les meilleurs délais si un risque avéré existe pour les droits et libertés des personnes concernées.

Par ailleurs, chaque Partie met à disposition de l'autre Partie, sur demande, les documents nécessaires pour démontrer le respect de ses obligations, notamment en cas d'audit ou de contrôle de la CNIL, ou pour réaliser une analyse d'impact.

Article 9 : Incessibilité

La présente convention est conclue intuitu personae.
Elle n'est ni cessible ni transférable.

De même, les données faisant l'objet de l'Etude ne sont pas cessibles ou transférables à des tiers sans autorisation expresse et écrite du CFB.

Article 10 : Prise d'effet et durée

La convention prend effet à compter de sa signature pour la durée de réalisation de l'Etude.

Elle peut être résiliée à tout moment par une Partie par lettre recommandée avec accusé de réception, sous réserve d'un préavis de deux (2) mois.

Dans cette hypothèse, les articles 4, 5 et 6 restent en vigueur.

Article 11 : Fin de traitement

Au terme de la présente convention, le CHU s'engage à détruire ou à restituer la totalité des données à caractère personnel transmises dans le cadre de l'Etude selon les instructions du CFB, sauf obligation légale de conservation.

Une attestation de réalisation de la destruction peut être demandée par le CFB.

Article 12 : Responsabilité

Chaque Partie est responsable envers l'autre Partie des dommages qu'elle lui cause suite à un non-respect de la législation ou de la réglementation en vigueur.

Chaque Partie est responsable envers les personnes concernées par le traitement des préjudices subis notamment du fait d'une violation de la réglementation sur la protection des données, sans préjudice d'un éventuel recours contre l'autre Partie.

En cas de réclamation ou de litige engagé contre une des Parties par une personne concernée ou par l'autorité de contrôle compétente, la Partie en informe l'autre dans les plus brefs délais.

Le CFB peut suspendre temporairement ou définitivement le transfert de données si un manquement grave est constaté et non résolu dans un délai de 1 (un) mois.

Article 13 : Litiges

La présente convention est soumise au droit français.

En cas de différend relatif à l'interprétation ou l'exécution de la convention, les parties s'efforcent de le résoudre à l'amiable.

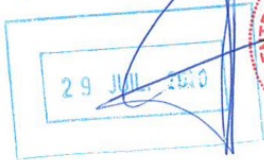
En cas de désaccord persistant, les tribunaux compétents seront saisis.

Fait à Caen, en deux (2) exemplaires originaux

Pour le **Centre François Baclesse**

Professeur Marc-André MAHE
Directeur Général

*Par déléation
J. Jean-Luc HAYON*



Pour le **Centre Hospitalier Universitaire de Caen**

Par déléation : Monsieur Alexandre DREZET
Directeur de la Stratégie et de la Recherche

[Signature]
Pour le Directeur Général,
Le Directeur Général Adjoint,

Frédéric **MARIE**

Visa de M. Antoine CANDIA

[Signature]

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

Maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer au CHU de Caen : épidémiologie, prise en charge et complications

Introduction : La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une complication fréquente chez les patients atteints de cancer. Ces patients nécessitent une prise en charge spécifique.

Objectifs : Décrire les caractéristiques épidémiologiques ainsi que la prise en charge au sein du CHU de Caen des patients ayant présenté un événement thromboembolique veineux (EDEV) dans un contexte de néoplasie active. Décrire les principales complications rencontrées, le suivi, analyser la survie à 1 an.

Matériel et méthodes : Les patients ayant présenté un EDEV au CHU de Caen entre octobre 2018 et mars 2019 dans un contexte de néoplasie active ont été inclus rétrospectivement. L'âge, le sexe, les antécédents, le cancer, les sites de thromboses, les prises en charge, les complications à 1 an, le suivi, et la survie à 1 an ont été analysés.

Résultats : Parmi les 112 patients ayant présenté un EDEV dans un contexte de néoplasie active, 58 (52%) ont présenté une embolie pulmonaire (EP), 38 (34%) ont présenté une thrombose veineuse profonde (TVP) sans EP associée, 7 (6%) ont présenté une thrombose veineuse superficielle (TVS) isolée, et 9 (8%) ont présenté une thrombose veineuse d'autres sites inhabituels (TVASI) isolée. Les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire ont fait significativement plus d'EP (79%) que les patients avec un cancer non pulmonaire ($p=0,003$). 95 patients (85%) ont reçu un traitement anticoagulant à dose curative, 4 (4%) se sont vus poser un filtre cave, 8 (7%) ont reçu une anticoagulation à dose préventive et 5 (4%) n'ont pas eu de traitement spécifique. 26 patients (23%) ont présenté un épisode de saignement actif, et 6 patients (5%) ont présenté une récurrence. La survie globale de la population à 1 an était de 46%. Il n'a pas été montré de différence significative entre les taux de survie des patients avec EP (48%) et les patients ayant présenté un autre EDEV (44%).

Conclusion : La MTEV reste une cause importante de morbidité chez les patients atteints de cancer. Le taux de complications liées à la MTEV dans cette population reste important. Encore peu de patients bénéficient d'un relais de leur traitement par héparine par un anticoagulant oral direct. Ce dernier point devrait continuer de faire l'objet de plusieurs études dans les années à venir.

MOTS-CLÉS : Maladie thromboembolique veineuse, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, cancer, anticoagulants, complications, survie.

Venous thromboembolism in patients with cancer at Caen University Hospital: epidemiology, treatment and complications.

Introduction: Venous thromboembolism (VTE) is a common complication in patients with cancer. These patients need specific care.

Objectives: To describe the epidemiological characteristics and therapeutic management at Caen University Hospital for the patients with cancer associated thrombosis. To describe the main complications that occurred, the follow-up, and to analyze the 1-year survival.

Material and methods: Patients with cancer associated thrombosis at Caen University Hospital from October 2018 to March 2019 were included retrospectively. Age, sex, history, cancer, thrombosis sites, therapeutic management, complications, follow-up and 1-year survival have been analyzed.

Results: Among 112 patients with cancer associated thrombosis, 58 (52%) had pulmonary embolism (PE), 38 (34%) had deep vein thrombosis (DVT) without associated PE, 7 (6%) had isolated superficial vein thrombosis (SVT), and 9 (8%) had isolated venous thrombosis in unusual sites. Patients with pulmonary cancer had a significantly higher rate of PE (79%) than patients with non-pulmonary cancer ($p=0,003$). 95 patients (85%) were treated with anticoagulants at curative dose, 4 (4%) received a vena cava filter, 8 (7%) were treated with anticoagulants at preventive dose and 5 (4%) did not receive any specific treatment. 26 patients (23%) had a bleeding event, and 6 patients (5%) had VTE recurrence. The 1-year survival rate was 46%. There was no significant difference in survival rates between patients with PE (48%) and patients with another VTE events (44%).

Conclusion: VTE is still a major cause of morbidity in patients with cancer. Complication rate associated with VTE is still significant in this population. Few patients are treated with direct oral anticoagulants. This matter should continue to be studied in the coming years.

KEY WORDS: Venous thromboembolism, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, cancer, anticoagulants, complications, survival.