

UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE  
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG  
Année 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

# **Impact de l'anticoagulation préventive post-mastectomie : analyse de la base nationale du PMSI**

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2020  
à 16:00 au pôle formation

**Par Victor Lestrade**

---

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER

Assesseurs :

Madame le Docteur Morgane BACUS

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

---

## Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sigles

<b>ACR</b>	<i>American College of Radiology</i>
<b>AOR</b>	<i>Adjusted Odds Ratio</i>
<b>AVK</b>	AntiVitamine K
<b>CCAM</b>	Classification Commune d'Actes Médicaux
<b>CI95</b>	<i>95% Confidence Interval</i>
<b>CIM10</b>	Classification internationale des maladies, 10 <sup>ème</sup> version
<b>EP</b>	Embolie Pulmonaire
<b>ETE</b>	Evénement Thromboembolique
<b>HAD</b>	Hospitalisation à Domicile
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBPM</b>	Héparine de Bas Poids Moléculaire
<b>HER 2</b>	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
<b>HNF</b>	Héparine Non Fractionnée
<b>HR</b>	<i>Hazard Ratio</i>
<b>ICD10</b>	<i>International classification of diseases, 10th revision (voir CIM10)</i>
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>MCO</b>	Médecine Chirurgie Obstétrique
<b>MTEV</b>	Maladie ThromboEmbolique Veineuse
<b>NST</b>	Nombre de sujets à traiter
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>P.A.</b>	Personnes Années
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>RCP</b>	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
<b>RSA</b>	Résumé de Sortie Anonymisé

<b>RSS</b>	Résumé de Sortie Standardisé
<b>RUM</b>	Résumé d'Unité Médicale
<b>TEE</b>	<i>Thromboembolic Event</i>
<b>TSM</b>	Taux Standardisé Monde
<b>TVP</b>	Thrombose Veineuse Profonde
<b>VTD</b>	<i>Venous Thromboembolic Disease</i>
<b>VTE</b>	<i>Venous Thromboembolism</i>

# Sommaire

Sigles.....	3
Sommaire .....	5
Préambule .....	8
Introduction longue en Français .....	9
1 Le sein féminin .....	9
1.1 Anatomie du sein féminin .....	9
1.2 Histologie et physiologie du sein féminin.....	11
1.3 Principales pathologies du sein féminin.....	11
2 Le cancer du sein féminin.....	12
2.1 Epidémiologie.....	12
2.2 Physiopathologie .....	13
2.3 Diagnostic clinique et paraclinique .....	13
2.4 Prise en charge thérapeutique.....	14
3 Maladie thromboembolique veineuse.....	17
3.1 Physiologie de l'hémostase .....	17
3.2 Définition et physiopathologie de la maladie thrombo-embolique veineuse	18
3.3 Diagnostic de la thrombose veineuse profonde.....	19
3.4 Diagnostic de l'embolie pulmonaire .....	20
3.5 Traitement préventif de la MTEV .....	21
3.6 Traitement curatif de l'embolie pulmonaire et de la TVP .....	21
3.7 MTEV et cancer.....	22
3.8 MTEV et Chirurgie.....	23
3.8.1 En cas de chirurgie générale .....	23
3.8.2 En chirurgie sénologique.....	23
4 L'anticoagulation en chirurgie carcinologique sénologique.....	24
4.1 Fondements scientifiques.....	24
4.1.1 Incidence des ETE chez les patientes opérées d'un cancer du sein ....	24
4.1.2 Facteurs de risque .....	25
4.2 Recommandations.....	26
4.3 Complications du traitement anticoagulant.....	27
5 La réutilisation de bases de données médico-administratives.....	28
5.1 Réutilisation de données massives .....	28

5.2	La base nationale du PMSI.....	28
5.3	Traçabilité des ETE dans le PMSI .....	29
5.4	Traçabilité de l'anticoagulation dans le PMSI .....	29
6	Objectif .....	30
	Article en Anglais.....	31
1	Introduction.....	31
2	Material and methods.....	32
2.1	Data sources .....	32
2.1.1	Information about anticoagulant protocols .....	32
2.1.2	Information about patients.....	32
2.2	Study design.....	32
2.3	Patients and settings .....	33
2.4	Study variables.....	33
2.5	Statistical analysis .....	33
3	Results .....	34
3.1	Survey .....	34
3.2	Patients at inclusion.....	35
3.3	90 days follow-up.....	37
4	Discussion .....	38
4.1	Main results .....	38
4.2	Discussion of the results.....	38
4.3	Discussion of the methods.....	39
4.4	Perspectives.....	40
5	Conclusion.....	40
	Discussion en Français.....	41
1	Résultats principaux .....	41
2	Discussion des résultats.....	41
3	Discussion de la méthode .....	42
4	Perspectives.....	43
5	Conclusion.....	43
	Liste des tables.....	44
	Liste des figures .....	45
	Références .....	46
	Annexe 1 .....	53
	Annexe 2 .....	55



# Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon<sup>1</sup>.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

---

<sup>1</sup> Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C



# Introduction longue en Français

## 1 Le sein féminin

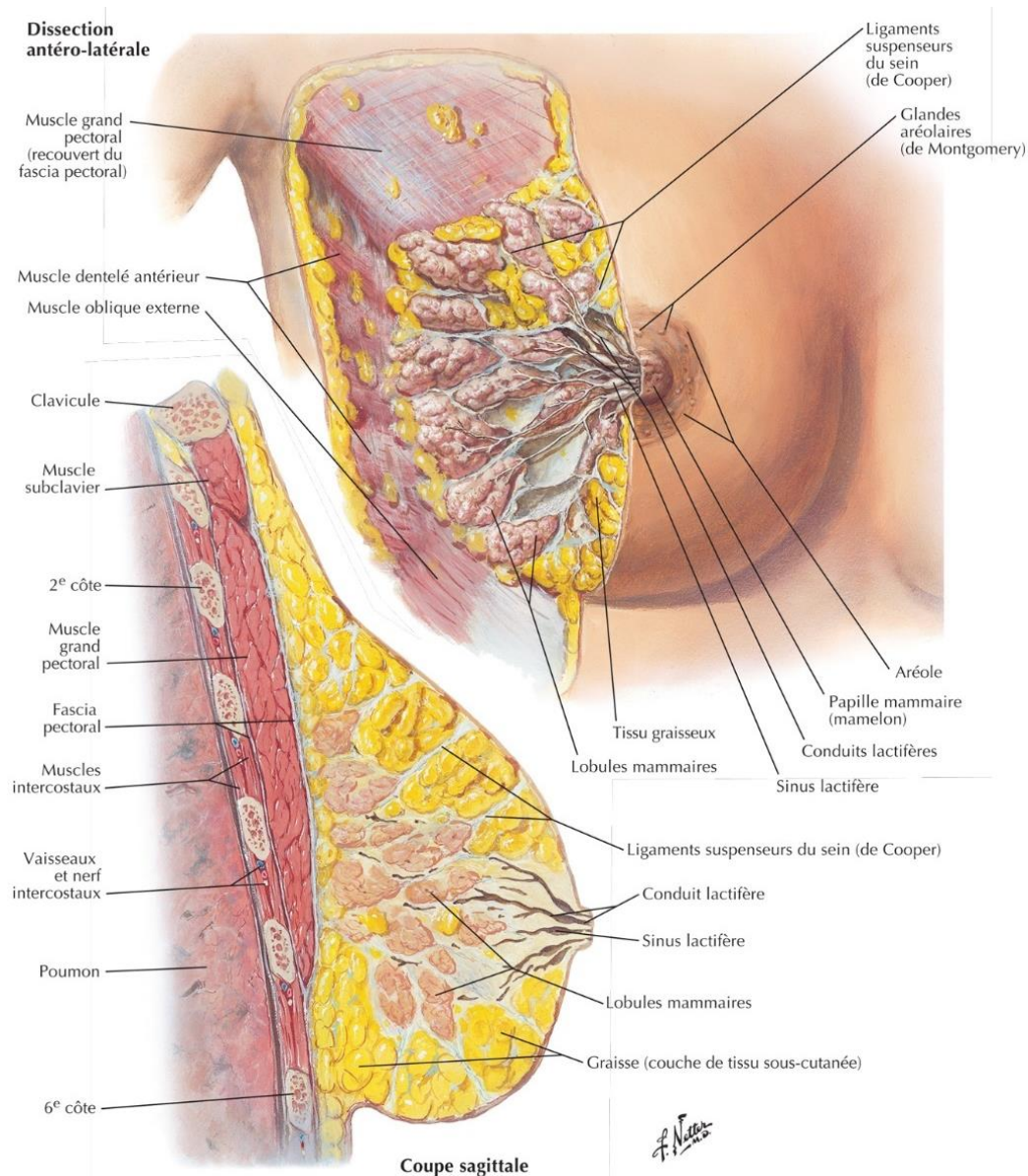
### 1.1 Anatomie du sein féminin

Le sein se situe sur la partie antérosupérieure du thorax en avant du muscle grand pectoral, dont il est séparé par le fascia pectoral. Il est limité dans sa partie inférieure par le sillon infra-mammaire. Il se divise en quatre quadrants de repérage : supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inféro-interne (Figure 1, [1,2]).

En superficie, le sein se compose d'un revêtement cutané s'amincissant de façon concentrique vers l'aréole et le mamelon. L'aréole est un disque cutané plus ou moins pigmenté composé de glandes cutanées et sébacées (tubercules de Morgagni et des tubercules de Montgomery). Le mamelon est le lieu d'abouchement des canaux galactophores. La peau est maintenue à la glande par les ligaments de Cooper. (Figure 1, [1]).

Le sein est une entité comprenant des glandes mammaires et de tissu de soutien. Les glandes mammaires sont compartimentées et séparés par du tissu graisseux en lobes. L'entité de base est l'acinus ou alvéole qui constitue la partie sécrétrice de la glande, et qui se draine par un canal intralobulaire. L'alvéole et le canal forment à eux deux un lobule qui se draine par un canal interlobulaire. Plusieurs lobules s'assemblent pour former un lobe qui se draine par un canal galactophore qui lui-même va se drainer vers les sinus lactifères en regard du mamelon (Figure 1, [1]).

Le tissu de soutien contient les vaisseaux, fibres et graisses. Le tissu adipeux est le principal contenant des seins et se délimite en deux parties couches antérieures et postérieures. Il est partagé par du tissu conjonctif : les ligaments de Cooper (Figure 1, [1]).



**Figure 1: Coupe anatomique du sein (d'après [1])**

Le sein est richement vascularisé par trois réseaux : l'artère sous-clavière donnant l'artère mammaire interne et l'artère thoracique supérieure, l'aorte thoracique donnant les artères inter costales et l'artère axillaire donnant une branche thoracique du tronc acromio-thoracique, l'artère thoracique externe (ou mammaire externe) et une branche thoracique de l'artère scapulaire inférieure. Le drainage veineux est assuré par les veines thoraciques internes, la veine axillaire et les veines intercostales [1,2].

Le réseau lymphatique se divise en deux : plexus superficiel et profond. Ils comportent deux types de collecteurs : les collecteurs principaux se drainant vers les ganglions axillaires qui se scindent en 5 groupes (inférieur, mammaire externe, scapulaire, central, sous claviculaire) et les collecteurs accessoires se drainant vers les voies sus-claviculaire, mammaire interne et controlatéral [1].

Le sein est innervé par des nerfs profonds et superficiels cutanés.

## 1.2 Histologie et physiologie du sein féminin

La glande mammaire est une glande exocrine, tubulo-alvéolaire qui est entourée de tissu conjonctif et de tissus adipeux. Il s'agit d'un système ramifié de canaux excréteurs composé de cellules cubiques reposant sur une lame basale avec des cellules myoépithéliales et terminé en cul-de-sac par des portions sécrétrices. Les lobules sont entourés par du tissu conjonctif dense alors que le tissu conjonctif intralobulaire est lâche.

La sécrétion suit alors le mode mérocrine concernant la sécrétion protéique et le mode apocrine concernant la sécrétion lipidique.

On retrouve différentes situations selon les périodes :

- Lors de la période prémenstruelle : multiplication et vasodilatation des canaux entraînant des œdèmes et une augmentation de la taille des seins.
- Lors de la période gestationnelle : les canaux se ramifient et se multiplient en même temps que se forment des portions sécrétrices sous l'action de la prolactine et des hormones sexuelles.
- Lors de la période lactogène qui se divise en deux phases : celle permettant la synthèse du colostrum, riche en protéines et anticorps et celle dite lactée, déclenchée principalement par la chute du taux de progestérone après l'accouchement, permettant la production de lait maternel.
- Lors de la période dite de ménopause : l'ovaire ne sécrète plus d'œstrogène et la glande mammaire s'atrophie. La glande est alors remplacée par de la graisse.

## 1.3 Principales pathologies du sein féminin

Le sein peut être le siège de différentes pathologies (traumatiques, infectieuses, tumorales, etc.). Nous détaillerons les tumeurs bénignes dans la suite de ce paragraphe, puis nous aborderons plus en détails les tumeurs malignes dans une section dédiée.

Les tumeurs bénignes peuvent être classées selon leur type : solides ou kystiques.

Concernant les tumeurs bénignes solides, on retrouve :

- le fibroadénome, qui est de loin la tumeur la plus fréquente chez la femme jeune et qui correspond à une prolifération épithéliale et conjonctive. Elle se diagnostique à l'aide d'une cytoponction ou d'une biopsie.
- les papillomes intragalactophoriques, provenant des canaux galactophoriques
- les tumeurs phylloïdes, correspondant à des proliférations fibro-épithéliales
- le papillomatose juvénile
- l'hamartome
- la cytotéatonécrose

Concernant les tumeurs bénignes kystiques, les kystes sont des formations liquidiennes bien limitées et visualisables facilement par échographie. La maladie fibrokystique se définit par des formations kystiques, une fibrose du tissu conjonctif et une hyperplasie des cellules épithéliales des canaux galactophoriques. Elle est prépondérante en péri-ménopause sur un terrain d'hyperoestrogénie relative.

En outre, on retrouve l'hyperplasie atypique qui est une augmentation du nombre de cellules anormales au sein du sein. Cette hyperplasie peut naître à partir des cellules canalaire ou lobulaires. Elle est un facteur de risque de cancer du sein.

## 2 Le cancer du sein féminin

Le cancer du sein peut toucher les femmes et les hommes, mais la grande majorité des cancers du sein sont retrouvés chez des femmes (99% [3]). Dans la suite de ce document, nous ne nous intéresserons qu'au cancer du sein féminin.

### 2.1 Epidémiologie

En France, l'incidence du cancer du sein est de 58 459 nouveaux cas en 2018 (100,5 pour 100 000 personnes années (P.A.)) avec une diminution d'incidence de 1,5% par an en moyenne entre 2005 et 2012. Le cancer du sein reste le cancer le plus fréquemment retrouvé chez les femmes. Dans le monde en 2018, on retrouve une incidence de 2 088 849 (11,6 pour 100 000 P.A.) et une mortalité de 626 679 (6,6 pour 100 000 P.A.) [4].

En France, la mortalité est estimée à 11 883 (13,9 pour 100 000 P.A.) en 2017. Cette mortalité diminue de -1,5% en moyenne entre 2005 et 2012. Le cancer du sein représente à lui seul 18% des décès par cancer chez les femmes ce qui en fait le cancer le plus meurtrier. La survie nette standardisée sur l'âge est de 87% à 5 ans, et de 76% à 10 ans [5].

La prévalence en 2008 en France est de 645 418 femmes, ce qui en fait un taux de 2441,5 pour 100 000 femmes. Elle est maximale chez les 65-74 ans.

Sur le plan international, en 2012, on retrouve 1,67 million de nouveaux cas (Taux Standardisé Monde = 43,1 pour 100 000 P.A.) représentant 25,1% des cancers féminins incidents. La mortalité est estimée à 521 907 décès (TSM = 12,9 pour 100 000 P.A.) correspondant à 14,7% des décès par cancer chez la femme.

Concernant les principaux facteurs de risque [6,7] de développer un cancer du sein, on retrouve :

- L'âge : le cancer touche dans plus de 70% des cas des patientes âgées de plus de 60 ans
- Les antécédents personnels : cancer du sein (homolatéral ou controlatéral, multipliant le risque par 3), hyperplasie atypique ou non, exposition aux rayonnements irradiants
- Les antécédents familiaux notamment chez les apparentés au premier degré atteints de cancer du sein
- Les prédispositions génétiques : le gène BRCA1 est le plus connu et majore le risque de développer un cancer du sein de 40 à 80% chez les patientes
- Les conditions de vie : tabac, alcool, absence d'activité physique, surpoids
- Les facteurs hormonaux : exposition aux œstrogènes et aux progestatifs (menstruations précoces, pilules combinées et microprogestatives, ménopause tardive, grossesse tardive, hormonothérapie substitutive).

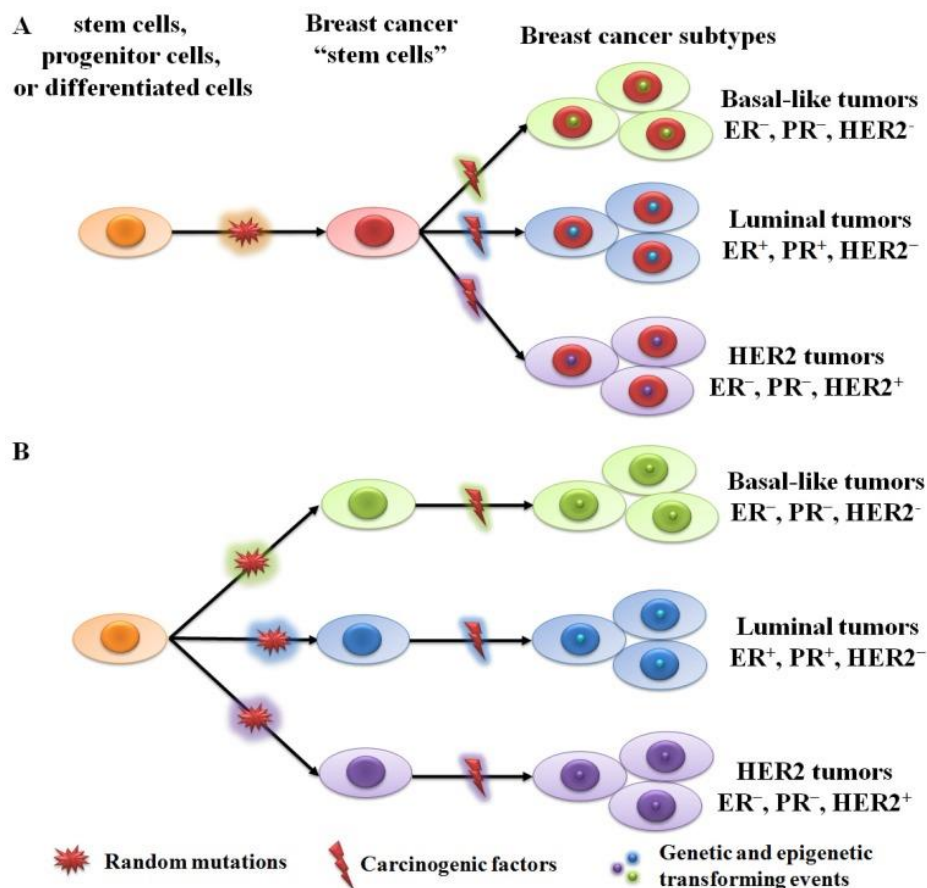
## 2.2 Physiopathologie

Les tumeurs du sein se développent à partir soit d'un canal galactophore soit d'un lobule. Les cancers les plus fréquents sont les adénocarcinomes (95%). On retrouve aussi de façon plus rares les carcinomes médullaires, les carcinomes mucineux, les carcinomes tubuleux et les carcinomes papillaire [8].

Il existe deux théories concernant la genèse et la progression du cancer du sein : la théorie des cellules souches et la théorie stochastique [6].

D'après la Figure 2, nous pouvons voir la théorie des cellules souches cancéreuses qui suggère que tous les types de tumeurs sont dérivés des mêmes cellules souches ou cellules progénitrices. Les mutations génétiques et épigénétiques acquises dans les cellules souches mèneront à différents phénotypes tumoraux.

La théorie stochastique suggère quant à elle que chaque sous-type tumoral est initié à partir d'un seul type de cellules (cellules souches, cellules progénitrices ou cellules différenciées). Des mutations peuvent s'accumuler au fur et à mesure dans n'importe quelle cellule mammaire, entraînant sa transformation en cellule tumorale.



*Figure 2: Théories d'apparition du cancer du sein (d'après [6] ; A : théorie des cellules souches cancéreuses ; B : théorie stochastique)*

## 2.3 Diagnostic clinique et paraclinique

Dans le cadre du dépistage organisé, il est recommandé que les femmes de plus de 25 ans réalisent un examen clinique des seins par un professionnel de santé tous les ans. Les femmes de 50 à 74 ans sans symptôme ni facteur de risque doivent, elles,

réaliser une mammographie tous les deux ans plus ou moins associée à une échographie complémentaire si nécessaire [9].

Lorsque le dépistage est clinique, la suspicion provient initialement d'une auto ou hétéro-palpation. Les symptômes d'alerte sont la palpation d'un nodule caractérisé par une consistance dure, à contours réguliers ou irréguliers, indolore à la palpation et semblant comme « fixé » dans le sein; un écoulement mamelonnaire persistant, spontané ou hémorragique ; ou dans les formes localement évoluées une adhérence à la peau et/ou au plan profond avec des signes inflammatoires (placard érythémateux, œdème cutané donnant un aspect de peau d'orange).

Devant ces signes d'alerte, une mammographie bilatérale est réalisée. Elle constitue le premier temps diagnostique. Les mammographies bilatérales sont analysées selon la classification American College of Radiology (ACR) : les scores ACR 4 et 5 correspondent à des images suspectes comme l'image d'une masse dense spiculée, d'une rupture architecturale ou des microcalcifications à proximité d'un canal galactophore. La mammographie est alors associée à une échographie de la région axillaire à la recherche d'adénopathies. (Figure 3)

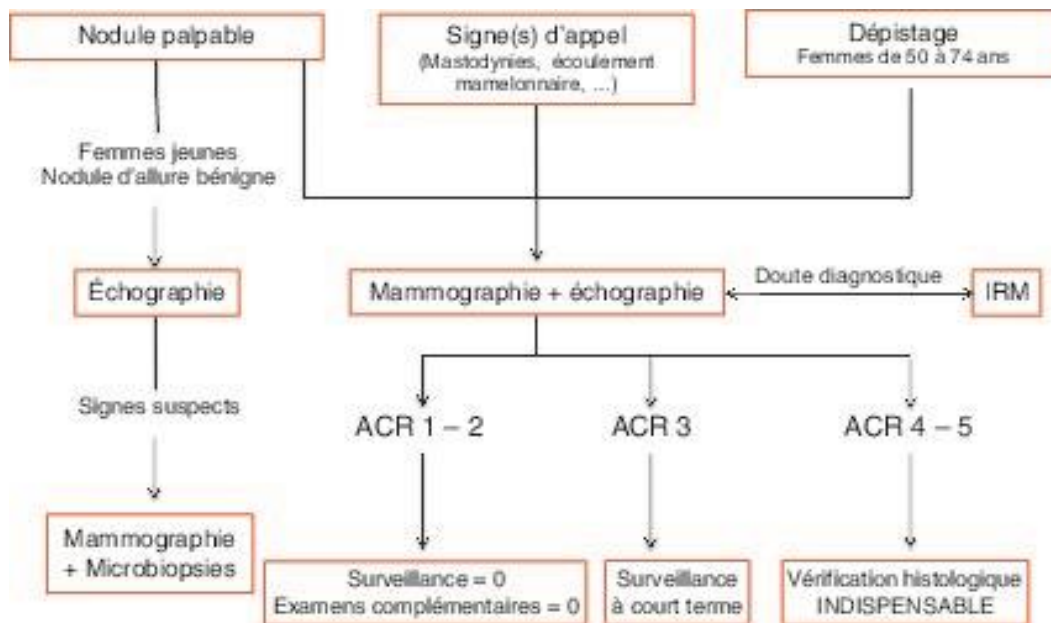


Figure 3: Algorithme de prise en charge diagnostique d'une tumeur du sein (d'après [10])

En cas de score ACR 4 ou 5, des biopsies sont réalisées afin de confirmer le diagnostic de lésion maligne canalaire ou lobulaire et de donner des facteurs pronostiques (le grade histologique de Scarff-Bloom-Richardson, la présence d'embolus vasculaires, les marqueurs de prolifération, les récepteurs hormonaux à l'œstrogène et à la progestérone, HER2 +++, envahissement ganglionnaire).

A la fin de la phase de bilan, la stadification de la tumeur est réalisée selon la classification TNM reposant sur la taille et l'infiltration de la tumeur (T), l'atteinte des ganglions adjacents (N) et la présence de métastases (M).

## 2.4 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein varie selon son type histologique et son avancée. Elle mêle chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et

hormonothérapie. Sa conduite est décidée lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

La chirurgie sera réalisée en première intention si la tumeur est opérable d'emblée, non métastatique et non inflammatoire. Elle peut être conservatrice ou non. Si la tumeur ne remplit pas les critères précédents, on réalise soit une mastectomie avec curage axillaire, soit une chimiothérapie néo adjuvante qui permettra, selon la réponse tumorale, un traitement conservateur ou non.

La prise en charge comprend habituellement plusieurs éléments qui sont définis ci-dessous, et qui sont combinés en fonction du cas (10) :

- Tumorectomie ou zonectomie : chirurgie conservatrice réalisée en ambulatoire sous anesthésie locale avec sédation ou anesthésie générale dans le cadre de lésions cancéreuses ou précancéreuses. Elle vise à retirer la tumeur palpable (dans le cas de lésions radiologiques non palpables, on parlera de zonectomie) avec une marge de tissu sein périphérique dont la taille totale est relativement faible par rapport à celle du sein permettant un résultat esthétique satisfaisant. Une radiothérapie fait souvent suite à la chirurgie.
- Quadrantectomie : chirurgie conservatrice réalisée en ambulatoire sous anesthésie générale et consistant en une exérèse locale élargie au quadrant où se situe la tumeur (tumorectomie élargie). Elle peut être associée à une chirurgie d'exérèse du ganglion sentinelle ou à un curage ganglionnaire.
- Mastectomie : chirurgie non conservatrice réalisée lors d'une hospitalisation en conventionnelle sous anesthésie générale et consistant en une ablation complète du sein lésé : sein, mamelon et fascia pectoralis. Il est alors proposé une reconstruction mammaire à visée esthétique dans le même temps ou à distance de la chirurgie.
- Ganglion sentinelle : technique chirurgicale visant à prélever le ou les premiers ganglions à proximité de la tumeur afin de vérifier leur envahissement tumoral. Cela permet d'envisager une prise en charge par chimiothérapie ou radiothérapie au décours. Dans le cas d'un envahissement avéré, un curage ganglionnaire peut être réalisé.
- Curage axillaire : technique chirurgicale consistant en l'exérèse d'une chaîne ganglionnaire lymphatique envahie (8 à 10 ganglions) et permettant ainsi de diminuer le risque de récurrence.
- Chimiothérapie : traitement systémique réalisé dans les carcinomes infiltrants en néoadjuvant afin de diminuer la taille tumorale ou en adjuvant en fonction du grade histo-pronostique et de l'âge de la patiente. Elle est réalisée dans le but de diminuer le risque de récurrence et d'augmenter les chances de rémission. Elle est aussi utilisée dans le cadre de maladie métastatique. Elle est administrée à l'aide d'un cathéter allant dans le territoire cave supérieur comme un cathéter relié à une chambre implantable ou un Picc Line®.
- Thérapie ciblée : traitement visant à bloquer la croissance ou la propagation de la tumeur en agissant sur des récepteurs spécifiques. La thérapie ciblée la plus utilisée dans le cancer du sein est le Trastuzumab qui s'attache à la protéine HER 2 bloquant ainsi la croissance des cellules tumorales. Ce traitement est toujours associé à la chimiothérapie chez les tumeurs « HER 2 +++ » (tumeurs à forte expression antigénique).

- Radiothérapie : technique loco-régionale utilisant les rayons ionisants issus d'une source externe de rayonnements et produits par un accélérateur de particules afin de détruire les cellules cancéreuses. Elle pourra concerner quatre zones : la glande mammaire, le lit tumoral, la paroi thoracique et les aires ganglionnaires.
- Hormonothérapie : traitement utilisé dans les tumeurs hormono-sensibles. Il vise à bloquer l'hormono-dépendance des cellules tumorales.

Ces différents éléments de prise en charge sont combinés en fonction du caractère in situ, infiltrant ou métastatique du cancer comme expliquées dans la Figure 4.

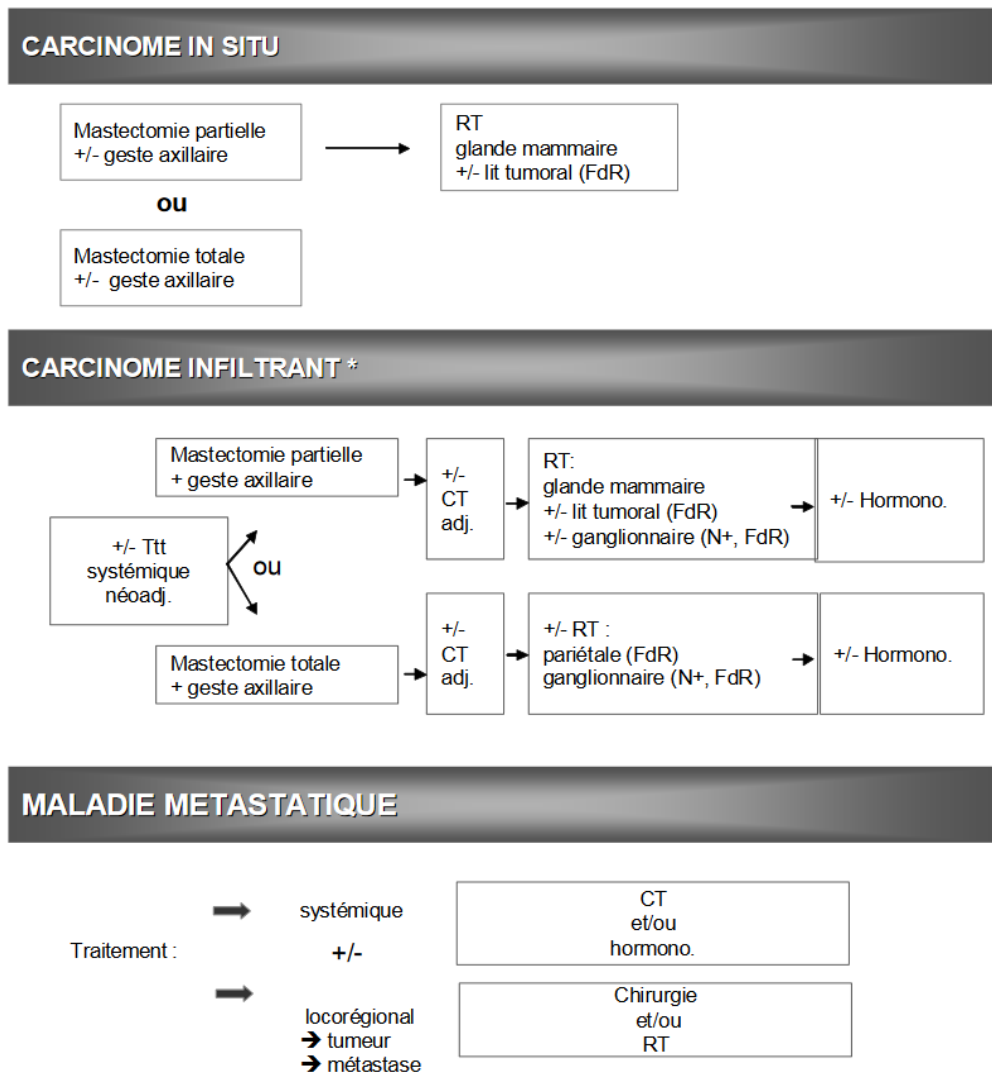


Figure 4: Cancer du sein : principes de la prise en charge thérapeutique (HAS, [11])

Face au cancer du sein, la plupart des prises en charge sont chirurgicales. En 2016 en France, on retrouve 76 255 mastectomies dont 19 997 mastectomies totales [12].

En 2014, la quasi-totalité des femmes atteintes d'un cancer du sein ont été traitées par chirurgie : 72,3% ont eu une tumorectomie, 30,8% ont eu une mastectomie (d'emblée ou dans un second temps), 50,4% ont eu un curage des ganglions lymphatiques axillaires et 9,5% ont eu une reconstruction mammaire [12,13].



### 3 Maladie thromboembolique veineuse

La maladie thromboembolique veineuse peut toucher les femmes, notamment celle atteintes de cancer du sein et celles sujettes à une chirurgie, qu'elle soit carcinologique ou non. Nous décrirons tout d'abord la maladie thromboembolique veineuse dans son ensemble, puis étudierons son interaction avec le cancer du sein et la chirurgie du cancer du sein.

#### 3.1 Physiologie de l'hémostase

L'hémostase est le processus qui permet la prévention et l'arrêt d'un saignement [14]. Elle se décline en trois étapes : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire permet le recrutement de plaquettes par le sous endothélium vasculaire à l'aide du Facteur de von Willebrand qui relie la glycoprotéine Ib de la plaquette au collagène sous endothélial. Cela permet l'activation puis l'agrégation plaquettaire stimulée par l'association de la glycoprotéine IIBIIIA – Fibrinogène.

La coagulation génère la thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine permettant ainsi de solidifier le caillot. Elle débute par la formation du complexe Facteur Tissulaire – FVIIa qui active les FIX et FX situés sur les phospholipides des plaquettes activées ce qui aboutit à l'activation de FII en FIIa (thrombine) (Figure 5)

La thrombolyse permet la reperméabilisation du vaisseau après la formation du thrombus, grâce à la plasmine qui protéolyse la fibrine et dont les métabolites seront les D-dimères. La réaction reste localisée grâce aux inhibiteurs de la fibrinolyse.

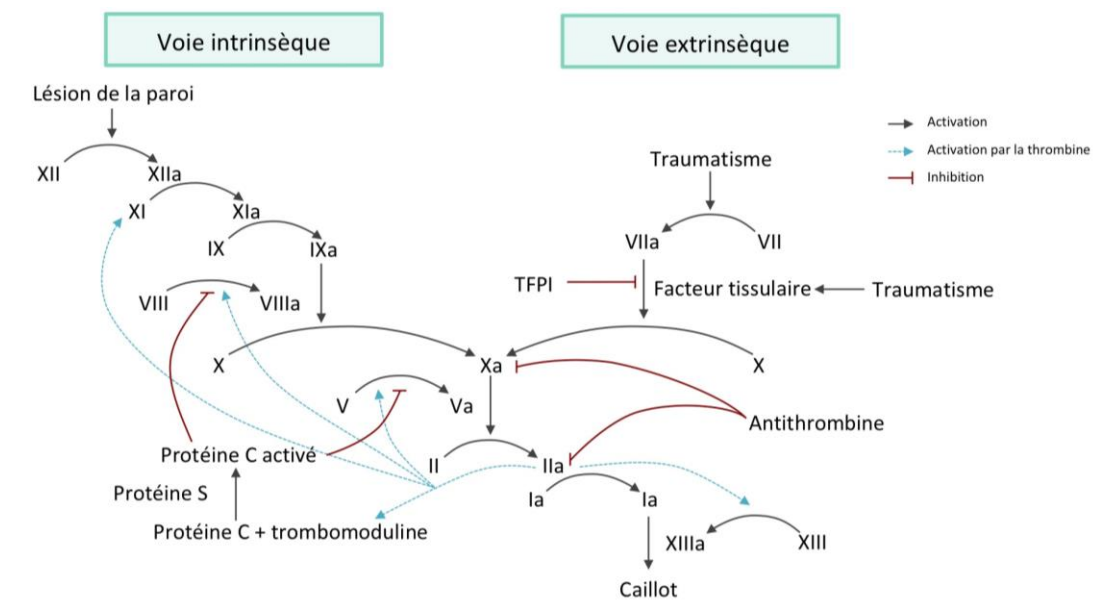


Figure 5: Cascade de la coagulation (d'après [15])

### 3.2 Définition et physiopathologie de la maladie thrombo-embolique veineuse

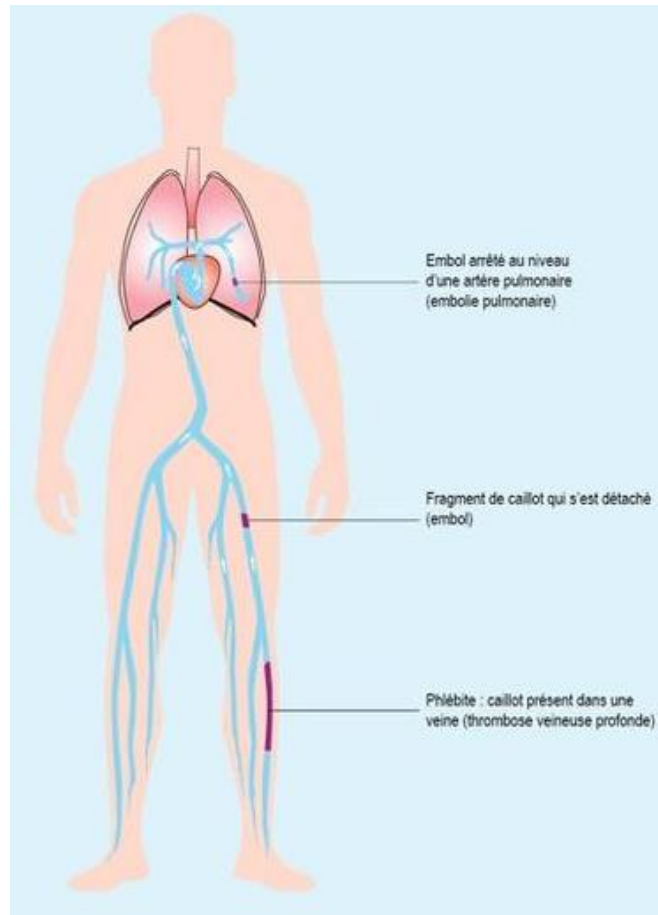
Selon le Collège de Pneumologie [16], la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une entité dont les deux manifestations cliniques sont les thromboses veineuses profondes (TVP) et/ou l'embolie pulmonaire (EP). Il s'agit de l'obstruction plus ou moins complète d'une veine profonde par un thrombus constitué in situ.

Il s'agit d'une maladie fréquente dont l'incidence est de 1,33 pour 1000 habitants avec la présence d'embolie pulmonaire dans 50% des cas. L'incidence annuelle de la MTEV augmente avec l'âge (1/100 après 75 ans contre 1/10 000 avant 40 ans)

La triade de Virchow résume les trois principaux facteurs intervenant dans la formation du thrombus : le facteur pariétal, le facteur hémodynamique et le facteur sanguin.

Ainsi, le facteur pariétal est l'élément fondamental : des agressions traumatiques, inflammatoires ou circulatoires de la paroi veineuse mettent à nu le sous endothélium permettant la formation du thrombus. Le facteur hémodynamique se caractérise quant à lui par une stase veineuse qui favorise la majoration de la taille du thrombus. Enfin le facteur sanguin se définit par une hypercoagulabilité acquise ou héréditaire.

Comme décrit dans la figure 6, le thrombus se forme en distalité et préférentiellement dans les membres inférieurs (qui sont moins facilement mobilisables que les membres supérieurs). Lorsque la fibrinolyse physiologique est dépassée, le caillot s'étend en amont et en aval en formant un thrombus non adhérent. C'est lors de l'adhésion du thrombus à la paroi qu'apparaît l'obstruction luminale et donc la thrombose veineuse profonde. Dans le cas où le thrombus migre jusqu'aux artères pulmonaires, en passant par le cœur droit, il peut thromboser l'une de ses branches en créant ainsi ce qu'on appelle une embolie pulmonaire.



*Figure 6: Mécanisme d'apparition du phénomène d'embolie pulmonaire (d'après [17])*

### 3.3 Diagnostic de la thrombose veineuse profonde

La thrombose veineuse profonde peut être asymptomatique. Dans le cas contraire, elle peut être accompagnée de douleurs dues à la stase, aux spasmes et à l'inflammation de la veine, douleur que l'on cherchera à amplifier par le signe de Homans. Elle peut également être accompagnée d'œdème lorsque la thrombose empêche le retour veineux. Cet œdème est dur, résistant et ne prend pas le godet. Par ailleurs, par dilatation des veines superficielles collatérales, il est possible de retrouver une augmentation de la température cutanée. Dans de rares cas, plus graves, elle peut entraîner une compression artérielle par proximité immédiate : il s'agit alors d'une phlébite bleue.

Le diagnostic clinique est souvent compliqué et peut être orienté par l'utilisation du score de Genève décrit dans la Table 1 .

**Table 1. Score de Genève modifié simple (d'après [18])**

Age > 65 ans	+ 1
Antécédent de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire	+ 1
Chirurgie sous anesthésie générale ou fracture d'un membre inférieur < 1 mois	+ 1
Cancer solide ou hématologique actif ou rémission < 1 an	+ 1
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	+ 1
Hémoptysie	+ 1
Fréquence cardiaque : $\geq 75$ bpm	+1
Supplément si fréquence cardiaque $> 95$ bpm <sup>1</sup>	+1
Douleur à la palpation d'un trajet veineux et œdème unilatéral d'un membre inférieur	+1
Score < 2 : probabilité faible    score 2-4 : probabilité intermédiaire    score $\geq 5$ : probabilité forte	

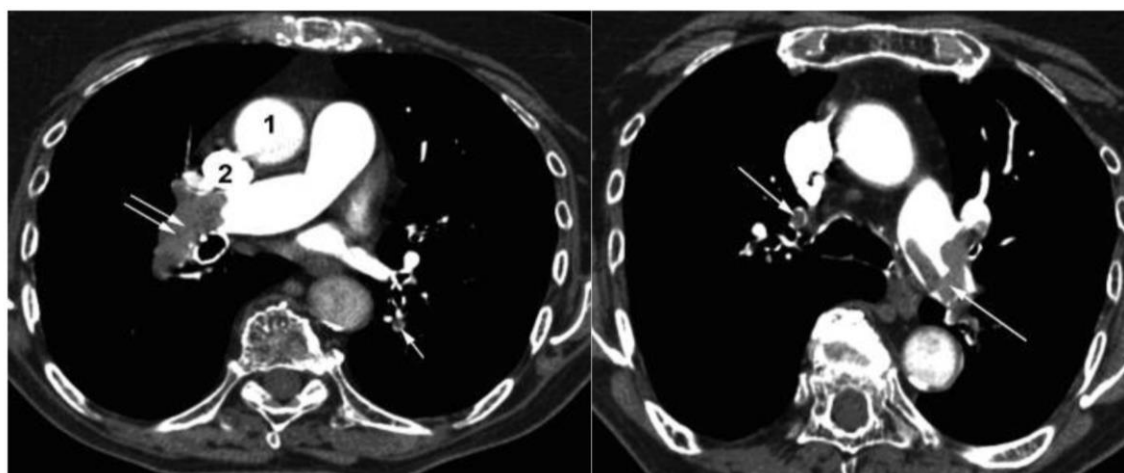
La confirmation diagnostique est actuellement essentiellement échographique. Le seul critère diagnostique bien validé pour le diagnostic de TVP étant l'absence de compressibilité totale de la veine profonde analysée par la sonde d'échographie. L'échographie est un test non-invasif ayant une sensibilité de 97% (intervalle de confiance à 95% (ou CI95) : [96% ; 98%]) et une spécificité de 98% pour les TVP symptomatiques proximales.

Les complications de la thrombose veineuse profonde sont les suivantes:

- La récurrence thromboembolique veineuse
- Le syndrome post-phlébitique : douleurs, varices, varicosités, œdème, dermite ocre et ulcères variqueux.

### 3.4 Diagnostic de l'embolie pulmonaire

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments et les symptômes sont les suivants : une douleur thoracique pleurale, une dyspnée inexpliquée souvent brutale voire un état de choc dans les cas les plus graves. Le score de probabilité clinique de Wells ou de Genève modifié aide au diagnostic. Si le score est faible ou intermédiaire, il est recommandé de doser les D-Dimères, si ce score est élevé, il est recommandé de réaliser un angioscanner thoracique. Au scanner, la présence de lacunes endovasculaires ou l'absence d'opacification d'une artère pulmonaire ou d'une artère segmentaire permet de poser le diagnostic. (Figure 7).



**Figure 7: Coupe d'angioscanner retrouvant des embolies pulmonaires segmentaires (d'après [19])**

L'embolie pulmonaire provoque une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et de la post charge du ventricule droit. Ceci entraîne d'une part une majoration du travail du ventricule droit et de sa consommation en oxygène; d'autre part une dilatation de ce dernier pouvant mener jusqu'à son ischémie ou jusqu'à une compression du ventricule gauche. La compression du ventricule gauche entraîne une diminution de sa précharge. Tous ces mécanismes peuvent mener jusqu'à l'état de choc.

Sur le plan respiratoire, il existe initialement un espace mort (absence de perfusion) puis un effet shunt dû à la redistribution du débit de perfusion.

Les complications potentielles de l'embolie pulmonaire sont :

- La récurrence d'évènement thromboembolique
- L'hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique
- Le décès.

### **3.5 Traitement préventif de la MTEV**

Il s'agit de l'ensemble de mesures et attitudes visant à contrôler les facteurs de risque et donc à réduire le risque d'apparition d'évènement thromboembolique. On compte les mesures chimiques et mécaniques.

Les mesures mécaniques sont les suivantes : bande de contention, botte de compression intermittente.

L'anticoagulation préventive correspond au traitement médicamenteux permettant de prévenir la formation et l'extension d'un thrombus en agissant sur les facteurs de coagulation. Le traitement médicamenteux prophylactique de la MTEV s'appuie sur les antithrombotiques suivants : Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM), Héparine Non Fractionnée (HNF), AntiVitamine K (AVK) et Anticoagulant oraux direct (AOD). Il en découle un risque hémorragique à évaluer dans la balance bénéfique/risque avant d'administrer ce traitement.

### **3.6 Traitement curatif de l'embolie pulmonaire et de la TVP**

Le traitement curatif de la MTEV repose sur une anticoagulation à dose hypocoagulante dans le but de limiter l'extension du caillot déjà présent, et de permettre à la fibrinolyse physiologique d'agir. Dans le cas de complications aiguës de l'embolie pulmonaire engendrant une menace vitale, un traitement fibrinolytique pourra être utilisé, en-dehors de certaines contre-indications (Figure 8).

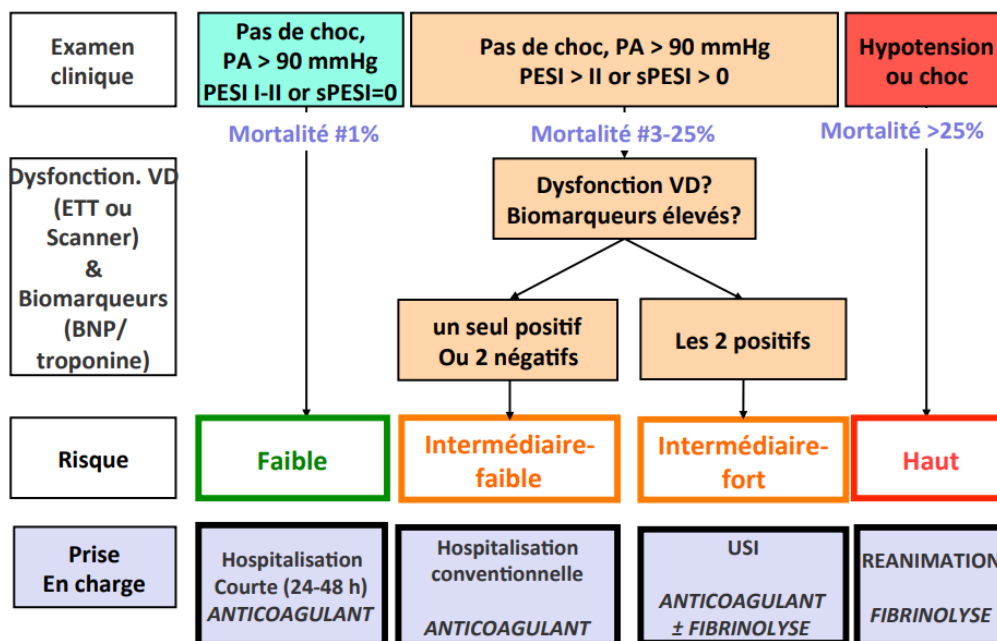


Figure 8 : Algorithme de PEC de l'Embolie pulmonaire (d'après [20])

### 3.7 MTEV et cancer

La maladie thromboembolique veineuse est un problème de santé publique par sa fréquence, ses risques mais aussi son coût. C'est une source de dépenses évitables [21], notamment en oncologie [22,23].

En effet, de façon statistique, une femme atteinte de cancer du sein à un risque 3,5 plus important de faire un évènement thromboembolique qu'une femme non atteinte de cancer [24].

Le taux d'incidence d'un premier évènement thromboembolique (ETE) chez un patient atteint d'un cancer actif est de 5,8 (CI95 [5,7 ; 6,0]) pour 100 personnes par an [25].

Les facteurs de risque d'ETE en oncologie sont nombreux et dépendent du type de cancer, des caractéristiques du patients (sexe féminin, âge, race, antécédents de MTEV, mutations génétiques) et du traitement entrepris (chirurgie majeure, hospitalisation, immobilisation, chimiothérapie, radiothérapie, chambre implantable) [26].

Par ailleurs, l'étude de Brand qui étudie les susceptibilités génétiques de la MTEV en oncologie, confirme que la chimiothérapie est un facteur de risque indépendant d'ETE [27].

Chez les patientes atteintes de cancer du sein portant des PortACath®, seul l'Indice de Masse Corporelle (IMC) >30 kg/m<sup>2</sup> (OR = 2,66 CI95 [1,46 ; 4,84]) et les carcinomes lobaires (OR = 2,56 CI95 [1,32 ; 4,96]) sont des facteurs de risque d'ETE selon l'étude de Deboudeau *et al* [28].

Le risque relatif d'apparition d'un phénomène thromboembolique est souvent dépendant du stade d'évolutivité du cancer. Certaines études montrent en effet que le cancer du sein est un état pro thrombotique dont l'incidence est maximale dans les six premiers mois suivant le diagnostic puis dans les deux premières années [29,30]

Cependant, d'autres études retrouvent des résultats discordants. C'est le cas de l'étude de Gade qui montre que le stade du cancer du sein influe peu dans le risque d'ETE [31].

Le score de Khorana permet de mettre en évidence les patients à risque de MTEV en cas de cancer actif et émet des recommandations sur le traitement et la prévention par HBPM [32].

En cancérologie, les HBPM sont les molécules privilégiées et recommandées dans la prévention et le traitement des ETE [33].

### **3.8 MTEV et Chirurgie**

#### **3.8.1 En cas de chirurgie générale**

La chirurgie est un facteur de risque de MTEV non seulement par le geste opératoire en lui-même mais aussi par sa durée et par l'immobilisation qu'elle peut entraîner au décours.

En effet, le risque de MTEV augmente avec la durée d'hospitalisation et d'immobilisation. Pour les patients hospitalisés : il est multiplié par 22 pour ceux opérés, et par 8 pour ceux non opérés [34].

Le traitement anticoagulant préventif par HBPM a prouvé une réduction significative des ETE (Nombre de sujets à traiter NST 39) en chirurgie abdominale et pelvienne. Il n'est par ailleurs pas associé à un plus fort risque de saignement [35].

Chez les patientes opérées dans le cadre d'une chirurgie carcinologique gynécologique peu invasive, l'incidence d'ETE est de 0,57% (1 TVP et 1 EP) dans le groupe de patientes non traitées et de 0% dans le groupe traité par anticoagulation préventive [36].

Alors que la chirurgie ambulatoire, qui réduit la durée d'immobilisation et d'hospitalisation, pourrait faire diminuer le risque d'ETE, elle ne permet pas de l'annuler. Le cancer reste un facteur de risque d'ETE même chez les patients traités en chirurgie ambulatoire (OR = 2,4 CI95 1,0 ; 5,8).

Par ailleurs, il est établi que l'introduction d'une anticoagulation préventive pour 4 semaines en post chirurgie carcinologique réduirait le risque d'ETE [37].

#### **3.8.2 En chirurgie sénologique**

En plus des modifications thrombotiques liées au cancer en lui-même, la chirurgie entraîne un état d'hypercoagulabilité jusqu'à une semaine après chirurgie du sein, et ce malgré un traitement antithrombotique [38].

Le score de Caprini a été validé en chirurgie plastique et de reconstruction sénologique et retrouve, pour un score supérieur à 8, 11.3% d'ETE, en l'absence de traitement anticoagulant préventif.

L'incidence des ETE en chirurgie du sein varie selon les études. En 2011, une étude retrouve la présence de phlébites asymptomatiques chez 3,5% des patientes opérées d'une microchirurgie de reconstruction mammaire (Echodoppler à J5) alors que celles-ci bénéficiaient d'une thromboprophylaxie [39]. Dans une cohorte de 35 patientes sans thromboprophylaxie et traitée par chirurgie du sein avec reconstruction par du tissu autologue, il existait 2,9% d' EP et 31,4% de MTEV (identifiée par échographie) [40].

## 4 L'anticoagulation en chirurgie carcinologique sénologique

En chirurgie carcinologique sénologique l'administration d'une anticoagulation préventive est débattue et il n'existe pas de recommandation formelle.

Dans cette section, nous aborderons tout d'abord les fondements scientifiques amenant à la question de l'anticoagulation préventive, puis nous verrons les effets indésirables observés qu'elle engendre ainsi que les recommandations actuelles.

### 4.1 Fondements scientifiques

#### 4.1.1 Incidence des ETE chez les patientes opérées d'un cancer du sein

Ces patientes font face à des facteurs de risques d'évènement thromboembolique : cancer et chirurgie. Il est donc intéressant d'étudier l'incidence de ces évènements dans ce contexte.

En 2001, pour 4016 chirurgies du sein (tumorectomies, mastectomies et reconstruction), l'incidence des ETE était de 0,16% chez des patientes ne bénéficiant pas d'anticoagulation préventive [41].

Sur des données de 2005 à 2011 aux Etats Unis, sur 48 834 chirurgies, un ETE symptomatique était retrouvé pour 0,4% (EP et TVP) [42].

Dans une étude américaine de 2005 concernant les chirurgies séno-carcinologiques [43], l'incidence des ETE était de 0.23% (116 pour 49,028). L'ETE était diagnostiqué par échographique ou par angioscanner.

En 2006, Andtbacka *et al* s'interrogeaient sur la nécessité d'une prévention par anticoagulation en chirurgie carcinologique sénologique devant la faible incidence des ETE (0,16%) par rapport aux mesures physiques et à la déambulation précoce [44].

En 2012, une étude réalisée par la Mayo Clinic retrouvait que l'incidence d'ETE en chirurgie non carcinologique du sein était de 0,4% et en chirurgie carcinologique de 0,5%. Les résultats n'étaient pas significativement différents que la patiente reçoive une thromboprophylaxie ou non. Dans cette étude, le risque d'ETE était par ailleurs plus grand pour les mastectomies que pour les tumorectomies [45].

En 2015, une étude américaine retrouvait une incidence de 0,27% d'ETE (dont 57,6% TVP, 34,8% d'EP et 7,6% les deux) après chirurgie de reconstruction séno-carcinologique [46].

En 2016, en utilisant le score Caprini pour indiquer la mise en place d'une anticoagulation préventive lors d'une hospitalisation pour chirurgie carcinologique sénologique, (pas d'anticoagulation préventive si le score était inférieur à <5, anticoagulation préventive pendant l'hospitalisation si score supérieur à 7 poursuivie 2 semaines), l'incidence d'ETE était de 0,2% à 30 jours (soit une patiente sur 522 avec un score de Caprini à 4). Le taux de reprise chirurgicale était de 2,7% et celui de transfusions était de 0,4% [47].

En 2016, la Mayo Clinic recensait 1000 chirurgies du sein réalisées sans anticoagulation préventive et retrouvait un taux de 0% d'ETE cliniquement évident (CI95 [0 ; 0,37]) [48].



L'incidence de l'ETE post chirurgie du sein sans savoir l'attitude concernant l'anticoagulation était de 0,8% à 90 jours pour 52 457 patientes entre 2009 et 2013 dont 67% survenaient après la sortie d'hospitalisation [49].

Au total, chez les patientes ne recevant pas d'anticoagulation préventive l' incidence des ETE varie de 0 à 0,8% selon les études.

#### 4.1.2 Facteurs de risque

##### 4.1.2.1 Liés au cancer du sein

Une étude anglaise de 2016 [50] met en évidence les facteurs de risque d'ETE suivants dans le cancer du sein:

- l'âge (plus l'âge est élevé, plus le risque est élevé) ;
- l'IMC supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> (HR = 3,0 [2,1 ; 4,4])
- le premier mois après l'opération (HR = 2,2 ; [1,4 ; 3,4])
- le premier mois de chimiothérapie (HR = 8,4 [4,9 ; 14,2])
- les trois premiers mois de traitement par tamoxifene (HR = 5,5 [2,3 ; 12,7])

Dans l'étude de Gerotziafasi [51], les patientes bénéficiant d'un traitement antihormonal présentaient un risque plus élevé d'ETE (OR = 2,64 [0,82 ; 2,23]) dans le cadre de cancer du sein.

##### 4.1.2.2 Liés à la chirurgie séno-carcinologique

Les facteurs de risques d'ETE mis en évidence lors des mastectomies aux USA de 2005 à 2009 [43] sont :

- l'IMC supérieur à 30 (Adjusted Odds Ratio AOR = 2,02 [1,39 ; 2,94])
- l'hospitalisation conventionnelle par rapport à la prise en charge ambulatoire (AOR = 2,36 [1,47 ; 3,78])
- la présence d'une chambre implantable (AOR = 2,20 [1,02 ; 4,75])
- une durée opératoire supérieure à 3 heures (AOR = 2,42 [1,52 ; 3,85])

Dans le cas de l'étude de Momeni *et al* en 2018 aux USA après tout type de chirurgie séno-carcinologique [49], les facteurs de risque retrouvés étaient :

- l'insuffisance respiratoire (AOR = 1,56 [1,22 ; 1,98])
- l'hypothyroïdie (AOR = 1,31 [1,01 ; 1,70])
- l'antécédent personnel de MTEV (AOR = 6,26 [3,95 ; 9,91])
- une durée de séjour supérieure à 2 jours (AOR= 1,80 [1,40 ; 2,32]) et supérieure à 6 jours (AOR = 8,07 [5,99 ; 10,89])
- la réalisation d'une mastectomie avec reconstruction plutôt qu'une tumorectomie (AOR = 1,50 [1,03 ; 2,19])

Concernant le type de chirurgie, le risque d'ETE est augmenté pour toutes les chirurgies : mastectomie (OR = 2,3 [1,40 ; 3,78]), mastectomies avec reconstruction (OR = 2,46 [1,41 ; 4,31]), et de reconstruction seules (OR = 2,67 [1,41 ; 5,05]) comparé aux tumorectomies.

Les facteurs de risques d'ETE retrouvés après chirurgie de reconstruction aux Etats-Unis [46] sont :

- l'IMC supérieur à 30 ( OR = 1,043 [1,029 ; 1,057])
- une infection post opératoire (OR = 3,74 [2,51 ; 5,56])
- une chirurgie dans les 30 jours précédents la chirurgie étudiée (OR = 3,04 [1,8 ; 5,1])
- la durée d'opération (OR = 1,002 [1,002 ; 1,003])
- la durée d'hospitalisation (OR = 1,01 [1,004 ; 1,02])

## 4.2 Recommandations

Il existe de multiples recommandations concernant l'indication d'une anticoagulation préventive en chirurgie carcinologique.

Les recommandations de l'European Journal of Anesthesia 2018 [52] préconisent l'utilisation d'un score pour évaluer le risque d'ETE lors de l'hospitalisation, quel que soit le type de cancer:

- pour les chirurgies à faible risque, sans risque associé, l'anticoagulation n'est pas préconisée.
- pour les chirurgies à haut risque (lié à la chirurgie et ou au patient) une thromboprophylaxie est préconisée pendant l'hospitalisation, pour 7 jours ou pour une durée de 30 jours

En 2016, l'American Society of Breast Surgeon ne recommande pas de traitement préventif pour les patientes prises en charge pour une chirurgie du cancer du sein en ambulatoire [53]. L'anticoagulation est alors proposée dans les cas suivants:

- anesthésie générale supérieure à 3 heures,
- score de Caprini supérieur ou égal à 5
- mastectomies avec remodelage immédiat ou reconstructions avec tissu autologue

D'après la méta-analyse de Panucci (Figure 9), les recommandations de l'ASPS préconisent d'utiliser le score de Caprini afin évaluer risque de survenue d'ETE. Une anticoagulation préventive par HBPM est recommandée si ce score est supérieur à 7 [54].

## Thrombosis Risk Factor Assessment

Patient's Name: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_ Sex: \_\_\_\_ Wgt: \_\_\_\_ lbs

Joseph A. Caprini, MD, MS, FACS, RVT  
Louis W. Dogler Professor of Surgery,  
Northwestern University,  
The Feinberg School of Medicine,  
Professor of Biomedical Engineering,  
Northwestern University,  
Director of Surgical Research,  
Evanston Northwestern Healthcare  
Email: jcaprini@northwestern.edu  
Website: venousdisease.com

### Choose All That Apply

<p><b>Each Risk Factor Represents 1 Point</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Age 41-60 years</li> <li><input type="checkbox"/> Minor surgery planned</li> <li><input type="checkbox"/> History of prior major surgery (&lt; 1 month)</li> <li><input type="checkbox"/> Varicose veins</li> <li><input type="checkbox"/> History of inflammatory bowel disease</li> <li><input type="checkbox"/> Swollen legs (current)</li> <li><input type="checkbox"/> Obesity (BMI &gt; 25)</li> <li><input type="checkbox"/> Acute myocardial infarction</li> <li><input type="checkbox"/> Congestive heart failure (&lt; 1 month)</li> <li><input type="checkbox"/> Sepsis (&lt; 1 month)</li> <li><input type="checkbox"/> Serious lung disease incl. pneumonia (&lt; 1 month)</li> <li><input type="checkbox"/> Abnormal pulmonary function (COPD)</li> <li><input type="checkbox"/> Medical patient currently at bed rest</li> <li><input type="checkbox"/> Other risk factors _____</li> </ul>	<p><b>Each Risk Factor Represents 2 Points</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Age 60-74 years</li> <li><input type="checkbox"/> Arthroscopic surgery</li> <li><input type="checkbox"/> Malignancy (present or previous)</li> <li><input type="checkbox"/> Major surgery (&gt; 45 minutes)</li> <li><input type="checkbox"/> Laparoscopic surgery (&gt; 45 minutes)</li> <li><input type="checkbox"/> Patient confined to bed (&gt; 72 hours)</li> <li><input type="checkbox"/> Immobilizing plaster cast (&lt; 1 month)</li> <li><input type="checkbox"/> Central venous access</li> </ul>
<p><b>Each Risk Factor Represents 3 Points</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Age over 75 years</li> <li><input type="checkbox"/> History of DVT/PE</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Family history of thrombosis*</b></li> <li><input type="checkbox"/> Positive Factor V Leiden</li> <li><input type="checkbox"/> Positive Prothrombin 20210A</li> <li><input type="checkbox"/> Elevated serum homocysteine</li> <li><input type="checkbox"/> Positive lupus anticoagulant</li> <li><input type="checkbox"/> Elevated anticardiolipin antibodies</li> <li><input type="checkbox"/> Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)</li> <li><input type="checkbox"/> Other congenital or acquired thrombophilia</li> </ul> <p>If yes: Type _____ *most frequently missed risk factor</p>	<p><b>Each Risk Factor Represents 5 Points</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Elective major lower extremity arthroplasty</li> <li><input type="checkbox"/> Hip, pelvis or leg fracture (&lt; 1 month)</li> <li><input type="checkbox"/> Stroke (&lt; 1 month)</li> <li><input type="checkbox"/> Multiple trauma (&lt; 1 month)</li> <li><input type="checkbox"/> Acute spinal cord injury (paralysis)(&lt; 1 month)</li> </ul>
	<p><b>For Women Only (Each Represents 1 Point)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Oral contraceptives or hormone replacement therapy</li> <li><input type="checkbox"/> Pregnancy or postpartum (&lt;1 month)</li> <li><input type="checkbox"/> History of unexplained stillborn infant, recurrent spontaneous abortion (<math>\geq 3</math>), premature birth with toxemia or growth-restricted infant</li> </ul>
<p><b>Total Risk Factor Score</b> <input type="text"/></p>	

Figure 9: Score de Caprini (d'après [47])

Les recommandations de 2012 publiées dans CHEST ne préconisent pas de thromboprophylaxie si l'incidence d'ETE selon le type de chirurgie est inférieure à 0,5% [55].

### 4.3 Complications du traitement anticoagulant

En pratique, l'introduction d'une anticoagulation préventive est souvent débattue devant les complications essentiellement hémorragiques qu'elle peut entraîner. Les données sont assez controversées.

En 1989, une étude coréenne a montré que l'introduction d'un traitement anticoagulant préventif augmentait le risque hémorragique lors des mastectomies (hématome, perte sanguine) [56].

En 1995, l'anticoagulation a été mise en évidence comme étant un facteur de risque d'hématomes postopératoires (OR = 3,13 ; CI95 [1,38 ; 7,13]) ou d'ecchymoses (OR = 3,34 ; CI95 [1,93 ; 5,78]) en chirurgie séno-carcinologique [57].

En 2012, dans une cohorte américaine, le taux de reprise chirurgicale était similaire en chirurgie carcinologique, que les patientes bénéficient d'une anticoagulation préventive ou non (2%) [45].

En 2013, l'étude de Keith ne retrouvait pas de sur-risque de survenue d'un hématome post-opératoire lorsque les patientes bénéficiaient d'une anticoagulation préventive avant la chirurgie séno-carcinologique [58].

En 2016, la Mayo Clinic recensait 1000 chirurgies du sein sans anticoagulation préventive introduite en post opératoire et retrouvait tout de même un taux de 0.6% de ré-opération pour hématome à 30 jours [48].

Dans l'étude de Pedersen [59], il n'a pas été montré de relation entre une reprise chirurgicale pour hématome ou pour hémorragie et une récurrence de cancer.

Dans une autre étude, après mastectomie avec reconstruction immédiate l'incidence d'hématomes nécessitant une ré-opération est de 0,023% sans que l'on sache si les patientes bénéficiaient d'un traitement anticoagulant préventif. Les facteurs de risque de survenue d'hématome avec ré-opération retrouvés étaient individuels (qualité du chirurgien essentiellement) [60].

Dans une cohorte danoise, 2,6% des patientes nécessitait une reprise chirurgicale pour hémorragie. Les facteurs de risque mis en évidence étaient l'âge (Risque Ratio RR = 1,6 [1,2 ; 2,0]) et la réalisation d'une mastectomie par rapport à une tumorectomie (RR = 2,3 [1,9 ; 2,7]) [61].

Dans la chirurgie de réduction mammaire, la mise en place d'une anticoagulation préventive entraîne une incidence de reprise chirurgicale de 5.1% contre 2.7% sans thromboprophylaxie [62].

## 5 La réutilisation de bases de données médico-administratives

### 5.1 Réutilisation de données massives

Les *Big data*, ou « Données Massives » en français, correspondent à un ensemble de données si nombreuses et importantes qu'il ne peut être analysé par les capacités humaines ni même par les outils informatiques classiques de gestion de base de données ou de l'information. Ces données massives sont notamment caractérisées par leur volume et complexité, leur diversité, leur volatilité et vitesse, leur véracité et les enjeux liés à leur valorisation [63].

L'utilisation de ces données, collectées dans un premier temps, pour des motifs transactionnels (par exemple la facturation des séjours) et réutilisées dans un second temps, correspond au *data reuse* ou *secondary use of data* [64]. Ces réutilisations peuvent notamment concerner la recherche médicale observationnelle. Elles s'appuient sur un processus expert d'extraction de caractéristiques [65] préalable à l'analyse, qu'elle soit automatisée ou non.

### 5.2 La base nationale du PMSI

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) permet une description synthétique standardisée de l'activité médicale des établissements de santé reposant sur l'enregistrement et le traitement automatisé de données médicoadministratives [66].

Initialement créé en 1982, le PMSI a été étendu à tous les établissements de court séjour en 1994, publics et privés. Il permet, depuis 2004, de définir les budgets alloués aux établissements selon la tarification à l'activité (T2A) et d'organiser l'offre de soins (planification).

Le PMSI est actuellement étendu à 4 champs d'hospitalisation : Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO), Hospitalisation à domicile (HAD), Soins de suite et de Réadaptation (SSR : Moyen Séjour), et Psychiatrie. Seul le champ MCO nous concernera dans cette étude.

Ce programme utilise notamment deux terminologies :

- la Classification Internationale des Maladie 10<sup>ème</sup> révision (CIM10), publiée par l'OMS, permet de coder les diagnostics, symptômes et motifs d'accès aux soins, de manière similaire dans tous les champs [67]
- la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), permet de décrire les actes médicaux diagnostiques et thérapeutiques validés par la Haute Autorité de Santé (HAS). Cette classification sert également à la facturation de certains actes réalisés en secteur libéral, ou en soins externes [68]

Dans le PMSI, afin de permettre de relier les données médicales d'un même patient, un système de chaînage est utilisé. Il repose sur le calcul, pour chaque patient, d'un numéro anonyme obtenu par cryptage irréversible du numéro de sécurité sociale, de la date de naissance et du sexe du patient. Ce numéro, recalculé à chaque séjour, sera toujours le même pour les hospitalisations successives d'un même patient, y compris dans des établissements différents et dans des champs différents du PMSI.

Dans le cadre de l'utilisation du PMSI court séjour, le passage d'un patient dans une unité médicale est décrit dans un Résumé d'Unité Médicale (RUM) comportant notamment le diagnostic principal, les diagnostics associés et les actes réalisés. Les différents RUM d'une même hospitalisation sont ensuite chaînés pour créer un Résumé de Sortie Standardisé (RSS). Ce dernier est ensuite anonymisé pour donner le Résumé de Sortie Anonyme (RSA). Les RSA participent à la constitution de la base nationale du PMSI, qui est disponible pour certains travaux de recherche.

### **5.3 Traçabilité des ETE dans le PMSI**

Il est difficile de tracer tous les ETE. En effet, une partie des ETE peut être traitée en ambulatoire, une autre partie des ETE est tout simplement asymptomatiques. Ces ETE ne sont alors pas détectables dans les séjours hospitaliers. Il en est de même a contrario des ETE qui aboutissent à un décès immédiat [69].

Cependant, l'embolie pulmonaire, qui constitue un des ETE les plus graves, nécessite dans la plupart des cas une hospitalisation ce qui en fait une pathologie aisément traçable dans les données du PMSI. Ce n'est pas nécessairement le cas par exemple des TVP pouvant être traitées en ambulatoire [70,71].

### **5.4 Traçabilité de l'anticoagulation dans le PMSI**

Il n'est malheureusement pas possible de tracer l'exposition individuelle des patients aux anticoagulants dans la base du PMSI. Il est à noter qu'aucune base nationale ne recense les médicaments administrés durant un séjour hospitalier. D'autre part, la base nationale du PMSI étant réutilisée, elle ne permet par essence que la

réalisation d'études observationnelles. De telles études sont *de facto* sujettes au biais d'indication : les patientes qui reçoivent l'anticoagulation préventive la reçoivent vraisemblablement parce qu'elles présentent un risque thrombotique plus élevé que les autres. Il n'est donc pas envisageable d'étudier l'exposition à l'échelle individuelle.

En revanche, les pratiques d'anticoagulation étant différentes d'un centre de chirurgie à l'autre, il serait intéressant de mesurer si le risque d'une population traitée avec un certain protocole est différent de celui d'une population traitée avec un autre protocole. Le protocole utilisé dans le centre peut alors être considéré comme une variable d'exposition écologique. Si l'affectation à un centre plutôt qu'à un autre n'est pas lié à la pathologie du patient, alors une telle observation peut être considérée comme un protocole observationnel quasi-expérimental de type « ici-ailleurs » [72].

## 6 Objectif

En 2016, Zammar *et al* au sein de la Mayo Clinic publient un article provocateur « *Is forgoing chemical venous thromboembolism prophylaxis for women undergoing breast-conserving surgery for breast cancer safe ?* » en évaluant l'incidence de l'ETE survenu chez des patientes ne recevant pas d'anticoagulation préventive. Ils concluent que l'anticoagulation préventive ne devrait pas être utilisée chez ces patientes opérées [48].

Au total, les recommandations ne sont pas formelles mais nous encourageant à mettre en place des protocoles de services d'anticoagulation préventive basés sur la littérature et les pratiques locales.

L'objectif de notre étude est d'évaluer le risque hémorragique et thrombotique post chirurgie carcinologique sénologique, en fonction des pratiques d'anticoagulation préventives déclarées par les centres réalisant de telles interventions.

# Article en Anglais

## 1 Introduction

Breast cancer is a serious and common disease affecting almost 60,000 new patients a year in 2018 in France [5]. It is the deadliest cancer among women's cancer [4]. There are many risk factors such as age, history of breast pathology, family history, genetic, life habits, or hormonal factors [6]. Breast cancer prevention notably relies on a clinical and radiological organized screening [9]. The therapeutic management varies according to the histological type, the progression of the cancer and whether it is metastatic or not. It combines surgery, radiotherapy, chemotherapy and hormone therapy [11]. Surgery is almost always part of the therapy [12]. Surgery can be conservative (like partial mastectomy) or not (total mastectomy).

Venous thromboembolic disease (VTE) is a frequent disease and therefore a major public health issue [21–23]. Its appearance is explained by the Virchow triad comprehending blood stasis, hypercoagulability and endothelial injury. It can turn into deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). The treatment relies on anticoagulant drugs, in order to prevent extension or dissemination of the thrombosis, or thrombolysis in case of severe PE [20]. The prevention of VTE relies on mechanical measures and preventive anticoagulation (e.g. low molecular weight heparin) [33]. Patients suffering from clinical pulmonary embolism are mainly hospitalized whereas patients suffering from DVT can be treated on an outpatient basis.

The incidence of VTE is increased in case of cancer compared to the general population [25], and in particular in case of breast cancer [24]. Surgery is also a risk factor for VTE [34]. As a consequence, breast cancer surgery is an important risk factor for Thromboembolic Event (TEE) [38]. Many studies have been carried out finding very moderate incidences ranging from 0 to 0.8% over a 30-day period [41–48]. Most of studies evaluate the incidence at one month, but it may be relevant to evaluate the incidence of TEE at three months [49,73].

Many authors question the value of preventive anticoagulation in this case [44]. In 2016, Zammar *et al* found that breast cancer surgery could be managed without chemical VTE prophylaxis in view of the low incidence and potential morbidity of preventive anticoagulation [48].

Several recommendations have been proposed, essentially based on a pre-operative evaluation of risk factors. For instance, the Caprini score enables to compute risk classes, which lead to introduce or not an anticoagulant treatment [52–54]. But there is no clear consensus, and many different practices can be observed according to the referring centers. It is important to remember that the CHEST recommendations stated that VTE drug prevention in patients undergoing surgery was not beneficial when the incidence of VTE (without drug prevention) was lower than 0.5% [55].

On the other hand, preventive drug anticoagulation is not without risk and is often associated with an increase in postoperative bleeding, with an average incidence of 2.0% [45,48,56,57,62].

Secondary use of big medical administrative data can be used for medical research [63,64]. In France, the PMSI is an exhaustive database of the discharge summaries of all patients admitted in non-profit or for-profit hospitals. The PMSI data have already been used to study breast surgery [13] and to determine the incidence of thromboembolic and hemorrhagic events with success [70,71]. Only few drugs are described in the PMSI [74], and anticoagulant drugs are not traced.

The principal objective is to study the impact of preventive anticoagulant medication in terms of readmission for bleeding or thrombosis, of patients in the context of partial and total mastectomies for breast cancer. The secondary objective is to describe the proportion of readmissions for bleeding on one hand, and thrombosis on the other hand.

## 2 Material and methods

### 2.1 Data sources

#### 2.1.1 Information about anticoagulant protocols

A survey of practices during the 2008-2014 period was carried out among cancer centers in France in order to know their protocols regarding anticoagulation in partial and total mastectomies. Questionnaires were first sent by e-mail (see appendix) to all French cancer centers and five partner hospitals. All non-answering were then reached by phone. The results were analyzed. The objective was to know whether the usual protocol was to never/rarely/often/always administer preventive anticoagulation to patients, in case of partial or total mastectomy.

#### 2.1.2 Information about patients

We reused historical medical-administrative data about inpatient stays from the PMSI database. The PMSI database collects standardized discharge reports from all patients admitted to acute care hospitals in France. Each discharge report provides administrative and demographic data, diagnoses, diagnostics and therapeutic procedures. Diagnosis are encoded using the French version of the International Classification of Diseases, 10th version (ICD-10) either as primary, or secondary diagnoses [67]. Therapeutic and diagnostic procedures are recorded according to the French CCAM terminology [68]. Discharge reports are compulsory and are the basis of for-profit and non-profit hospital funding. This database also includes a unique anonymous patient identifier that enables to link all the inpatient stays of a given patient, even when the patient is admitted into different healthcare facilities.

### 2.2 Study design

We carried out a quasi-experimental posttest-only<sup>2</sup> design with nonequivalent groups using the PMSI database. We conducted a retrospective cohort. We extracted patients' data from the PMSI database (inclusion, status at inclusion, follow-up, hospital readmission and ground for readmission). We inferred the main "exposure" variable from the survey: it consists of an ecological variable, telling whether the healthcare facilities were in the habit of putting patients under anticoagulants. This

---

<sup>2</sup> Appelée étude quasi-expérimentale « ici-ailleurs » en Français



variable describes the anticoagulant policy the patient was exposed to, and not the precise medication he/she received. This ecological methodology was intended to neutralize the indication bias.

Approval from the French data protection agency (CNIL) has been obtained to conduct the present study. The data provided were anonymized. No patient linkage between different data sources was performed.

## **2.3 Patients and settings**

We included all female patients who were admitted for mastectomy in France from January 1, 2008 to December 31, 2014, who were aged 18 or more, and who were admitted in any healthcare facilities that previously answered the survey. Mastectomy was defined as the occurrence of one CCAM code of partial mastectomy (QEFA001, QEFA004, QEFA008, or QEFA017), or one CCAM code of total mastectomy (QEFA003, QEFA005, QEFA007, QEFA010, QEFA012, QEFA013, QEFA015, QEFA019, or QEFA020).

## **2.4 Study variables**

The following pieces of information were extracted for each patient: age, sex, ICD-10 diagnoses, CCAM procedures, approximate dates of stay, and length of stay (LOS defined as the number of days, so that LOS=1 in case of ambulatory stay). Mappings of ICD-10 and CCAM codes were defined to classify the patients according to their diagnoses and procedures.

In readmission inpatient stays, we searched for pulmonary embolism (ICD-10 code: I26), Deep Vein Thrombosis (I80), and hemorrhagic events (T810).

The anticoagulant protocol the patient was exposed to was inferred from the results of the survey. It was inferred considering the individual status of the patient regarding partial/total mastectomy, and the healthcare facility's protocol regarding the corresponding mastectomy (i.e. partial or total).

## **2.5 Statistical analysis**

Descriptive statistics were calculated for the variables of interest. Continuous variables are presented as means and standard deviations (SD). Asymmetric distributions are reported with median, first and third quartiles (Q1-Q3). The 95% Confidence Intervals (95CI) were calculated using the central limit theorem. Discrete variables are expressed as frequencies and percentages. The 95CI were calculated using the binomial distribution. The chi-square test or Fisher's exact test was performed to compare categorical variables. The Welch two samples T-test and the analysis of variance (ANOVA) were used to compare means. Tests were 2-sided, and p values were considered significant under 0.05. All p values under  $10^{-10}$  are reported as "p=0". Survival is described with the Kaplan-Meier estimator. The 95% confidence intervals of survival (IC95) are calculated using a normal distribution.

## 3 Results

### 3.1 Survey

Many healthcare facilities used to perform breast cancer surgery in France [75] in 2012. The Oscar Lambret Center (affiliation of the authors), is involved in a network of 25 centers, comprehending 20 cancer centers, 4 teaching hospitals, and one non-profit hospital. We surveyed those 25 centers, and 16 of them answered: 11 cancer centers, 4 teaching hospitals and 1 non-profit hospital.

The possible anticoagulation protocols were: “never”, “rarely” when obese patients or patients with personal history of thromboembolic events were put under anticoagulation, “often” when in addition patients under chemotherapy, with a long length surgery, or other comorbidities were also put under anticoagulation, or “always”.

For the management of partial mastectomies, 5 facilities answered “never” (31.2%), 3 answered “rarely” (18.7%), 5 answered “often” (31.2%), and 3 answered “always” (18.7%).

For the management of total mastectomies, 2 facilities answered “never” (12.5%), 4 answered “rarely” (25%), 4 answered “often” (25%) and 6 answered “always” (37.5%).

Based on these results, we created two groups: the “restrictive anticoagulation” group gathering centers that answered “never” or “rarely”, and the “liberal anticoagulation” group gathering centers that answered “often” or “always”. Figure 10 presents the flowchart, and patients’ classification regarding their mastectomy, and the protocol they were exposed to.

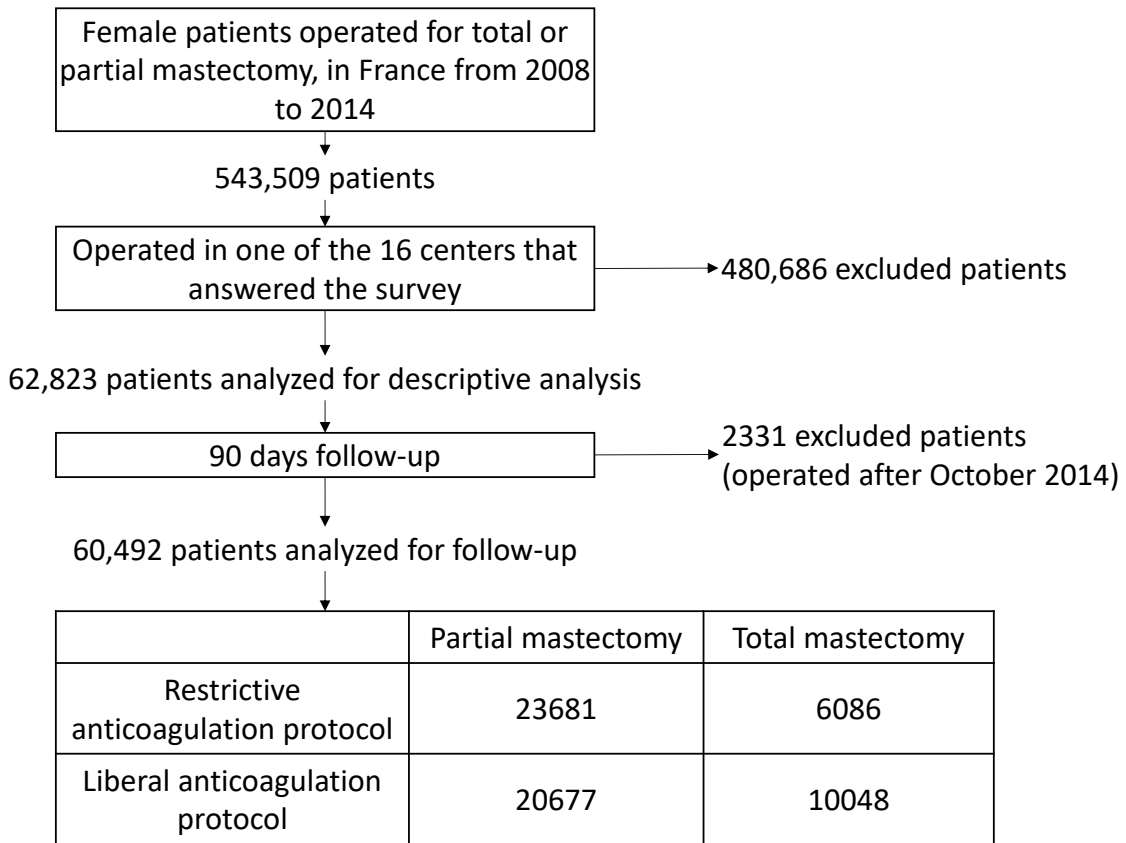


Figure 10. Flowchart

### 3.2 Patients at inclusion

The descriptive analysis included 62,823 patients (Figure 10). The number of included patients per year is shown on Figure 11.

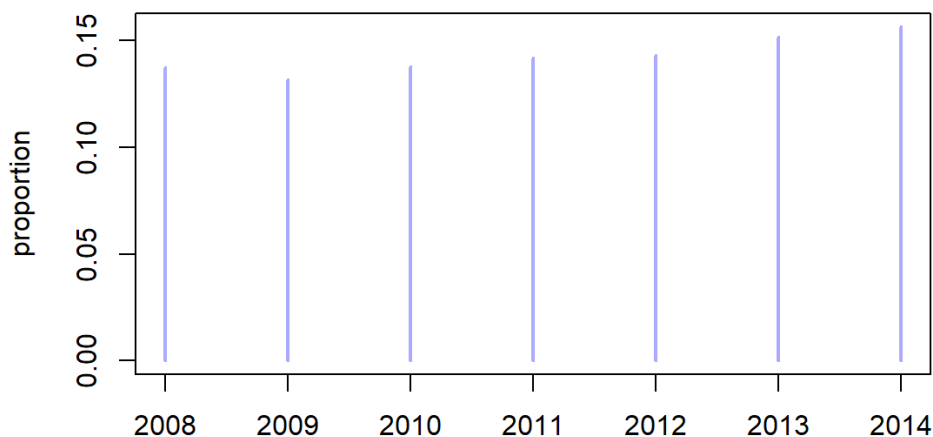
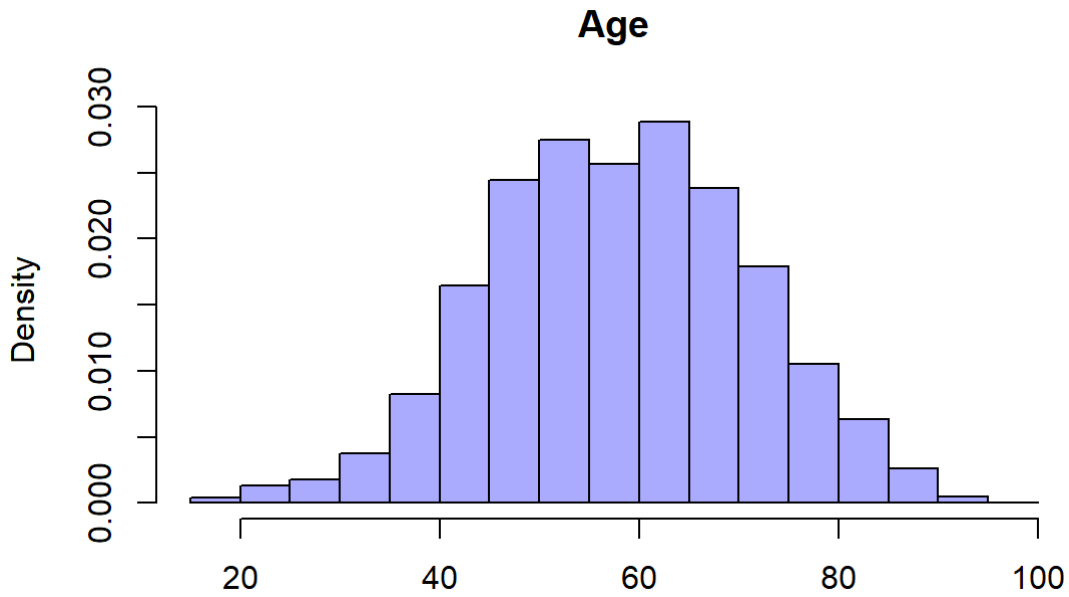


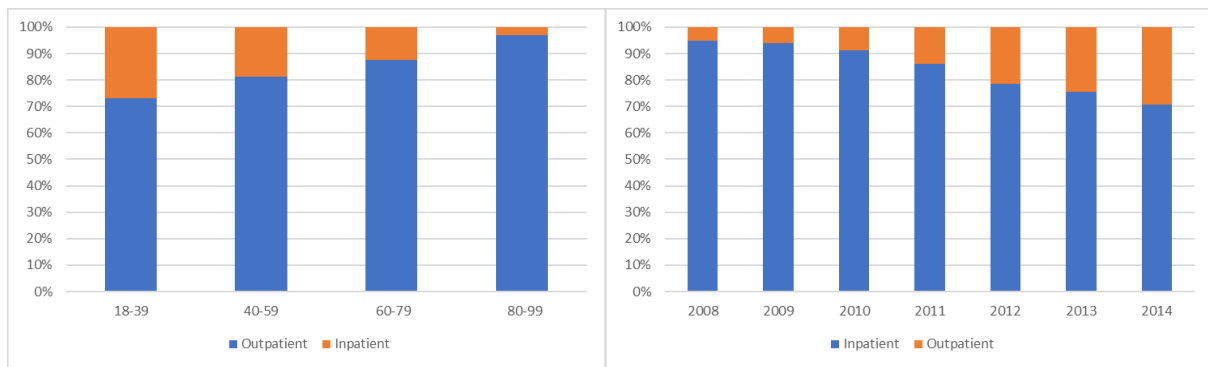
Figure 11: Number of stays per year

The mean age was 58.1 years (SD=13.1, Figure 12). It increased over time (from 57.3 years in 2008 to 58.3 years in 2014,  $p=0.57$ ). The age was discretized, and the 18-39 years group comprehended 4858 patients (7.73%), the 40-59 group comprehended 29,522 patients (47.0%), the 60-79 group comprehended 25,466 patients (40.5%), and the 80-99 group comprehended 2977 patients (4.74%).



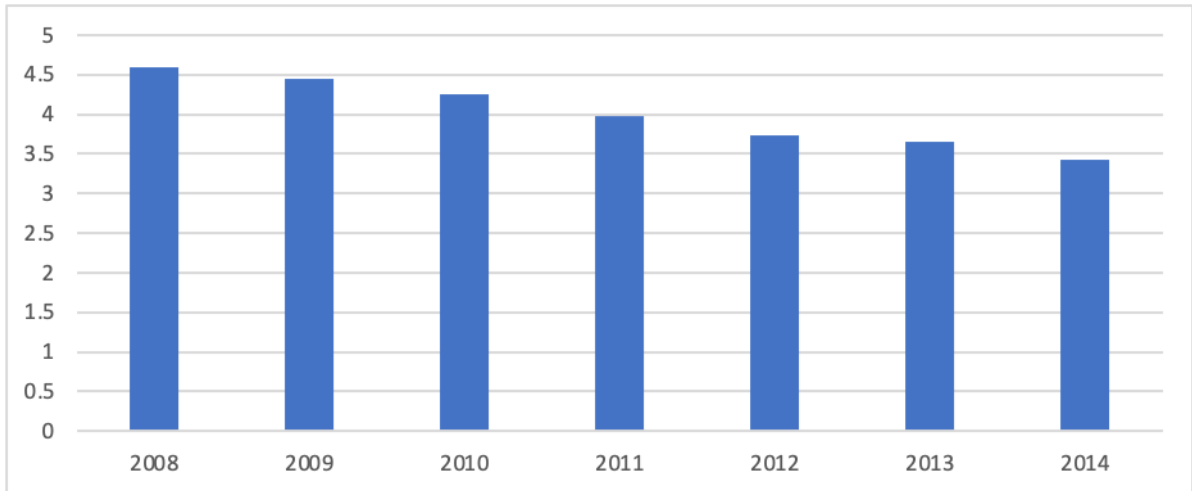
**Figure 12: Age distribution**

Outpatient care has been used for 10,096 (16.07%) patients. The proportion of outpatient surgical care significantly increased over time (from 5,06% in 2008 to 29,8% in 2014,  $p=0$ ). The proportion of outpatient care was significantly different according to the patient's age (18-39: 26.92%; 40-59: 18.82%; 60-79: 12.35%, 80-99: 2.99%,  $p=0$ ) (Figure 13).



**Figure 13: Proportion of inpatient / outpatient as a function of the time (left), or the patients' ages (right)**

The median length of stay was 3 days (Q1-Q3: [3; 5]). The mean length of stay gradually decreased over the years (from 4.59 in 2008 to 3.43 in 2014,  $p=0$ ) (Figure 14), and significantly increased with the patient's age (from 3.65 for the 18-39 years patients, to 5.84 for the 80-99 years patients,  $p=0$ ).



*Figure 14: Average length of stay after mastectomy, as a function of time*

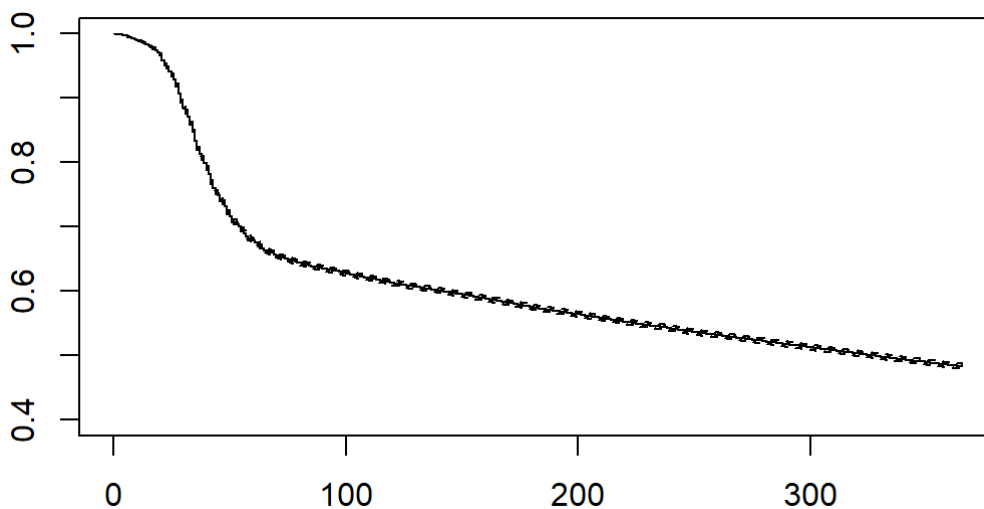
There were 46,022 partial mastectomies (73.3%) and 16,801 total mastectomies (26.7%). The “restrictive anticoagulation” group comprehended 30,873 (49.1%) patients, and the “liberal anticoagulation” group comprehended 31,950 (50.9%) patients.

Nearly all the patients were admitted from home (62724, 99.8%). After mastectomy, 61,647 (98.1%) patients directly returned to home, 1169 (1.86%) were transferred to another facility, and 7 patients (0.01%) died.

### 3.3 90 days follow-up

The incidence of thromboembolic and hemorrhagic events was analyzed in 60,492 patients.

We first analyzed patients’ readmission, in any facility (notably for-profit or nonprofit hospitals that were not included in this study), for any ground (notably grounds not related to mastectomy complications). The readmission-free survival rate was 88.6% [88.3 ; 88.8] at 30 days, 63.4 [63.1 ; 63.8] at 90 days, and 48.3 [47.9 ; 48.7] at one year (Figure 15).



*Figure 15. Readmission-free survival, irrespectively from the center and the ground*

In response to the principal objective, the proportion of readmission within 90 days for thrombosis or hemorrhage, was 1.86% in the “restrictive anticoagulation” group, and 2.17% in the “liberal anticoagulation” group ( $p=0.007$ ).

In response to the secondary objective, the detailed number of patients encountering thrombosis or hemorrhage is displayed in Table 2.

*Table 2. Number of outcomes observed at 90 days (hospital admissions)*

	Hemorrhagic event	Thrombotic event	Thrombotic and hemorrhagic event	No event
“restrictive anticoagulation” group	478	67	9	29,213
“liberal anticoagulation” group	562	97	8	30,058

## 4 Discussion

### 4.1 Main results

We were able to make a survey of the preventive anticoagulation protocols after partial and total mastectomies proposed by the centers questioned between 2008 and 2014. Thanks to these results, we could define two types of protocols, one called restrictive and the other liberal. We found that the liberal protocol was associated with more hospital readmissions than the restrictive protocol ( $p=0.007$ ). Whatever the protocol, the incidence of thromboembolic event was 0.27% and the incidence of hemorrhagic events was 1.73%.

### 4.2 Discussion of the results

This is the first French nationwide study evaluating morbidity after thromboprophylaxis in breast cancer surgery. Breast cancer is one of the least thrombotic cancers compared to other types of cancer [31,76,77]. But even if it is a rare event, breast cancer remains the most common cancer in women and the incidence of thrombotic events is not negligible. It therefore represents a real public health issue [78,79].

This study suggests that a liberal anticoagulation protocol could lead to undesirable effects and is followed by a greater number of hospital readmissions. It seems legitimate to question the interest of the liberal protocol. In their study, Vu *et al* [80] change their practice concerning mastectomies and went from 19% to 95,6% of

patients under an anticoagulant protocol. They did not find any significant change concerning the venous thromboembolism (VTE) rate or reoperative hematoma rate.

In 2016, Zammar *et al* [48] questioned the value of preventive anticoagulation after mastectomies due to the absence of TEE in their cohort which didn't receive any anticoagulation. Whereas the total absence of chemical anticoagulation prevention seems to be extreme, it appears reasonable to strictly select the patient which have to receive preventive anticoagulation.

To find the patient who need chemical prophylaxis, it seems legit to use a risk stratification tool. Pannucci *et al* [81] proposed to use the Caprini score to classify patients according to their risk of TEE after surgery and when he set up this protocol, he found an TEE incidence of 0.2% at 30 days (i.e. one patient out of 522 with a Caprini score of 4) with an incidence of 2.7% for the hemorrhagic event and transfusions at 0.4%. It was used by Kim *et al* [82] and led to identify high-risk breast surgery patients who may benefit from extended VTE chemoprophylaxis but also low-risk patients who do not require chemoprophylaxis. Their patients identified as low or moderate risk of TEE did not present TEE, those who were identified at high risk 1.3% and at the highest risk 7.3%. The Caprini score is a general score which does not consider the specificities of cancer surgery and related therapies (like chemotherapy).

In a meta-analysis, Klifto *et al* [83] found an increased risk of bleeding complications of RR=1.97 (95CI [1.09, 3.54]) when an anticoagulant protocol was used whereas the incidence of TEE was not different. So, our incidence of serious thromboembolic events and hemorrhagic events are comparable to international data.

Risk factors for thrombosis after mastectomies include obesity, inpatient status, venous catheterization, prolonged operative time >3 h and immediate reconstruction [43]. The inpatient status is the factor on which we can most easily have an impact. As we present, ambulatory care is becoming more and more important during the period we are studying. This proportion tends to increase more and more nowadays both in partial and total mastectomies. In fact, the ambulatory surgery rate for partial mastectomies has risen from 21% in 2008 to 67% in 2019 and from 1% to 6% for total mastectomies [84,85].

Here, we do not evaluate the incidence of these events in the immediate postoperative period in view of the short duration of hospitalization and the unlikely impact of anticoagulation during this period as Walker *et al* found in their study [50].

We have studied the index of occurrence of events at 90 days because several studies highlight the fact that surgery, particularly during the cancerous period, can impact the incidence after the 30 days usually described [49,73]. Our study is an additional argument in view of the significant difference of the readmission-free survival rate between Day-30 and Day-90.

### 4.3 Discussion of the methods

The French nationwide exhaustive hospital discharge database (PMSI) provides a standardised synthetic description of the medical activity of health establishments based on the recording and automated processing of medico-administrative data [66]. It is difficult to trace all the TEE. Although, a part of the TEE can be treated on an outpatient basis, another part of the TEE is simply asymptomatic. These TEE are then not detectable in hospital stays. The same is true for TEE which lead to

immediate death [69]. However, pulmonary embolism, which is one of the most serious TEE in most cases requires hospitalization, making it a pathology that is easily traceable in the PMSI data. This is not necessarily the case, for example, with DVTs [70,71].

Secondary use of the PMSI database was already used in breast cancer surgery [13] and was enabled to study the incidence of post-operative thromboembolic events [73]. It is a powerful tool which can also be used to find risk factors associated [86].

Unfortunately, it is not possible to trace individual patient exposure to anticoagulants in the PMSI database. It should be noted that there is no national database for drugs administered during a hospital stay. It is not feasible to study exposure at the individual level. In the same way, even if some centers propose protocols, practices can be heterogeneous among the teams because of the lack of strong recommendation [52,53,55] even though they tend towards the same result. Physicians were free to administer or not anticoagulant drugs, according to the hospitals' protocols, the patients' individual risk factors and their own beliefs. Therefore we asked the centers to position themselves according to whether their anticoagulation centers never, rarely, often and always used anticoagulation, and then we created two groups, restrictive and liberal, in order to reduce the uncertainty related to these differences.

#### 4.4 Perspectives

It would therefore be interesting to develop a new tool, like the Caprini score but specific to breast cancer surgery. In this way, the secondary use of data would be interesting to potentially highlight other risk factors than those previously found. After, we could carry out either a before/after practice or a prospective study comparing the two restrictive and liberal practices resulting from this score.

## 5 Conclusion

This study observes that a restrictive anticoagulation protocol in case of partial or total mastectomy is associated with slightly fewer readmissions for hemorrhagic or thrombotic event. It suggests that systematic anticoagulation would not be necessary.



# Discussion en Français

## 1 Résultats principaux

Nous avons pu faire un état des lieux des protocoles d'anticoagulation préventive après mastectomie partielle et totale proposés par les centres interrogés entre 2008 et 2014. Grâce à ces résultats, nous avons pu définir deux types de protocoles, l'un dit restrictif et l'autre dit libéral. Nous avons constaté que le protocole libéral était associé à plus de réadmissions que le protocole restrictif ( $p=0,007$ ). Quelque soit le protocole, l'incidence des événements thromboemboliques était de 0,27% et l'incidence des événements hémorragiques de 1,73%.

## 2 Discussion des résultats

Il s'agit de la première étude nationale française évaluant la morbidité après une thromboprophylaxie dans le cadre d'une chirurgie du cancer du sein. Le cancer du sein est l'un des cancers les moins thrombotiques par rapport aux autres types de cancers (30,78,79). Mais même s'il s'agit d'un événement rare, le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez la femme et l'incidence des événements thrombotiques n'est pas négligeable. Il représente donc un véritable enjeu de santé publique. (80,81)

Cette étude suggère qu'un protocole d'anticoagulation libéral pourrait entraîner des effets indésirables et est suivi d'un plus grand nombre de réadmissions à l'hôpital. Il semble légitime de s'interroger sur l'intérêt du protocole libéral. Dans leur étude, Vu *et al* (82) modifient leur pratique concernant les mastectomies et passent de 19% à 95,6% des patientes sous protocole d'anticoagulation préventive. Ils n'ont constaté aucun changement significatif concernant le taux de MTEV ou le taux d'hématomes postopératoires.

En 2016, Zammar *et al* (50) ont remis en question l'intérêt de l'anticoagulation préventive après mastectomies en raison de l'absence d'ETE dans leur cohorte (qui n'a pas reçu d'anticoagulation). Si l'absence totale de prévention par l'anticoagulation semble être extrême, il semble raisonnable de sélectionner strictement la patiente candidate.

Pour trouver le patient qui a besoin d'une prophylaxie chimique, il semble légitime d'utiliser un outil de stratification des risques. Pannucci *et al* (83) ont proposé d'utiliser le score de Caprini pour classer les patientes en fonction de leur risque d'ETE après une intervention chirurgicale et lorsqu'ils ont mis en place ce protocole, ils ont trouvé une incidence d'ETE de 0,2% à 30 jours (soit un patient sur 522 avec un score de Caprini de 4) avec une incidence de 2,7% pour l'événement hémorragique et de 0,4% pour les transfusions. Le score de Caprini a été utilisé par Kim *et al* (84) et a permis d'identifier les patientes à haut risque de chirurgie mammaire qui pourraient bénéficier d'une chimioprophylaxie prolongée de la MTEV, mais aussi les patientes à faible risque qui ne nécessiteraient pas de chimioprophylaxie. Leurs patientes identifiées comme présentant un risque faible ou modéré de MTEV n'ont pas présenté d'événement de MTEV, celles qui ont été

identifiées comme présentant un risque élevé ont une incidence d'ETE de 1,3 % et celle identifiées avec le risque le plus élevé 7,3 %. Le score de Caprini est un score général qui ne tient pas compte des spécificités de la chirurgie du cancer et des thérapies connexes (comme la chimiothérapie).

Dans une méta-analyse, Klifto *et al* (85) ont constaté un risque accru de complications hémorragiques de RR=1,97 (95CI [1,09, 3,54]) lorsqu'un protocole anticoagulant était utilisé alors que l'incidence de l'ETO n'était pas différente. Ainsi, notre incidence d'événements thromboemboliques graves et d'événements hémorragiques est comparable aux données internationales.

Les facteurs de risque de thrombose après une mastectomie sont l'obésité, l'hospitalisation, le cathétérisme veineux, une durée opératoire prolongée >3 h et une reconstruction immédiate (46). L'hospitalisation est le facteur sur lequel nous pouvons le plus facilement avoir un impact. Comme nous le présentons, les soins ambulatoires deviennent de plus en plus importants pendant la période que nous étudions. Cette proportion tend à se développer aujourd'hui, tant pour les mastectomies partielles que pour les mastectomies totales. En effet, le taux de chirurgie ambulatoire pour les mastectomies partielles est passé de 21% en 2008 à 67% en 2019 et de 1% à 6% pour les mastectomies totales (86,87).

Ici, nous n'évaluons pas l'incidence de ces événements dans la période postopératoire immédiate compte tenu de la courte durée d'hospitalisation et de l'impact peu probable de l'anticoagulation pendant cette période, comme l'ont constaté Walker *et al* dans leur étude (52).

Nous avons étudié l'indice d'occurrence des événements à 90 jours car plusieurs études soulignent le fait que la chirurgie, en particulier chez les patientes atteintes de cancer, peut avoir un impact sur l'incidence d'ETE même après les 30 jours habituellement décrits (51,75). Notre étude est un argument supplémentaire compte tenu de la différence significative du taux de survie sans réadmission entre J-30 et J-90.

### 3 Discussion de la méthode

La base nationale exhaustive des sorties d'hôpital (PMSI) fournit une description synthétique standardisée de l'activité médicale des établissements de santé, basée sur l'enregistrement et le traitement automatisé des données médico-administratives (68). Il est difficile de retracer l'ensemble des ETE. En effet, une partie des ETE peut être traitée en ambulatoire, une autre partie des ETE est simplement asymptomatique. Ces ETE ne sont alors pas détectables lors des séjours à l'hôpital. Il en va de même pour les ETE qui entraînent une mort immédiate (71). Cependant, l'embolie pulmonaire, qui est l'un des ETE les plus graves, nécessite dans la plupart des cas une hospitalisation, ce qui en fait une pathologie facilement traçable dans les données du PMSI. Ce n'est pas nécessairement le cas, par exemple, des TVP (72,73).

L'utilisation secondaire de la base de données PMSI a déjà été utilisée dans la chirurgie du cancer du sein (13) et a permis d'étudier l'incidence des événements thromboemboliques postopératoires (75). C'est un outil puissant qui peut également être utilisé pour trouver les facteurs de risque associés (88).

Malheureusement, il n'est pas possible de retracer l'exposition individuelle des patientes aux anticoagulants dans la base de données PMSI. Il convient de noter qu'il n'existe pas de base de données nationale pour les médicaments administrés pendant un séjour à l'hôpital. Il n'est pas possible d'étudier l'exposition au niveau individuel. De même, même si certains centres proposent des protocoles, les pratiques peuvent être hétérogènes entre les équipes en raison de l'absence de recommandation forte (54,55,57) même si elles tendent vers le même résultat. Les médecins étaient libres d'administrer des médicaments anticoagulants, selon les protocoles des hôpitaux, les facteurs de risque individuels des patientes et leurs propres convictions. Nous avons donc demandé aux centres de se positionner selon que leurs centres d'anticoagulation n'utilisaient jamais, rarement, souvent et toujours l'anticoagulation, puis nous avons créé deux groupes, restrictif et libéral, afin de réduire l'incertitude liée à ces problèmes.

## 4 Perspectives

Il serait donc intéressant de développer un nouvel outil, comme le score de Caprini mais spécifique à la chirurgie du cancer du sein, afin de stratifier le risque thromboembolique. A cette fin, la réutilisation des données serait intéressante pour mettre en évidence d'autres facteurs de risque potentiels que ceux précédemment constatés. Puis on pourra réaliser soit une étude des pratiques avant/après, soit une étude prospective comparant les deux pratiques restrictives et libérales résultant de ce score.

## 5 Conclusion

Cette étude retrouve qu'un protocole d'anticoagulation restrictif en cas de mastectomie partielle ou totale est associé à une légère diminution des réadmissions pour des événements hémorragiques ou thrombotiques. Elle suggère qu'une anticoagulation préventive systématique ne serait pas nécessaire.

## Liste des tables

Table 1. Score de Genève modifié simple (d'après [19]) .....	20
Table 2. Number of outcomes observed at 90 days (hospital admissions).....	38

# Liste des figures

Figure 1: Coupe anatomique du sein (d'après [1]).....	10
Figure 2: Théories d'apparition du cancer du sein (d'après [6] ; A : théorie des cellules souches cancéreuses ; B : théorie stochastique).....	13
Figure 3: Algorithme de prise en charge diagnostique d'une tumeur du sein (d'après [10]) .....	14
Figure 4: Cancer du sein : principes de la prise en charge thérapeutique (HAS, [11]) .....	16
Figure 5: Cascade de la coagulation (d'après [15]) .....	17
Figure 6: Mécanisme d'apparition du phénomène d'embolie pulmonaire (d'après [17]) .....	19
Figure 8: Coupe d'angioscanner retrouvant des embolies pulmonaires segmentaires (d'après [19]) .....	20
Figure 8 : Algorithme de PEC de l'Embolie pulmonaire (d'après [20]) .....	22
Figure 9: Score de Caprini (d'après [47]).....	27
Figure 10. Flowchart.....	35
Figure 11: Number of stays per year .....	35
Figure 12: Age distribution.....	36
Figure 13: Proportion of inpatient / outpatient as a function of the time (left), or the patients' ages (right) .....	36
Figure 15: Average length of stay after mastectomy, as a function of time.....	37
Figure 16. Readmission-free survival, irrespectively from the center and the ground .....	37

# Références

- [1] Nouvel Atlas d'anatomie humaine du Netter 7ème édition. n.d.
- [2] Anatomie de la glande mammaire n.d.:21.
- [3] Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2005;14:20–6.
- [4] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- [5] Projection d'incidence et de mortalité en 2017 - HCL/Francim/SPFrance/INCa - Data.gouv.fr n.d. /fr/datasets/projection-dincidence-et-de-mortalite-en-2017-hcl-francim-spfrance-inca-1/ (accessed March 18, 2019).
- [6] Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci* 2017;13:1387–97. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>.
- [7] Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer Targets Ther* 2019;11:151–64. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>.
- [8] Cancers du sein - Les maladies du sein n.d. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein> (accessed October 9, 2020).
- [9] Synthèse et recommandations participation dépistage cancer du sein n.d.
- [10] Cours n.d. <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item159/site/html/2.html> (accessed January 6, 2020).
- [11] Guide ALD 30 - Cancer du Sein - Recommandations HAS 2010. n.d.
- [12] Robert V, Doubovetzky J, Lexa A, Nicot P, Bour C. Le dépistage organisé permet-il réellement d'alléger le traitement chirurgical des cancers du sein? *Médecine* 2017;13:367–71. <https://doi.org/10.1684/med.2017.233>.
- [13] Nègre G, Balcaen T, Dast S, Sinna R, Chazard E. Breast reconstruction in France, observational study of 140,904 cases of mastectomy for breast cancer. *Ann Chir Plast Esthet* 2020;65:36–43. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2019.07.014>.
- [14] Cours n.d. [http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/7\\_3.html](http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/7_3.html) (accessed September 14, 2020).
- [15] Cascade de la coagulation - <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-de-l-hemostase-les-points-essentiels>. n.d.
- [16] Référentiel National de Pneumologie – CEP n.d. <http://cep.splf.fr/enseignement-du-deuxieme-cycle-dcem/referentiel-national-de-pneumologie/> (accessed September 14, 2020).

- [17] Mécanisme d'embolie pulmonaire - <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/embolie-pulmonaire>. n.d.
- [18] Score de Genève modifié simple - [http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/items\\_224\\_MTEV.pdf](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/items_224_MTEV.pdf). n.d.
- [19] Embolie Pulmonaire - [http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/items\\_224\\_MTEV.pdf](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/items_224_MTEV.pdf). n.d.
- [20] Algorithme de prise en charge EP - [http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/items\\_224\\_MTEV.pdf](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/items_224_MTEV.pdf). n.d.
- [21] Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res* 2016;137:3–10. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.11.033>.
- [22] Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;117:1334–49. <https://doi.org/10.1002/cncr.25714>.
- [23] Mahé I, Mayeur D, Krakowski I. Management of venous thromboembolism in cancer patients: the economic burden of hospitalizations. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2016;24:4105–12. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3224-0>.
- [24] 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;103:947–53. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605883>.
- [25] 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;117:57–65. <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0686>.
- [26] Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol* 2014;8:129–37. <https://doi.org/10.4137/CMO.S18991>.
- [27] Brand JS, Hedayati E, Humphreys K, Ludvigsson JF, Johansson ALV, Bergh J, et al. Chemotherapy, Genetic Susceptibility, and Risk of Venous Thromboembolism in Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2016;22:5249–55. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1110>.
- [28] Debourdeau P, Espié M, Chevret S, Gligorov J, Elias A, Dupré PF, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of central venous catheter-related thromboembolism in breast cancer patients: the CAVECCAS study. *Cancer Med* 2017;6:2732–44. <https://doi.org/10.1002/cam4.1201>.
- [29] Kyriazi V. Breast cancer as an acquired thrombophilic state. *J Breast Cancer* 2012;15:148–56. <https://doi.org/10.4048/jbc.2012.15.2.148>.
- [30] Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715–22. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>.
- [31] Gade IL, Braekkan SK, Naess IA, Hansen J-B, Cannegieter SC, Overvad K, et al. The impact of initial cancer stage on the incidence of venous thromboembolism: the

- Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) Cohort. *J Thromb Haemost JTH* 2017;15:1567–75. <https://doi.org/10.1111/jth.13752>.
- [32] Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AYY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:81–91. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1313-4>.
- [33] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e496S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>.
- [34] Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World J Surg Oncol* 2015;13:204. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0592-8>.
- [35] Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, Lee AYY, Wu C. Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1422–30. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5127-1>.
- [36] Bouchard-Fortier G, Geerts WH, Covens A, Vicus D, Kupets R, Gien LT. Is venous thromboprophylaxis necessary in patients undergoing minimally invasive surgery for a gynecologic malignancy? *Gynecol Oncol* 2014;134:228–32. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.05.012>.
- [37] Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of Prophylaxis against Venous Thromboembolism with Enoxaparin after Surgery for Cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012385>.
- [38] Allen CJ, Karcutskie CA, Zebib L, Guarch GA, Hanna MM, Meizoso JP, et al. Coagulation Changes following Combined Ablative and Reconstructive Breast Surgery. *Plast Reconstr Surg* 2016;137:923e–30e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002177>.
- [39] Lemaine V, McCarthy C, Kaplan K, Mehrara B, Pusic AL, Cordeiro PG, et al. Venous thromboembolism following microsurgical breast reconstruction: an objective analysis in 225 consecutive patients using low-molecular-weight heparin prophylaxis. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:1399–406. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318208d025>.
- [40] Konoeda H, Yamaki T, Hamahata A, Ochi M, Osada A, Hasegawa Y, et al. Incidence of deep vein thrombosis in patients undergoing breast reconstruction with autologous tissue transfer. *Phlebology* 2017;32:282–8. <https://doi.org/10.1177/0268355516680427>.
- [41] Cameron IC, Azmy IA. Thromboprophylaxis in patients undergoing surgery for breast cancer. *Breast Edinb Scotl* 2001;10:535–7. <https://doi.org/10.1054/brst.2000.0252>.
- [42] Fischer JP, Wes AM, Tuggle CT, Wu LC. Venous thromboembolism risk in mastectomy and immediate breast reconstruction: analysis of the 2005 to 2011 American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program data sets. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:263e–73e. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000438062.53914.22>.
- [43] Tran BH, Nguyen TJ, Hwang BH, Vidar EN, Davis GB, Chan LS, et al. Risk factors associated with venous thromboembolism in 49,028 mastectomy patients. *Breast Edinb Scotl* 2013;22:444–8. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.04.018>.



- [44] Andtbacka RHI, Babiera G, Singletary SE, Hunt KK, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. Incidence and Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Breast Cancer Surgery and Treated According to Clinical Pathways. *Ann Surg* 2006;243:96–101. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000193832.40178.0a>.
- [45] Lovely JK, Nehring SA, Boughey JC, Degnim AC, Donthi R, Harmsen WS, et al. Balancing venous thromboembolism and hematoma after breast surgery. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3230–5. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2524-y>.
- [46] Nwaogu I, Yan Y, Margenthaler JA, Myckatyn TM. Venous Thromboembolism after Breast Reconstruction in Patients Undergoing Breast Surgery: An American College of Surgeons NSQIP Analysis. *J Am Coll Surg* 2015;220:886–93. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.031>.
- [47] Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G, Fisher Wachtman C, Zumsteg JW, Jaber RM, et al. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *J Am Coll Surg* 2011;212:105–12. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.018>.
- [48] Zammar SG, Pockaj BA, Stucky CC, Wasif N, Gray RJ. Is forgoing chemical venous thromboembolism prophylaxis for women undergoing breast-conserving surgery for breast cancer safe? *Am J Surg* 2016;212:1162–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.09.038>.
- [49] Momeni A, Fox JP. Venous Thromboembolism After Surgical Treatment of Breast Cancer. *Ann Plast Surg* 2018;80:188–92. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001249>.
- [50] Walker AJ, West J, Card TR, Crooks C, Kirwan CC, Grainge MJ. When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English health care data. *Blood* 2016;127:849–57; quiz 953. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-625582>.
- [51] Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *The Oncologist* 2017;22:1222–31. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0414>.
- [52] Venclauskas L, Llau JV, Jenny J-Y, Kjaersgaard-Andersen P, Jans Ø, Force for the EVGT. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Day surgery and fast-track surgery. *Eur J Anaesthesiol EJA* 2018;35:134. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000706>.
- [53] Consensus Guideline on Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis for Patients Undergoing Breast Operations - PDF 2016. <https://docplayer.net/42111288-Consensus-guideline-on-venous-thromboembolism-vte-prophylaxis-for-patients-undergoing-breast-operations.html> (accessed February 6, 2019).
- [54] Pannucci CJ, MacDonald JK, Ariyan S, Gutowski KA, Kerrigan CL, Kim JY, et al. Benefits and Risks of Prophylaxis for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolus in Plastic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials and Consensus Conference. *Plast Reconstr Surg* 2016;137:709–30. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000475790.54231.28>.

- [55] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e227S-e277S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2297>.
- [56] Lee RE, Ho KN, Karran SJ, Taylor I. Haemorrhagic effects of sodium heparin and calcium heparin prophylaxis in patients undergoing mastectomy. *J R Coll Surg Edinb* 1989;34:149–51.
- [57] Lothar Heilmann, LH Georg-Friedrich V Tempelhoff, Charles Kirkpatrick, Dirk M Schneider, Gerhard Hommel, Kunhard Pollow,. Comparison of Unfractionated Versus Low Molecular Weight Heparin for Deep Vein Thrombosis Prophylaxis During Breast and Pelvic Cancer Surgery: Efficacy, Safety, and Follow-up. 1998. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/107602969800400410> (accessed February 6, 2019).
- [58] Keith JN, Chong TW, Davar D, Moore AG, Morris A, Gimbel ML. The timing of preoperative prophylactic low-molecular-weight heparin administration in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:279–84. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318295870e>.
- [59] Pedersen RN, Bhaskaran K, Heide-Jørgensen U, Nørgaard M, Christiansen PM, Kroman N, et al. Breast cancer recurrence after reoperation for surgical bleeding. *Br J Surg* 2017;104:1665–74. <https://doi.org/10.1002/bjs.10592>.
- [60] Seth AK, Hirsch EM, Kim JYS, Dumanian GA, Mustoe TA, Galiano RD, et al. Hematoma after mastectomy with immediate reconstruction: an analysis of risk factors in 883 patients. *Ann Plast Surg* 2013;71:20–3. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e318243355f>.
- [61] Winther Lietzen L, Cronin-Fenton D, Garne JP, Kroman N, Silliman R, Lash TL. Predictors of re-operation due to post-surgical bleeding in breast cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2012;38:407–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.02.184>.
- [62] Lapid O, Pietersen L, van der Horst CM. Reoperation for haematoma after breast reduction with preoperative administration of low-molecular-weight heparin: experience in 720 patients. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS* 2012;65:1513–7. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2012.05.027>.
- [63] Baro E, Degoul S, Beuscart R, Chazard E. Toward a Literature-Driven Definition of Big Data in Healthcare. *BioMed Res Int* 2015;2015:639021. <https://doi.org/10.1155/2015/639021>.
- [64] Meystre SM, Lovis C, Bürkle T, Tognola G, Budrionis A, Lehmann CU. Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress. *Yearb Med Inform* 2017;26. <https://doi.org/10.15265/IY-2017-007>.
- [65] Chazard E, Ficheur G, Caron A, Lamer A, Labreuche J, Cuggia M, et al. Secondary Use of Healthcare Structured Data: The Challenge of Domain-Knowledge Based Extraction of Features. *Stud Health Technol Inform* 2018;255:15–9.
- [66] Chazard E. PMSI, T2A et facturation hospitalière en MCO, SSR, HAD et Psychiatrie. Lille, France: 2019.

- [67] French Technical Agency for Hospital Information (ATIH). ICD-10 FR 2017 for PMSI usage 2017. <https://www.atih.sante.fr/cim-10-fr-2017-usage-pmsi> (accessed November 25, 2018).
- [68] Social Security. French common classification of medical procedures - CCAM n.d. <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/telechargement/index.php> (accessed August 12, 2019).
- [69] Fang MC, Fan D, Sung SH, Witt DM, Schmelzer JR, Steinhubl SR, et al. Validity of Using Inpatient and Outpatient Administrative Codes to Identify Acute Venous Thromboembolism: The CVRN VTE Study. *Med Care* 2017;55:e137–43. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000524>.
- [70] Casez P, Labarère J, Sevestre M-A, Haddouche M, Courtois X, Mercier S, et al. ICD-10 hospital discharge diagnosis codes were sensitive for identifying pulmonary embolism but not deep vein thrombosis. *J Clin Epidemiol* 2010;63:790–7. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.09.002>.
- [71] Tamariz L, Harkins T, Nair V. A systematic review of validated methods for identifying venous thromboembolism using administrative and claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21 Suppl 1:154–62. <https://doi.org/10.1002/pds.2341>.
- [72] Elsevier. Les fiches Santé publique du CUESP. Elsevier Connect n.d. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/les-fiches-sante-publique-du-cuesp> (accessed September 14, 2020).
- [73] Caron A, Depas N, Chazard E, Yelnik C, Jeanpierre E, Paris C, et al. Risk of Pulmonary Embolism More Than 6 Weeks After Surgery Among Cancer-Free Middle-aged Patients. *JAMA Surg* 2019;154:1126–32. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.3742>.
- [74] Thillard E-M, Gautier S, Babykina E, Carton L, Amad A, Bouzillé G, et al. Psychiatric Adverse Events Associated With Infliximab: A Cohort Study From the French Nationwide Discharge Abstract Database. *Front Pharmacol* 2020;11:513. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00513>.
- [75] Or Z. Variations des pratiques chirurgicales dans la prise en charge des cancers du sein en France 2017:8.
- [76] Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol* 2009;20:1619–30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp068>.
- [77] Paneesha S, McManus A, Arya R, Scriven N, Farren T, Nokes T, et al. Frequency, demographics and risk (according to tumour type or site) of cancer-associated thrombosis among patients seen at outpatient DVT clinics. *Thromb Haemost* 2010;103:338–43. <https://doi.org/10.1160/TH09-06-0397>.
- [78] Speed V, Roberts LN, Patel JP, Arya R. Venous thromboembolism and women's health. *Br J Haematol* 2018;183:346–63. <https://doi.org/10.1111/bjh.15608>.
- [79] Scotte F, Martelli N, Vainchtock A, Borget I. The cost of thromboembolic events in hospitalized patients with breast or prostate cancer in France. *Adv Ther* 2015;32:138–47. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0187-3>.
- [80] Vu TND, Melik RE, Nehring S, Bergquist W, Hoskin T, Day C, et al. Venous thromboembolism chemoprophylaxis in mastectomy patients: A 5-year follow-up study. *J Surg Oncol* 2019. <https://doi.org/10.1002/jso.25771>.

- [81] Pannucci CJ, MacDonald JK, Ariyan S, Gutowski KA, Kerrigan CL, Kim JY, et al. Benefits and Risks of Prophylaxis for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolus in Plastic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials and Consensus Conference. *Plast Reconstr Surg* 2016;137:709–30. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000475790.54231.28>.
- [82] Kim NE, Conway-Pearson L, Kavanah M, Mendez J, Sachs TF, Drake FT, et al. Standardized Risk Assessment and Risk-Stratified Venous Thromboembolism Prophylaxis for Patients Undergoing Breast Operation. *J Am Coll Surg* 2020;230:947–55. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2019.11.010>.
- [83] Klifto KM, Gurno CF, Major M, Seal SM, Sacks JM, Rosson GD, et al. Pre-, intra-, and/or postoperative arterial and venous thromboembolism prophylaxis for breast surgery: Systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS* 2020;73:1–18. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2019.09.038>.
- [84] Newsletters. *Chir Ambul - Site Assoc Fr Chir Ambul* n.d. <https://www.chirurgie-ambulatoire.org/newsletters.html> (accessed October 7, 2020).
- [85] La chirurgie ambulatoire dans le cancer - Évolution de 2010 à 2015 - Ref: DONFICCHIRAMB18 n.d. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-chirurgie-ambulatoire-dans-le-cancer-Evolution-de-2010-a-2015> (accessed October 7, 2020).
- [86] Rochoy M, Bordet R, Gautier S, Chazard E. Factors associated with the onset of Alzheimer's disease: Data mining in the French nationwide discharge summary database between 2008 and 2014. *PloS One* 2019;14:e0220174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220174>.

# Annexe 1

## Questionnaire

### Prévention thrombo-embolique péri-opératoire en chirurgie sénologique carcinologique

Bonjour, suite au précédent questionnaire que vous avez reçu, voici un questionnaire qui cible les questions de l'anti-coagulation préventive dans deux opérations précises : la mastectomie partielle et la mastectomie totale. Ce questionnaire s'articule selon deux axes: vos pratiques actuelles et vos pratiques entre les années 2008 et 2014.

En vous remerciant pour le temps que vous nous accorderez pour remplir ce questionnaire,

Merci de bien vouloir renseigner le nom du centre où vous exercez afin de faciliter l'analyse des données!

Morgane Bacus, Anesthésiste-réanimateur, Centre Oscar Lambret - Lille

Victor Lestrade, interne d'Anesthésie-Réanimation.

Abesse Ahmeidi, Chef du département d'Anesthésie-Réanimation-Analgésie, Centre Oscar Lambret

\* Required

De quel Centre de lutte contre le cancer dépendez-vous? \*

Your answer

\* Required

#### Concernant vos pratiques actuelles:

Question 1 - Avez-vous un protocole de service pour l'anticoagulation en post-opératoire de chirurgie séno-carcinologique?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Question 2 - Dans le cadre des mastectomies partielle, vous arrive-t-il actuellement d'instaurer une prévention thromboembolique médicale (HBPM)? \*

- Oui, toujours
- Oui, si Facteur de Risque :
- Non, jamais

Question 3 - Dans le cadre des mastectomies totales, vous arrive-t-il actuellement d'instaurer une prévention thromboembolique médicale (HBPM)? \*

- Oui, toujours
- Oui, si Facteur de Risque :
- Non, jamais

#### Concernant vos pratiques entre 2008 et 2014:

Question 4 - Dans le cadre des mastectomies partielles, vous arrivait-il d'instaurer une prévention thromboembolique médicale (HBPM)? \*

- Oui, toujours
- Oui, si Facteur de Risque :
- Non, jamais

Question 5 - Dans le cadre des mastectomies totales, vous arrivait-il d'instaurer une prévention thromboembolique médicale (HBPM) ? \*

- Oui, toujours
- Oui, si Facteur de Risque :
- Non, jamais

#### Commentaires

Vous trouverez ci-après une zone de texte afin de nous faire parvenir vos questions et/ou commentaires. En vous remerciant.

# Annexe 2

## Score de Caprini



Joseph A. Caprini, MD, MS, FACS, RVT  
 Louis W. Steiger Professor of Surgery  
 Northwestern University  
 The Feinberg School of Medicine  
 Professor of Biomedical Engineering  
 Northwestern University  
 Director of Surgical Research  
 Evanston Northwestern Healthcare  
 Email: jcaprini@northwestern.edu  
 Website: venous.thorlabs.com

### Thrombosis Risk Factor Assessment

Patient's Name: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_ Sex: \_\_\_\_ Wgt: \_\_\_\_ lbs

#### Choose All That Apply

**Each Risk Factor Represents 1 Point**

- Age 41-60 years
- Minor surgery planned
- History of prior major surgery (< 1 month)
- Varicose veins
- History of inflammatory bowel disease
- Swollen legs (current)
- Obesity (BMI > 25)
- Acute myocardial infarction
- Congestive heart failure (< 1 month)
- Sepsis (< 1 month)
- Serious lung disease incl. pneumonia (< 1 month)
- Abnormal pulmonary function (COPD)
- Medical patient currently at bed rest
- Other risk factors \_\_\_\_\_

**Each Risk Factor Represents 2 Points**

- Age 60-74 years
- Arthroscopic surgery
- Malignancy (present or previous)
- Major surgery (> 45 minutes)
- Laparoscopic surgery (> 45 minutes)
- Patient confined to bed (> 72 hours)
- Immobilizing plaster cast (< 1 month)
- Central venous access

**Each Risk Factor Represents 5 Points**

- Elective major lower extremity arthroplasty
- Hip, pelvis or leg fracture (< 1 month)
- Stroke (< 1 month)
- Multiple trauma (< 1 month)
- Acute spinal cord injury (paralysis)(< 1 month)

**Each Risk Factor Represents 3 Points**

- Age over 75 years
- History of DVT/PE
- Family history of thrombosis\***
- Positive Factor V Leiden
- Positive Prothrombin 20210A
- Elevated serum homocysteine
- Positive lupus anticoagulant
- Elevated anticardiolipin antibodies
- Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)
- Other congenital or acquired thrombophilia

If yes:  
 Type \_\_\_\_\_  
 \*most frequently missed risk factor

**For Women Only (Each Represents 1 Point)**

- Oral contraceptives or hormone replacement therapy
- Pregnancy or postpartum (<1 month)
- History of unexplained stillborn infant, recurrent spontaneous abortion ( $\geq 3$ ), premature birth with toxemia or growth-restricted infant

Total Risk Factor Score

**AUTEUR : Nom :** Lestrade

**Prénom :** Victor

**Date de Soutenance :** 23/10/2020

**Titre de la Thèse :** Impact de l'anticoagulation préventive post-mastectomie : analyse de la base nationale du PMSI

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** Santé Publique

**DES + spécialité :** Anesthésie-réanimation

**Mots-clés :** preventive anticoagulation, breast cancer, mastectomy, thromboembolic event, hemorrhage.

**Résumé : Objectives :** Breast cancer surgery is an important risk factor for thromboembolic events. Many studies have been carried out finding very moderate incidences ranging from 0 to 0.8% over a 30-day period. Many authors question the value of preventive anticoagulation in this case. The principal objective is to study the impact of preventive anticoagulant medication in terms of readmission for bleeding or thrombosis. **Material and Methods:** A survey of practices during the 2008-2014 period was carried out among cancer centers in France. We reused historical medical-administrative data about inpatient stays from the PMSI database. We included all female patients who were admitted for mastectomy in France from January 1, 2008 to December 31, 2014. In readmission inpatient stays, we searched for pulmonary embolism (ICD-10 code: I26), Deep Vein Thrombosis (I80), and hemorrhagic events (T810). **Results:** We surveyed 16 cancer centers and we created two groups: the "restrictive anticoagulation" group and the "liberal anticoagulation" group. The descriptive analysis included 62,823 patients. Outpatient care has been used for 10,096 (16.07%) patients. The proportion of outpatient surgical care significantly increased over time (from 5,06% in 2008 to 29,8% in 2014,  $p=0$ ). The median length of stay was 3 days (Q1-Q3: [3; 5]). The readmission-free survival rate was 88.6% [88.3; 88.8] at 30 days, 63.4 [63.1; 63.8] at 90 days, and 48.3 [47.9; 48.7] at one year. The 90 day follow up was done for 60492 patients. In response to the principal objective, the proportion of readmission within 90 days for thrombosis or hemorrhage, was 1.86% in the "restrictive anticoagulation" group, and 2.17% in the "liberal anticoagulation" group ( $p=0.007$ ). **Conclusion:** This study observes that a restrictive anticoagulation protocol in case of partial or total mastectomy is associated with slightly fewer readmissions for hemorrhagic or thrombotic event.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Benoit Tavernier

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Nicolas Penel  
Madame le Docteur Morgane Bacus  
Monsieur le Professeur Emmanuel Chazard