



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Traitement des maladies thromboemboliques veineuses dans le  
cancer : étude observationnelle sur 220 patients.**

Présentée et soutenue publiquement le 01 juin à 14h  
Au Pôle Recherche  
**Par Antoine Delobel**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Marc Lambert**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Alexis Cortot**

**Monsieur le Docteur Matthieu Calafiore**

**Monsieur le Docteur Gautier Lefebvre**

**Monsieur le Docteur Guillaume Marliot**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Gautier Lefebvre**

## Liste des abréviations

AOD	Anticoagulant Oraux Direct
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
AFSOS	Association francophone pour les Soins Oncologiques de Support.
ASCO	American Society of Clinical Oncology.
AVK	Antivitamine K.
EP	Embolie Pulmonaire.
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire.
HNF	Héparine Non Fractionnée.
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire.
INR	International Normalized Ratio.
MTEV	Maladie Thromboembolique veineuse.
OR	Odds ratio.
PAC	Port à Cathéter.
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.
RR	Risque relatif.
TCA	Temps de Céphaline Activée.
TIH	Thrombopénie Induite par Héparine.
TVP	Thrombose Veineuse Profonde.

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I - CONTEXTE</b> .....	<b>4</b>
I. Généralités.....	4
A. Epidémiologie des cancers en France en 2015(9) .....	4
1.Incidence des cancers en France .....	4
2.Mortalité des cancers en France.....	4
B. Incidence de la MTEV dans le cancer. ....	6
C. Facteurs de risque d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer.(17) .....	8
II. PHYSIOPATHOGÉNIE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE AU COURS DU CANCER .....	13
A. Hypercoagulabilité acquise et cancer .....	13
B. Inflammation, thrombose et cancer.....	13
C. Acteurs procoagulants du cancer. ....	14
D. Modification du système fibrinolytique.....	15
E. Plaquettes, angiogenèse et progression tumorale. ....	15
III. LES TRAITEMENTS DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MTEV CHEZ LE PATIENT ATTEINT D'UN CANCER.....	16
A. Les héparines.....	17
1. Héparine non fractionnée.....	17
2. Héparine de bas poids moléculaire.....	18
3. Les contre-indications des héparines .....	20
4. Les principales complications du traitement héparinique. ....	21
B. Le fondaparinux. ....	22
C. Antivitamine K.....	22
D. Traitement thrombolytique .....	24
IV. ETATS DES LIEUX DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES .....	25
A.Traitement curatif initial de la MTEV (< 10 j) hors thrombose de cathéter(36).26	
B.Traitement curatif au long cours de la MTEV (> 10 j) hors thrombose de cathéter(2).....	27
C.Traitement curatif des thromboses sur cathéter chez les patients atteints de cancer (2).....	29
<b>PARTIE II –RESULTATS ET MÉTHODES</b> .....	<b>31</b>
I. Méthodes.....	31
II. Résultats.....	32
A. Population d'étude. ....	32
B. Analyse des 67 patients.....	33
<b>Discussion</b> .....	<b>43</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>47</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>48</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>51</b>
Annexe 1 : La triade de Virchow appliquée au cancer. ....	51

Annexe 2 : La relation intriquée de l'évolution du cancer avec l'inflammation et la thrombose.....	52
Annexe 3 : Traitement curatif au long cours de la MTEV hors thrombose sur cathéter(29).....	53

## RESUME

**Contexte :**

La maladie thromboembolique veineuse représente la deuxième cause de mortalité en oncologie. L'incidence de la MTEV dans le cancer est en augmentation. Les recommandations actuelles préconisent 3 mois minimum à 6 mois de traitement par HBPM à doses curatives. L'observance du traitement est indispensable pour éviter les récurrences et dans la prévention des complications tardives. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le respect des recommandations dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse en oncologie comprenant la thérapeutique (utilisation d'une HBPM ayant l'AMM), la durée (au moins 3 mois) et la posologie dans notre Centre de Lutte Contre le Cancer.

**Méthode :** Analyse des comptes rendus radiologiques de tomodensitométries thoraciques avec identification des mots clefs « thrombose », « embolie pulmonaire » de janvier à juin 2014. Obtention de 220 dossiers, au final 67 patients chez qui ont été découverts des événements thromboemboliques lors de l'examen.

**Résultats :** 67 patients ont été inclus dans l'étude. 84,4% (n=54) des patients ont été traités par une HBPM, 68,8% (n=44) ont été traités pour une durée supérieure ou égale à 3 mois et 43,8% (n=28) ont été traités pour une durée de 6 mois ou plus. Le traitement par tinzaparine était le plus fréquent avec 67,2% (n=43) des patients traités. 42% (n=27) des patients ont reçu un traitement adapté par tinzaparine ou daltéparine pour une durée de 3 mois au moins.

**Conclusion :** Les résultats de notre étude sont comparables aux dernières données de la science sur le sujet, avec une diminution de la prescription d'HBPM après 3 mois. L'adhésion des praticiens aux recommandations de bonnes pratiques est encore insuffisante. Il est nécessaire de sensibiliser le corps médical aux traitements de la MTEV en oncologie. Les patients doivent être informés sur les risques et les signes de la MTEV au cours du cancer. Des RCP « thrombose et cancer » et des recommandations pratiques institutionnelles sont mises en place permettant d'encadrer cette pathologie et d'améliorer la prise en charge.

---

## INTRODUCTION

La relation entre cancer et évènements thromboemboliques est connue depuis plusieurs siècles. Initialement décrit par Armand Trousseau en 1864, il y a depuis, plusieurs études qui ont montré un lien direct entre cancer et thrombose. Le cancer est actuellement clairement défini comme un facteur de risque d'évènements thromboemboliques.

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est définie par la survenue d'une thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou d'une embolie pulmonaire (EP). Elle survient en moyenne chez 15 à 20 % des patients atteints de cancer et constitue la deuxième cause de décès chez ces patients après le cancer, il s'agit d'un facteur pronostique défavorable. L'incidence de cette dernière est 4 à 6 fois plus fréquente dans cette population (1).

La prise en charge diffère du patient non cancéreux. La MTEV en oncologie doit être traitée initialement par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pendant 10 jours puis poursuivie pour une durée minimale de 3 mois (2). L'HBPM est préférée aux AVK dans le traitement au long cours (3).

L'existence d'une MTEV chez le patient atteint de cancer pose des problèmes thérapeutiques dominés par le risque accru d'accidents hémorragiques graves et de récurrences (même sous traitement optimal bien conduit) (4). Les principaux objectifs du traitement anticoagulant sont de prévenir l'extension de la thrombose et le risque d'embolie pulmonaire, le contrôle de la récurrence thrombotique et la prévention des complications tardives (syndrome post thrombotique, HTAP chronique).

Il a été démontré, grâce à 3 études cliniques randomisées (Lite, Clot et Canthanox), une supériorité des HBPM par rapport aux AVK sur une période de 3 mois et de 6 mois dans le traitement des évènements thromboembolique en oncologie(5,6,3).

En se basant sur ces différentes études, plusieurs sociétés savantes ont émis des recommandations de bonnes pratiques, toutes sont unanimes et préconisent une utilisation des HBPM à doses curatives pour 3 mois minimum jusque 6 mois.

L'Institut National Du Cancer a rédigé en 2008, dans le cadre du plan cancer, des recommandations afin de donner un référentiel pour les cliniciens.

Une recommandation est une proposition d'une ou plusieurs attitudes cliniques pour l'aide à la décision du praticien, elle est destinée à améliorer la prise en charge du patient atteint de cancer. Ces recommandations sont établies à partir de l'analyse critique des données de la science et du jugement des experts en cancérologie(2).

Il existe peu d'études sur le respect des recommandations dans le traitement de la MTEV en oncologie (4,7).

Dans une étude récente, réalisée en France, seulement 59% des patients ont reçu une HBPM pour une durée de 3 mois (8). Au vu des ces résultats, et compte tenu de l'impact d'un évènement thromboembolique dans la prise en charge du patient atteint de cancer, ces résultats semblent insuffisants.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le respect des recommandations dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse en oncologie comprenant le respect du traitement (utilisation d'une HBPM ayant l'AMM), la durée (au moins 3 mois) et la posologie dans notre centre de lutte contre le cancer.

## **PARTIE I - CONTEXTE**

### **I. Généralités**

#### **A. Epidémiologie des cancers en France en 2015 (9)**

##### **1. Incidence des cancers en France**

En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer en France est estimé à 385 000 pour l'ensemble de la population, respectivement 211 000 chez l'homme et 174 000 chez la femme.

Chez l'homme, les nouveaux cas de cancer sont majoritairement représentés par les cancers de la prostate, du poumon et du colon-rectum.

Chez la femme, le cancer du sein reste de loin le plus fréquent en terme d'incidence devant les cancers du colon-rectum et du poumon.

Les taux d'incidence respectifs standardisés sur l'âge sont estimés à 362,4 et 272,6 pour 100 000 personnes-années.

Les hypothèses de projection adoptées pour chaque cancer conduisent à prédire, entre 2011 et 2015 et tous cancers confondus, une stabilisation du taux d'incidence standardisé chez l'homme, une augmentation de ce taux chez la femme et une diminution du taux de mortalité standardisés pour les 2 sexes.

##### **2. Mortalité des cancers en France**

Au cours de la période 2005-2009, le cancer a représenté la première cause de décès en France chez l'homme et la deuxième cause chez la femme. De plus, le cancer du poumon et le cancer du sein sont la première cause de décès (toutes

causes confondues) respectivement chez l'homme et chez la femme entre 45 et 64 ans sur la période 2005-2009 (InVS/CépiDc 2012).

En 2015, le nombre de décès par cancer est estimé à 150 000 (84 000 hommes et 65 000 femmes).

Avec 21 300 décès estimés, le cancer du poumon reste de loin le cancer le plus meurtrier chez l'homme, devant le cancer colorectal (9 300 décès) et le cancer de la prostate (8 900 décès). Chez la femme, le cancer du sein se situe en tête de la mortalité, avec 11 900 décès, devant le cancer du poumon (8 600 décès) et le cancer colorectal (8 400 décès). Néanmoins, le taux de mortalité par cancer du sein chez la femme diminue en France depuis près de 15 ans (cf. Tableau 1 et 2).

L'augmentation attendue chez la femme de l'incidence des cancers associés à la consommation tabagique reste préoccupante en 2015. En France, comme dans le reste de l'Europe, le cancer du poumon devrait occuper le premier rang en terme de mortalité par cancer chez les femmes dans les prochaines années.

**Tableau 1 : Classement des cancers par incidence et mortalité estimées en France par localisations en 2012 chez l'homme(10).**

Homme	Incidence			Mortalité		
	Effectif	Part (%)	Rang	Effectif	Part (%)	Rang
Prostate*	56 841	28,4	1	8 876	10,4	3
Poumon	28 211	14,1	2	21 326	25,0	1
Côlon-rectum	23 226	11,6	3	9 275	10,9	2
Vessie	9 549	4,8	4	3 574	4,2	4
Lèvre, cavité orale, pharynx	8 033	4,0	5	2 465	2,9	7
Rein	7 781	3,9	6	2 651	3,1	6
Foie**	6 867	3,4	7	-	-	-
Pancréas**	5 963	3,0	8	-	-	-
Mélanome de la peau	5 429	2,7	9	954	1,1	9
Estomac	4 308	2,2	10	2 834	3,3	5
Œsophage	3 503	1,7	11	2 653	3,1	6
Larynx	2 821	1,4	12	783	0,9	-
Système nerveux central	2 814	1,4	13	1 761	2,1	8
Testicule	2 317	1,2	14	85	0,1	11
Thyroïde	2 324	1,2	14	145	0,2	10
Hémopathies malignes***	19 400	9,7	-	-	-	-
Autres cancers	10 963	5,5	-	-	-	-
<b>Tous cancers****</b>	<b>200 350</b>	<b>100,0</b>	<b>-</b>	<b>85 255</b>	<b>100,0</b>	<b>-</b>

\* L'estimation 2012 pour l'incidence du cancer de la prostate repose sur l'hypothèse de stabilité de taux d'incidence entre 2009 et 2012.

\*\* Les données de mortalité des cancers du foie et du pancréas ne sont pas présentées du fait d'une moindre fiabilité de ces données par rapport aux autres localisations.

\*\*\* Tous sexes confondus, l'incidence est estimée à 35 000 cas en 2012, plus de 2/3 des cas sont des hémopathies lymphoïdes [Monnereau A, 2013].

\*\*\*\* L'estimation « tous cancers » est obtenue en faisant la somme des estimations par localisation, à laquelle ont été ajoutées les estimations pour les localisations « hémopathies malignes » et pour la localisation « autres cancers ».

Source : [Binder-Foucard F, 2013]. Traitement : INCa 2013

**Tableau 2 : Classement des cancers par incidence et mortalité estimées en France par localisation en 2012 chez la femme(10).**

	Incidence			Mortalité		
	Effectif	Part (%)	Rang	Effectif	Part (%)	Rang
Sein	48 763	31,5	1	11 886	18,8	1
Côlon-rectum	18 926	12,2	2	8 447	13,4	3
Poumon	11 284	7,3	3	8 623	13,7	2
Thyroïde	5 887	3,8	5	230	0,4	
Corps de l'utérus	7 275	4,7	4	2 025	3,2	5
Pancréas*	5 699	3,7	7	-	-	-
Mélanome de la peau	5 747	3,7	6	718	1,1	13
Ovaire	4 615	3,0	8	3 140	5,0	4
Rein	3 792	2,4	9	1 306	2,1	7
Lèvre, cavité orale, pharynx	3 283	2,1	10	727	1,2	12
Col de l'utérus	3 028	2,0	11	1 102	1,7	10
Vessie	2 416	1,6	12	1 198	1,9	9
Estomac	2 248	1,5	13	1 577	2,5	6
Système nerveux central	2 185	1,4	14	1 291	2,0	8
Foie*	1 856	1,2	15	-	-	-
Œsophage	1 129	0,7	16	791	1,3	11
Larynx	501	0,3	17	123	0,2	14
Hémopathies malignes**	15 600	10,1	-	-	-	-
Autres cancers	10 770	6,9	-	-	-	-
<b>Tous cancers***</b>	<b>155 004</b>	<b>100,0</b>		<b>63 123</b>	<b>100,0</b>	

\* Les données de mortalité des cancers du foie et du pancréas ne sont pas présentées du fait d'une moindre fiabilité de ces données par rapport aux autres localisations.

\*\* Données extraites du 2<sup>e</sup> volume. Tous sexes confondus, l'incidence est estimée à 35 000 cas en 2012, plus de 2/3 des cas sont des hémopathies lymphoïdes [Monnereau A, 2013].

\*\*\* L'estimation « tous cancers » est obtenue en faisant la somme des estimations par localisation, à laquelle ont été ajoutées les estimations pour les localisations « hémopathies malignes » et pour la localisation « autres cancers ».

Source : [Binder-Foucard F, 2013]. Traitement : INCa 2013

## B. Incidence de la MTEV dans le cancer.

Le cancer est associé à un fort risque de développer un événement thromboembolique. Plusieurs études ont analysé l'incidence de la MTEV dans le cancer. Une étude de Khorana réalisée en 2007 consistait à suivre 1 015 598 patients hospitalisés en oncologie de 1995 à 2003. L'étude retrouve un événement thromboembolique chez 41 666 patients (4,1% de sa population d'étude), 34 357

---

présentaient une TVP (3,4%) et 11 515 présentaient une embolie pulmonaire (1,1%) (11).

Quelques études étudiant le risque relatif (RR) de développer un événement thromboembolique en cas de cancer ont montré un risque entre 4 et 7 fois supérieur par rapport à la population générale (12–15).

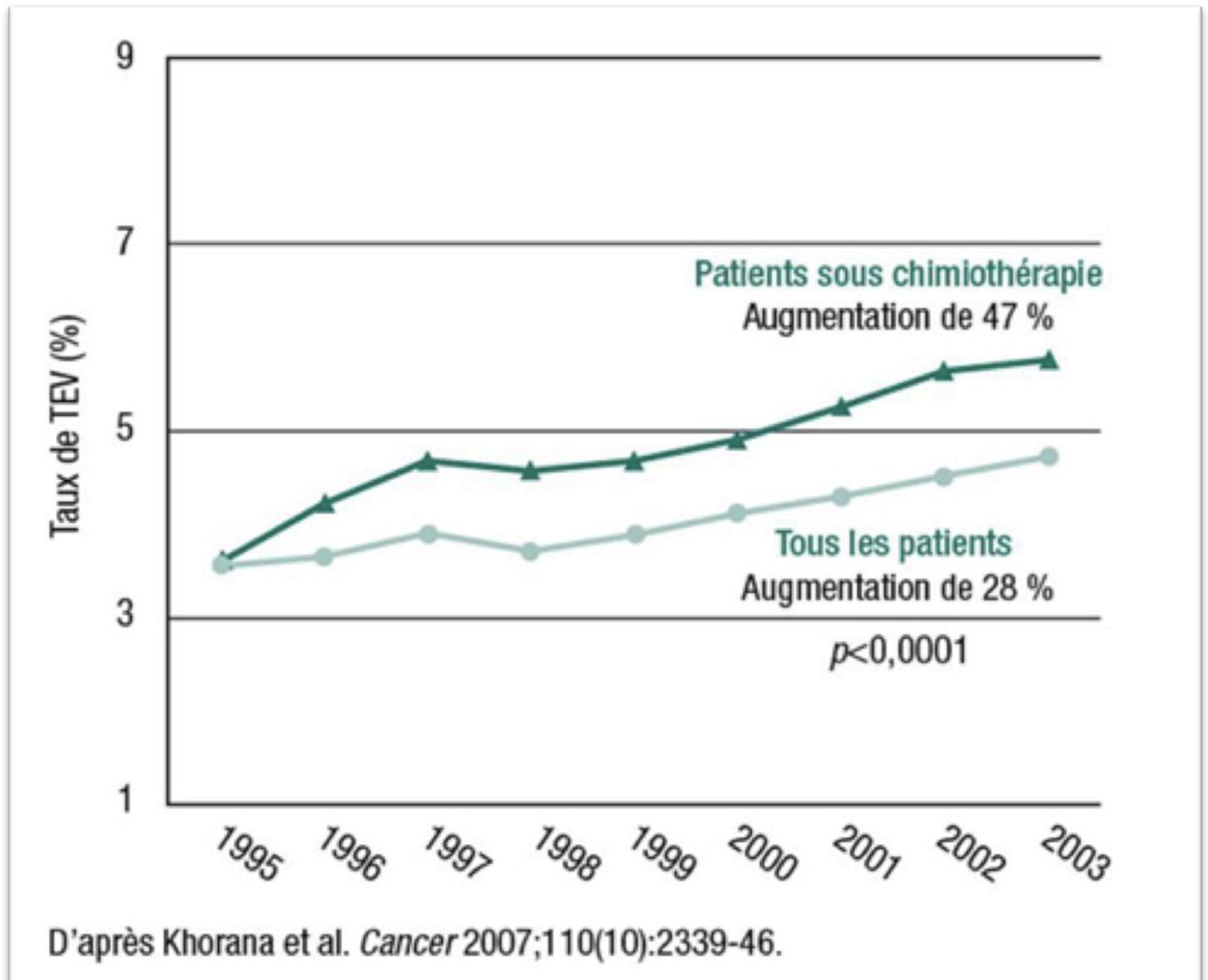
L'hétérogénéité des études rend difficile la comparaison des taux, certaines études incluent des patients atteints de cancer avant le début du suivi, d'autres commencent le suivi au début du traitement du cancer.

**L'incidence d'un événement thromboembolique augmente dans les mois qui suivent le diagnostic de cancer pour ensuite décroître (13).** Cette décroissance s'explique par le fait que certains traitements (chimiothérapie, hormonothérapie) initiés au moment du diagnostic favorise la survenue d'une thrombose. Une partie des patients à terme seront en rémission engendrant une diminution d'incidence et enfin à contrario une partie de patients décéderont de leurs maladies.

**L'incidence des événements thromboemboliques dans le cancer est en augmentation depuis plusieurs années (11,16),** cela s'explique en partie, par une utilisation plus importante des chimiothérapies et thérapies anti-angiogéniques très pourvoyeuses de thromboses. De plus, une meilleure connaissance de la relation entre cancer - événement thromboembolique et l'amélioration des moyens diagnostiques participent à l'augmentation de l'incidence.

L'étude de Khorana en 2007 montre une augmentation croissante du taux d'événement thromboembolique, principalement chez les patients sous chimiothérapie. Cf. Figure 1.

**Figure 1 (11) : Taux d'événement thromboembolique chez les patients atteints de cancer.**



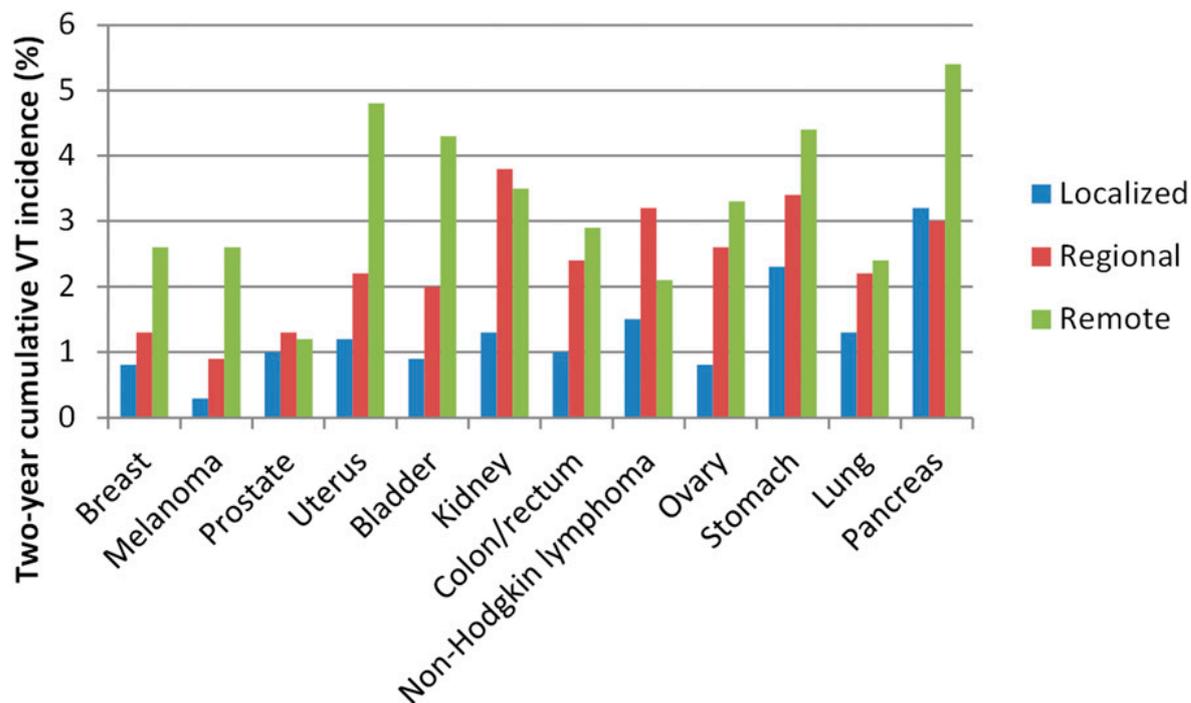
### **C. Facteurs de risque d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer (17)**

Tous les patients de cancer n'ont pas le même risque de développer une thrombose, beaucoup d'études se sont penchées sur le sujet et aujourd'hui certains facteurs de risque sont clairement identifiés.

Le type de cancer est mis en cause dans de nombreuses études. Une méta-analyse sur plusieurs cohortes retrouve un nombre de thrombose plus élevé pour les cancers du pancréas (110/1000 personne-année) que pour le cancer du sein et prostate (10/1000 personne-année)(18). Les cancers biologiquement agressifs (espérance de vie courte et dissémination métastatique rapide) sont associées à un risque plus important d'évènements thrombotiques (19). L'étude de Khorana affirme que **le cancer du pancréas est le plus pourvoyeur d'évènement thromboembolique.**

Le stade du cancer est évalué selon la taille de la tumeur, du degré de prolifération des cellules (présence de ganglions) et de la dissémination métastatique. Une étude danoise incluant 55 000 patients montre un risque de développer une MTEV augmentant avec le stade du cancer (13). Dans la figure 2, le graphique montre deux années d'incidence cumulée de thrombose veineuse en fonction du stade et du type de cancer. L'incidence d'une MTEV est fonction du caractère localisé, régional (ganglionnaire) ou métastatique du cancer. **Le caractère métastatique d'un cancer augmente le risque de faire un évènement thromboembolique.**

**Figure 2 (17) : Incidence cumulée sur 2 ans (%) de thrombose veineuse en fonction du type et du stade du cancer.**



D'autres facteurs de risque comme la chirurgie carcinologique, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les agents immunomodulateurs, les transfusions sanguines et les cathéters centraux sont à l'origine d'événement thromboembolique (20,21). **La chirurgie est le facteur de risque le mieux connu, un patient atteint de cancer a deux fois plus de chance de faire une thrombose dans les 90 jours post-opératoire (22).**

Outres les facteurs liés au cancer, les facteurs de risques intrinsèques au patient jouent un rôle primordial, ainsi l'âge, l'immobilisation prolongée, une infection aigue, l'obésité, les antécédents de thrombose veineuse et les comorbidités sont traditionnellement associés à un évènement thromboembolique.

L'institut national de lutte contre le cancer américain (National Comprehensive Cancer Network) a listé, dans les dernières recommandations de janvier 2015, les différents facteurs de risques.

Facteurs de risques généraux liés aux patients :

- Cancer évolutif
- Stade avancé du cancer
- Types de cancer les plus à risques :
  - o cerveau
  - o pancréas
  - o estomac
  - o vessie
  - o gynécologique
  - o poumon
  - o lymphome
  - o néoplasie myéloproliférative
  - o foie
  - o cancers métastatiques
- Adénopathie régionale responsable d'une compression vasculaire
- Hypercoagulabilité familiale et/ou acquise.
- Comorbidités médicales : infection, maladie rénale, maladie pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive, thrombose artérielle.
- Faible indice de performance
- Age avancé

Les patients ambulatoires sous chimiothérapie à haut risque, basé sur la combinaison des facteurs de risques suivants :

- Les cancers actifs associés à une forte incidence d'événements thromboemboliques :
  - o Estomac /pancréas/poumon/lymphome/vessie/gynécologique/testicules.
- Numération plaquettaire avant la chimiothérapie > 300000/mm<sup>3</sup>.
- Hémoglobine < 10g/dl.
- Globules blancs > 11000/mm<sup>3</sup>.

- L'usage de stimulateur de l'érythropoïétine.
- Un indice de masse corporel > 35kg/m<sup>2</sup>.

Les facteurs de risques liés au traitement :

- Une intervention chirurgicale majeure.
- Cathéter veineux central/périphérique.
- Le type de chimiothérapie :
  - Thalidomide/lénalidomide/dexaméthasone à forte dose.
- Les hormonothérapies :
  - Tamoxifène/Raloxifène/diéthylstilbestérol/les contraceptifs.

Les facteurs de risques modifiables :

- Le tabagisme.
- L'obésité.
- Le niveau d'activité physique.

---

## II. PHYSIOPATHOGÉNIE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE AU COURS DU CANCER

### A. Hypercoagulabilité acquise et cancer

La triade de Virchow qui a été décrite en 1863, représente l'association de trois facteurs favorisant la thrombose. Elle est applicable au patient atteint de cancer. Les patients ayant un cancer ont des anomalies dans chaque compartiment de la triade.

L'hypercoagulabilité est d'origine plurifactorielle avec certains mécanismes pro thrombotiques spécifiques du type de tumeur et d'autres qui sont imputables à l'interaction avec les autres cellules du compartiment vasculaire. On retrouve les facteurs intrinsèques inhérents au patient et les facteurs extrinsèques majorant le risque vasculaire comme certains traitements antinéoplasiques ou un acte chirurgical.

L'atteinte endothéliale peut être liée à l'effraction par des cellules tumorales, la chimiothérapie ou des techniques invasives (intervention chirurgicale, cathéters veineux).

La stase veineuse peut être due à une immobilisation prolongée en raison d'une asthénie invalidante ou une compression d'un axe veineux liée à la tumeur elle-même par exemple.

### B. Inflammation, thrombose et cancer

L'inflammation implique les cellules du compartiment vasculaire comme les lymphocytes, les monocytes, les macrophages, les cellules tumorales, l'endothélium et les plaquettes. Le syndrome inflammatoire biologique amplifie cette coopération pluricellulaire.

Les cellules tumorales sont capables d'interagir directement avec les autres cellules via les cytokines (tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), vascular endothelial growth factor (VEGF) et les molécules adhésives (P-selectine)) en influençant leur potentiel pro thrombotique. La P-selectine est contenue dans les cellules endothéliales et les plaquettes. La liaison avec son ligand active l'adhésion leucocytaire, l'agrégation des plaquettes et des cellules endothéliales activées aux cellules tumorales. Cette

sélectine est un chaînon indispensable liant l'inflammation à la thrombogénèse. Elle contribue à la focalisation des particules sur les sites lésionnels tout en stimulant leur génération. La croissance du thrombus est dépendante du couple P-sélectine/ligand. Les héparines limiteraient la dissémination métastatique en inhibant directement les interactions cellulaires médiées par la P-sélectine.

Les cytokines pro inflammatoires et les protéines de la phase aiguë de l'inflammation sont élevées au cours du cancer ceci résultant de l'activation monocyttaire et/ou endothéliale ou émanant directement des cellules tumorales. L'élévation du taux de facteur VIII combiné à celle du facteur de Willebrand pourrait aussi contribuer à amplifier cette hypercoagulabilité.

L'inflammation joue donc un rôle pivot à la fois dans la progression tumorale et dans le développement de la MTEV.

### **C. Acteurs procoagulants du cancer.**

L'hypercoagulabilité est due à la capacité des cellules tumorales de sécréter des facteurs procoagulants et à l'interaction avec les cellules hôtes.

L'endothélium vasculaire stimulé par les cellules tumorales est particulièrement impliqué dans le processus pro thrombotique. La cascade de la coagulation est déclenchée par la liaison du facteur tissulaire avec le facteur VIIa ceci aboutissant à la production de thrombine. Le FT est exprimé à la surface de nombreuses cellules vasculaires mais aussi par les cellules tumorales. Cette protéine est à l'origine de la croissance tumorale d'une part via la coagulation en activant l'angiogenèse et le processus métastatique via des récepteurs couplés à des protéines régulatrices et d'autre part l'extrémité intracytoplasmique du FT est impliquée via le jeu de diverses kinases et de certains gènes dans le remodelage vasculaire et la progression tumorale.

Cependant la relation entre l'expression du facteur tissulaire des cellules tumorales et la survenue de thrombose n'est pas établie. En effet certaines tumeurs expriment peu de facteur tissulaire mais sont cependant très thrombogènes (carcinomes rénaux). A l'inverse les tumeurs de la tête et du cou sont peu thrombogènes mais expriment beaucoup de facteur tissulaire (23).

### **D. Modification du système fibrinolytique.**

Les cellules tumorales sont capables de modifier le système fibrinolytique en sécrétant la plupart de ses acteurs et les principaux inhibiteurs. Dans certains cas, elles expriment à leur surface des récepteurs activant la cascade fibrinolytique favorisant une symptomatologie hémorragique comme dans certaines leucémies. En revanche, dans les tumeurs solides, le dysfonctionnement de ce système contribue à un profil thrombotique.

### **E. Plaquettes, angiogenèse et progression tumorale.**

La thrombocytose réactionnelle et les plaquettes activées peuvent contribuer au développement tumoral en stimulant l'angiogenèse via la sécrétion de facteurs de croissance. Les plaquettes favorisent l'essaimage des cellules néoplasiques au sein du compartiment vasculaire. Une fois activées, les plaquettes au phénotype plus adhésif sont capables d'interagir avec les autres cellules du compartiment vasculaire et les cellules tumorales. Les plaquettes contribuent à fixer les cellules tumorales dans le lit vasculaire et à les protéger du flux circulatoire, les embols tumoraux, engainés par les plaquettes et la fibrine, peuvent se disséminer dans le flux circulatoire et favoriser le processus métastatique. Ainsi, des études ont montré qu'une déplétion en plaquettes a un effet anti métastatique et un nombre élevé de plaquettes est généralement associé à une évolution plus péjorative.(24)

Par ailleurs les plaquettes sont capables de protéger les cellules tumorales contre le système immunitaire. La formation d'agrégats plaquettaires autour des cellules tumorales empêche leur destruction par les cellules immunitaires.

Le développement d'une pathologie néoplasique est associé à une activation de la coagulation et de la fibrinof formation qui est capitale dans la prolifération tumorale et la dissémination métastatique. Les cellules néoplasiques sont ainsi capables d'initier et de promouvoir la thrombogénèse en agissant sur les processus de la coagulation, la fibrinolyse, l'agrégation plaquettaire, la libération de cytokines pro inflammatoires et les interactions directes de la paroi avec des cellules circulantes du compartiment vasculaire (25).

### **III. LES TRAITEMENTS DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MTEV CHEZ LE PATIENT ATTEINT D'UN CANCER.**

A la phase initiale (< 10 jours), le traitement de la MTEV n'est pas différent chez un patient atteint de cancer. Bien que les HBPM aient l'avantage de présenter moins d'interactions médicamenteuses que les AVK, cette thérapeutique peut entraîner des accidents hémorragiques graves surtout chez des patients présentant une thrombopénie chimioinduite. Par ailleurs, le patient atteint de cancer présente un risque augmenté de récurrence (3,2 fois supérieur à celui de la population générale) et de complications (risque de saignement 2 fois plus élevé) (26). En oncologie, il n'y a pas de relais avec des traitements par antivitamines K à effectuer sauf si il existe une contre indication aux héparines. Le traitement d'un événement thromboembolique chez un patient atteint de cancer est strictement identique en terme de posologie à celui de toute MTEV dans la population générale. L'héparinothérapie doit être entreprise le plus tôt possible en attendant les résultats des examens complémentaires.

Les principaux objectifs du traitement sont la prévention de l'extension de la thrombose et donc du risque d'embolie pulmonaire, le contrôle de la récurrence thrombotique et la prévention des complications tardives comprenant le syndrome post-phlébitique et hypertension pulmonaire liée à l'embolie.

Concernant le traitement initial (< 10 jours) de la MTEV dans le cancer, tous les médicaments antithrombotiques ayant l'autorisation de mise sur le marché peuvent être utilisés : HBPM à dose curative, HNF, fondaparinux, danaparotide sodique.

Concernant le traitement au long cours (>10 jours), les seuls traitements antithrombotiques recommandés sont la daltéparine, la tinzaparine sodique et la warfarine (uniquement si il existe une contre indication aux HBPM) (2).

## **A. Les héparines**

### **1. Héparine non fractionnée**

L'héparine agit en se liant à l'antithrombine, son action est ensuite dirigée contre les facteurs procoagulants IIa et Xa. Son action anticoagulante est quasi immédiate (délai entre 30 et 60 minutes). Un des avantages de l'héparine non fractionnée réside dans son mécanisme d'élimination, en effet cette molécule est neutralisée en grande partie par des facteurs de la coagulation et la captation cellulaire et une faible partie est éliminée par le rein ce qui lui permet d'être utilisée chez l'insuffisant rénal ayant une clairance inférieure à 30ml/min.

Il existe deux types d'héparines non fractionnées, l'héparine calcique (calciparine®) qui s'injecte par voie sous cutanée et l'héparine sodique (héparine Choay® et l'héparine sodique Panpharma®) qui s'injecte par voie intraveineuse.

Les principaux avantages de l'HNF sont :

- Sa rapidité d'action estimée entre 30 et 60 minutes ainsi son activité anticoagulante disparaît 4 heures après l'arrêt de la perfusion (demi-vie courte).
- Son élimination principale par la captation cellulaire lui permet d'être utilisable chez l'insuffisant rénal.
- Utilisable en cas d'embolie pulmonaire instable hémodynamiquement.

Les principaux inconvénients :

- Corrélation dose-effet imprévisible.
- La fenêtre thérapeutique est étroite nécessitant une surveillance des paramètres biologiques rapprochée.

Une étude a montré un risque de rechute plus important chez les patients bénéficiant d'un traitement inadéquat dans les 24 premières heures malgré un traitement d'entretien bien conduit. On note 6,9% de rechute dans le groupe HNF contre 2,8% dans le groupe HBPM (27).

En pratique, le traitement par HNF est débuté par un bolus de 50 à 100 UI/kg en 20 minutes suivi d'une perfusion continue de 500 UI/kg/j, avec un premier contrôle sanguin à 4 heures après le début du traitement et après chaque modification de posologie, la dose doit être ajustée en fonction du temps de céphaline activée (TCA). Dans le traitement curatif, l'allongement du TCA est situé entre 2 et 3 fois le témoin, il sera contrôlé 4 heures après chaque changement de posologie puis 1 fois par jour.

En raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, quelles que soient l'indication du traitement et la posologie administrée.

Il est recommandé de pratiquer une numération plaquettaire avant le traitement puis deux fois par semaine pendant 21 jours. Au-delà de cette période, si un traitement prolongé s'avère nécessaire dans certains cas particuliers, le rythme de contrôle peut être porté à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement.(28)

## **2. Héparine de bas poids moléculaire**

Comme les héparines standard, l'activité anti-Xa/anti-IIa résulte de l'action de la molécule sur l'antithrombine. Les héparines de bas poids (HBPM) ont une activité anti-Xa plus élevée que l'activité anti-IIa dans un rapport variable de 2 à 4, expliquant le très faible allongement du TCA. Les HBPM sont éliminées par voie rénale.

Les principaux avantages de l'HBPM sont :

- Une biodisponibilité supérieure à 90% en administration sous cutanée
- une administration en 1 ou 2 prises en raison d'une clairance prévisible.
- Une facilité d'utilisation en ambulatoire.
- Une simple surveillance plaquettaire est nécessaire.

Les principaux inconvénients sont :

- Le problème de dosage en cas d'obésité ou de variations de poids
- La contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère ( $cl < 30 \text{ ml/min}$ ) et la précaution en cas d'insuffisance rénale modérée ( $cl < 60 \text{ ml/min}$ ).

En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent ( $< 3$  mois) et chez des patients n'ayant pas d'antécédents d'expositions à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois ou atteints de comorbidités importantes (cancer inclus), une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement par HBPM est nécessaire.

Actuellement, 2 HBPM ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et la prévention de ses récurrences, chez les patients cancéreux, il s'agit de la daltéparine sodique (fragmine® 7500 UI, 10000 UI, 12500 UI, 15000 UI, 18000 UI) et la tinzaparine sodique (Innohep® 10000 UI, 14000 UI, 18000 UI). Cf tableau 3

**Tableau 3 : Héparines de bas poids moléculaires (29)**

HBPM		Activité anti Xa/anti IIa	Dose préventive haut risque	Dose curative
DCI	Nom commercial			
Enoxaparine	LOVENOX®	3 à 4	40 mg/j	100 UI/kg/12h
Daltéparine (AMM)	FRAGMINE®	2 à 3	5000 UI/j	200 UI/kg/j x 1 mois 150 UI/kg/j x 5 mois
Nadroparine	FRAXIPARINE®	3 à 4	57 UI/kg	85 UI/kg/12h (0,1 ml/10kg/12h)
	FRAXODI®		Pas en préventif	171 UI/kg/j (0,1 ml/10kg/12h)
Tinzaparine (AMM)	INNOHEP®	1,7 à 2	50 à 75 UI/kg/j	175 UI/kg/j

### 3. Les contre-indications des héparines

#### a) Absolues

Les contre-indications pour les doses préventives ou curatives sont :

- Une hypersensibilité à la substance.
- Un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine grave de type II.
- Une manifestation hémorragique liée à un trouble de l'hémostase.
- Une lésion organique susceptible de saigner.
- Un saignement évolutif

Les contre-indications à doses curatives sont :

- Une hémorragie intracérébrale.
- Une insuffisance rénale sévère pour les HBPM.

#### b) Relatives

Les contre-indications à dose curatives :

- Un accident vasculaire cérébral ischémique.
- Une endocardite infectieuse aiguë.
- Une insuffisance rénale légère à modérée.

Les contre-indications à doses préventives :

- Insuffisance rénale sévère.
- Dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.

#### **4. Les principales complications du traitement héparinique.**

##### **a) La thrombopénie induite par l'héparine.**

Elles sont de 2 types :

- La thrombopénie de type I, la plus fréquente qui est souvent modérée ( $> 100000/\text{mm}^3$ ), précoce elle intervient avant le cinquième jour de traitement et ne nécessite pas d'arrêt du traitement.
- La thrombopénie de type II (TIH), plus rare, elle doit être suspectée devant un nombre de plaquettes  $< 150000/\text{mm}^3$  et/ou une chute relative des plaquettes de l'ordre de 50%. Son délai d'apparition est situé entre le 5ème jour et le 21ème jour avec un pic au 10<sup>ème</sup> jour. L'apparition d'une TIH est une situation urgente et nécessite un avis spécialisé. La constatation d'une chute des plaquettes impose la suspension du traitement et un contrôle sur tube citrate pour réaliser des tests d'agrégation plaquettaire in vitro et des tests immunologiques.

##### **b) Des manifestations hémorragiques.**

Comme tout traitement anticoagulant, les héparines sont à risque de provoquer un saignement. Ces complications surviennent principalement en présence de facteurs de risque associés comme une lésion organique susceptible de saigner, une association médicamenteuse, un faible poids, une insuffisance rénale. Le non respect des modalités thérapeutiques comme la durée du traitement et l'adaptation de la posologie en fonction du poids sont pourvoyeurs de complications hémorragiques.

## **B. Le fondaparinux.**

Le fondaparinux est un inhibiteur sélectif du facteur Xa commercialisé en 2002. Il est utilisable dans le traitement dans la MTEV excepté pour les patients hémodynamiquement instables ou des patients éligibles à la thrombolyse ou embolectomie pulmonaire. En oncologie, le fondaparinux peut être utilisé à la phase initiale du traitement pendant les 10 premiers jours.

Les contre-indications absolues sont :

- Une hypersensibilité à la substance active.
- Un saignement évolutif cliniquement significatif.
- Une endocardite bactérienne aiguë.
- Une insuffisance rénale sévère (clairance < 30ml/min).

## **C. Antivitamine K**

L'anticoagulation orale est problématique en oncologie. Les interactions médicamenteuses, la malnutrition, les vomissements et l'insuffisance hépatique rendent imprévisible le taux d'INR. De plus les gestes invasifs fréquents et la thrombopénie induite par la chimiothérapie nécessitent des arrêts de l'anticoagulation contribuant à un haut risque de récurrence et de saignement par rapport à la population générale (30,31).

Les AVK, en particulier la warfarine, sont difficilement utilisables en oncologie. Certaines situations peuvent accroître l'effet de la warfarine et donc entraîner des hémorragies (32) :

- Malnutrition et faible apport en vitamine K
- Usage fréquent des antibiotiques
- Maladie diarrhéique et toxicité attribuable aux antiacides
- Chimiothérapie
- Hépatopathie attribuable au cancer
- Diminution de la synthèse du facteur de coagulation

- Mauvaise élimination des facteurs de coagulation activés (CIVD)
- Mauvaise absorption de la vitamine K
- Forte fièvre/infection

L'antivitamine K (AVK) agit en modifiant la synthèse hépatique des facteurs procoagulants vitamine K-dépendants. Les AVK dans le traitement d'un évènement thromboembolique en oncologie ne se conçoit que si le patient présente une contre-indication à l'héparinothérapie.

Les médicaments AVK commercialisés en France sous forme orale sont :

- Acénocoumarol (Sintrom®, 4mg ; Minisintrom®, 1mg),
- Fluindione (Previscan®, 20mg),
- Warfarine (Coumadine®, 2mg et 5mg).

Le traitement par AVK doit être initié en même temps que l'héparinothérapie du fait du délai d'équilibration. Les modalités du relais sont identiques à la population générale, on choisit un AVK à demi-vie plasmatique longue comme la fluindione ou la warfarine. Ce dernier est préféré chez les patients de plus de 70 ans ou en cas de faible poids corporel. L'héparine est arrêtée une fois l'INR situé entre 2 et 3 pendant 2 jours consécutifs, l'efficacité thérapeutique est obtenue après 4 à 6 jours de traitement consécutif.

L'utilisation des AVK ne se conçoit que dans des indications validées et après avoir évalué la balance bénéfico-risque. Il est nécessaire de prendre en compte le risque thrombotique et le risque de complication hémorragique et d'un autre côté les fonctions cognitives du patient ainsi que son contexte psychologique et social, un traitement par AVK présente de nombreuses contraintes liées au suivi.

La mise en place et le suivi du traitement par AVK reposent sur l'INR (International Normalized Ratio), l'INR d'un sujet normal est inférieur ou égal à 1,2. La zone thérapeutique se situe entre 2 et 3. Le suivi biologique est nécessaire pour prévenir les complications et adapter la dose, durant le relai il est effectué tous les jours, puis 1 à 2 fois par semaine pendant le premier mois, puis espacé toutes les 2 semaines. Après chaque changement de posologie, le contrôle doit être effectué 72 heures après le changement.

La gestion des traitements ainsi que la surveillance nécessaire sont résumées dans le tableau 4.

**Tableau 4 : gestion des différents traitements (29)**

<u>Gestion des traitements</u>
<p><b>1. Patient traité par HNF</b></p> <p><b>A dose curative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si IV, bolus 5000 UI IVD puis 450 à 500 UI/kg/j, TCA 4 h après le début du traitement</li> <li>• En SC 500 UI/kg/j en 2 à 3 injections, TCA à mi distance entre deux injections</li> <li>• TCA entre 2 et 3 fois le témoin ou ou Anti-Xa 0.3 à 0.7 U/ml</li> </ul> <p><b>A dose préventive</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5000 UI en SC toutes les 8 heures en chirurgie</li> <li>• 5000 UI en SC toutes les 12 heures en médecine</li> </ul> <p><b>Surveillance plaquettes 2 à 3 fois par semaine</b></p>
<p><b>2. Patient traité par HBPM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'activité anti Xa sauf patient &gt; 100 kg ou &lt; 40 kg et clairance créatinine entre 30 et 60 ml/mn (curatif)</li> <li>• Dans le traitement curatif, privilégier la gestion en ambulatoire chaque fois que possible</li> <li>• Pas de surveillance des plaquettes en l'absence de chirurgie, d'exposition préalable aux héparines ou de traumatisme, dans les cas contraires numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant un mois et en cas de manifestation évoquant une TIH</li> </ul>
<p><b>3. Patient traité par AVK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En association HNF, HBPM ou fondaparinux pendant au moins 5 j à la phase initiale en curatif</li> <li>• INR entre 2 et 3 en curatif</li> <li>• Fréquence de la surveillance adaptée à l'équilibre de l'INR</li> </ul>
<p><b>4. Compression veineuse :</b></p> <p><b>Prévention de la TVP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pendant l'hospitalisation ou plus si alitement</li> <li>• Bas de compression classe 2</li> </ul> <p><b>Prévention maladie veineuse post phlébitique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si TVP MI symptomatique, non indiqué TVP MS</li> <li>• De classe 3 par collant ou chaussette en fonction de la tolérance et des capacités d'habillement</li> <li>• Indication à nuancer avec la survie du patient</li> </ul>

## D. Traitement thrombolytique

Son indication relève d'une décision spécialisée. La seule indication validée reste l'embolie pulmonaire récente (quatre premiers jours) avec instabilité hémodynamique (arrêt circulatoire, état de choc, hypoxémie sévère non corrigeable par l'oxygénothérapie) et en l'absence de contre-indication absolue (33).

Dans la littérature, on retrouve une étude rétrospective non comparative reconstituée à partir de 5 essais randomisés qui a évalué l'efficacité et la toxicité d'un traitement par fibrinolytique (activateur tissulaire du plasminogène) suivi par héparine chez 57 patients. Dans les 14 premiers jours, le taux de récurrence a été de 6% et les

complications hémorragiques majeures dans les 72 heures ont concerné 12% des patients(34). Dans cette étude, l'évaluation de la régression de l'embolie pulmonaire a été faite par scintigraphie et par angiographie, or ce n'est pas un critère formellement démontré comme étant corrélé à la clinique.

#### **IV. ETATS DES LIEUX DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES**

Au niveau international, plusieurs sociétés savantes telles que l'association italienne d'oncologie médicale, la société européenne d'oncologie médicale et l'institut national de lutte contre le cancer ont établi des recommandations de bonne pratique pour le traitement des thromboses veineuses profondes en oncologie. L'association francophone pour les soins de support en oncologie (AFSOS) a publié, en 2014, un référentiel inter-régional sur la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en oncologie prenant en compte les principales recommandations des différentes sociétés savantes. L' AFSOS préconise l'utilisation d'une HBPM pendant 7 à 10 jours (phase initiale) puis une HBPM dose curative en 1 injection/j pendant 3 mois. Au bout des 3 mois, une réévaluation est nécessaire afin d'évaluer la tolérance du traitement et obtenir l'adhésion du patient pour poursuivre le traitement pour une durée de 3 mois. Cf. Figure 3.

En 2007, la société américaine d'oncologie médicale (ASCO) a publié des recommandations de bonne pratique fondées sur une revue approfondie de la littérature (35), ces recommandations ont été mises à jour en 2013 et réactualisées en 2015 (36). L'ASCO préconise l'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire pour une durée au moins égale à 6 mois dans le traitement de la maladie thromboembolique en oncologie.

Dans cette étude, nous avons décidé de suivre les recommandations de l'AFSOS.

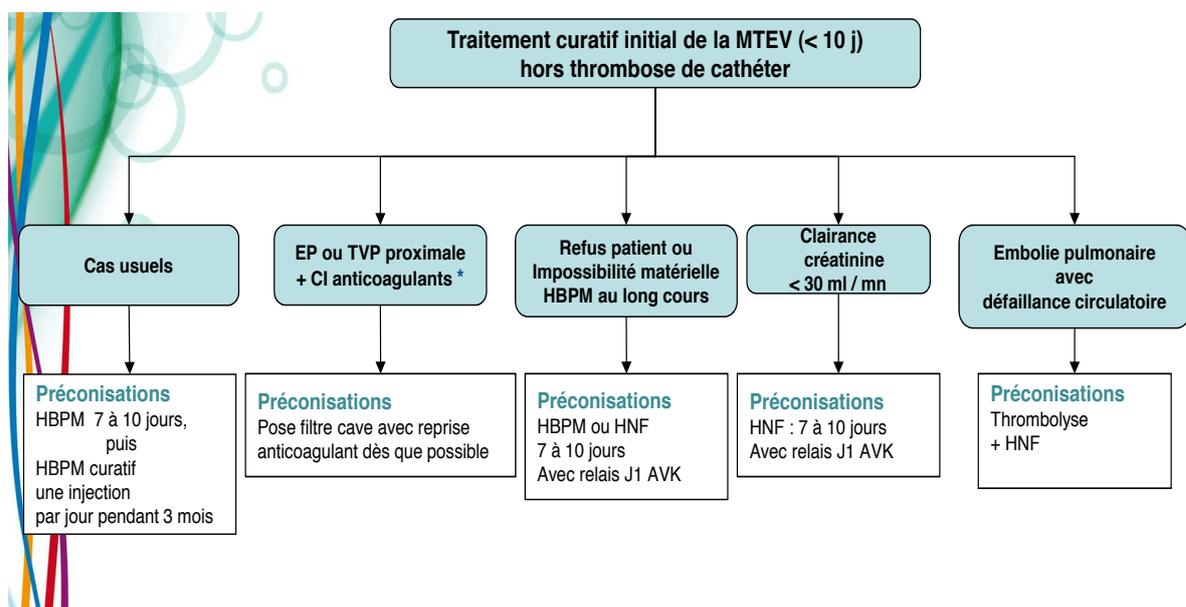
## A. Traitement curatif initial de la MTEV (< 10 j) hors thrombose de cathéter (36)

L' HBPM est préférée par rapport à l'HNF pour le traitement initial de la MTEV (entre 5 et 10 jours) pour les patients atteints de cancer n'ayant pas d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30ml/min). Il n'y a pas plus de récurrence de thrombose ou de saignement entre les deux traitements mais une étude a montré une diminution de la mortalité sur 3 mois avec l'HBPM par rapport à l'HNF (RR 0,71 ; 95% IC 0,52-0,98)(37).

Si un patient présente une insuffisance rénale sévère (clairance < 30ml/min), on préférera une héparine non fractionnée pendant le traitement initial avec un relais à J1 par un AVK.

Si un patient présente une embolie pulmonaire avec défaillance circulatoire, une thrombolyse peut être discutée avec un relais par une HNF.

**Figure 3 : traitement curatif initial de la MTEV hors thrombose sur cathéter(29)**



## **B. Traitement curatif au long cours de la MTEV (> 10 j) hors thrombose de cathéter (2).**

L'Institut National Du Cancer a émis des recommandations de bonnes pratiques en 2008.

Le traitement de la MTEV chez le patient atteint de cancer doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant au moins 3 mois.

Au delà des 10 premiers jours, le traitement de la MTEV en oncologie doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant une durée optimale de 6 mois et à défaut 3 mois minimum. Ce traitement a été validé dans la littérature aux posologies suivantes :

-daltéparine 200 UI/kg une fois par jour pendant 1 mois puis 150UI/kg une fois par jour ;

-tinzaparine 175UI/kg une fois par jour ;

-enoxaparine 150 UI/kg une fois par jour ;

La galénique utilisée dans les études n'est pas disponible pour l'énoxaparine. Seules la daltéparine et la tinzaparine ont l'AMM en France. Cf. tableau 3.

En cas d'embolie pulmonaire grave (défaillance hémodynamique), les indications et les modalités de la thrombolyse sont les mêmes que chez le patient non cancéreux.

En cas de contre indications absolues au traitement anticoagulant, ou si récurrence thromboembolique sous traitement anticoagulant optimal, la mise en place d'un filtre cave doit être envisagée. Si le filtre cave est posé pour une contre-indication, quand celle-ci disparaît, le traitement anticoagulant doit être repris. Si le filtre cave est posé pour une récurrence, le traitement doit être poursuivi.

L'intérêt du filtre cave reste incertain et controversé en raison de la rareté des études. Dans une cohorte sur 8 ans, chez des patients atteints de cancer, l'association filtre cave-anticoagulation par rapport à une anticoagulation seule

durant 3 mois a montré une diminution du risque d'embolie pulmonaire mais une augmentation du risque de thrombose veineuse profonde et aucun effet sur la survie (38).

Les AVK sont utilisables en cas de contre-indications aux HBPM. Plusieurs méta-analyses ont prouvées la supériorité des HBPM par rapport aux AVK sur le risque de récurrence et les saignements liés aux traitements (3,5,6).

Le traitement peut être arrêté après 6 mois, s'il s'agissait d'un premier événement thromboembolique veineux provoqué par un événement intercurrent et en l'absence de maladie cancéreuse en progression ou en cours de tout traitement complémentaire.

Concernant le traitement au delà de 6 mois, aucune étude n'aborde le sujet mais par extrapolation sur des patients présentant un événement thromboembolique idiopathique, l'anticoagulation doit être envisagée chez les patients atteints de cancer évolutif ou traitement antitumoral, la décision de poursuivre le traitement doit être pluridisciplinaire. La balance bénéfice-risque doit être discutée en raison du risque de saignement lié au traitement, du coût du traitement, de l'espérance de vie du patient, de l'impact sur la qualité de vie.

Concernant les nouveaux anticoagulants d'action directe, ces derniers, parfois appelés « nouveaux anticoagulants oraux » (NACO) sont l'apixaban (Eliquis®), le dabigatran (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®) et ont des modes d'action différents, le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine, les deux autres étant des inhibiteurs directs du facteur Xa. Arrivés sur le marché en France en 2008 dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée de la hanche et du genou, leurs indications ont été élargies en 2011 et 2012 à la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire ayant un ou plusieurs facteurs de risque vasculaire associés(39).

Plusieurs études comme RECOVER (dabigatran par rapport à la warfarine dans le traitement de la thromboembolie veineuse), EINSTEIN (traitement par rivaroxaban pour des patients atteints de TVP) ont permis de valider ces indications. Dans ces méta-analyses, on retrouve une très faible proportion de patients atteints de cancer rendant difficilement extrapolable les résultats à une population oncologique (40).

Par ailleurs les principales contraintes liées à l'utilisation des NACO sont l'absorption imprévisible et un risque plus élevé de saignements gastro-intestinaux chez les patients présentant une mucite, une modification du métabolisme chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale, des interactions médicamenteuses nombreuses avec des agents hormonaux et des chimiothérapies, l'impossibilité à mesurer l'activité anticoagulante avec des tests standards et le manque d'antidote.

### **C. Traitement curatif des thromboses sur cathéter chez les patients atteints de cancer (2).**

*Le traitement curatif des thromboses sur cathéter central repose sur l'utilisation prolongée des HBPM.*

*En cas d'insuffisance rénale sévère, le traitement repose sur l'utilisation d'HNF avec relais précoce par AVK.*

*Le maintien du cathéter nécessite qu'il soit indispensable, fonctionnel, bien positionné et non infecté, avec évolution clinique favorable sous surveillance rapprochée. Ainsi le traitement anticoagulant doit être maintenu tant qu'un cathéter est en place.*

*En cas de retrait du cathéter, il n'y a pas d'attitude standard concernant la chronologie de la mise en route d'un traitement anticoagulant par rapport au retrait.*

*En cas de nécessité de poser un nouveau cathéter, il convient d'évaluer au préalable l'état du réseau veineux cave supérieur par scanner ou échographie doppler.*

*En cas de refus ou d'impossibilité de traitement prolongé par HBPM, l'utilisation d'HBPM avec relais par AVK peut être proposée.*

*Les fibrinolytiques peuvent être utilisés en milieu spécialisé en cas de mauvaise tolérance clinique comme un syndrome cave supérieur et en l'absence de contre-indications.*

*La durée du traitement anticoagulant en cas de retrait de cathéter :*

- si retrait du cathéter et cancer en progression => 3 à 6 mois de traitement par HBPM suivi par un relais par AVK.*
- si retrait du cathéter et cancer en rémission (sans traitement) => 6 semaines de traitement par HBPM.*

## **PARTIE II – RESULTATS ET METHODES**

### **I. Méthodes**

Au sein du centre Oscar Lambret, nous avons demandé d'extraire à partir des résultats de tomodensitométries thoraciques réalisées entre janvier et juin 2014, tous les comptes rendus radiologiques définitifs où figuraient les mots clefs « thrombose » et « embolie pulmonaire ». Nous avons obtenu 220 numéros de dossiers patients, tous sexes confondus, tous âges confondus tous types de RCP confondus, décédé ou non.

A partir de ces numéros de dossiers, à l'aide du fichier patient DxCare®, nous avons recueilli, en juin 2014, le sexe, l'âge, la date du scanner, la localisation tumorale, la présence ou non d'une embolie pulmonaire, la présence ou non d'une thrombose veineuse profonde, la présence d'une thrombose sur PAC, l'instauration d'un traitement à T>10j, le type de traitement instauré ainsi que la posologie, une chimiothérapie en cours, la fonction rénale (formule de Cockcroft) et le poids au moment de l'instauration du traitement.

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

En septembre 2014, nous avons collecté les données concernant la présence ou non d'un traitement à 3 mois du diagnostic de la maladie thromboembolique.

En décembre 2014, nous avons recueilli les données concernant la présence ou non d'un traitement à 6 mois du diagnostic.

L'analyse statistique a été réalisée avec la participation de l'Unité de Méthodologie et Biostatistique du Centre Oscar Lambret.

Les données sont présentées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive : fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles ; médianes, valeurs extrêmes, moyennes et écart-types pour les variables continues.

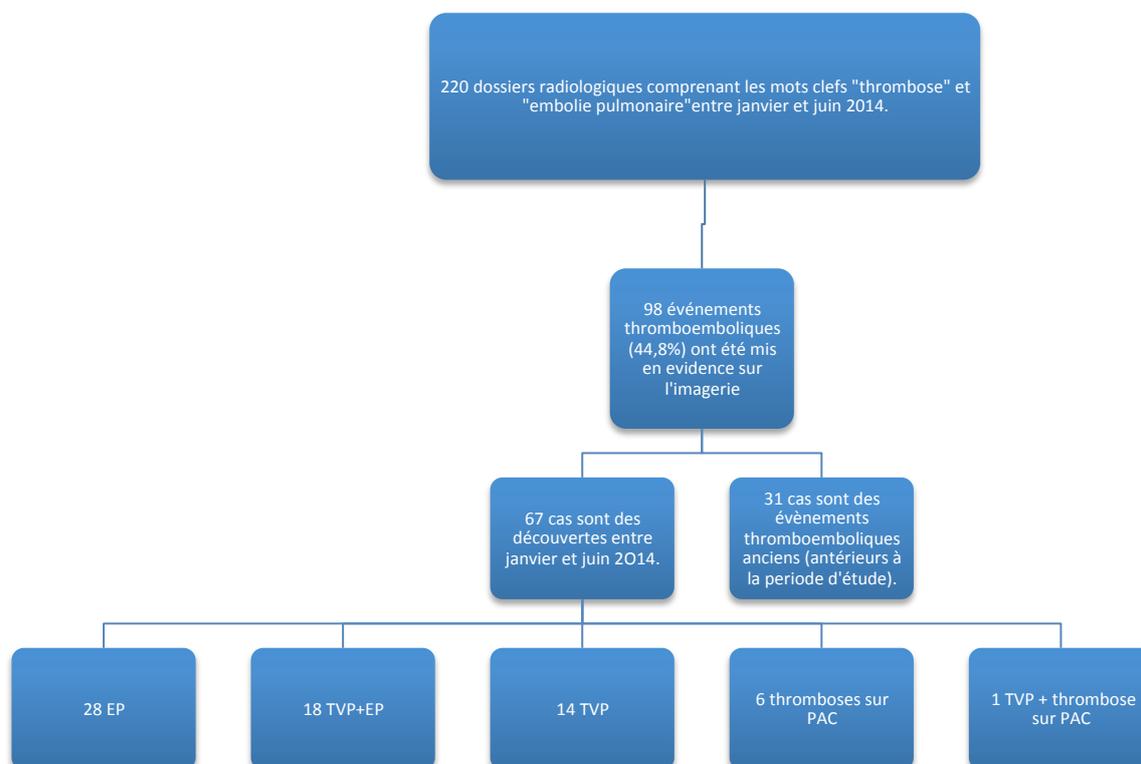
## II. Résultats

### A. Population d'étude.

Sur les 220 examens radiologiques réalisés à la recherche d'une embolie pulmonaire ou d'une thrombose veineuse profonde, nous recueillons 98 événements thromboemboliques soit 44,8% des tomodensitométries thoraciques ont permis de révéler une maladie thromboembolique.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux découvertes d'événements thromboemboliques durant la période de janvier à juin 2014, cela représente 67 patients. Cf figure 4

**Figure 4 : caractéristiques de la population d'étude.**



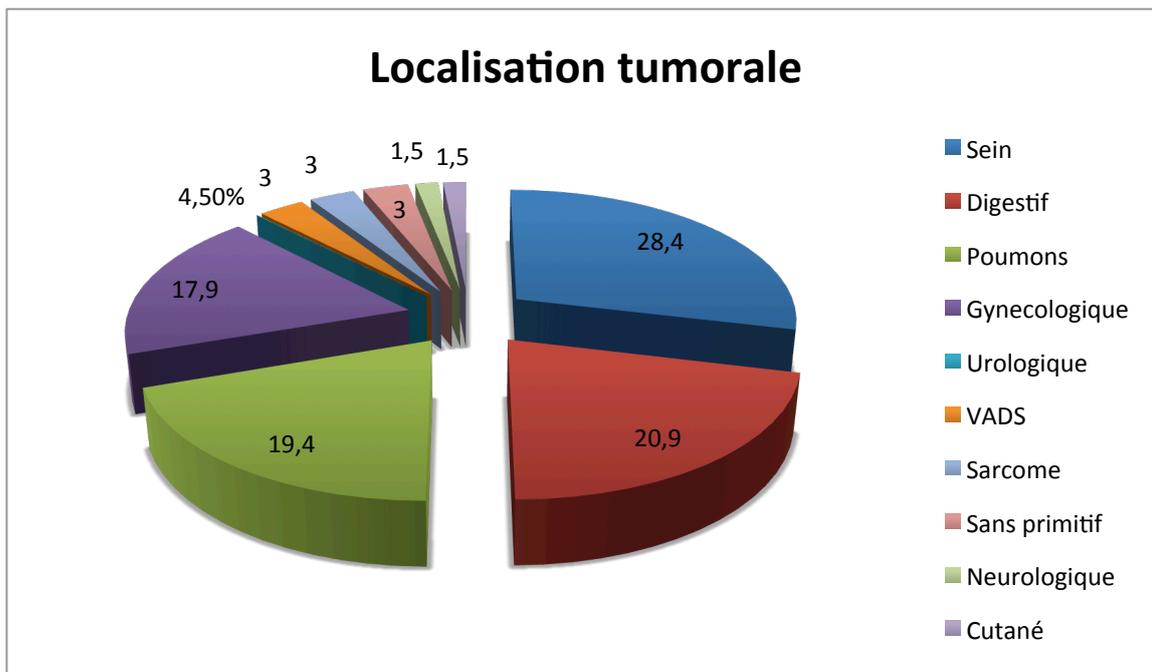
## B. Analyse des 67 patients.

### 1. Caractéristiques des patients.

Au total, 67 patients ont été inclus dans notre étude. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 6. Les patients étaient pour 71,6% féminins (n=48) et l'âge médian au moment du diagnostic était de 65 ans. La localisation tumorale concernait principalement le sein (n=17, 25,4%), le poumon (n=12, 17,9%), et les ovaires (n=7, 10,4%).

**Tableau 6 : caractéristiques des 67 patients et localisation tumorale.**

Caractéristiques (N=67)	n	%
<b>Sexe</b>		
M	19	28.4%
F	48	71.6%
<b>Localisation tumorale</b>		
<b>Sein</b>	17	25.4%
<b>Digestif</b>	14	20.9%
<i>Pancréas</i>	5	7.5%
<i>Rectum</i>	4	6.0%
<i>Colon</i>	2	3.0%
<i>Colorectal</i>	1	1.5%
<i>Anal</i>	1	1.5%
<i>Foie</i>	1	1.5%
<b>Poumon</b>	13	19.4%
<i>Poumon</i>	12	17.9%
<i>Thymus</i>	1	1.5%
<b>Gynéco</b>	12	17.9%
<i>Ovaire</i>	7	10.4%
<i>Utérus</i>	3	4.5%
<i>Endomètre</i>	1	1.5%
<i>Vulve</i>	1	1.5%
<b>Urologie</b>	3	4.5%
<i>Prostate</i>	2	3.0%
<i>Vessie</i>	1	1.5%
<b>VADS</b>	2	3.0%
<i>Langue</i>	1	1.5%
<i>Oropharynx</i>	1	1.5%
<b>Sarcome</b>	2	3.0%
<i>Léiomyosarcome</i>	1	1.5%
<i>Rhabdomyosarcome</i>	1	1.5%
<b>Sans primitif</b>	2	3.0%
<b>Neurologie</b>	1	1.5%
<i>Glioblastome</i>	1	1.5%
<b>Cutané</b>	1	1.5%
<i>Cuir chevelu</i>	1	1.5%



## 2. Evénements thromboemboliques.

Dans notre étude, l'événement thromboembolique le plus fréquent est l'embolie pulmonaire avec 28 embolies pulmonaires seules (42%), 18 embolies pulmonaires associées à une thrombose veineuse profonde (27%), 14 thromboses veineuses profondes (21%), 6 thromboses sur PAC (9%) et 1 thrombose veineuse profonde associée à une thrombose sur PAC (1,5%).

Au total, de janvier à juin 2014, 46 embolies pulmonaires ont été découvertes (69%), 33 thromboses veineuses profondes (49%), et 7 thromboses sur PAC (11%).

Sur ces 67 événements thromboemboliques, 65 ont été traités au moment du diagnostic. Pour 1 patient, le traitement n'a pas été instauré pour raison médicale.

Les données n'ont pas pu être récupérées pour le dernier patient. Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 7.

Au total, notre étude a porté sur 65 patients qui ont tous été traités pour un événement thromboembolique.

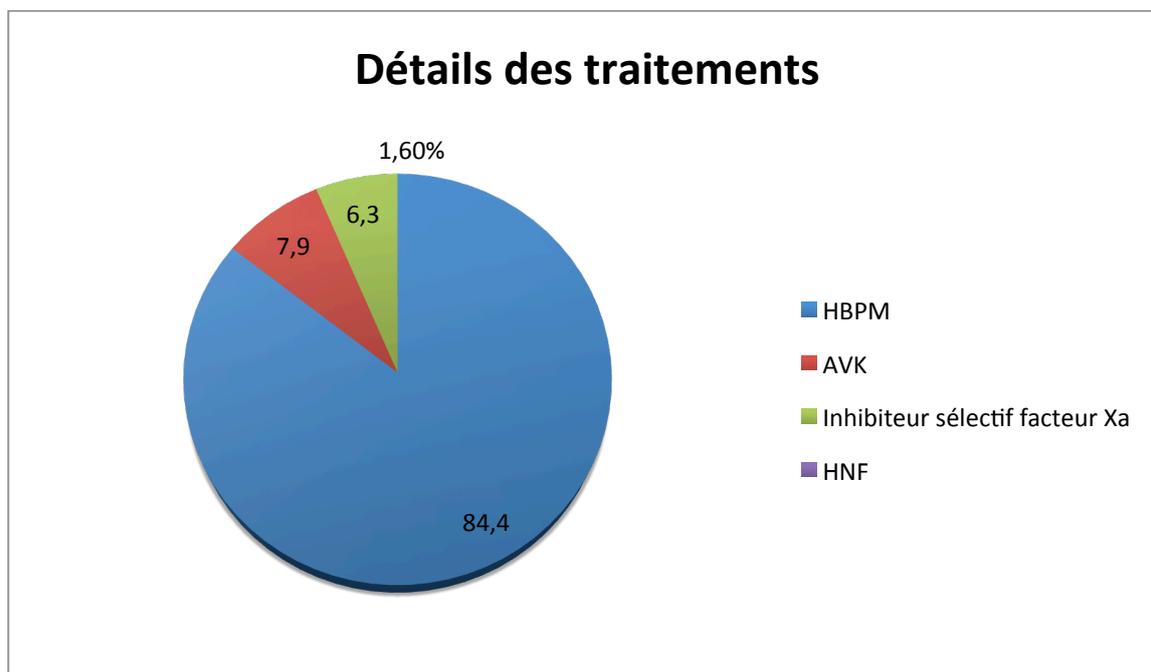
**Tableau 7 : Caractéristiques des événements thromboemboliques.**

Caractéristiques (N=67)	n	%
<b>Evénement thromboembolique</b>		
EP	28	41.8%
EP + Thrombose	18	26.9%
Thrombose	14	20.9%
Thrombose PAC	6	9.0%
Thrombose + Thrombose PAC	1	1.5%
→ <b>Total Embolie pulmonaire</b>	46	68.7%
→ <b>Total Thrombose</b>	33	49.3%
→ <b>Total Thrombose sur PAC</b>	7	10.6%
<b>Traitement (N=66)</b>		
Oui	65	98.5%
Non	1	1.5%
Inconnu	1	

### 3. Traitements des événements thromboemboliques.

#### a) Les différents types de traitements.

La majorité des patients a été traitée par une HBPM (n=54, 84%) et plus particulièrement par tinzaparine (n=43, 67,2%), 8 patients ont été traités par enoxaparine, seuls 5 patients ont été traités par un antivitamine K (8%), 4 patients ont été traités par inhibiteur sélectif du facteur Xa (6,3%) et 1 patient a été traité par une héparine non fractionné (tableau 8). A noter que l'exploitation de 3 dossiers n'a pas permis de retrouver le traitement instauré.



b) La durée du traitement. (tableau 8)

Concernant la durée du traitement, sur l'ensemble de la population traitée, plus de la moitié des patients soit 54% (n=32) a été traitée pour une durée supérieure ou égale à 6 mois. De plus, 20% (n=12) des patients ont été traités pour une durée supérieure ou égale 3 mois et 12% (n=7) ont reçu un traitement pour une durée supérieure à 3 mois sans que les données à 6 mois puissent être recueillies. On note aussi que 14% (n=8) des patients ont reçu un traitement pour une durée inférieure à 3 mois ce qui ne correspond pas aux recommandations. Enfin 8 patients ont été perdus de vue durant l'étude.

Au total, sur l'ensemble des patients (n=67), 51 patients ont reçu un traitement anticoagulant pour une durée au moins égale à 3 mois soit 76% des patients traités.

**Tableau 8 : Caractéristiques des patients traités.**

Caractéristiques patients traités (N=65)	n	%
<b>Type de traitement (N=64)</b>		
<b>HBPM</b>	<b>54</b>	<b>84.40%</b>
<i>tinzaparine</i>	43	67.2%
<i>enoxaparine</i>	8	12.5%
<i>daltéparine</i>	2	3.1%
<i>nadroparine</i>	1	1.6%
<b>AVK</b>	<b>5</b>	<b>7.9%</b>
<i>fluindione</i>	4	6.3%
<i>warfarine</i>	1	1.6%
<b>Inhibiteur sélectif facteur Xa : fondaparinux</b>	<b>4</b>	<b>6.3%</b>
<b>HNF : calciparine</b>	<b>1</b>	<b>1.6%</b>
Inconnu	3	
<b>Durée du traitement (N=59)</b>		
<3 mois	8	13.60%
>3 mois et < 6 mois	12	20.3%
>3 mois, inconnu à 6 mois	7	11.9%
> 6 mois	32	54.2%
Inconnu	6	
<b>posologie respectée (N=60)</b>		
Posologie respectée	48	80.00%
Posologie adaptée	2	3.30%
Posologie non respectée et sous dosée	6	10.00%
Posologie non respectée et sur-dosée	4	6.70%
Inconnu	6	

c) La posologie du traitement. (tableau 8 et 9)

La tinzaparine sodique a l'AMM dans le traitement curatif de la MTEV dans le cancer. La posologie recommandée est de 175UI/kg jour en 1 seule injection. 45,3% (n=29) des patients traités par tinzaparine ont une posologie respectée.

La daltéparine a été utilisée chez 2 patients, le premier patient avait une posologie inférieure aux recommandations, le deuxième patient avait une posologie correcte (200 UI/kg).

L'énoxaparine sodique a été utilisée pour 8 patients soit 12,5% des patients. Ce traitement anticoagulant n'a pas d'AMM en France pour le traitement de la MTEV en oncologie.

Les AVK ont été utilisés chez 5 patients, les posologies n'ont pas été étudiées car elles sont dépendantes du taux d'INR.

Pour 4 patients, un traitement par inhibiteur sélectif du facteur Xa a été instauré à la posologie de 7,5mg par jour. La posologie est adaptée au poids pour chaque patient.

Le tableau 8 montre qu'il existe une différence significative de proportion ( $p < 0.0001$ ) entre les patients ayant une posologie respectée et celle n'ayant pas de posologie respectée (posologie adaptée, non respectée sur/sous dosée). Les patients ayant une posologie inconnue sont considérés comme manquants.

**Tableau 8 : différence significative de posologie.**

Posologie (N=60)	N	Pourcentage	P (comparaison de proportion)
Respectée	50	83,3%	<b>&lt;0.0001</b>
Non respectée*	10	16,6%	

\*Posologie non respectée et sous dosée et posologie non respectée et sur dosée

d) Croisement type de traitement et durée. (tableau 9)

Traitement par HBPM

En croisant le type de traitement et la durée, 84,4% (n=54) des patients ont été traités par une HBPM, 68,8% (n=44) ont été traités pour une durée supérieure ou égale à 3 mois et 43,8% (n=28) ont été traités pour durée de 6 mois.

Le traitement par tinzaparine était le plus fréquent avec 67,2% (n=43) des patients traités.

Dans la posologie efficace de la tinzaparine correspondant à 175UI/kg, 40,6% (n=26) des patients ont été traités pendant 3 mois et 21,90% (n=14) ont été traités pendant 6 mois. Au total 40,6% (n=26) des patients traités ont reçu de la tinzaparine à posologie efficace pendant au moins 3 mois.

12,5% (n= 8) des patients ont été traités par enoxaparine en 2 injections sous cutanée par jour. 6,3% (n=4) des patients ont reçu un traitement inférieur à 3 mois et 6,3% ont reçu un traitement pour une durée au moins égale à 3 mois.

Le traitement par daltéparine a été utilisé pour 3,2% (n=2) des patients pour une durée de 6 mois au moins.

#### Traitement par AVK.

Au total 7,9% (n=5) ont été traités par AVK, 3,2% (n= 2) pour une durée au moins égale à 3 mois et 3,2% (n=2) pour durée de 3 mois. La durée du traitement pour 1 patient est inconnue.

#### Traitement par inhibiteur sélectif du facteur Xa.

6,3% (n=4) ont bénéficié d'un traitement par fondaparinux, 1 patient a reçu le traitement pour une durée inférieure à 3 mois, 2 patients pour une durée de 3 mois et 1 patient pour une durée au moins égale à 6 mois.

#### Traitement par héparine non fractionnée.

1 patient a été traité par HNF pour une durée inférieure à 3 mois.

Sur l'ensemble de la population (n=67), 2 patients n'ont pas pu être intégrés. Le traitement du premier patient n'a pu être retrouvé et le deuxième patient est décédé.

**Tableau 9 : croisement type de traitement et durée.**

Caractéristiques patients traités	Total	Traitement à 3m						Traitement à 6m					
		Oui		Non		Inconnu		Oui		Non		Inconnu	
<b>Type de traitement et dose (N=64)</b>													
<b>HBPM</b>	<b>54 84.4%</b>	<b>44 68.8%</b>	<b>6 9.4%</b>	<b>4 6.3%</b>			<b>28 43.8%</b>	<b>16 25.0%</b>	<b>10 15.6%</b>				
tinzaparine	43 67.2%	37 57.8%	2 3.1%	4 6.3%			23 35.9%	12 18.8%	8 12.5%				
100-149 UI/kg	5 7.8%	5 7.8%	0 0.0%	0 0.0%			4 6.3%	0 0.0%	1 1.6%				
150-199 UI/kg	29 45.3%	26 40.6%	2 3.1%	1 1.6%			14 21.9%	12 18.8%	3 4.7%				
200-249 UI/kg	5 7.8%	5 7.8%	0 0.0%	0 0.0%			4 6.3%	0 0.0%	1 1.6%				
Dose ou poids inconnu	4 6.3%	1 1.6%	0 0.0%	3 4.7%			1 1.6%	0 0.0%	3 4.7%				
enoxaparine	8 12.5%	4 6.3%	4 6.3%	0 0.0%			2 3.1%	4 6.3%	2 3.1%				
100-149 UI/kg	2 3.1%	0 0.0%	2 3.1%	-			0 0.0%	2 3.1%	0 0.0%				
150-199 UI/kg	3 4.7%	2 3.1%	1 1.6%	-			1 1.6%	1 1.6%	1 1.6%				
200-249 UI/kg	3 4.7%	2 3.1%	1 1.6%	-			1 1.6%	1 1.6%	1 1.6%				
daltéparine	2 3.1%	2 3.1%	0 0.0%	0 0.0%			2 3.1%	0 0.0%	0 0.0%				
<100 UI/kg	1 1.6%	1 1.6%	-	-			1 1.6%	-	-				
150-199 UI/kg	1 1.6%	1 1.6%	-	-			1 1.6%	-	-				
nadroparine 200-249 UI/kg	1 1.6%	1 1.6%	0 0.0%	0 0.0%			1 1.6%	0 0.0%	0 0.0%				
<b>AVK</b>	<b>5 7.9%</b>	<b>4 6.3%</b>	<b>0 0.0%</b>	<b>1 1.6%</b>			<b>3 4.7%</b>	<b>1 1.6%</b>	<b>1 1.6%</b>				
fluindione	4 6.3%	3 4.7%	0 0.0%	1 1.6%			2 3.1%	1 1.6%	1 1.6%				
20 mg	3 4.7%	3 4.7%	-	0 0.0%			2 3.1%	1 1.6%	0 0.0%				
30 mg	1 1.6%	0 0.0%	-	1 1.6%			0 0.0%	0 0.0%	1 1.6%				
warfarine 2 mg	1 1.6%	1 1.6%	0 0.0%	0 0.0%			1 1.6%	0 0.0%	0 0.0%				
<b>Inhibiteur sélectif facteur Xa : fondaparinux 7,5 mg</b>	<b>4 6.3%</b>	<b>3 4.7%</b>	<b>1 1.6%</b>	<b>0 0.0%</b>			<b>1 1.6%</b>	<b>2 3.1%</b>	<b>1 1.6%</b>				
<b>HNF : calciparine 250-300 UI/kg</b>	<b>1 1.6%</b>	<b>0 0.0%</b>	<b>1 1.6%</b>	<b>0 0.0%</b>			<b>0 0.0%</b>	<b>1 1.6%</b>	<b>0 0.0%</b>				
<b>Inconnu</b>	<b>1</b>												

#### 4. Significativité du traitement.

##### Traitement par HBPM.

D'après les recommandations de l'AFSOS, les traitements adaptés sont les traitements HBPM en 1 injection/jour de plus de 3 mois en l'absence de contre indication. D'après les résultats du tableau 10, 45,3% des patients ont bénéficié d'un traitement par HBPM à doses efficaces pour une durée supérieure ou égale à 3 mois. Le résultat n'est pas significatif avec  $p=0,29$ .

**Tableau 10 : Significativité traitement par HBPM.**

Traitement (N=64)	N	Pourcentage	P (comparaison de proportion)
Adapté	29	45.3%	0.29
Non adapté	35	54.7%	

Traitement par Tinzaparine ou daltéparine.

D'après les recommandations de l'AFSOS, les traitements adaptés sont les traitements HBPM en 1 injection/jour (tinzaparine (150-199 UI/kg) et daltéparine (150-199 UI/kg)) de plus de 3 mois en l'absence de contre indication. Le reste des traitements est considéré de ce fait non adapté pour la maladie thromboembolique veineuse en oncologie. Le tableau 11 ci-dessous donne les proportions des types de traitements (adapté ou non). D'après les résultats du tableau ci-dessous, il n'y a pas de différence significative de proportions ( $p = 0.08$ ) entre les patients ayant un traitement adapté et ceux ayant un traitement non adapté.

**Tableau 11 : Significativité traitement par tinzaparine et daltéparine.**

Traitement (N=64)	N	Pourcentage	P (comparaison de proportion)
Adapté	27	42%	0.08
Non adapté	37	58%	

### 5. Posologie et durée du traitement.

Dans le tableau 12, pour 71,6% (n=48) des patients, la posologie est respectée selon les recommandations. Pour 3% (n=2) des patients, la posologie a été adaptée sur la fonction rénale. 9% (n=6) et 6% (n=4) ont respectivement eu des traitements sous dosés et sur dosés.

A 3 mois, la posologie est respectée pour 61% des patients.

A 6 mois, 37% des patients suivis ont une posologie respectée.

**Tableau 12 : Posologie et durée du traitement.**

Caractéristiques patients traités	Total		Traitement à 3m						Traitement à 6m					
			Oui		Non		Inconnu		Oui		Non		Inconnu	
<b>Posologie respectée</b>	48	71.6%	41	61.2%	5	7.5%	2	3.0%	25	37.3%	17	25.4%	6	9.0%
Posologie respectée														
Posologie adaptée	2	3.0%	1	1.5%	1	1.5%	0	0.0%	0	0.0%	1	1.5%	1	1.5%
Posologie non respectée et sous dosée	6	9.0%	4	6.0%	2	3.0%	0	0.0%	3	4.5%	2	3.0%	1	1.5%
Posologie non respectée et sur-dosée	4	6.0%	4	6.0%	0	0.0%	0	0.0%	3	4.5%	0	0.0%	1	1.5%
Inconnu	7	10.4%	1	1.5%	0	0.0%	6	9.0%	1	1.5%	0	0.0%	6	9.0%

## DISCUSSION

Dans cette étude, nous évaluons le respect des recommandations nationales dans le traitement des événements thromboemboliques en oncologie au sein du Centre Oscar Lambret. Dans les recommandations AFSOS, le traitement adapté doit être une HBPM à dose curative en 1 seule injection pour une durée minimum de 3 mois (29),

84,4% (n=54) des patients ont été traités par une HBPM, 68,8% (n=44) ont été traités pour une durée supérieure ou égale à 3 mois et 43,8% (n=28) ont été traités pour durée de 6 mois ou plus.

Le traitement par tinzaparine était le plus fréquent avec 67,2% (n=43) des patients traités.

42% (n=27) des patients ont reçu un traitement adapté par tinzaparine ou daltéparine, seules héparines pouvant être utilisées en 1 seule injection à doses curatives, et ayant l'AMM dans cette indication pour une durée de 3 mois ou plus.

Dans l'étude CARMEN, qui évalue l'adhésion des recommandations au niveau national, 293 patients (62%) ont reçu un traitement par HBPM pendant 3 mois puis 120 patients (25%) sont traités pour une durée de 6 mois (8). Dans cette étude, les auteurs ont pris comme critère principal de jugement, la prescription d'une HBPM (enoxaparine, daltéparine et tinzaparine) pour une durée au moins égale à 3 mois. Ces résultats sont concordants avec ceux de notre étude, confirmant une diminution des patients traités au delà de 3 mois. Néanmoins on note une légère amélioration avec 43% Vs 25% dans l'étude CARMEN, des patients traités à 6 mois de la découverte d'un événement thromboembolique.

Dans une étude réalisée au sein du Centre Oscar Lambret, la conformité globale des prescriptions (reconduction et instauration des traitements) était estimée à 55%, compte tenu de la posologie et de la clairance de la créatinine (41).

Dans notre étude, moins de la moitié des patients a eu un traitement pendant 6 mois ce qui reste encore insuffisant au vu de l'impact d'un événement thromboembolique dans la prise en charge globale du patient.

Notre principal objectif était d'évaluer le taux de prescription en conformité avec les recommandations de l'AFSOS, mais de plus en plus d'experts sont en accord pour dire que la prescription d'HBPM doit être poursuivie pour une durée de 6 mois. En 2007, la société américaine d'oncologie médicale (ASCO) a publié des recommandations de bonne pratique fondées sur une revue approfondie de la littérature (35), ces recommandations ont été mises à jour en 2013 et réactualisées en 2015 (36). L'ASCO préconise l'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire pour une durée au moins égale à 6 mois dans le traitement de la maladie thromboembolique en oncologie.

Après 6 mois de traitement par HBPM, plusieurs solutions s'offrent aux praticiens :

- La tumeur est évolutive, la chimiothérapie est poursuivie et l'espérance de vie est limitée, il est préférable de poursuivre le traitement par HBPM si celui ci est bien toléré.
- La tumeur n'est plus évolutive, mais un traitement par hormonothérapie est décidé chez un patient avec une espérance de vie longue, un relais par AVK est possible.
- Le traitement par HBPM est mal toléré (hématome aux points de ponction), un relais par AVK peut être mise en place.

Les localisations tumorales les plus thrombogènes retrouvées dans notre étude sont le sein (21%) suivi des cancers digestifs (20,9%), cancer du poumon (19,4%) et les cancers gynécologiques (17,9%). Ces résultats concordent avec les données de la littérature, dans l'étude de Horsted, les cancers les plus pourvoyeurs de thrombose sont le cancer ovarien, suivi des cancers du pancréas et plus généralement les cancers digestifs suivi des cancers bronchiques (18). Un effet-centre explique la

position du cancer du sein. Le cancer du sein représente 32% des cancers suivi au Centre Oscar Lambret.

3 patients ont été traités pour une durée de 6 mois par des AVK, le recueil de données ne permet pas de connaître l'état du cancer (actif ou en rémission) au moment du diagnostic de MTEV. Si le cancer est en rémission au moment du diagnostic de thrombose, l'utilisation des AVK est possible.

Le traitement de référence reste l'HBPM, plusieurs études ayant prouvé la supériorité de la daltéparine (moins de récurrence sans augmentation du risque de saignement) par rapport aux AVK. Cependant les HBPM sont des traitements par voie injectable et donc plus contraignantes pour le patient. Une étude est en cours afin d'évaluer les anticoagulants oraux directs (AOD) dans le traitement des thromboses dans le cancer. Actuellement largement utilisés dans la MTEV hors oncologie, ils ont l'avantage de ne pas devoir être ajustés sur un paramètre biologique tel que l'INR. Les essais cliniques portant sur les AOD ne ciblaient pas spécifiquement les patients ayant une MTEV et un cancer, bien que les patients n'aient été exclus d'aucune des grandes études de phase 3 de développement de ces AOD dans l'indication PTEV. Les patients atteints de cancers actifs inclus dans les quatre essais randomisés de phase III ayant conduit à la commercialisation des 4 AOD actuellement sur le marché ne représentent que 759 sur un total de 19 060 patients randomisés pour recevoir une AOD ou l'AVK du bras contrôle. Dans la méta-analyse qui a été faite, les résultats en termes d'efficacité et de sécurité montrent une tendance en faveur de l'AOD (42). L'étude SELECT-D, en cours actuellement, compare le traitement par daltéparine Vs rivaroxaban pour une durée de 6 mois dans le traitement des thromboses dans le cancer. En attendant ces résultats, la prudence impose de ne pas utiliser ces médicaments.

Le Groupe Francophone de recherche Cancer et Thrombose (GFTC) propose la mise en place d'une réunion de concertation pluridisciplinaire « thrombose et cancer » pour améliorer la prise en charge. Une étude réalisée à Nantes entre 2010 et 2014 a mis en place une RCP, plusieurs médecins de spécialités différentes animaient une réunion mensuelle où étaient exposés des cas de MTEV. Dans la majorité des cas, le dossier exposé ne correspondait pas aux recommandations « standard option et recommandation » ce pourquoi la RCP était sollicitée. Par

exemple, pour 30% des dossiers présentés, il s'agissait de connaître la conduite à tenir après 6 mois d'anticoagulation. Cette RCP était sollicité principalement par les chirurgiens, les radiothérapeutes et les anesthésistes pour qui les recommandations sont moins bien connues mais pour qui la sollicitation de la RCP était la plus fréquente (43).

La sensibilisation des patients est une chose primordiale pour assurer la bonne observance du traitement. En 2011, sur 500 patients suivis pour un cancer, seulement 27% des patients ont été informés par un médecin ou un professionnel de santé au sujet du risque de MTEV en raison du cancer (43).

Notre étude présente des limites principalement dues aux modalités de recueil des données. Nous sommes partis du principe que tous les scanners réalisés au sein du COL, ont été réalisés chez des patients atteint de cancer actif, pour un faible nombre d'entre eux, il se peut que ces patients soient en rémission. Un scanner a pu être réalisé dans le suivi de la maladie et une MTEV a été découverte de manière asymptomatique. Si le patient est en rémission, il peut bénéficier d'un traitement anticoagulant par AVK. Ceci explique pourquoi certains traitements par AVK et fondaparinux ont été poursuivis jusqu' à 6 mois.

Par ailleurs, ces données doivent être interprétées avec prudence, le mode de recueil peut être sous estimé par les résultats. Lors des consultations de suivi au sein du Centre Oscar Lambret, les praticiens (médecins, internes) doivent mettre à jour le traitement du patient ainsi que d'autres données biologiques ou morphologiques dans le fichier informatique DxCare. Il est possible que certaines données comme le poids ne soient pas actualisées. Ainsi un traitement peut être reconduit sans avoir été ajusté au poids du patient. Elément très important quand on sait qu'en oncologie il existe des variations de poids inhérentes a l'évolution. Il aurait été préférable de prendre contact avec le patient, afin de connaître la durée exacte du traitement et la posologie.

## CONCLUSION

Ce travail avait pour but d'évaluer l'application des recommandations nationales dans la prise en charge de la MTEV en oncologie au sein du Centre Oscar Lambret. 42% des patients ont été traités par une HBPM ayant l'AMM pendant une durée au moins égale à 3 mois.

Les recommandations du traitement d'un événement thromboembolique sont encore trop peu suivies au sein du Centre Oscar Lambret mais aussi au niveau national comme peuvent le montrer les différentes études récentes.

Il semble nécessaire de sensibiliser le corps médical à la thrombose dans le cancer, complication fréquente qui représente la deuxième cause de mortalité en oncologie après le cancer.

L'observance du traitement par le patient passe par une information claire du praticien sur cette pathologie intercurrente.

Plusieurs axes de réflexion peuvent être envisagés au sein des établissements de santé pour améliorer la prise en charge des événements thromboemboliques.

Certains Centres de Lutte contre le Cancer mettent en place un « médecin référent » de la thrombose au sein de l'établissement ou mettent en place des réunions hospitalières pour sensibiliser et former les praticiens sur la thrombose dans le cancer.

Plusieurs réunions de concertations pluridisciplinaires « thrombose et cancer » ont vues le jour en France, les retours d'expériences sont positifs pour les praticiens (43).

Le traitement par HBPM reste le traitement de référence, mais plusieurs études sont en cours, afin d'évaluer le traitement par anticoagulants oraux directs. Une étude « SELECT-D » est en cours comparant l'utilisation de la daltéparine Vs rivaroxaban pour une durée de 6 mois, le critère de jugement principal étant le taux de récurrence de la MTEV (42).

Dans l'attente de ces différents résultats, la prudence suggère de ne pas utiliser les AOD dans ce contexte.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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 février;166(4):458–64.
2. Institut National Du Cancer. Soins de support - Recommandations et outils d'aide à la pratique | Institut National Du Cancer [Internet]. 2008 [cited 2015 Oct 5]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Soins-de-support>
3. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006 Dec;119(12):1062–72.
4. Debourdeau P, Beckers M, Gérôme P, Durant C, Lacoïn Q, Debourdeau A, et al. How to improve the implementation of guidelines on cancer-related thrombosis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011 Mar;11(3):473–83.
5. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002 Aug 12;162(15):1729–35.
6. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):146–53.
7. Johnson MJ, Sheard L, Maraveyas A, Noble S, Prout H, Watt I, et al. Diagnosis and management of people with venous thromboembolism and advanced cancer: how do doctors decide? A qualitative study. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012;12:75.
8. M.-A. Sevestrea, C. Belizna, C. Durant, J.-L. Bosson, L. Vadrine, F. Cajànger, et al. Adhésion aux recommandations de bonne pratique clinique pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse en cas de cancer : l'étude Carmen. 2014. (*Journal des Maladies Vasculaires* (2014) 39, 161 – 168).
9. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Mar 7]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
10. Les cancers en France en 2013, INCa.
11. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2339–46.
12. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):715–22.
13. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*. 2010 Sep 28;103(7):947–53.
14. 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 Mar 27;160(6):809–15.

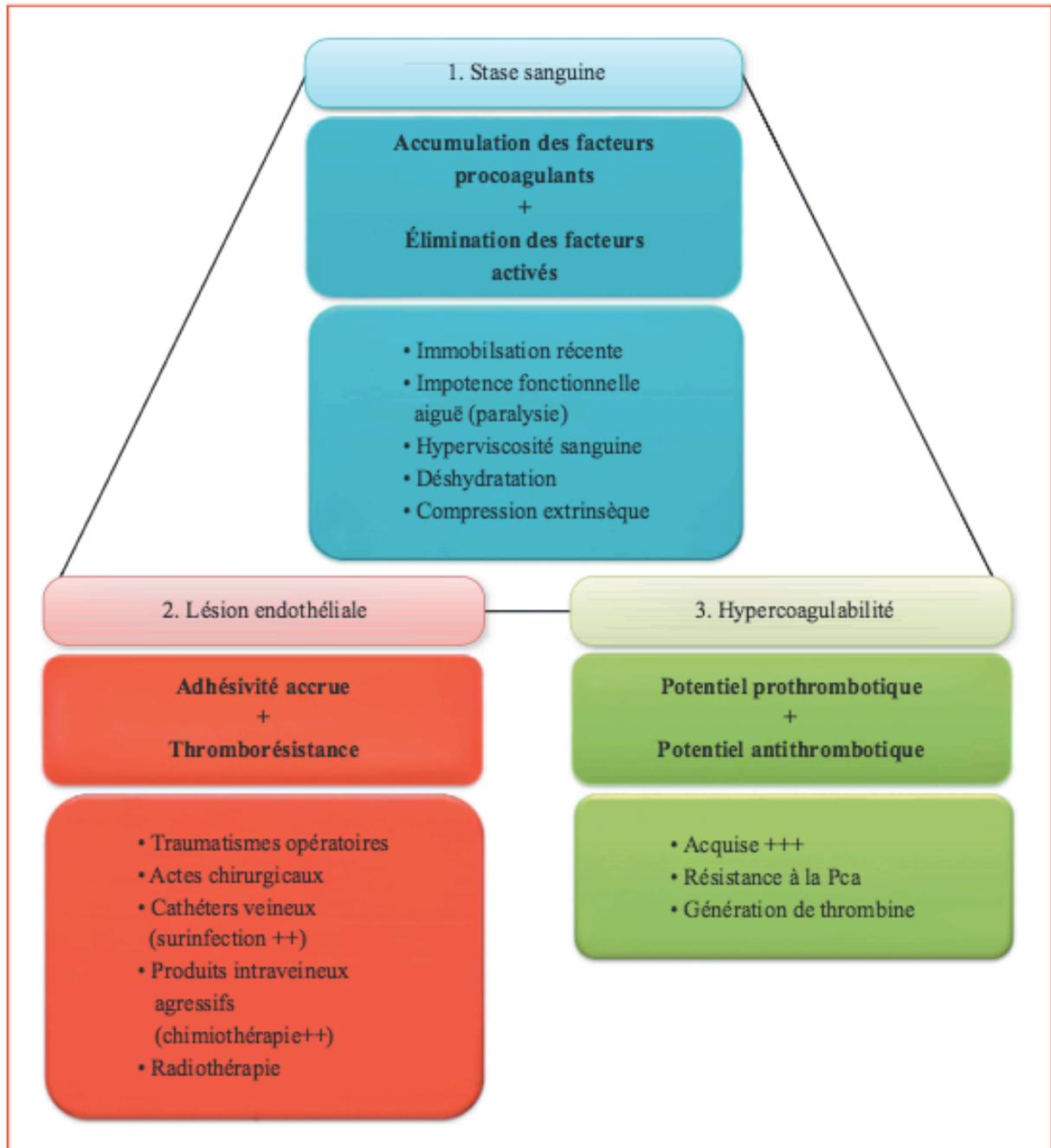
15. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2013 Apr;49(6):1404–13.
16. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006 Jan;119(1):60–8.
17. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 5;122(10):1712–23.
18. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001275.
19. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009 Mar;22(1):9–23.
20. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Oct 10;27(29):4839–47.
21. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res*. 2013 Jan;131 Suppl 1:S59–62.
22. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003 Sep;90(3):446–55.
23. Rao LV. Tissue factor as a tumor procoagulant. *Cancer Metastasis Rev*. 1992 Nov;11(3-4):249–66.
24. Jurasz P, Alonso-Escolano D, Radomski MW. Platelet--cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation. *Br J Pharmacol*. 2004 Dec;143(7):819–26.
25. Elalamy I, Verdy E, Gerotziafas G, Hatmi M. Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatareviews036981140056000408000503](http://www.em-premium.com/doc-distant/univ-lille2/fr/data/reviews/036981140056000408000503) [Internet]. 2008 Apr 6 [cited 2015 Sep 16]; Available from: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/167984/resultatrecherche/1](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/167984/resultatrecherche/1)
26. Saintigny P, Chouahnia K, Charniot J-C, Breau J-L. [Cardiovascular toxicity of some cancer agents (others than anthracyclines, fluoropyrimidines and trastuzumab)]. *Bull Cancer (Paris)*. 2004 Nov;91 Suppl 3:174–84.
27. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy. The emerging theme of delayed recurrence. *Arch Intern Med*. 1997 Nov 10;157(20):2317–21.
28. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance.
29. AFSOS. référentiels inter régionaux en soins oncologiques de support.
30. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3078–83.
31. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3484–8.
32. NCCN Guidelines Version 1.2015 Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease.
33. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 2001 Jan;119(1 Suppl):176S – 193S.
34. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Attenuation over 24 hours of the efficacy of thrombolysis of pulmonary embolism among patients with cancer.

Am Heart J. 1997 Oct;134(4):603–7.

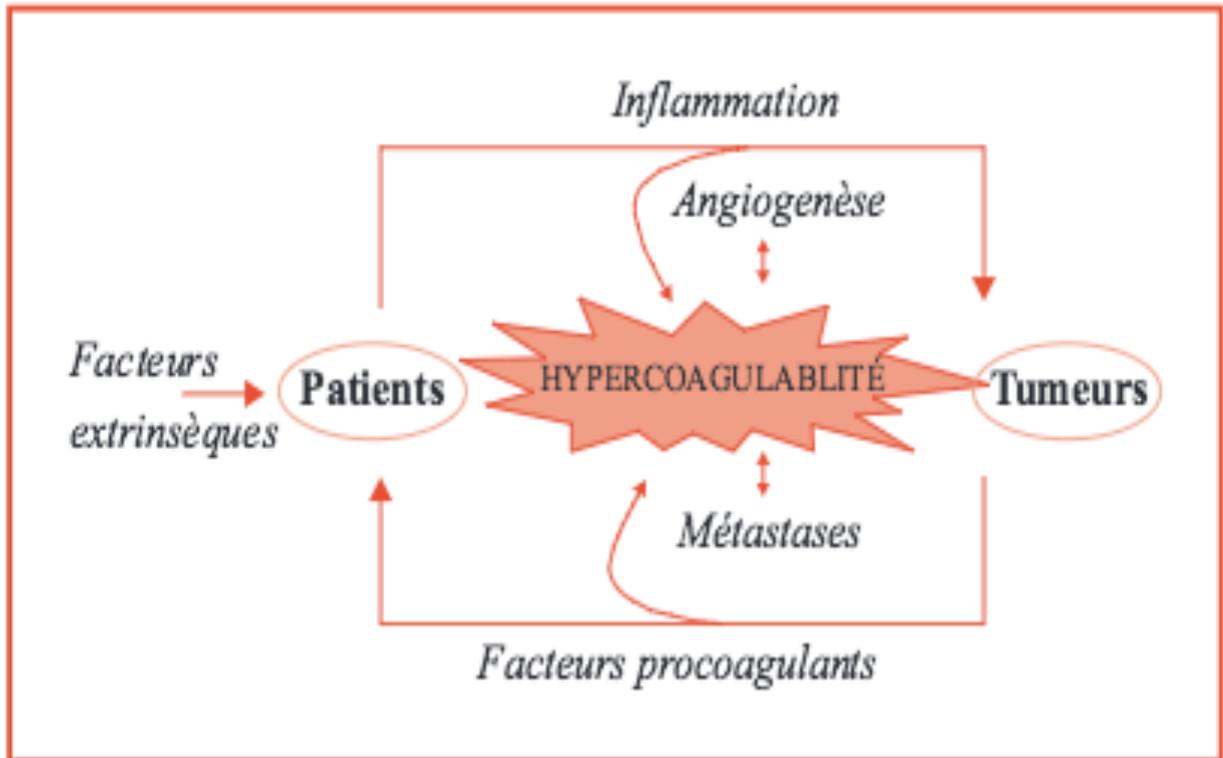
35. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5490–505.
36. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jun 10;31(17):2189–204.
37. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD006649.
38. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):416–22.
39. HAS. Les « NACO », anticoagulants d'action directe. HAS; 2015 Jan.
40. Meyer G. Anticoagulants oraux directs, maladie veineuse thromboembolique et cancer, indiqués ou contre-indiqués ? *J Mal Vasc*. 2016 Mar;41(2):86.
41. Danklou J, Strobbe G, Delbey S, Lefebvre-Kuntz D, Marliot G. [Prevalence, indication and compliance with the recommendations of prescription of low molecular weight heparin in oncology]. *Bull Cancer (Paris)*. 2015 Nov;102(11):898–905.
42. Drouet L, Debourdeau P. Anticoagulants et cancer en 2016. *J Mal Vasc*. 2016 Mar;41(2):116–7.
43. Connault J, Sadot S, Cornuault D, Durant C. Réunion de concertation pluridisciplinaire thrombose et cancer : l'expérience nantaise. *J Mal Vasc*. 2015 Mar;40(2):121.

## ANNEXES

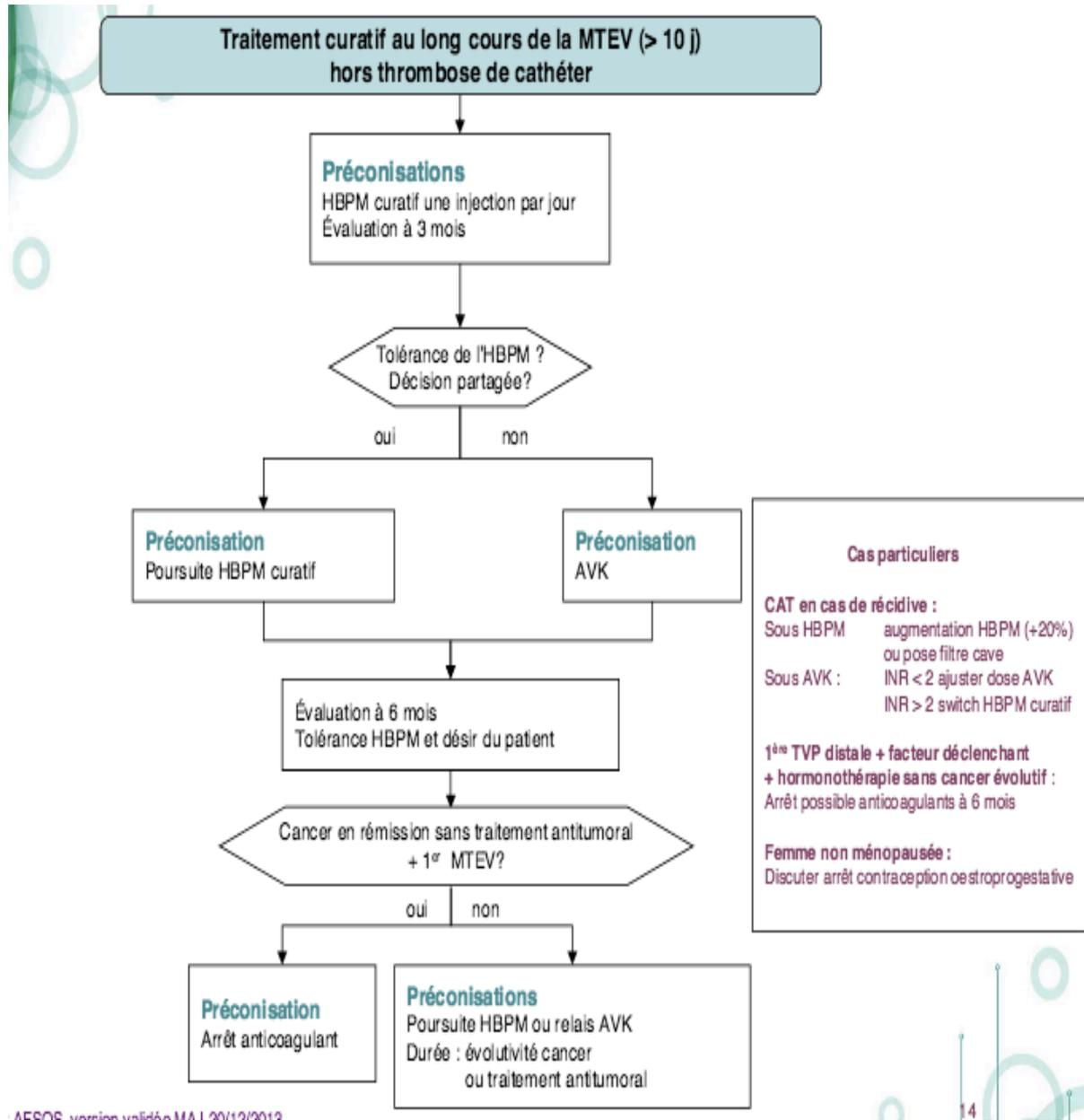
### Annexe 1 : La triade de Virchow appliquée au cancer.



**Annexe 2 : La relation intriquée de l'évolution du cancer avec l'inflammation et la thrombose.**



### Annexe 3 : traitement curatif au long cours de la MTEV hors thrombose de cathéter (29).



**AUTEUR : Nom : DELOBEL**

**Prénom : ANTOINE**

**Date de Soutenance : Mercredi 01 juin 2016**

**Titre de la Thèse : Traitement des maladies thromboemboliques veineuses dans le cancer : étude observationnelle sur 220 patients.**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Médecine générale**

**Mots-clés : Maladie Thromboembolique Veineuse, Oncologie, Héparine, Recommandations.**

**DES de médecine générale**

**Résumé :**

**Introduction :** La maladie thromboembolique veineuse représente la deuxième cause de mortalité en oncologie. L'incidence de la MTEV dans le cancer est en augmentation. Les recommandations actuelles préconisent 3 mois minimum à 6 mois de traitement par HBPM à doses curatives. L'observance du traitement est indispensable pour éviter les récives et dans la prévention des complications tardives. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le respect des recommandations dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse en oncologie comprenant la thérapeutique (utilisation d'une HBPM ayant l'AMM), la durée (au moins 3 mois) et la posologie dans notre Centre de Lutte Contre le Cancer.

**Méthode :** Analyse des comptes rendus radiologiques de tomodensitométries thoraciques avec identification des mots clefs « thrombose », « embolie pulmonaire » de janvier à juin 2014. Obtention de 220 dossiers, au final 67 patients chez qui ont été découverts des évènements thromboemboliques lors de l'examen.

**Résultats :** 67 patients ont été inclus dans l'étude. 84,4% (n=54) des patients ont été traités par une HBPM, 68,8% (n=44) ont été traités pour une durée supérieure ou égale à 3 mois et 43,8% (n=28) ont été traités pour durée de 6 mois ou plus. Le traitement par tinzaparine était le plus fréquent avec 67,2% (n=43) des patients traités. 42% (n=27) des patients ont reçu un traitement adapté par tinzaparine ou daltéparine pour une durée de 3 mois au moins.

**Conclusion :** Les résultats de notre étude sont comparables aux dernières données de la science sur le sujet, avec une diminution de la prescription d'HBPM après 3 mois. L'adhérence des praticiens aux recommandations de bonnes pratiques est encore insuffisante. Il est nécessaire de sensibiliser le corps médical aux traitements de la MTEV en oncologie. Les patients doivent être informés sur les risques et les signes de la MTEV au cours du cancer. Des RCP « thrombose et cancer » et des recommandations pratiques institutionnelles sont mises en place permettant d'encadrer cette pathologie et d'améliorer la prise en charge.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le professeur Marc Lambert**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Cortot / Monsieur le Docteur Calafiore /  
Monsieur le Docteur Lefebvre / Monsieur le Docteur Marliot**