

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 10 octobre 2017  
Par M. Barberon Jérôme**

---

**La maladie thromboembolique veineuse et le  
traitement par héparines de bas poids moléculaire  
chez les patients atteints de cancer**

---

**Membres du jury :**

**Président** : Pr Dine Thierry, Professeur de pharmacie clinique à l'Université de Lille 2 et praticien hospitalier au Centre hospitalier d'Haubourdin.

**Assesseur** : Pr Gressier Bernard, Professeur de pharmacologie à l'Université de Lille 2 et praticien hospitalier au Centre hospitalier d'Armentières.

**Membre extérieur** : Amantini Laetitia, Docteur en pharmacie, Pharmacie de la place à Vrigne-aux-bois (08330 Ardennes)



**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 10 octobre 2017  
Par M. Barberon Jérôme**

---

**La maladie thromboembolique veineuse et le  
traitement par héparines de bas poids moléculaire  
chez les patients atteints de cancer**

---

**Membres du jury :**

**Président** : Pr Dine Thierry, Professeur de pharmacie clinique à l'Université de Lille 2 et praticien hospitalier au Centre hospitalier d'Haubourdin.

**Assesseur** : Pr Gressier Bernard, Professeur de pharmacologie à l'Université de Lille 2 et praticien hospitalier au Centre hospitalier d'Armentières.

**Membre extérieur** : Amantini Laetitia, Docteur en pharmacie, Pharmacie de la place à Vrigne-aux-bois (08330 Ardennes).



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :  
VANDENDRIESSCHE

Professeur Xavier

Vice-présidents :

Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Eric BOULANGER  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Murielle GARCIN  
Professeur Annabelle DERAM  
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD  
Monsieur Ghislain CORNILLON  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Madame Nathalie ETHUIN  
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :

Professeur Damien CUNY

Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur :

Professeur Bertrand DECAUDIN

Assesseur en charge de la pédagogie

Dr. Annie STANDAERT

Assesseur en charge de la recherche

Pr. Patricia MELNYK

Assesseur délégué à la scolarité

Dr. Christophe BOCHU

Assesseur délégué en charge des  
relations internationales

Pr. Philippe CHAVATTE

Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benôit	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérendère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique



## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **REMERCIEMENTS**

### **Monsieur le professeur Dine,**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **Monsieur le professeur Gressier,**

Vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail. Vos conseils et votre accompagnement durant la rédaction de cette thèse m'ont été d'une grande aide. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

### **Laetitia,**

Je te remercie d'être présente aujourd'hui pour juger mon travail. Je tiens également à te remercier pour ces années de formation. Exercer mon métier à la pharmacie de la place avec toi a été une très enrichissante et amusante aventure.

### **Mes parents,**

Je ne serais pas là aujourd'hui sans vous. Vous étiez toujours là pour me pousser à aller encore plus loin. Aujourd'hui je suis fier de devenir docteur en pharmacie, mais aussi et surtout, je suis fier d'être votre fils. Recevez tout mon amour.

### **Mes sœurs,**

Vous avez toujours cru en moi. Vous avez toujours su trouver les mots pour me reconforter, m'encourager, me booster. Je suis fier de vous avoir comme sœurs.

### **Mes beaux-parents,**

Que de rebondissements pendant toutes ces années. Mais à chaque étape, vous étiez là. Je n'ai jamais manqué de conseils et d'encouragements grâce à vous. Merci pour tout.

### **Mes amis,**

Ces six années de faculté n'auraient pas été aussi merveilleuses sans vous. Quentin, Buko, Fich, Alex, Matthieu, merci pour tous ces bons moments.

De la maternelle au lycée, vous avez toujours été là pour moi. Malgré la distance pendant ces six années de faculté, vous avez toujours trouvé un moment pour continuer à m'encourager. Julien, Charles, Maxime, Alexandre, Léa, Anthony, merci d'être toujours là, comme au premier jour, depuis tout ce temps.

**Aux équipes des pharmacies de la Marne, de la Place, Pannet, de Flandres,**

Merci de m'avoir permis d'exercer notre art dans d'aussi belles conditions pendant toutes ces années. Je vous témoigne toute ma gratitude.

**Hélène,**

Merci d'être entrée dans ma vie depuis bientôt douze merveilleuses années. Merci pour ta patience, tes encouragements, tes coups de pieds aux fesses pour me motiver à travailler. Merci pour toutes ces innombrables relectures, mises en page, corrections. C'est promis, à partir d'aujourd'hui, le mot « thèse » n'existe plus dans notre vocabulaire. Je t'aime.

## **Liste des abréviations**

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs  
AT : Antithrombine  
DDJ : Dose définie journalière  
DFG : Débit de filtration glomérulaire  
ECD : Echo doppler  
EI : Effet indésirable  
EP : Embolie pulmonaire  
ETE : Evénement thromboembolique  
ETEV : Evénement thromboembolique veineux  
FT : Facteur tissulaire  
HAS : Haute autorité de santé  
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire  
HNF : Héparine non fractionnée  
IDM : Infarctus du myocarde  
IMC : Indice de masse corporelle  
IRS : Insuffisance rénale sévère  
MTEV : Maladie thromboembolique veineuse  
RCP : Résumé des caractéristiques du produit  
SPT : Syndrome post-thrombotique  
TCA : Temps de céphaline activée  
TEV : Thromboembolie veineuse  
TIH : Thrombopénie induite par l'héparine  
TVKTC : Thrombose veineuse sur cathéter central  
TVP : Thrombose veineuse profonde

# Sommaire

INTRODUCTION .....	13
PARTIE I - MTEV et Cancer : Causes, Mécanismes et Conséquences .....	15
A. Présentation de la maladie : .....	15
1. La phlébite .....	16
2. L'embolie pulmonaire .....	17
3. Les autres complications de la MTEV .....	18
a. La récurrence .....	18
b. L'extension .....	18
c. Le syndrome post-thrombotique (=SPT) (6) .....	19
B. Epidémiologie .....	20
C. Physiopathologie de la MTEV au cours du cancer .....	24
1. Les acteurs procoagulants du cancer .....	24
2. L'interaction thrombose-cancer et inflammation .....	27
3. Diminution de la fibrinolyse et cancer .....	28
4. MTEV et chirurgie carcinologique .....	29
5. Traitements antitumoraux et hypercoagulabilité iatrogène .....	29
6. Voies veineuses centrales, thrombose et cancer .....	30
D. Diagnostic d'une MTEV .....	31
PARTIE II - MTEV et traitements : Les héparines de bas poids moléculaire .....	37
A. Présentation .....	37
B. Structure moléculaire des HBPM .....	38
C. Pharmacologie des HBPM .....	38
1. Tinzaparine sodique INNOHEP® .....	41
a. Présentation et mécanisme d'action .....	41
b. Pharmacocinétique .....	41
c. Dosages et indications thérapeutiques .....	41
d. Effets indésirables .....	43
e. Contre-indications .....	44
2. Daltéparine sodique FRAGMINE® .....	45
a. Présentation et mécanisme d'action .....	45
b. Pharmacocinétique .....	45
c. Dosages et indications thérapeutiques .....	46
d. Effets indésirables .....	47
e. Contre-indications .....	48
3. Enoxaparine sodique LOVENOX® .....	49
a. Présentation et mécanisme d'action .....	49
b. Pharmacocinétique .....	49

c.	Dosages et indications thérapeutiques .....	50
d.	Effets indésirables .....	52
e.	Contre-indications .....	52
4.	Nadroparine calcique FRAXIPARINE® et FRAXODI® .....	53
a.	Présentation et mécanisme d'action .....	53
b.	Pharmacocinétique .....	54
c.	Dosages et indications thérapeutiques .....	54
d.	Effets indésirables .....	55
e.	Contre-indications .....	56
D.	Modalités d'utilisation et d'administration des HBPM .....	57
1.	La technique d'injection .....	57
2.	Le bilan pré-thérapeutique .....	60
3.	Le suivi du traitement .....	63
E.	Les nouvelles recommandations d'utilisation des HBPM .....	64
1.	La sécurité d'utilisation et l'efficacité clinique .....	65
2.	Les recommandations sont-elles suivies ? .....	72
3.	Existe-t-il des limites à l'utilisation des HBPM ? .....	75
4.	L'impact sur les dépenses de santé publique .....	78
F.	Le cas particulier de la thrombopénie induite par l'héparine .....	80
1.	Mécanisme physiopathologique .....	80
2.	Diagnostic .....	81
3.	Traitement .....	81
G.	Les conseils à apporter aux patients .....	83
1.	Les modalités du traitement .....	83
2.	L'observance du traitement .....	84
3.	Les bons gestes à réaliser au quotidien .....	85
	CONCLUSION .....	87
	ANNEXE .....	89
	BIBLIOGRAPHIE .....	90
	RESUME .....	100

# **INTRODUCTION**

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est représentée par deux pathologies : La thrombose veineuse profonde (TVP ou phlébite) et l'embolie pulmonaire (EP) qui représente sa complication la plus fréquente. Elle touche une population de plus en plus large avec une majorité de cas chez les sujets âgés et fragiles.

La MTEV est la deuxième cause de mortalité après le cancer lui-même et c'est une urgence thérapeutique. Beaucoup de spécialistes ont également avancé que les personnes présentant une MTEV ont un risque majoré de développer un cancer dans les cinq ans.

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a observé une recrudescence du nombre de cas de MTEV au cours de ces dix dernières années. Elle s'est alors impliquée, en particulier, dans la mise à jour des documents relatifs à cette maladie pour permettre aux praticiens d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients et la qualité de la stratégie médicamenteuse. Elle a proposé en avril 2014 un état des lieux des bonnes pratiques d'utilisations des anticoagulants de manière générale (1). Ce référentiel est toujours d'actualité aujourd'hui.

L'objet de cette thèse est la prise en charge de la MTEV chez le cancéreux. En effet, la prise en charge des patients atteints de MTEV repose sur une connaissance approfondie du mécanisme de la pathologie, mais également sur les mécanismes d'action des traitements et, en particulier pour ce sujet, l'utilisation des héparines de bas poids moléculaires (HBPM).

Nous allons donc mettre en lumière dans une première partie les mécanismes responsables de la MTEV, les conséquences que cela implique sur le pronostic vital du patient et sur la prise en charge du cancer. Après avoir fait une synthèse sur les données pharmacologiques relatives aux HBPM, nous nous efforcerons, dans un deuxième axe, de comprendre pourquoi il est essentiel d'utiliser ces HBPM comme traitement de référence pour la MTEV chez le patient cancéreux. Puis, nous étudierons les moyens mis en œuvre par les agences de santé, en partenariat avec les laboratoires fabricants et les chercheurs du monde entier, pour améliorer les connaissances des praticiens, la prise en

charge pré et post-thérapeutique du malade ainsi que pour promouvoir le conseil au patient par le personnel médical mais également par le pharmacien d'officine de ville.



# **PARTIE I - MTEV et Cancer : Causes, Mécanismes et Conséquences**

## **A. Présentation de la maladie :**

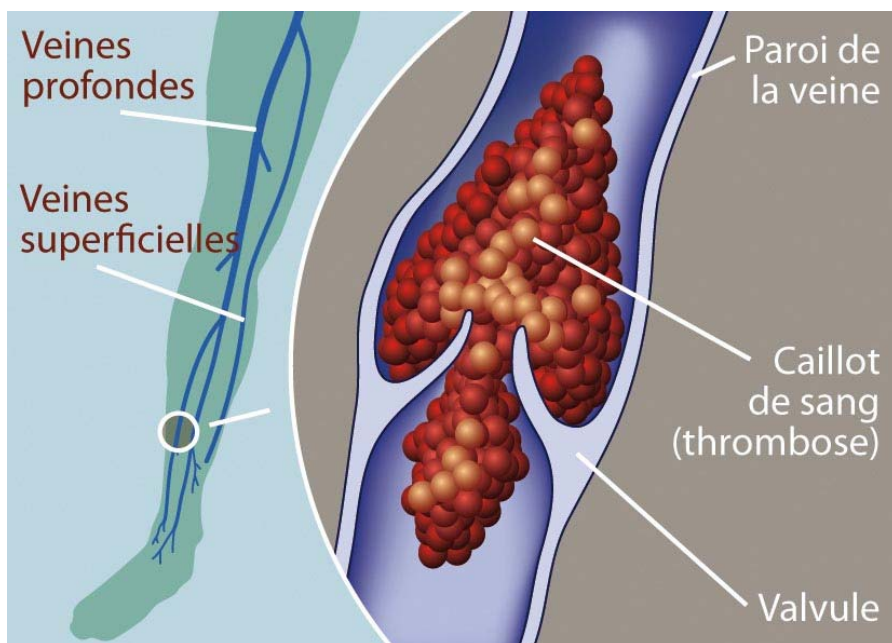
Selon la triade décrite par Virchow en 1856, 3 facteurs concourent à la formation d'un thrombus : la stase sanguine, l'altération de la paroi vasculaire et le contenu sanguin (éléments figurés du sang et les facteurs de la coagulation) responsable d'une hypercoagulabilité (2). Tous ces éléments vont être retrouvés chez les patients atteints de cancer :

- L'hypercoagulabilité possède plusieurs origines dont le type de tumeur, les interactions entre les cellules tumorales et les autres cellules du compartiment vasculaire et enfin les facteurs extrinsèques comme les traitements antitumoraux.
- L'altération de la paroi vasculaire peut être consécutive à l'action des cellules tumorales qui vont s'extravaser à travers les différents compartiments vasculaires et créer des lésions. Mais il va aussi y avoir une action des molécules de chimiothérapie qui vont, par manque de spécificité, attaquer l'endothélium des vaisseaux sanguins. On observera enfin des lésions induites par les techniques d'injection des différentes thérapeutiques comme les aiguilles de seringues, les cathéters veineux centraux ou encore les interventions chirurgicales.
- Enfin, la stase veineuse va être induite par la position couchée, due elle-même aux hospitalisations prolongées des patients en oncologie. Certains patients vont être très asthéniques, rendant la moindre activité fatigante et induisant une sédentarité importante. Les vaisseaux peuvent également être comprimés par des adénomes ganglionnaires satellites de la tumeur initiale et induire un ralentissement du flux sanguin.

La maladie thromboembolique veineuse regroupe deux pathologies : La Phlébite ou Thrombose Veineuse Profonde (TVP) et l'Embolie Pulmonaire (EP). Dans la plus grande

majorité des cas, l'EP est une résultante ou une complication de la TVP. Nous allons les décrire succinctement.

## 1. La phlébite



Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (3)

Cette pathologie correspond à l'apparition d'un caillot de sang, ou thrombus, au niveau du système veineux, empêchant ainsi partiellement ou totalement le flux sanguin.

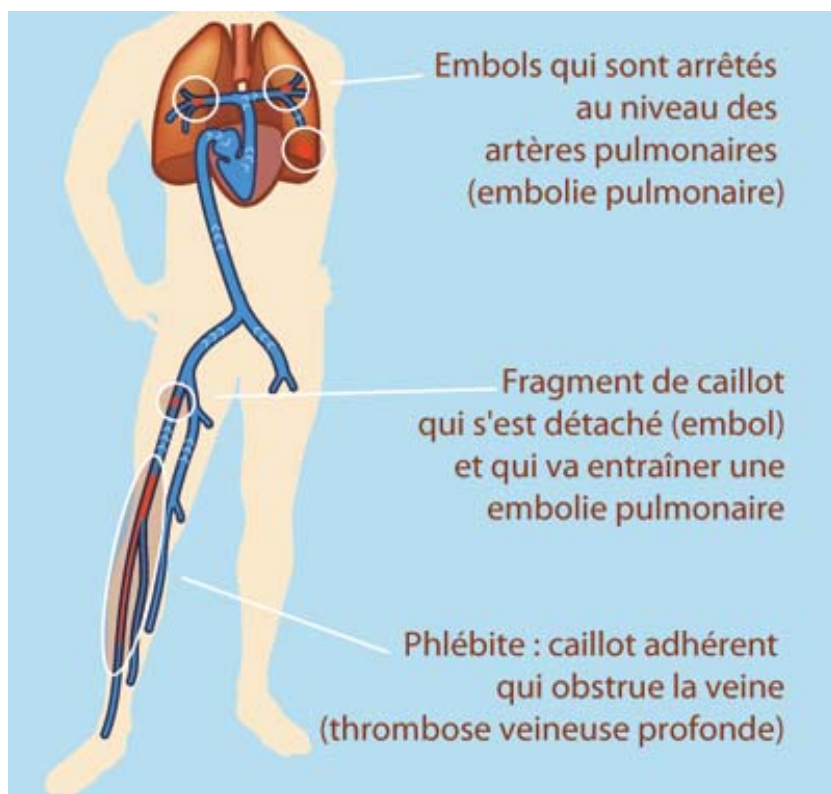
Il peut être localisé au niveau des petites veines situées sous la peau, c'est la Thrombose Veineuse Superficielle ou varice. Le système veineux superficiel assure 10% du retour sanguin au cœur. Elle n'a pas de caractère dangereux pour la santé du patient mais peut être accompagnée de douleurs, d'un gonflement du vaisseau et apporte un caractère inesthétique (varices au niveau des veines superficielles des mollets).

La plus grande crainte des spécialistes est l'apparition de ce thrombus dans le réseau veineux profond, ancré à l'intérieur des muscles. Le système veineux profond assure 90% du retour sanguin au cœur. Le caillot est beaucoup plus gros et forme une masse solide au niveau d'une valvule veineuse créant ainsi une stase du flux sanguin. Ce thrombus peut grossir jusqu'à obstruer complètement la lumière du vaisseau pour empêcher le retour du sang au niveau du cœur.

Cela va provoquer de nombreuses réactions de l'organisme pour compenser le retour sanguin veineux insuffisant tel un œdème, une très forte douleur unilatérale, une

rougeur localisée, une chaleur intense au niveau épidermique, de la fièvre, une dyspnée et des palpitations.

## 2. L'embolie pulmonaire



Embolie pulmonaire (4)

C'est une des complications majeures post-TVP car elle apparaît dans 70% des cas (5). Elle est la résultante du détachement d'un fragment de thrombus formé dans une veine du système veineux profond. Le fragment de caillot remonte la circulation sanguine pour migrer jusqu'au cœur puis se retrouve dans le système circulatoire pulmonaire. L'embol se bloque au niveau d'une artère pulmonaire et provoque une ischémie localisée, c'est l'embolie.

Tout cela conduit à l'apparition rapide et brutale d'un malaise avec des difficultés à respirer, une respiration rapide et courte, une douleur thoracique unilatérale qui augmente à l'inspiration. On observe également des signes de gravité de l'EP avec la coloration des extrémités en bleu (lèvres, doigts), une tachycardie, des signes d'état de choc et plus rarement un arrêt cardiaque.

Tous ces signes peuvent apparaître de façon très modérée, rendant le diagnostic plus difficile et plus tardif. Cependant, les personnes dites « à risque », et dans le cas de notre étude ce sont les patients atteints de cancer, doivent faire l'objet d'une prise en charge rapide et appropriée.

### **3. Les autres complications de la MTEV**

L'évolution de la maladie va être évaluée par l'intermédiaire de signes cliniques que nous développerons dans la sous-partie [D.]. Le plus souvent cette évolution est favorable et survient au bout de quelques jours de traitement anticoagulant permettant au patient de se lever après une petite semaine. Le personnel soignant constatera simultanément une régression complète des signes clinico-biologiques.

Toutefois, en plus de l'embolie pulmonaire qui représente la première complication majeure de la TVP, la MTEV peut se compliquer de trois façons :

#### **a. La récurrence**

Cela peut être dû à plusieurs phénomènes avec en premier lieu l'arrêt trop bref du traitement anticoagulant. Ceci peut se produire en cas de mauvaise réaction à la molécule de traitement utilisé comme l'hypersensibilité, l'apparition d'effet(s) indésirable(s) grave(s) mais également l'inobservance du patient.

Il peut exister une maladie génétique sous-jacente comme les anomalies constitutionnelles de l'hémostase, les hémopathies ou encore, comme dans le cadre de notre étude, un cancer.

Ces éléments vont amener le praticien à rechercher d'éventuelles étiologies à la MTEV déclarée chez le patient.

#### **b. L'extension**

Elle pourrait apparaître malgré les bonnes pratiques d'utilisation des traitements anticoagulants. Le sujet va développer une coagulabilité exagérée ou une résistance aux

différents traitements utilisés. Cela va se traduire par une augmentation de l'expression clinique de la maladie avec une aggravation des signes cliniques et biologiques comme une bilatéralisation du processus (ceci survient quand le carrefour veineux profond iliaque est atteint) ou par atteinte de la veine cave inférieure. La lyse du ou des caillots présents dans les différentes lumières des vaisseaux touchés sera insuffisante et le personnel médical sera amené à surveiller d'avantage le(s) patient(s) par la répétition des examens cliniques, paracliniques et biologiques.

### **c. Le syndrome post-thrombotique (=SPT) (6)**

C'est une complication fréquente post-MTEV qui survient chez 50% des patients ayant développé une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Ce syndrome peut survenir jusqu'à deux ans après la première expression clinique d'une MTEV et il va altérer de manière significative la qualité de vie du patient touché.

Le SPT va faire apparaître une série de symptômes intermittents ou persistants comme une douleur des membres inférieurs, une fatigue excessive, une lourdeur des membres parfois associée à des crampes musculaires ou à un prurit. Tous ces symptômes vont être aggravés par la station debout prolongée ou encore la marche mais ils peuvent être améliorés par le repos et la surélévation des jambes.

D'autres symptômes sont retrouvés comme les œdèmes, l'apparition de varicosités ou de télangiectasies qui représentent des tâches de couleur rouge violacée à la surface de la peau et qui sont dues à une vasodilatation excessive des petits capillaires sanguins sous-cutanés. Enfin, le patient peut développer une anomalie de la coloration de la peau ou un (des) ulcère(s) cutané(s).

Le diagnostic de cette complication va être mis en place par l'utilisation du Score de Villalta ou échelle de Villalta dont les différents paramètres sont représentés dans le tableau ci-dessous :

<b>Symptômes subjectifs (patient)</b>	<b>Symptômes objectifs (médecin)</b>
Lourdeur, Douleur, Crampes, prurit et/ou Paresthésies	Œdème(s), Douleur à la pression des mollets, Induration de la peau et/ou Hyperpigmentation

Score de Villalta pour le diagnostic et la catégorisation du syndrome post-thrombotique (6)

Chaque symptôme va être scoré (=catégorisé) selon le schéma suivant :

- Absence = 0
- Léger = 1
- Modéré = 2
- Sévère = 3

La présence d'ulcère ajoutera 1 point et l'absence d'ulcère apportera un zéro

L'interprétation clinique se fera suivant ce modèle :

- Score  $\leq 4$  : absence de SPT
- $5 \leq \text{Score} \leq 14$  : SPT modéré
- $10 \leq \text{Score} \leq 14$  : SPT intermédiaire
- Score  $\geq 15$  : SPT sévère avec présence d'ulcère.

Il existe des facteurs de risque associés au développement d'un syndrome post-thrombotique qui sont : l'obésité, l'âge, la TVP, la localisation de type proximal du thrombus (partie ilio-fémorale du réseau veineux profond) ou encore l'existence préalable de varices.

## **B. Epidémiologie**

La MTEV une maladie fréquente chez le patient atteint de cancer car elle survient chez 15 à 20% d'entre eux (7). C'est également un facteur de mauvais pronostic.

Elle représente la deuxième cause de mortalité après le cancer lui-même avec un risque multiplié par 7 par rapport à un sujet non cancéreux. Le taux de récurrence est élevé avec un risque annuel à hauteur de 21% dans l'année du diagnostic (7). Toutefois cette maladie thromboembolique présente un caractère de réversibilité car, à la guérison du cancer, le risque thromboembolique disparaît.

Il existe de nombreux facteurs de risque liés à plusieurs paramètres :

- **Le type de cancer et le stade** : de nombreuses études épidémiologiques convergent vers le fait que trois localisations de cancers prédominent dans le risque de

MTEV à savoir le sang, les poumons et le tube digestif, et ce, quelque soit le stade (local, régional ou métastatique). Plusieurs facteurs rentrent alors en ligne de compte :

- La localisation : même si de nombreuses études montrent un lien très fort entre localisation du cancer et risque thromboembolique, il reste très difficile d’appréhender les chiffres. Dans une étude hollandaise regroupant 537 patients déclarant une MTEV dans le cadre d’un cancer, les chercheurs ont observé une incidence 20 fois plus importante pour les patients présentant un cancer pulmonaire non à petites cellules par rapport à la population générale (8). Une étude européenne de cas témoin appelée MEGA Study (9) comparant plus de 3200 patients atteints de MTEV au cours d’un cancer a relaté les informations regroupées dans le tableau suivant :

Type de cancer	Rapport des cotes (IC à 95%)
Tumeurs hématologiques	28.0 (4.0 – 200)
Poumon	22.2 (3.6 – 136)
Tube digestif	20.3 (4.9 – 83)
Cerveau	6.7 (1.0 – 45)
Rein	6.2 (0.8 – 47)
Sein	4.9 (2.3 – 10.5)
Peau	3.8 (1.1 – 12.9)
Ovaire	3.1 (0.6 – 15.3)
Prostate	2.2 (0.9 – 5.4)
ORL	1.6 (0.4 – 6.4)

Tableau de la force de l’association  
entre MTEV et cancer en fonction de la localisation (9).

Il en est ressorti que les cancers hématologiques, pulmonaires et digestifs (pancréas, foie, intestins) représentent les trois cancers les plus à risque de développer une MTEV.

- Le stade néoplasique : La présence d’un cancer augmente le risque de MTEV de l’ordre de 15% par rapport à un sujet sans cancer. Ce risque peut être dans certains cas démultiplié si le cancer évolue vers un stade locorégional et, d’avantage encore à l’apparition de métastases. Les données d’une méta-analyse réalisée en Californie en 2006 (10), révélaient que le risque de déclarer une MTEV dans l’année suivant le

diagnostic d'un cancer était très fortement lié au stade de celui-ci. Il en ressortait le tableau suivant :

Site de la tumeur	Localisé	Locorégional	Généralisé
Pancréas	4.2	4.9	20.0
Estomac	2.5	3.8	10.7
Lymphomes	1.7	3.5	2.5
Rein	1.2	3.7	6.0
Poumon	1.1	2.3	5.0
Colon, rectum	0.9	2.3	4.3
Prostate	0.8	1.0	0.9
Utérus	0.8	1.5	6.4
Ovaire	0.7	2.0	3.6
Vessie	0.6	2.6	7.9
Sein	0.5	1.0	2.8

Tableau de l'incidence de la MTEV (en pourcentage par an)  
en fonction du site et du stade du cancer (10).

Les chercheurs en ont donc conclu que pour tous les types de cancers confondus, le risque de maladie thromboembolique veineuse pouvait être multiplié par un facteur allant de 1.4 à 21.5 chez les patients déclarant un stade métastatique par rapport au stade localisé.

L'étude hollandaise citée ci-dessus relatait une incidence six fois plus élevée de MTEV chez les patients développant un cancer du poumon à non petites cellules métastaté par rapport aux patients avec un cancer localisé (8).

Enfin dans l'étude MEGA Study, sur les 219 cas répertoriés de MTEV au cours du cancer, 93 d'entre eux possédaient un stade métastatique, soit 42.5% (9).

- L'ancienneté de la maladie cancéreuse: des études ont montré que dans la grande majorité des cas, plus le diagnostic du cancer était précoce et plus le risque de développer un événement thromboembolique était élevé. L'étude européenne MEGA Study s'est également penchée sur la force de l'association entre MTEV et cancer et ceci en fonction du moment entre le diagnostic du cancer et l'inclusion des patients dans l'étude. Il en ressort les résultats suivants (9):



<b>Ancienneté du diagnostic de cancer</b>	<b>Rapport des cotes</b>
Moins de 3 mois	54
Entre 3 mois et 1 an	14
Entre 1 et 3 ans	4
Entre 3 et 5 ans	3
Entre 5 et 10 ans	2.6
Entre 10 et 15 ans	2.3
Plus de 15 ans	1.1

Tableau comparatif entre incidence  
de MTEV et diagnostic d'un cancer (9)

Nous constatons que plus le diagnostic du cancer est précoce, plus le risque de MTEV est élevé.

- **Les facteurs de risque transitoires** : ils sont également appelés facteurs de risque déclenchants et sont classés en deux sous-parties selon l'odds ratio = le risque relatif (11).

- o Facteurs de risque majeurs (odds ratio >6) : cela concerne les chirurgies récentes comme la chirurgie orthopédique, la neurochirurgie, la chirurgie abdominale lourde et également la cancérologie. La traumatologie (fractures des membres inférieurs de moins de 3 mois) et l'immobilisation prolongée apportent aussi un risque relatif majeur.
- o Facteurs de risque mineurs (odds ratio entre 2 et 6) : nous retrouvons ici les indications et interventions de gynécologie-obstétrique (la grossesse, le post-partum, la contraception orale oestroprogestative et les Traitements Hormonaux Substitutifs) ainsi que les vols long-courriers de plus de 5 heures.

- **Les facteurs de risque persistants** : ils sont patient-dépendants et apparaissent au cours de la vie du cancéreux. Il y a donc en premier lieu le cancer lui-même avec une variation du risque relatif si le cancer est traité ou non par chimiothérapie. L'augmentation de l'âge du patient accroît le risque de développer une MTEV. Il y a également l'obésité avec un IMC >30 et, enfin, les antécédents personnels de MTEV (le risque de récurrence est augmenté avec le cancer). Il semblerait également que les maladies inflammatoires soient un facteur de risque persistant (Lupus, MICI, syndrome

néphrotique, maladie de Behcet) ainsi que les différents types de thrombophilies biologiques acquises ou constitutionnelles (déficit en antithrombine, en protéine C et/ou S, le polymorphisme du gène du facteur V de Leiden...) (11).

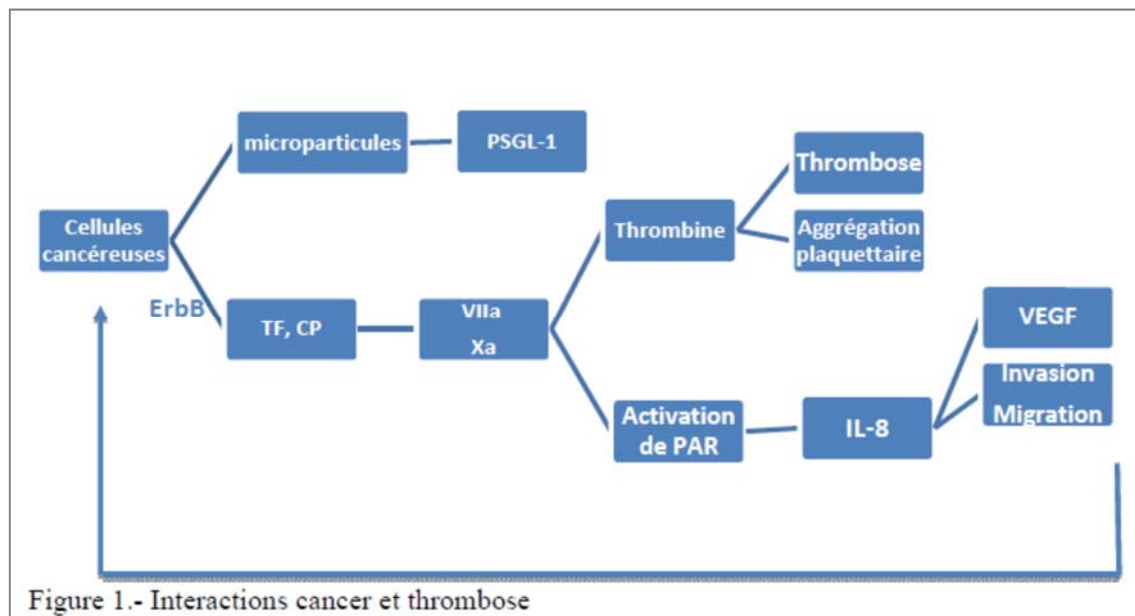
### **C. Physiopathologie de la MTEV au cours du cancer**

Il existe une étroite relation entre la carcinogénèse et la maladie thromboembolique veineuse. L'intégralité des éléments de la triade de Virchow qui sont la stase sanguine, l'hypercoagulabilité et les lésions endothéliales se retrouvent dans la physiopathologie de la MTEV. Cette triade de mécanismes prothrombotiques montre que l'organisme va créer une réponse au développement de la tumeur qui aura la capacité d'activer la coagulation et ceci grâce à de nombreuses caractéristiques biologiques :

- L'inversion de la balance hémostatique
- La synthèse de facteurs procoagulants
- La diminution de la fibrinolyse
- La libération de cytokines pro-inflammatoires
- La mise en place d'une immense coopération cellulaire entre cellules tumorales, endothéliales, monocytes et plaquettes
- L'augmentation de l'angiogenèse et le développement de métastases par les tumeurs
- Enfin, l'hypercoagulabilité iatrogène due d'une part aux traitements de chimiothérapie et d'autre part aux traitements physicomécaniques comme la radiothérapie ou la chirurgie

#### **1. Les acteurs procoagulants du cancer**

Tout comme dans le processus de coagulation, les cancers utilisent de nombreux facteurs de la coagulation pour pouvoir se développer et en particulier, l'utilisation du facteur V tissulaire qui va être surexprimé par les cellules cancéreuses. Il est également exprimé de manière physiologique à la surface des cellules du compartiment vasculaire (cellules endothéliales et monocytes). Il va se fixer au facteur VII pour activer ce dernier et ainsi mettre en route la cascade de la coagulation ou hémostase secondaire.



Interactions cancer et thrombose (12)

Certaines études récentes ont montré qu'il existait une surexpression de l'oncogène ErbB à la surface des cellules tumorales. Cette expression excessive induit une up-régulation du facteur tissulaire permettant le développement tumoral au niveau local, puis régional et enfin une migration pour un développement métastatique (13).

Les facteurs VII et X vont se retrouver sous forme activée permettant ainsi la mise en place de deux voies responsables d'une part, de la thrombogénèse avec une activation de la thrombine, protéine responsable de la formation du réseau de filament de fibrine indispensable au processus tumoral dans l'infiltration vasculaire, et d'autre part, de manière totalement indépendante de la coagulation, du clivage de PAR-2 (*protease activated receptor 2*) qui est une protéine transmembranaire surexprimée sur les cellules tumorales. Les récepteurs protease-activated receptor sont couplés à des protéines G régulatrices qui vont être suractivées en présence de cellules néoplasiques. PAR-2 va jouer un rôle dans :

- la sécrétion de chimiokines comme l'interleukine 8 (IL-8) qui va induire la production de facteurs proangiogéniques comme le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) responsable de la mise en place du système circulatoire intra-tumoral (12).
- La prolifération tumorale par induction d'effets inhibant l'apoptose des cellules avoisinantes.

PAR-1, PAR-3 et PAR-4, couplés à leur protéine G, vont eux aussi participer au déséquilibre de la balance procoagulants/anticoagulants. Le facteur tissulaire possède

dans sa conformation une partie intracytoplasmique qui interagit avec de nombreuses kinases (MAP-kinaseP38, ERK1 et 2...) et certains types de gènes, comme le K-ras ou le gène p53. Cette coopération actionne le remodelage vasculaire tumoral, favorise l'angiogenèse et ainsi la progression tumorale (14).

Une étude américaine de 2005 a mis en évidence des données qui attesteraient que les cellules tumorales jeunes (indifférenciées) ont la capacité de sécréter un facteur procoagulant du cancer de manière isolée. C'est une enzyme correspondant à une protéase à cystéine calcium dépendante qui va activer directement le facteur X de la coagulation en procédant à un clivage sur un site inhabituel à la physiologie. Cette étape est normalement réservée à des sérines protéases. Certaines tumeurs comme les LAM3, les mélanomes, les cancers du colon, du sein, du poumon et du rein, surexpriment ce facteur procoagulant capable d'activer les plaquettes environnantes comme s'il s'agissait de la thrombine (15) .

Enfin, les microparticules correspondent à des petites vésicules phospholipidiques de moins d'un micron de diamètre, libérées par les membranes des cellules vasculaires. Ces petits corps lipidiques contiennent une très grande quantité de facteur tissulaire, gâchette de départ de la coagulation. De plus, ces microparticules vont afficher à leur membrane le récepteur à la P-selectine : le SGLP-1 ou P-selectine glycoprotéine ligand-1. La P-selectine est retrouvée sur les membranes de toutes les cellules du compartiment vasculaire. Il va donc y avoir une amplification de l'adhésion des cellules entre elles (cellules tumorales, cellules endothéliales, monocytes, hématies, plaquettes...) (12).

Toutes ces activations en cascade sont retrouvées dans tous les types de cancer et vont permettre la prolifération tumorale, le grossissement physique de celle-ci et vont apporter un nouveau risque de développer une MTEV : c'est la compression du système veineux par atteinte du système lymphatique.

En effet, les tumeurs vont venir comprimer le système veineux, soit parce qu'elles se développent juste à côté des veines, soit parce qu'elles vont envahir celles-ci. Cet envahissement veineux va induire les mêmes effets sur la circulation sanguine que s'il s'agissait d'un thrombus veineux. On observera une diminution du flux sanguin veineux, le FT va activer les plaquettes environnantes et former des thrombus veineux pour aboutir à la TVP et dans 70% des cas, comme vu précédemment, à un œdème pulmonaire.

## 2. L'interaction thrombose-cancer et inflammation

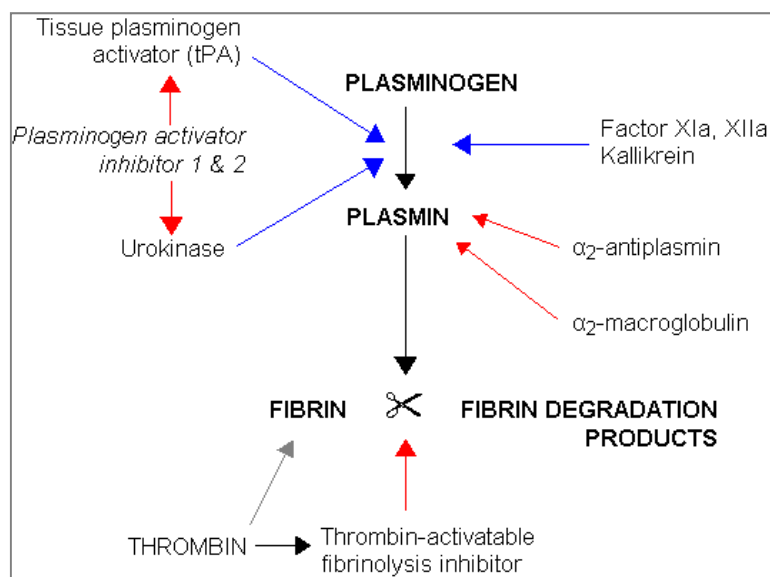
Le développement tumoral ressemble à un état inflammatoire permanent pour l'organisme. L'intégralité des cellules du compartiment vasculaire va être recrutée avec en premier lieu les cellules tumorales, puis les cellules de l'endothélium, et enfin les plaquettes mais aussi les monocytes-macrophages et les lymphocytes. Cette coopération multicellulaire va être sur-amplifiée avec l'arrivée du syndrome inflammatoire biologique. Les cellules néoplasiques vont être capables d'interagir avec les autres cellules de l'organisme par deux procédés :

- Les cytokines pro-inflammatoires : avec le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ), les interleukines 1 et 8 (IL-1 et IL-8) ou encore le VEGF.
- Les molécules adhésives : comme le facteur de Willebrand ou la P-selectine.

La P-selectine correspond à la plus imposante des selectines avec un poids moyen de 140kDa. Comme vu précédemment, elle va se lier à son récepteur membranaire SGLP-1 pour activer l'agrégation des cellules vasculaires entre-elles (cellules endothéliales, leucocytes, plaquettes) et avec les cellules tumorales. Le développement des thrombus au niveau du système veineux profond serait donc P-selectine/SGLP-1 dépendant (16).

Nous pouvons donc constater que l'état inflammatoire est une des clés dans la progression des tumeurs et également dans le développement de la maladie thromboembolique veineuse.

### 3. Diminution de la fibrinolyse et cancer



La fibrinolyse (17)

Une altération de la balance fibrinolytique est également constatée au cours du cancer. Les deux médiateurs responsables physiologiquement de la fibrinolyse sanguine sont les activateurs du plasminogène (PA) avec l'activateur du plasminogène de type urokinase (u-PA) et l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Ces deux enzymes protéolytiques, synthétisées à partir d'un gène situé sur le chromosome 8 humain, initient la cascade de la fibrinolyse physiologique en activant le plasminogène en plasmine et ainsi permet la lyse des caillots sanguins. Physiologiquement, le système sanguin va également produire deux inhibiteurs de l'activateur du plasminogène appelés PAI-1 et PAI-2 (16).

Les cellules tumorales vont être capables de sécréter u-PA, t-PA mais également PAI-1 et PAI-2 de manière anarchique. Elles présentent aussi sur leur membrane cellulaire des récepteurs à u-PA : les u-PAR. Ces expressions excessives vont se traduire par deux cas de figure :

- L'augmentation de l'activation de la cascade de la fibrinolyse, augmentant le risque hémorragique de certaines maladies du sang.
- Et, au contraire, la diminution de cette cascade en cas de présence de tumeur solide dans l'organisme, amenant un poids supplémentaire dans l'action prothrombotique des cancers. Ainsi, le PAI-1 sécrété par les cellules des tumeurs solides va diminuer la fibrinolyse et augmenter le risque thromboembolique mais également l'angiogenèse tumorale (16).

#### **4. MTEV et chirurgie carcinologique**

Beaucoup de patients cancéreux vont devoir intégrer un processus de retrait tumoral par l'intermédiaire d'une chirurgie ablative de celle-ci. Toutes ces opérations de chirurgie vont venir créer un stress cellulaire localisé et entraîner la mise en route en post-opératoire de la cascade de la coagulation et générer un risque supplémentaire de déclarer une MTEV. Un patient atteint de cancer a un risque deux fois plus élevé de développer une MTEV en post-opératoire (11). C'est pour cela que des traitements prophylactiques par anticoagulants vont être mis en place en pré et en post-opératoire. Le risque est notamment majoré puisqu'en post-opératoire, les patients vont être alités plusieurs jours voire plusieurs semaines. Or l'immobilisation prolongée augmente le risque de déclencher une MTEV.

#### **5. Traitements antitumoraux et hypercoagulabilité iatrogène**

Nous parlons de patients atteints de cancer, ce qui implique la présence de traitements antitumoraux. Les traitements de chimiothérapie ajoutent là encore un risque supplémentaire au déclenchement d'une MTEV, et ce par de multiples mécanismes :

- Les médicaments anticancéreux comme le cisplatine, l'étoposide, la bléomycine ou encore le 5-Fluorouracile créent des lésions de l'endothélium vasculaire, provoquent un état d'hypercoagulabilité et engendrent des TVP (5).

- Un déséquilibre de la balance procoagulants/anticoagulants s'installe avec les traitements anticancéreux comme avec le tamoxifène qui provoque une augmentation du FT, du fibrinogène et du facteur VII dans sa forme activée et, une diminution des protéines S et C ainsi que de l'antithrombine. L'expression de la thrombomoduline est diminuée dans l'endothélium et cela se traduit par une résistance acquise à l'activité anticoagulante de la protéine C activée (RPCA) (5).

- Les molécules de chimiothérapie agissent sur les cellules tumorales mais également, par déficit de spécificité, sur les cellules endothéliales induisant leur apoptose. Cette destruction cellulaire massive entraîne la libération de cytokines procoagulantes qui vont augmenter encore l'expression et l'activation du facteur tissulaire.

- On a en outre l'induction de l'agrégation plaquettaire et l'adhésion des polynucléaires neutrophiles au niveau vasculaire (5).

Tous ces mécanismes vont s'unir dans l'avancement du processus d'hypercoagulabilité, que ce soit pour l'administration d'une seule molécule de chimiothérapie ou pour plusieurs molécules en association.

## 6. Voies veineuses centrales, thrombose et cancer

Les praticiens se voient parfois dans l'obligation de poser un cathéter veineux central (KTC), ou chambre implantable, pour effectuer l'administration des différents traitements, que ce soit les traitements antitumoraux mais aussi les traitements symptomatiques.

Un KTC est un long cathéter inséré dans la lumière d'un gros vaisseau du système veineux (voie sous-clavière le plus souvent mais aussi au niveau des veines jugulaire ou fémorale). Cette technique est indiquée pour plusieurs raisons :

- Perfuser des drogues veinotoniques ou de solutés hypertoniques.
- Obtenir un débit important dans l'administration de ces perfusions et également une dilution plus rapide des solutions injectées.
- Eviter les lésions multiples provoquées par des prélèvements sanguins nombreux, diminuant les lésions de l'endothélium vasculaire veineux.
- Réaliser la nutrition parentérale si elle est nécessaire.
- Permettre une mesure, au besoin, de la pression veineuse centrale.

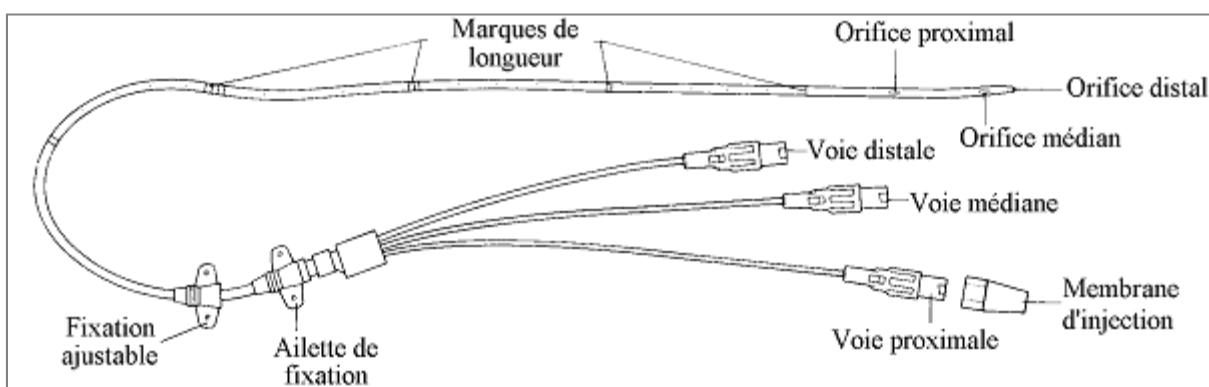


Schéma d'un cathéter veineux central

La mise en place d'un KTC implique une surveillance particulière que ce soit pendant la pose pour éviter des lésions exagérées, mais également durant toute la durée de la présence de celui-ci. Les deux risques les plus observés sont l'infection sur cathéter



et la thrombose veineuse sur cathéter central (TVKTC). La prévalence des TVKTC varie entre 27 et 66% en phlébographie avec une majorité de cas demeurant asymptomatiques (7).

Il existe d'autres types de complications chez les porteurs de KTC avec un risque accru de pneumothorax, d'embolie gazeuse. De manière plus « modérée », il y a un risque d'obstruction du cathéter, d'hématome au point de mise en place et de ponction accidentelle de la carotide.

La surveillance et l'évaluation des risques se font par le personnel infirmier qui va vérifier l'intégrité du matériel et des connexions, les signes d'infection locale (œdème, rougeur, chaleur épidermique, écoulement clair ou purulent) ou générale (fièvre, frissons, tachycardie).

#### **D. Diagnostic d'une MTEV**

Les diagnostics de la TVP et de l'EP sont équivalents et restent une étape difficile dans la prise en charge que ce soit des patients cancéreux ou non. En effet, les praticiens vont tout d'abord s'intéresser à la clinique : c'est l'étape d'anamnèse de la probabilité clinique de la présence d'une MTEV (18). Il existe deux formes cliniques à la TVP : *Phlegmatia alba dolens*, phlébite à jambe blanche correspondant à la formation d'un thrombus au niveau artériel et *Phlegmatia caerulea*, phlébite bleue traduisant une atteinte d'une veine profonde.

L'anamnèse probabiliste repose sur plusieurs critères ressortant de l'étude du Dr Wells en 2000 qui sont :

- L'immobilisation prolongée d'un ou des membres inférieurs suite à une opération chirurgicale ou à un plâtrage et pour une durée minimum de 10 jours.
- Le membre atteint présente-t-il une rougeur, une chaleur, un œdème avec douleur modérée à sévère.
- Le praticien va effectuer un historique des antécédents de MTEV dans la famille du patient mais également demander si le patient lui-même a déjà déclaré un événement thromboembolique veineux profond ou superficiel. Il va également s'intéresser aux possibles thrombophilies constitutionnelles ou acquises.

- Le patient est-il fébrile avec présence du signe du godet ? L'examineur va exercer une pression au niveau de la peau où se situe la douleur, si une marque apparaît (« un trou ») à la pression et reste quelques instants, on pourra attester de la présence d'un œdème du membre inférieur consécutif à une réaction de l'organisme suite à l'obstruction d'un vaisseau superficiel ou profond.

- Un érythème présent à la surface de la peau est-il douloureux à la palpation et à l'effleurement, et bien délimité ? Cette étape est difficile car il existe de nombreux diagnostics différentiels à la TVP comme l'érysipèle.

- Le patient souffre-t-il de diabète ? En effet, l'une des complications majeures dans le diabète (que ce soit de type I ou de type II) est l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) qui va engendrer une détérioration des vaisseaux des membres inférieurs et entraîner l'obstruction de ces petits vaisseaux. C'est également un diagnostic différentiel.

Le plus difficile est de recueillir tous les éléments via l'examen clinique. De plus, les signes cliniques d'une TVP n'ont aucune spécificité (diagnostic différentiel). Les réponses apportées au questionnaire ci-dessus amènent le spécialiste à utiliser le tableau du score du Dr Wells dont les variables sont rapportées ci-dessous.

Variable		Points
Facteurs prédisposants	Parésie, paralysie ou immobilisation plâtrée récente des MI	1
	Chirurgie récente < 4 semaines ou alitement récent > 3 jours	1
	Cancer évolutif connu (traitement en cours ou < 6 mois ou palliatif)	1
Signes cliniques	Sensibilité le long du trajet veineux profond	1
	Œdème généralisé du MI	1
	Œdème du mollet > 3 cm par rapport au mollet controlatéral (mesuré 10 cm sous la tubérosité tibiale antérieure)	1
	Œdème prenant le godet	1
	Développement d'une circulation collatérale superficielle (veines non variqueuses)	1
	Diagnostic différentiel de TVP au moins aussi probable que celui de TVP	- 2
<b>Probabilité clinique (3 niveaux)</b>		<b>Total</b>
Faible		< 0
Intermédiaire		1 ou 2
Forte		> 3

Tableau du score de Wells (19)

Le clinicien va y intégrer plusieurs paramètres avec en premier lieu ceux vus dans l'anamnèse. Il y a la notion d'immobilisation suite à une chirurgie ou un plâtre, et la

présence ou non d'un cancer en cours de traitement ou traité depuis moins de six mois. Ce sont les facteurs prédisposants.

Les différents signes cliniques observés à l'auscultation du patient apportent chacun un point au score total de Wells avec la sensibilité du membre touché, la présence de l'œdème sur le mollet ou sur le membre dans sa totalité, le signe du godet.

*NB : Il existe également un autre score plus récent (année 2006), c'est le score de Le Gall ou score de Genève révisé, qui fait intervenir neuf paramètres répertoriés ci-dessous. (20)*

<i>Variables</i>	<i>Points</i>
<i>Facteurs de risque :</i>	
- Age > 65 ans	1
- ATCD TVP ou EP	3
- Intervention chirurgicale ou fracture	2
- Cancer	2
<i>Symptômes :</i>	
- Douleur de mollet unilatérale	3
- Hémoptysie	2
<i>Signes cliniques :</i>	
- Fréquence cardiaque : 75 – 94/mn	3
- Fréquence cardiaque : > ou = 95/mn	5
- œdème et douleur d'un mollet	4
<i>Probabilité clinique :</i>	
- Faible	0-3
- Intermédiaire	4-10
- Forte	>ou=11

*De nombreuses études cliniques tendent à dire que ce score peut être pertinent quant à la similitude des variables utilisées par rapport au score de Wells. Mais très peu d'études de cas cliniques ont permis de statuer sur le fait qu'il pourrait être utilisé comme référence dans le diagnostic d'une MTEV. Nous avons donc choisi d'ignorer ce procédé.*

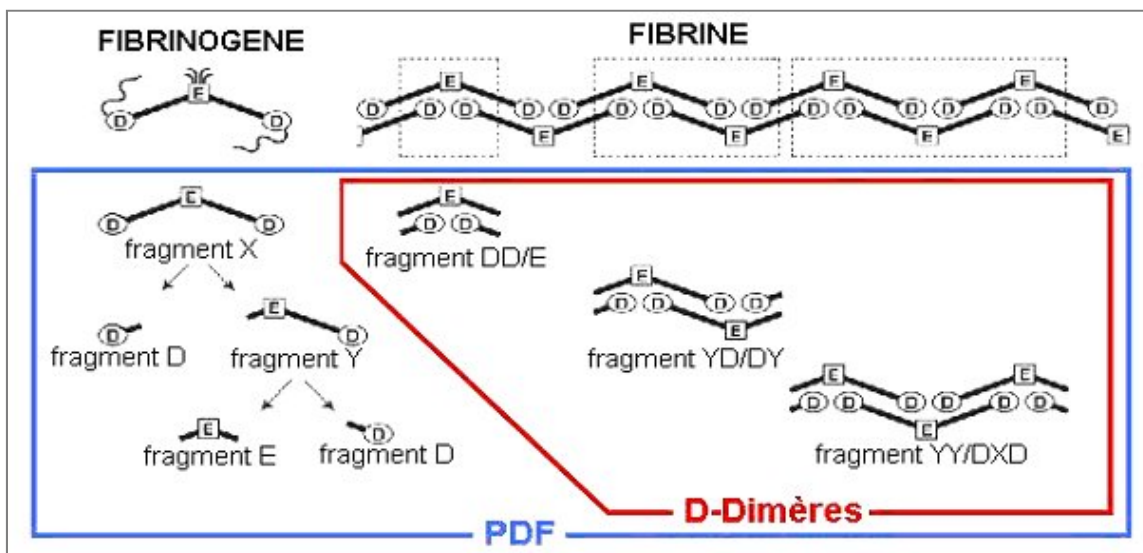
Le clinicien va écarter tous les diagnostics différentiels possibles venant interférer dans le score de Wells. Il écartera notamment les infections cutanées induisant une rougeur localisée, une douleur forte au toucher et une chaleur (érysipèle, zona) ainsi que

la présence d'un diabète ancien apportant des complications de type AOMI. Le spécialiste peut aussi écarter les pistes d'un étirement et/ou déchirure musculaire, une lymphangite ou obstruction lymphatique, une insuffisance veineuse chronique ainsi que les varicosités, une cellulite, un kyste de Baker ou kyste poplité articulaire (accumulation de liquide synovial au niveau de l'articulation du genou) et enfin une atteinte artérielle.

Deux cas de figure se présentent alors :

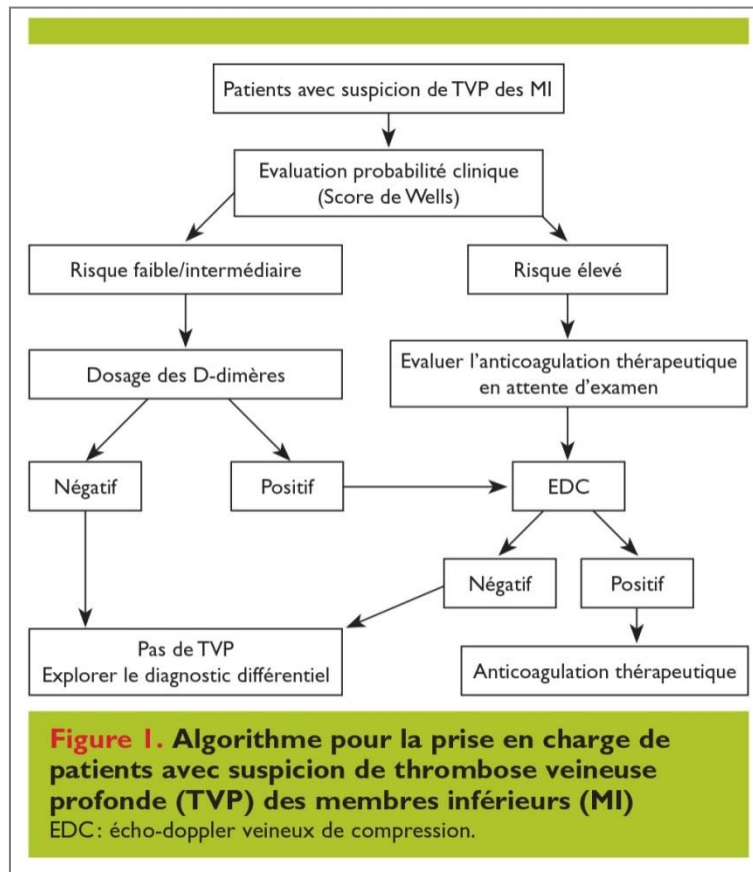
- Le score de Wells est dit faible ou intermédiaire => compris entre -2 et 2.
- Le score de Wells est dit élevé => supérieur ou égal à 3.

Le Docteur Wells a démontré dans une étude publiée en 2009 l'intérêt de combiner son score avec un dosage systématique des D-Dimères.



Origine des D-Dimères (21)

Les D-Dimères sont des éléments intervenant à la fin du processus de coagulation. Ils correspondent à la dégradation des polymères de fibrine, par l'intermédiaire de la plasmine qui se retrouve initialement stabilisée par le facteur XIII activé, retrouvé dans les caillots sanguins. Leur présence au niveau sanguin révèle qu'une destruction d'un thrombus est en cours.



### Prise en charge de patients avec suspicion de thrombose veineuse profonde (22)

Le docteur Wells a avancé l'idée qu'une probabilité clinique forte associée à un dosage positif des D-Dimères amenait quasiment systématiquement au diagnostic positif d'une TVP ou d'une embolie pulmonaire. Cela permet aussi d'éviter des examens complémentaires inutiles pour le patient comme l'écho-doppler, la scintigraphie de ventilation-perfusion et/ou l'angioscanner pulmonaire.

De plus, ce test sanguin possède une valeur prédictive négative élevée, c'est-à-dire qu'il existe une très forte probabilité que le patient soit non malade avec un test négatif. La valeur sanguine seuil des D-Dimères sanguins est de 500µg/L. Attention, le praticien se verra obligé d'adapter cette valeur en fonction de l'âge du patient car au-delà de 50 ans, les D-Dimères augmentent « physiologiquement » au niveau sanguin. Le clinicien apportera une valeur de base correspondant à l'âge du patient qu'il multipliera par 10. Ainsi un patient de 60 ans possèdera une valeur seuil de D-Dimères sanguins de 600µg/L, un patient de 70 ans, 700µg/L et ainsi de suite.

La technique biologique utilisée est un test ELISA qui consiste à mettre en solution des anticorps dirigés contre les dimères de fibrine. L'hétérogénéité des D-Dimères crée une problématique dans la standardisation du dosage. Ceci est du au fait qu'il faut utiliser

des anticorps avec des affinités pour plusieurs épitopes différents. Néanmoins cela reste la technique utilisée en première ligne pour le diagnostic d'exclusion. (23)

Enfin, le dosage des D-Dimères aurait une utilité dans la stratégie thérapeutique à adopter. Ainsi, un patient dont le dosage des D-Dimères est négatif après trois à quatre semaines de traitement par anticoagulant oral aurait une très faible probabilité de déclarer une récurrence thromboembolique. Cela permettrait aux praticiens d'avancer ou non la possibilité d'un arrêt ou d'une poursuite de traitement. En outre, ce dosage est inutile s'il y a une forte probabilité clinique d'EP.

Le praticien va être amené à effectuer un deuxième examen paraclinique en cas de risque élevé seul ou de risque faible associé à un dosage de D-Dimères positif. Cet examen est l'écho-doppler (ECD) et permet de confirmer la présence d'un événement thromboembolique veineux profond.

Il s'agit de l'examen de référence pour ce diagnostic. Il est défini, selon la société française de phlébologie, comme suit : *« L'écho-doppler en plus de l'échographie, possède un module appelé Doppler permettant d'évaluer la vitesse des flux sanguins et le sens de circulation du sang dans les vaisseaux. Avec le module "Doppler couleur", les flux apparaissent colorés, en rouge ou en bleu selon leur sens de circulation. L'écho-Doppler est un appareil adapté et dédié aussi bien à l'étude des artères qu'à celle des veines. S'agissant d'ultrasons, il n'y a ni rayons X, ni irradiation. Il est nécessaire d'appliquer sur la peau un gel d'échographie à base d'eau, afin d'assurer une bonne transmission des ultrasons depuis la sonde d'échographie vers les tissus ou vaisseaux à explorer. »* (24)

Cet examen indolore et inoffensif d'une durée de 15 à 30 minutes permet de cartographier le réseau artériel mais aussi veineux profond et superficiel de la partie inférieure du corps et jusqu'à l'abdomen. Les résultats seront exposés au patient tout de suite après l'examen par l'angiologue, ce qui permet une confirmation rapide du diagnostic de TVP.

Ainsi, un ECD négatif exclu d'emblée une TVP même avec un dosage de D-Dimères positif associé à une anamnèse à forte probabilité. Le praticien recherchera alors les différents diagnostics différentiels (thrombophilies héréditaires ou constitutionnelles, Kyste de Baker...).

La positivité de l'ECD amène le médecin à pratiquer une thérapeutique anticoagulante orale ou, dans notre sujet, injectable par HBPM.

## PARTIE II - MTEV et traitements : Les héparines de bas poids moléculaire

### A. Présentation

Les HBPM constituent le traitement de référence et de première intention dans la MTEV et la prévention de ses récives chez le patient atteint de cancer évolutif et/ou sous traitement(s) chimiothérapique(s). Pour bien comprendre le fonctionnement de celles-ci, nous allons rappeler les étapes de la cascade de la coagulation.

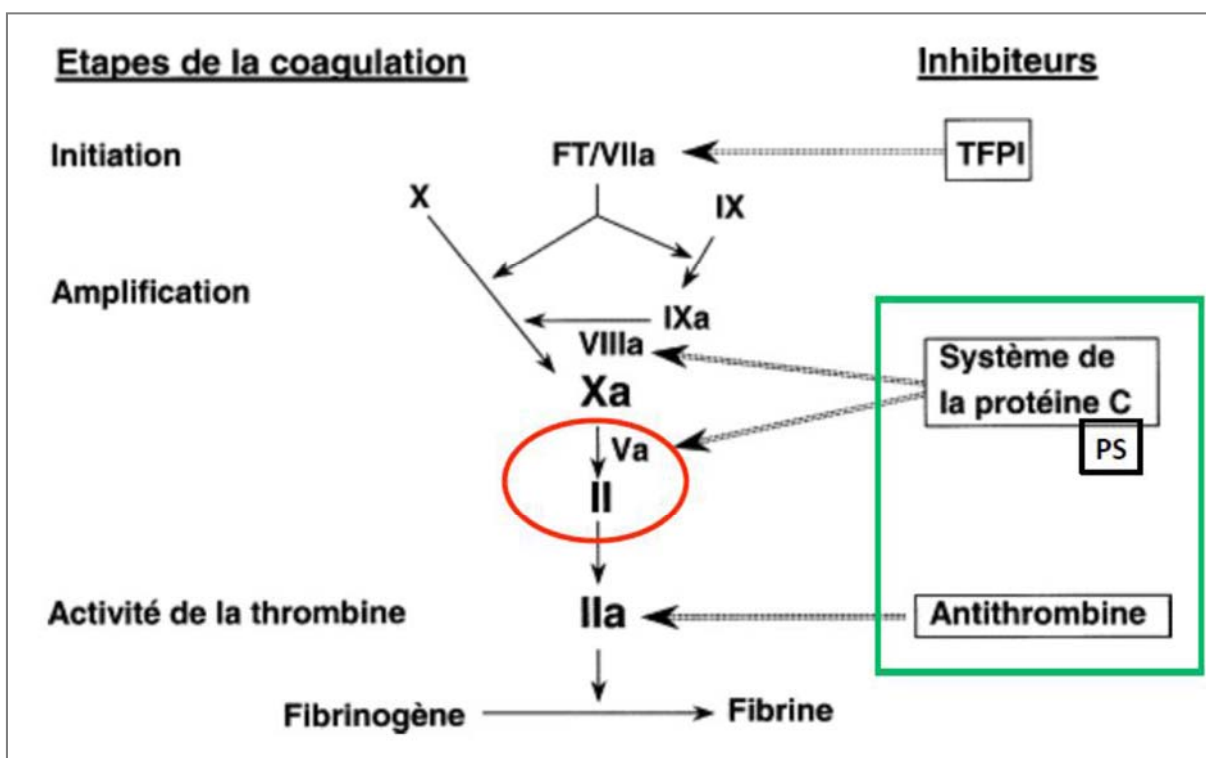


Schéma de la cascade de la coagulation (25)

Lors de la survenue d'une lésion endothéliale, les éléments figurés du sang vont intervenir. En premier lieu vont arriver des érythrocytes et des thrombocytes. Motivées par l'afflux massif de facteur tissulaire (FT) et de facteur VII, les plaquettes vont initier une agrégation. Le facteur VII sous sa forme active va se lier au FT pour former un complexe stable [FT/VIIa] capable d'activer la voie du facteur X, soit de manière directe, soit par l'activation en cascade du facteur IX puis du facteur VIII, c'est l'étape d'amplification.

Le facteur X et le facteur V de Leiden, dans leur forme activée, vont se lier pour former un nouveau complexe [Xa/Va] qui va provoquer une réaction en chaîne d'activation :

- La prothrombine (ou Facteur II) va se transformer en thrombine active (IIa).
- Puis la thrombine va générer la mise en place du réseau de fibrine.
- Enfin, ce dernier va induire l'agrégation des cellules entre-elles.

Ce réseau de fragments de fibrinogène et des éléments figurés du sang forment le thrombus, responsable de la réparation de l'endothélium lésé.

## **B. Structure moléculaire des HBPM**

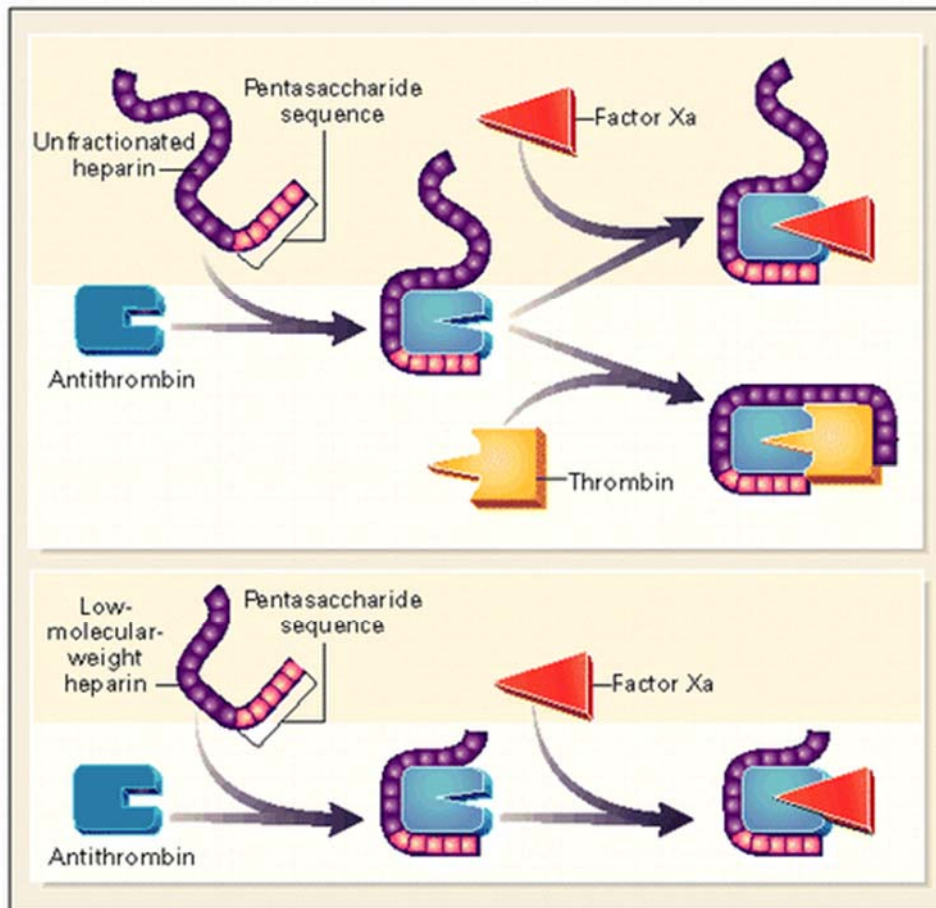
Les héparines sont un mélange hétérogène de molécules de mucopolysaccharides sulfatés d'origine naturel. Les HBPM sont obtenues à partir de l'Héparine Non Fractionnée (HNF), elle-même extraite de l'intestin de porc ou du poumon de bœuf. Par comparaison, l'HNF a un poids compris entre 10000 à 15000 Dalton (Da) alors que les HBPM pèsent aux alentours de 5000 Da.

Toutes les héparines contiennent dans leur structure moléculaire une séquence pentasaccharidique commune qui va être liée à une chaîne polysaccharidique plus ou moins longue. Les Héparines non fractionnées possèdent un poids moléculaire très élevé dû au fait que leur chaîne polysaccharidique est très longue.

## **C. Pharmacologie des HBPM**

L'activité pharmacologique des héparines réside dans la structure du pentasaccharide, commun à tous les types d'héparines. Ce dernier possède une sélectivité pour un récepteur situé à la surface de la molécule d'antithrombine III. Cette fixation entraîne une modification de la conformation de l'AT III qui va pouvoir se lier au facteur Xa. Comme vu précédemment, le facteur Xa constitue l'étape d'activation de la prothrombine (FII) en thrombine (IIa) nécessaire à la formation du réseau de fibrine. Cette cascade d'interactions moléculaires est responsable de l'activité anticoagulante (ou anti-thrombique) des Héparines.





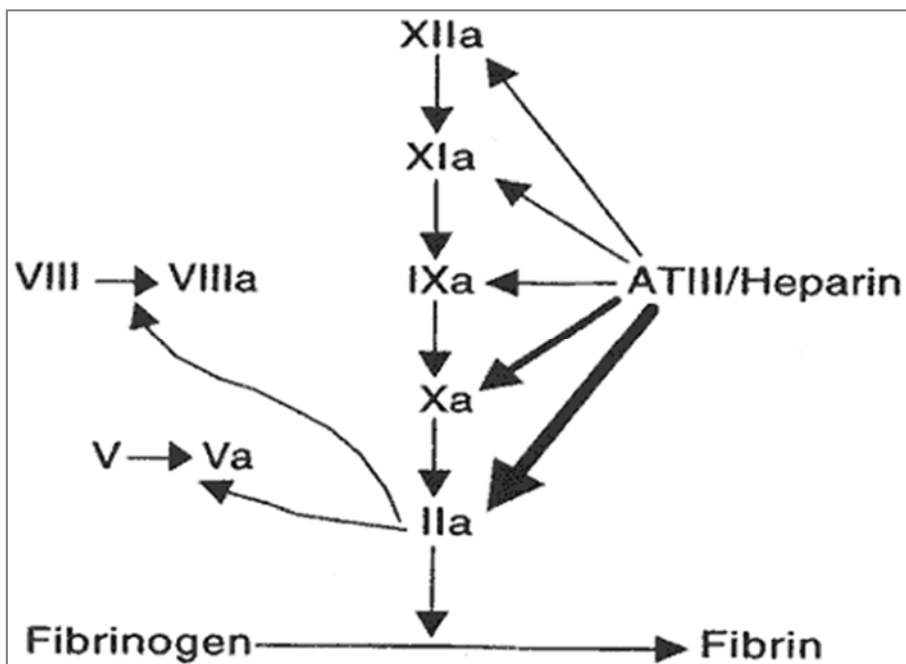
Catalyse de l'inactivation médiatisée par l'antithrombine de la thrombine ou du facteur Xa par l'héparine non fractionnée ou les héparines à faible poids moléculaire (26)

L'HNF possède un poids moléculaire supérieur à 5400 Da, ce qui lui confère une activité anti-Xa mais également une activité anti-IIa, car cette longue chaîne peut fixer les deux molécules. Les HBPM quant à elles possèdent un poids moléculaire inférieur à 5400 Da, elles ont donc une activité unique anti-Xa.

Le complexe [ATIII/Héparine] va posséder cinq sites d'actions repartis en deux catégories :

- Faible activité : il s'agit de l'inhibition des facteurs XIIa, XIa et IXa. C'est une perte de spécificité du complexe et cette activité est considérée comme mineure.
- Forte activité : cela correspond à l'inhibition sélective des facteurs Xa (pour les HBPM) et IIa (activité supplémentaire de l'HNF).

Ces activités sont schématisées ci-dessous



Les différents sites d'action de l'ATIII dans l'inhibition de la coagulation (27)

Après fixation à l'héparine, l'ATIII voit son activité inhibitrice de la coagulation augmentée de 300 fois.

Quatre complexes moléculaires représentent la famille des HBPM et sont commercialisés sous la forme de cinq princeps eux-mêmes distribués sous différents dosages. Chaque dosage de chaque molécule représente une indication thérapeutique distincte. Nous allons présenter ces différents médicaments injectables.

## 1. Tinzaparine sodique INNOHEP®



Innohep® : les différents conditionnements (28)

### a. Présentation et mécanisme d'action

Commercialisée en 1995 par le laboratoire LEO Pharma Inc., la tinzaparine sodique est un polymère de dérivés alternés de la D-glucosamine et de l'acide uronique joints par des liaisons glycosidiques, possédant un poids moléculaire de  $4500 \pm 1500$  Da et extraite de la muqueuse intestinale du porc.

Faisant partie de la classe des antithrombotiques, la tinzaparine possède un rapport de l'activité  $\left[ \frac{\text{Anti-Xa}}{\text{Anti-IIa}} \right]$  proche de 2 et n'entraîne aucun allongement du TCA. (29)

### b. Pharmacocinétique

Innohep® possède une très bonne biodisponibilité après injection en sous-cutanée. La résorption est rapide et avoisine les 100% avec une activité plasmatique maximale 4 heures après l'injection. La tinzaparine est essentiellement métabolisée au niveau hépatique, l'élimination est rénale et les demi-vies d'élimination des activités anti-Xa et anti-IIa sont respectivement de 82 minutes et 71 minutes. (30)

### c. Dosages et indications thérapeutiques

Il existe trois types de présentations pour Innohep® :

- Les seringues unidoses de 10000 UI antiXa/mL : elles comprennent les dosages 2500, 3500 et 4500 UI/seringue et contiennent respectivement 0.25, 0.35 et 0.45 mL de volume final.

- Les seringues unidoses graduées de 20000 UI antiXa/mL : elles comprennent les dosages 8000, 10000, 12000, 14000, 16000, 18000 et 20000 UI/seringue et contiennent respectivement 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8 et 0.9 mL de volume final.

- Les fioles multidoses : elles permettent d'effectuer plusieurs administrations avec une seule fiole et comprennent les dosages 10000 et 20000 UI/mL. Ce sont des fioles de deux millilitres qui contiennent respectivement 20000 et 40000 UI/fiole.

Selon le référencement effectué par l'ANSM en 2014, les dosages 2500, 3500 et 4500 UI/mL ne possèdent l'AMM que pour deux indications :

- En prévention de la coagulation dans le circuit de circulation extracorporelle (CEC) au cours d'une hémodialyse.

- Dans le traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie avec un risque relatif modéré ou élevé.

Quant aux dosages 10000, 14000 et 18000 UI/mL, l'ANSM préconise leur utilisation pour les trois pathologies suivantes :

- Le traitement curatif des TVP constituées.

- Le traitement curatif des EP sans signes de gravité, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire pré-existante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolitique ou chirurgical.

- Le traitement prolongé de la MTEV symptomatique et la prévention de ses récurrences chez les patients atteints de cancers.

La dose recommandée par le laboratoire LEO Pharma Inc, dans sa monographie révisée du 23 mars 2016, dans le traitement de la MTEV est fonction du poids corporel avec une base de 175 UI anti-Xa/kg détaillée dans le tableau ci-dessous. La dose maximale recommandée étant de 18000UI anti-Xa/J. (30)

Poids corporel du patient (kg)	Traitement de la TVP 175 UI anti-Xa/kg, s.-c., 1 fois/jour 20 000 UI/ml	
	Dose (UI)	Volume (ml)
31 à 36	6 000	0,3
37 à 42	7 000	0,35
43 à 48	<b>8 000</b>	<b>0,4</b>
49 à 53	9 000	0,45
54 à 59	<b>10 000</b>	<b>0,5</b>
60 à 65	11 000	0,55
66 à 70	<b>12 000</b>	<b>0,6</b>
71 à 76	13 000	0,65
77 à 82	<b>14 000</b>	<b>0,7</b>
83 à 88	15 000	0,75
89 à 93	<b>16 000</b>	<b>0,8</b>
94 à 99	17 000	0,85
100 à 105	<b>18 000</b>	<b>0,9</b>

Tableau de correspondance de la dose en fonction du poids (30)

Le code couleur présent dans ce tableau est identique à celui retrouvé sur les boîtes d'Innohep® et permet d'établir un repère dans l'utilisation des seringues pré-remplies par le personnel médical. Par exemple, pour une personne pesant 57 kilos, on utilisera une seringue pré-remplie complète du dosage 10000 UI une fois par jour et pour une personne pesant 52 kilos, la même seringue sera prescrite mais avec un volume utilisé de 0,45mL/0,50mL permettant d'obtenir 9000 UI anti-Xa.

#### d. Effets indésirables

Le laboratoire LEO Pharma indique que selon ses essais cliniques réalisés pour la commercialisation de son produit, les trois effets indésirables les plus couramment observés sont les hémorragies, les hématomes et les réactions au point d'injection de type : irritations, douleurs et extravasations. (30)

On observe également chez plus de 1% des patients traités par Innohep® pour une TVP ou une EP des EI majoritaires comme des infections des voies urinaires, des douleurs thoraciques, des épistaxis, des céphalées avec nausées et vomissements, des douleurs dorsales, de la fièvre, de la constipation et des éruptions cutanées.

Innohep® possède également des effets indésirables qualifiés de mineurs, puisqu'ils apparaissent chez moins de 1% des patients. Ils sont répertoriés comme suit :

- Les troubles sanguins et du système lymphatique : comme la thrombopénie de type 1.
- Les troubles hépatobiliaires : il y aurait une augmentation transitoire et dose-dépendante des trois marqueurs hépatiques ASAT-ALAT-GGT, réversible à l'arrêt du traitement et sans dommages hépatiques.
- Les troubles du système immunitaire : l'allergie (rare).
- Les troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : avec de rares cas d'érythèmes maculopapulaires, de dermatites bulleuses et de prurit.
- De rares cas d'ostéoporose sont survenus lors d'une utilisation en traitement prolongé d'une héparine classique. Une surveillance des paramètres osseux est donc indiquée lors du traitement par Innohep®.

#### **e. Contre-indications**

La tinzaparine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule ou à ses composants (alcool benzylique ou bisulfite de sodium = conservateurs). Les fioles multidoses ne doivent pas être utilisées chez l'enfant de moins de 3 ans en raison de la présence d'alcool benzylique (à hauteur de 10mg/mL) qui provoquerait un syndrome de halètement.

Innohep® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

Il y a également une surveillance accrue à l'utilisation de la tinzaparine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (IRS : Clairance à la créatinine plasmatique  $\leq 30$  mL/min). En effet, Innohep® est éliminé par voie rénale, ce qui provoque chez l'insuffisant rénal une prolongation de l'activité anti-Xa et augmente ainsi le risque de saignement. Il sera donc préférable d'utiliser une HNF chez les patients atteints IRS.

Un déficit en facteurs de la coagulation représente un risque supplémentaire de développer une hémorragie. Les hémorragies intracérébrales et les lésions organiques susceptibles de saigner sont également des pathologies contre-indiquées de façon absolue à l'utilisation d'Innohep®.

## 2. Daltéparine sodique FRAGMINE®



Fragmine®, les différents conditionnements (31).

### a. Présentation et mécanisme d'action

Avec une première ligne de traitement commercialisée par Pfizer PFE France en 1987, la daltéparine sodique est un sel sodique d'une héparine dépolymérisée extraite de l'intestin de porc. Elle est composée de chaînes polysaccharidiques sulfatées fortement acides donnant un poids moléculaire moyen de 5000 Da. Les spécialités renfermant 7500 et 1000 UI anti-Xa complètent la gamme sur le marché à partir de 1994.

La Fragmine® est un médicament de la classe des antithrombotiques, son rapport de l'activité  $\left[ \frac{\text{Anti-Xa}}{\text{Anti-IIa}} \right]$  atteint 2,5. A dose prophylactique, elle ne modifie pas le TCA. Au contraire, en cas de traitement curatif, le TCA peut être allongé, dans un rapport multiplicatif allant jusqu'à 1,4, reflétant ainsi l'activité antithrombinique de la daltéparine. (32)

### b. Pharmacocinétique

L'administration s'effectue au moyen d'une seringue pour injection sous-cutanée. La biodisponibilité de la daltéparine s'approche de 100% et on observe un pic d'activité plasmatique entre 3 et 6 heures après l'injection. Après une métabolisation hépatique,

Fragmine® poursuit son activité durant quelques heures et voit sa demi-vie approcher les 4 heures. L'élimination de la molécule très peu métabolisée est commune aux HBPM et se situe au niveau rénal.

### **c. Dosages et indications thérapeutiques**

Deux types de présentation sont commercialisés pour Fragmine® :

- Les solutions pour injection : trois dosages sont représentés dans cette catégorie avec l'ampoule de 1mL contenant 10000 UI, la fiole multidose de 3,8mL contenant 25000 UI/mL et enfin la fiole unidose de 4mL contenant 2500 UI/mL. Ces formes sont essentiellement retrouvées dans les centres hospitaliers.

- Les seringues pré-remplies avec protecteur d'aiguille : cette présentation se retrouve aussi bien à l'hôpital qu'en officine et regroupe sept dosages qui sont : 2500UI/0,2mL, 5000UI/0,2mL, 7500UI/0,3mL, 1000UI/0,4mL, 12500UI/0,5mL, 15000UI/0,6mL et 18000UI/0,72mL.

Le rapport publié par l'ANSM en 2014 faisant l'état des lieux, la synthèse et la surveillance des anticoagulants en France référence, en fonction des différents dosages, les indications suivantes :



<b>Dosages</b>	<b>Indications</b>
<b>2500, 5000 7500 et 10000 UI</b>	La prévention d'une coagulation dans le circuit de CEC au cours d'une hémodialyse
5000 UI	La prophylaxie des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque grave, insuffisance respiratoire grave, affection rhumatologique associée à au moins un facteur de risque de MTEV)
<b>2500 et 5000 UI</b>	<b>Prophylaxie de la MTEV :</b> - en chirurgie dans les situations à risque modéré à élevé - en oncologie
<b>7500 et 10000 UI</b>	<b>Le traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées</b> Le traitement de l'angor instable ou de l'IDM sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'acide acétylsalicylique
<b>7500, 10000, 12500, 15000 et 18000 UI</b>	<b>Le traitement prolongé de la MTEV et la prévention de ses récurrences chez les patients atteints de cancer.</b>

Tableau présentant le dosage recommandé en fonction de l'indication

Le laboratoire Pfizer PFE France recommande d'utiliser une dose de 200UI/kg de poids corporel et par jour dans le traitement de la MTEV constituée et de ne pas dépasser une dose de 18000UI/jour de traitement. Il semble également nécessaire de fractionner en deux doses de 100UI/kg de poids à 12 heures d'intervalle chez les patients à risque hémorragique accru. (33) (34)

#### **d. Effets indésirables**

Le laboratoire Pfizer indique que l'effet indésirable principalement observé lors d'une utilisation de la daltéparine est l'hémorragie. On observe également des hématomes avec douleur au point d'injection rapportés dans moins de 5% des cas à des doses prophylactiques et dans moins de 10% des cas à des doses curatives. Toutefois, la

fréquence d'apparition de ces épisodes hémorragiques ne diffère pas entre Fragmine® et l'HNF. (32)

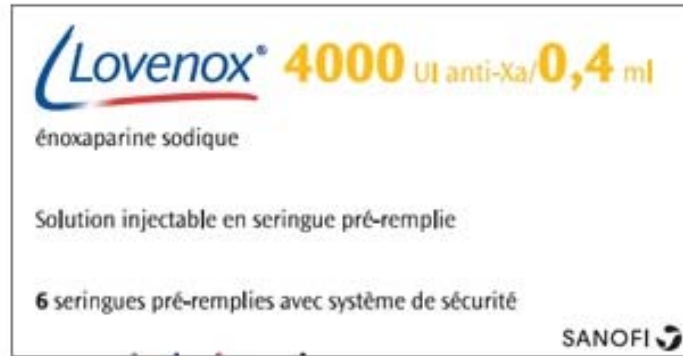
On note également une élévation transitoire des marqueurs hépatiques (transaminases) et des risques de thrombopénie due à une hypersensibilité à la molécule. L'anamnèse du patient sera donc très importante avant la mise en place du traitement et le clinicien devra s'assurer des antécédents de TIH du malade. Comme tout traitement à base d'HBPM, et en comparaison à l'utilisation d'une héparine classique, une surveillance du capital osseux du patient traité sera indispensable pour déceler une éventuelle ostéoporose.

### **e. Contre-indications**

Les différents éléments de la littérature se rejoignent quant au nombre de contre-indications à l'utilisation de la daltéparine. Elles sont au nombre de douze :

- L'hypersensibilité (à la daltéparine ou l'un des composants de Fragmine®)
- Les antécédents de TIH (type I ou II)
- L'insuffisance rénale sévère (Clcréat > 30mL/min)
- L'endocardite infectieuse
- Une hémorragie évolutive impossible à réprimer
- Les troubles majeurs de l'hémostase
- Un ulcère gastroduodénal aigu
- L'hémorragie cérébrale
- HTA grave non maîtrisée
- La rétinopathie diabétique
- Les lésions ou les interventions chirurgicales du SNC, des yeux ou des oreilles
- L'anesthésie rachidienne/péridurale

### 3. Enoxaparine sodique LOVENOX®



Packaging du Lovenox® (35)

#### a. Présentation et mécanisme d'action

Fabriquée et commercialisée par le laboratoire français Sanofi Aventis, l'énoxaparine sodique est arrivée sur le marché en 1998 avec une forme flacon multidose contenant 30000 UI anti-Xa pour un volume de 3 mL. Elle correspond à un sel de sodium d'une HBPM synthétisée par dépolymérisation alcaline de l'ester benzylique d'héparine sodique extraite de la muqueuse intestinale du porc. C'est un polysaccharide sulfaté contenant principalement de l'acide uronique et de la D-glucosamine pour une masse moléculaire relative d'environ 4500 Da. Ce n'est qu'en 2004 que la gamme Lovenox® s'agrandit pour laisser apparaître sur le marché la plupart des dosages utilisés aujourd'hui. (36)

La classe pharmacothérapeutique de l'énoxaparine correspond aux antithrombotiques et le rapport d'activité  $\left[\frac{\text{Anti-Xa}}{\text{Anti-IIa}}\right]$  est de l'ordre de 3,6. Il n'est pas observé d'allongement du TCA à des doses prophylactiques. Par ailleurs, celui-ci peut être allongé d'un facteur 1,5 à 2,2 par rapport au TCA témoin pour l'utilisation de doses curatives. (36)

#### b. Pharmacocinétique

Comme toutes les HBPM, le Lovenox® est injecté par voie sous-cutanée, la vitesse de résorption est élevée et se rapproche des 100% avec une activité dans le plasma qui arrive à son pic entre trois et quatre heures après l'injection. Des réactions enzymatiques

de dépolymérisation et désulfatation interviennent pour le métabolisme hépatique de l'énoxaparine qui va ensuite s'éliminer, sous forme inchangée ou sous forme de métabolites actifs et inactifs, par voie rénale et biliaire. On constate une demi-vie apparente proche des quatre heures.

### **c. Dosages et indications thérapeutiques**

L'énoxaparine sodique existe sur le marché sous deux types de conditionnements :

- La fiole multidose : elle correspond au premier conditionnement sorti sur le marché français en 1998. C'est une fiole contenant 30000UI anti-Xa dans 3 mL de solution. Elle permet d'effectuer plusieurs injections à la suite et contient un conservateur qui est un excipient à effet notoire, l'alcool benzylique avec une concentration à hauteur de 1.5%. Cette forme est essentiellement retrouvée dans les unités de soins des centres hospitaliers.

- Les seringues pré-remplies avec porteur d'aiguille : cette forme de conditionnement vient compléter la gamme héparinique de Lovenox® en 2004, elle est représentée par cinq dosages qui sont :

- 2000 UI anti-Xa/0.2mL conditionnées en boîte de deux et en boîte de six seringues.
- 4000 UI anti-Xa/0.4mL conditionnées en boîte de deux et en boîte de six seringues.
- 6000 UI anti-Xa/0.6mL pour lesquelles il existe des boîtes de deux seringues, mais également des boîtes de dix seringues pré-remplies.
- 8000 UI anti-Xa/0.8mL également conditionnées comme le dosage 6000UI (boîte de deux et boîte de dix seringues).
- 10000 UI anti-Xa/1mL : ce dosage n'est conditionné que sous une quantité qui est de dix seringues par boîte.

Nous avons effectué un regroupement des données de la littérature pour représenter le tableau ci-dessous. Il mentionne les associations entre indications et dosages pour l'énoxaparine sodique

Dosages	Indications
2000, 4000 et 30000 UI anti-Xa	Prévenir une coagulation du circuit de CEC Lors d'une hémodialyse. MTEV en prophylaxie post-opératoire à risque modéré à sévère.
4000 UI anti-Xa	TVP en prophylaxie chez les personnes âgées pour une affection médicale aiguë (IC de stade IV, Insuffisance respiratoire grave, affection rhumatologique, le tout associé à un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV.
6000, 8000, 10000 et 30000 UI anti-Xa	Le traitement curatif de la MTEV (TVP et/ou EP) sans signe de gravité en excluant les EP susceptibles de relever d'un traitement chirurgical ou thrombolytique.  Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q à la phase aiguë, en association à l'acide acétylsalicylique.  Traitement de l'IDM avec sus-décalage ST associé à un traitement thrombolytique chez les personnes éligibles à l'angioplastie coronaire secondaire ou non.

Tableau présentant la posologie recommandée selon les indications

Nous constatons que les données de la littérature relatives à l'utilisation du Lovenox® dans le traitement de la MTEV ne mentionnent pas d'indication dans la prophylaxie à long terme de la TVP ou de l'EP chez le patient cancéreux.

Le laboratoire Pfizer semble indiquer une dose maximale recommandée par jour de 18000 UI par patient, sachant qu'en fonction des indications citées ci-dessus, la posologie usuelle est de 100 UI par kilos de poids corporel deux fois par jour. (36) (34)

#### **d. Effets indésirables**

L'effet indésirable principal et commun à toutes les HBPM est le risque de saignement. En effet le risque hémorragique est dû à l'activité pharmacologique des molécules d'héparine et c'est l'effet indésirable le plus fréquent. Tout comme Fragmine® et Innohep®, le Lovenox® peut entraîner des affections hématologiques de type thrombopénie, simple ou immunoallergique, une augmentation transitoire et réversible à l'arrêt du traitement des transaminases hépatiques (ASAT, ALAT et gamma-GT), des affections du tissu sous-cutané et de la peau comme l'urticaire, le prurit à l'injection, l'érythème et dans de très rares cas la dermatite bulleuse.

Le clinicien devra donc réaliser une anamnèse sérieuse pour écarter les risques d'allergie à l'héparine pouvant amener à une TIH. Une surveillance toute particulière sera mise en place chez les insuffisants rénaux avec parfois la nécessité d'adapter la posologie. Ce mécanisme involontaire est peu connu des praticiens mais les HBPM peuvent causer des troubles musculo-squelettiques de type ostéoporose et vont amener les professionnels de santé à surveiller la densité minérale osseuse en particulier chez les personnes âgées et fragiles.

#### **e. Contre-indications**

La littérature nous renseigne sur deux types de contre-indication absolue à l'utilisation de l'énoxaparine sodique :

- Celles à doses curatives : concernent les patients présentant une hémorragie intracérébrale, une insuffisance rénale sévère et l'anesthésie péridurale ou la rachianesthésie.

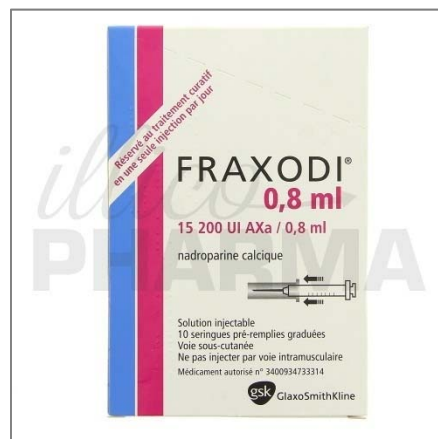
- Celles à doses curatives ou préventives : les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'héparine ou de TIH, des troubles de l'hémostase secondaire avec une tendance à l'hémorragie, les personnes présentant des lésions organiques à potentiel saignant ou des saignements évolutifs.

Enfin, la solution injectable en fiole multidose de 30000UI/3mL contient un agent de conservation alcoolique. Il est donc contre-indiqué chez les enfants prématurés ou les nouveau-nés à terme.

#### 4. Nadroparine calcique FRAXIPARINE® et FRAXODI®



Packaging Fraxiparine® (37)



Packaging Fraxodi® (38)

##### a. Présentation et mécanisme d'action

Commercialisés par le laboratoire GlaxoSmithKline jusqu'à la fin de l'année 2013, Fraxiparine® et Fraxodi® sont maintenant rattachés au laboratoire Aspen Pharmacare. Initialement, la nadroparine était représentée par une spécialité, Fraxiparine®. Le premier dosage à obtenir une AMM est le 2850 UI/0.3mL en 1985 avec une forme officinale en boîte de deux seringues et une forme hospitalière en boîte de dix seringues. S'ensuit deux années charnières avec la mise sur le marché en 1989 de toute la gamme de dosage pour la Fraxiparine® et avec l'obtention d'AMM pour le Fraxodi® en 1998. (39) (40)

La nadroparine représente un sel calcique d'héparine dépolymérisée par fragmentation par l'acide nitreux. Cette réaction est réalisée en présence d'une héparine extraite de la muqueuse intestinale du porc.

Elle correspond à la dernière HBPM commercialisée et fait également partie de la classe des antithrombotiques. La masse moléculaire moyenne de la chaîne de nadroparine calcique est de 4300 Da, elle possède un rapport de l'activité  $\left[ \frac{\text{Anti-Xa}}{\text{Anti-IIa}} \right]$  oscillant entre 2.5 et 4. Aucun allongement du TCA n'est observé de manière notable pour l'utilisation des doses préventives. Toutefois, comme pour le Lovenox®, un allongement de 1.4 fois le temps du témoin est observé pour les doses curatives. (39)

## **b. Pharmacocinétique**

C'est la dernière molécule issue de la famille des HBPM. Nous allons donc observer une biodisponibilité similaire avec une résorption post-injection proche des 100% et un pic d'activité plasmatique compris entre trois et quatre heures. Par ailleurs, ce pic peut être décalé entre quatre et six heures si le praticien effectue une seule injection par jour.

Les mêmes mécanismes interviennent dans la métabolisation hépatique de la nadroparine. L'élimination est commune à toutes les HBPM et s'effectue au niveau rénal sous forme non ou peu métabolisée. Il existe enfin une demi-vie commune de 3 à 4 heures. (39) (40)

## **c. Dosages et indications thérapeutiques**

En reprenant la direction du laboratoire GSK, Aspen Pharmacare n'a pas modifié les conditionnements porteurs de l'AMM pour les deux spécialités. Fraxiparine® représente les dosages les plus faibles pour la nadroparine. Il en existe six, tous étant basés sur une concentration unique de 9500 UI anti-Xa/mL (AXa). Le conditionnement renferme des systèmes de seringues pré-remplies associées à un système de sécurité appelé manchon. Les différents conditionnements de Fraxiparine® sont les suivants :

- 1900UI AXa/0.2mL en boîte de dix seringues
- 2850 UI AXa/0.3mL existant en boîte de deux, six et dix seringues
- 3800 UI AXa/0.4mL uniquement en boîte de dix seringues
- 5700 UI AXa/0.6mL se trouvant par deux, six ou dix seringues
- 7600 UI AXa/0.8mL enfermés par deux ou dix seringues
- Et le dosage 9500 UI Axa pour 1 mL de solution complétant la gamme sous forme de boîtes de deux ou dix seringues pré-remplies.

La gamme Fraxodi® quant à elle dévoile trois dosages basés sur une concentration unique et proportionnelle à 19000 UI anti-Xa par millilitres. Elle est aussi conditionnée sous forme de seringues pré-remplies munies d'un manchon de sécurité :

- 11400 UI AXa/0.6 mL conditionnés en boîte de deux et dix seringues
- 15200 UI AXa/0.8 mL existant en boîte de deux et dix seringues
- Enfin la forme 19000 UI AXa pour 1 mL de solution également conditionnée en boîte de deux et dix seringues



On note enfin que les conditionnements renfermant dix seringues pré-remplies de Fraxiparine® sont réservés à l'usage hospitalier à l'exception du dosage 7600 UI AXa/0.8 mL pouvant être délivré en officine de ville.

Les données extraites de la littérature comprenant l'ANSM, le Vidal, l'HAS et le laboratoire Aspen Pharmacare dévoilent un consensus pour ce qui est de la posologie à utiliser dans le traitement de la MTEV (TVP et/ou EP) avec 85 UI AXa/kg en deux injections par jour pour la Fraxiparine® et 171 UI AXa/kg une seule fois par jour pour Fraxodi®.

Il existe quatre indications à l'utilisation de la Fraxiparine® et tous les différents dosages sont utilisés :

- la prévention d'une coagulation d'un circuit de CEC au cours d'une hémodialyse
- la prophylaxie de la MTEV en chirurgie dans les situations à risque modéré à sévère
- dans le traitement de la TVP constituée
- dans le traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q à la phase aiguë en association à l'acide acétylsalicylique.

Les différents dosages de Fraxodi®, quant à eux, n'interviennent que dans le traitement d'une seule pathologie, les thromboses veineuses profondes constituées.

Il est intéressant de noter qu'une fois encore, comme pour la gamme Lovenox®, la nadroparine calcique n'a pas d'indications dans le traitement prolongé de la MTEV chez les patients cancéreux.

#### **d. Effets indésirables**

La nadroparine calcique est une HBPM et son effet indésirable principal est commun à toutes les HBPM, c'est le risque hémorragique. Celui-ci est notamment majoré s'il y a utilisation en cas de saignement actif, d'insuffisance rénale non contrôlée et chez les personnes à IMC très faible. Fraxiparine® et Fraxodi® peuvent entraîner une thrombopénie de deux types, la plus fréquente étant le type I qui est souvent modérée et qui ne nécessite pas un arrêt du traitement, la plus dangereuse étant la thrombopénie immunoallergique de type II ou TIH nécessitant un arrêt du traitement.

On observe une élévation transitoire et réversible à l'arrêt du traitement des transaminases hépatiques, des réactions au point d'injection avec la présence d'hématome, de rougeur localisée et de nodules fermes traduisant un état inflammatoire mineur sous cutané ; ces effets indésirables sont également réversibles.

Une attention particulière sera apportée aux patients à faible poids, aux insuffisants rénaux modérés à sévères pour contrôler l'arrivée ou non de ces effets non souhaités et également surveiller la densité minérale osseuse des personnes de plus de 65 ans car il existe un risque encore peu connu mais commun à l'utilisation de l'héparine qui est l'apparition d'une ostéoporose iatrogène.

### **e. Contre-indications**

Il existe sept contre-indications absolues à l'utilisation de la nadroparine calcique qui sont :

- L'hypersensibilité à la molécule
- Les antécédents de TIH graves de type II que celles-ci soient induites par l'HNF ou les HBPM
- Les patients présentant des troubles de l'hémostase responsables de manifestations hémorragiques
- La présence de lésions organiques susceptibles de saigner.

Ces quatre contre-indications sont valables pour l'utilisation de doses préventives mais également curatives. Les trois indications interdites suivantes ne sont retrouvées que pour l'utilisation de doses curatives :

- L'hémorragie intracérébrale
- L'insuffisance rénale sévère (avec une clairance à la créatinine inférieure à 30mL/min)
- L'utilisation lors d'anesthésie rachidienne ou péridurale

## **D. Modalités d'utilisation et d'administration des HBPM**

Un premier point essentiel est à rappeler lors de l'utilisation des HBPM. Il n'est pas possible de changer de molécule de traitement unité pour unité entre les différentes HBPM. Une adaptation posologique en fonction de la pathologie traitée est indispensable. Concrètement, 100 UI de Lovenox® ne correspondent pas à 100 UI de Fragmine® ou tout autre HBPM, et ceci est valable dans une même indication.

Le personnel médical doit posséder une formation adéquate pour l'administration des héparines de bas poids moléculaire. En effet, cette injection requiert une technique particulière que nous allons décrire ci-dessous :

### **1. La technique d'injection**

L'injection doit se dérouler dans le tissu sous-cutané. Les données de la littérature se rejoignent en indiquant que cette injection doit se situer au niveau de la ceinture abdominale, à au moins cinq centimètres autour du nombril. Le personnel médical va se désinfecter les mains, puis pratiquer une désinfection de la zone choisie pour l'injection à l'aide d'une ou plusieurs compresses imbibées de désinfectant. Il est nécessaire de faire un pli cutané ou pli de peau en pinçant le tissu mou de l'abdomen entre le pouce et l'index.

L'opérateur va ensuite enlever le protecteur d'aiguille pour libérer celle-ci pour l'injection. Si une goutte apparaît lors de cette étape, il faut tapoter la seringue pour éventuellement faire tomber cette goutte sur une compresse, mais il n'est pas nécessaire de purger la seringue puisqu'elle est directement prête à l'emploi. Toutefois, si une quantité inférieure à la quantité totale de la seringue doit être administrée, il est nécessaire de préparer la dose avant l'injection.

L'aiguille de la seringue doit pénétrer la peau de manière perpendiculaire et non tangentielle. Le pli cutané doit être maintenu tout le temps de l'injection. Cette technique permet de réduire le risque d'injection intramusculaire involontaire qui pourrait être fatale pour le patient traité. Les données littéraires rappellent également de ne pas masser la zone où le produit a été injecté pour éviter une résorption trop rapide du produit. Il est également nécessaire de changer à chaque fois de site d'injection d'autant plus que le patient peut avoir deux injections par jour sur des durées parfois longues.

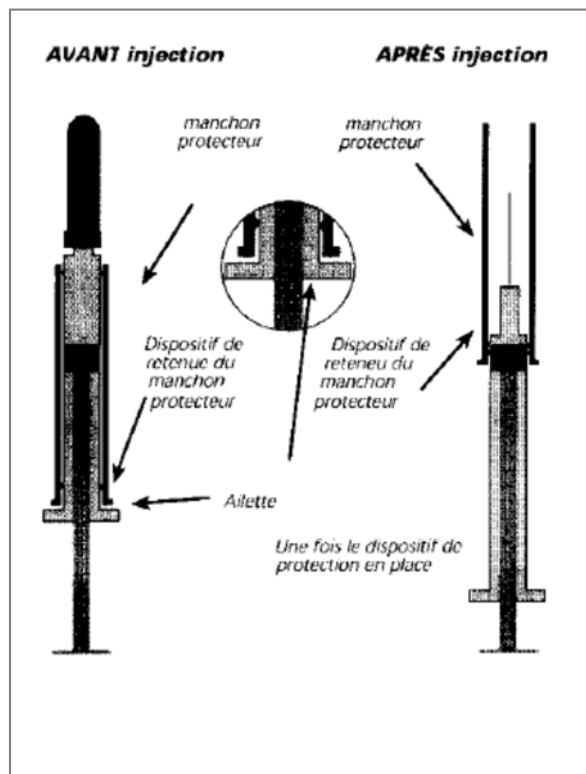
Il existe deux systèmes de sécurité brevetés pour les seringues pré-remplies d'HBPM :

- Le système ERIS<sup>tm</sup> : ce système de protection d'aiguille est retrouvé sur les seringues de Lovenox<sup>®</sup>. Il s'agit d'un cylindre de protection qui va s'activer tout seul à l'aide d'un système de ressort. Une fois que toute la quantité de produit a été injectée, l'opérateur va retirer l'aiguille, toujours de manière perpendiculaire à la peau. Il faut diriger l'aiguille vers un bac de récupération des déchets biologiques et appuyer fermement sur le piston. Le cylindre de protection va se libérer automatiquement et recouvrir l'intégralité de l'aiguille pour éviter des blessures, comme schématisé ci-dessous :



Schéma de l'activation du système Eris (41)

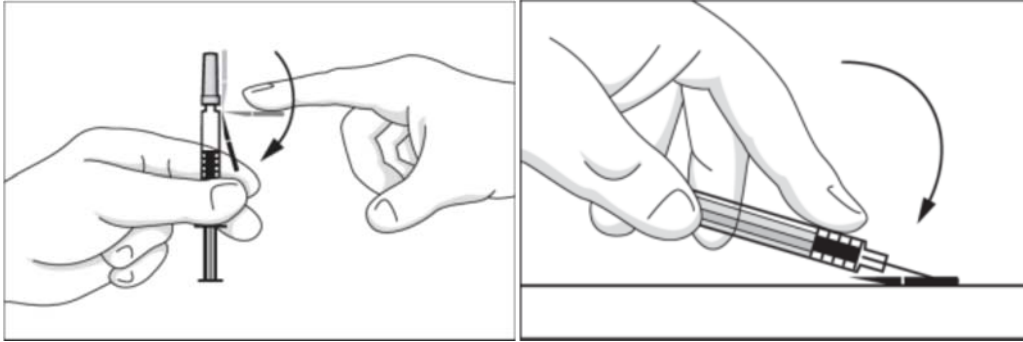
- Le système PREVENTIS<sup>tm</sup> : adapté notamment sur les seringues pré-remplies de Fraxiparine<sup>®</sup>, ce système représente un manchon cylindrique protecteur initialement positionné autour du corps d'injection de la seringue. Une fois l'injection terminée, l'opérateur va tenir fermement les ailettes de la seringue d'une main et le corps cylindrique de l'autre main, il va tirer sur les ailettes pour libérer le manchon par un déclic de déverrouillage puis l'emmener le plus loin possible le long du corps de la seringue pour recouvrir l'intégralité de l'aiguille. Un dernier déclic de verrouillage l'assurera de la complète protection de l'aiguille. Ce système de protection est représenté sur le schéma ci-dessous :



Installation du système de sécurité sur la seringue FRAXIPARINE® après l'injection (42)

Le système de protection de la Fragine® fonctionne quant à lui d'une manière différente. En effet, il suffit de retirer l'aiguille de la peau une fois que toute la dose a été administrée, puis il faut relâcher le piston. L'aiguille rentre d'elle-même à l'intérieur du corps de la seringue et se retrouve enfermée dans celui-ci, protégeant ainsi l'opérateur et les autres personnes se trouvant à proximité.

Enfin, la gamme Innohep® possède un dispositif de sécurité sous forme d'une languette orange initialement positionnée le long du capuchon protecteur de l'aiguille. L'opérateur va rabattre cette languette le long du corps de la seringue avant l'injection, effectuer le geste, puis il va repositionner la languette le long de l'aiguille. En se plaçant sur une surface dure et plane, l'opérateur va appuyer fermement sur la seringue comme schématisé ci-dessous jusqu'à entendre un clic de verrouillage de l'aiguille dans la languette.



Précautions d'emploi lors de l'utilisation de l'Innohep® (30)

Toute seringue utilisée partiellement ou entièrement devra être jetée dans un bac collecteur d'aiguille DASTRI. Cet éco-organisme national français s'occupe de la collecte et du traitement des déchets d'activité de soins à risque infectieux perforants. Ces bacs récupérateurs en plastique sont disponibles, pour le personnel médical, dans les hôpitaux ou les laboratoires d'analyses médicales et, pour les patients, directement dans leur officine de ville. Le pharmacien d'officine délivre gratuitement sur demande du patient les bacs en plastique pour ensuite les récupérer une fois pleins. Cette procédure permet d'éviter la contamination, pour les personnes soignantes et soignées, par des agents infectieux sanguins. Elle permet également de ne plus retrouver d'aiguilles usagées dans les conteneurs à ordures ménagères.

## 2. Le bilan pré-thérapeutique

Ce bilan va tout d'abord se constituer de l'anamnèse du patient par le praticien. Ce dernier va effectuer une recherche des potentielles contre-indications au traitement par HBPM avec :

- L'analyse de la fonction plaquettaire : ce premier examen permettrait d'écartier tout risque de TIH. La valeur usuelle du taux de plaquettes sanguines oscille entre 150000 et 400000 par microlitre ou encore 150 et 400 Giga par litre. Le clinicien va demander au patient s'il existe chez lui des antécédents de TIH, auquel cas le traitement par molécules thrombolytiques à base d'héparine serait contre-indiqué. Le bilan sur les anticoagulants en France en 2014 rédigé par l'ANSM (43) s'inspire des Recommandations de bonnes pratiques sur la prévention de la MTEV en médecine rédigées par l'AFSSAPS de 2009. En effet, la surveillance de la fonction plaquettaire est séparée selon deux modalités que ce soit pour les traitements prophylactiques ou les traitements curatifs :

○ Le contexte chirurgical et/ou traumatique récent (moins de 3 mois): l'incidence des TIH dans ce contexte peut varier entre 0,1 et 1%. Cette forte incidence a conduit les cliniciens à pratiquer une numération plaquettaire de la façon suivante :

- Avant l'instauration du traitement par HBPM ou au plus tard dans les 24 heures qui suivent cette mise en place.
- Le mois qui suit la mise en route du traitement est la période où le patient a le plus de risque de déclarer une TIH. Il va donc subir une numération plaquettaire bihebdomadaire.
- Passée cette période à risque maximal, le patient devra effectuer un contrôle plaquettaire une fois par semaine et ce jusqu'à l'arrêt du traitement.

○ Le contexte médical récent (moins de 3 mois) : la surveillance plaquettaire sera également systématique et devra suivre exactement les mêmes modalités que dans le contexte chirurgical et ceci pour deux catégories de patients :

- Les patients possédant des antécédents de traitement par Héparine dans les six derniers mois puisque l'incidence de développer une TIH reste la même (0,1 à 1%).
- Les patients qui ont déclaré des comorbidités importantes avec notamment les patients atteints de cancer où la gravité d'un accident de type TIH pourrait être fatal.

En dehors de ces deux modalités, le risque de déclarer une TIH reste plutôt faible avec une incidence inférieure à 0,1%. Il ne devient donc nécessaire d'effectuer une numération plaquettaire que dans deux cas :

○ Avant la mise en place du traitement ou dans les 24 heures qui suivent l'instauration de celui-ci.

○ S'il apparaît un épisode clinique pendant le traitement amenant le soignant à distinguer une TIH (en cas de récurrence thromboembolique veineuse ou artérielle) ou une affection de la peau à l'endroit de l'injection ainsi que toute réaction allergique ou anaphylactoïde. Le personnel médical aura, au préalable, informé le patient du risque de survenu de ces différents événements. Si tel est le cas, le patient devra immédiatement avvertir les personnes en charge de son suivi.

- L'analyse de la fonction rénale : nous avons constaté dans la description pharmacocinétique des HBPM que l'élimination de leurs différents composés se faisait essentiellement par voie rénale. Une altération de la fonction rénale à son niveau le plus

élevé (IRS) entraînera la contre-indication à l'utilisation des HBPM à dosage curatif et la déconseillera à dosage prophylactique.

Un dosage de la clairance à la créatinine sanguine permettra d'apprécier la normalité ou non de la fonction du tubule rénal du patient. Toutefois, selon les nouvelles recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de juillet 2012, toujours en vigueur, cette analyse se fera par l'estimation du débit de filtration glomérulaire par l'équation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration, Levey, 2009). (44)

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) sera exprimé en mL/min/1,73m<sup>2</sup> à partir de la créatininémie. Cette valeur (exprimée en µmol/L) sera ensuite utilisée dans la calculatrice de la société française de néphrologie dont l'accès est disponible et gratuit en ligne. (45)

Le clinicien pourra alors déterminer, s'il y a lieu, le stade de l'insuffisance rénale du patient selon le tableau de classification de l'HAS suivant :

Stade	DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

\* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs).

Tableau de la classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique (46)

- L'analyse de la fonction hépatique : nous avons également constaté que les HBPM étaient métabolisées essentiellement par le foie. Ce métabolisme entraînerait une augmentation (réversible à l'arrêt du traitement) des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) mais ne nécessiterait pas l'arrêt de celui-ci. Toutefois, la surveillance devra être accrue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique avant l'initiation du



traitement et au cours de celui-ci. Pour rappel, les normes biologiques usuelles hépatiques sont les suivantes :

- ASAT ou TGO : <35 UI/L chez l'homme et la femme.
- ALAT ou TGP : <45 UI/L chez l'homme et <34 UI/L chez la femme.
- GGT : <55 UI/L chez l'homme et <38 UI/L chez la femme.

- L'analyse du risque hémorragique : une chirurgie récente amène un risque supplémentaire d'hémorragie, une lésion susceptible de saigner également et ce sont deux contre-indications à la mise en place du traitement. Le clinicien va pour cela effectuer un bilan de l'hémostase sanguine avec, nous l'avons vu, le dosage plaquettaire, un dosage des facteurs de la coagulation et un bilan Temps de Prothrombine et Temps de Céphaline Activée (TP/TCA). Toutes ces informations amèneront une « sécurité » supplémentaire quant à l'utilisation des HBPM chez les patients cancéreux.

### **3. Le suivi du traitement**

Celui-ci s'effectue tout d'abord par le dosage des plaquettes à raison de deux fois par semaine pendant le premier mois de traitement, puis d'une fois par semaine jusqu'à la fin du traitement.

Le TCA : le temps de céphaline avec activateur peut être modérément allongé au cours de l'utilisation prophylactique ou curative des HBPM. Toutefois l'ANSM nous informe qu'il n'existe aucune pertinence clinique à l'usage de ce test pour effectuer la surveillance du traitement.

Il est utile de se demander si un contrôle de l'activité anti-Xa sanguine serait un test probant pour évaluer l'efficacité du traitement par HBPM. Le biologiste va mesurer cette activité à l'aide d'un substrat chromogène du facteur Xa, c'est le complexe héparine-antithrombine III. Si le plasma contient ce complexe, il se produit une inactivation in vitro du facteur Xa qui n'hydrolysera plus son substrat. Quand la réaction atteint son point d'équilibre, la densité optique constatée est proportionnellement inverse à la concentration d'héparine. Enfin, la prise de sang pour ce test devra se faire au pic d'activité de l'HBPM utilisée. Une activité anti-Xa supérieure à 1,8 UI/mL permettrait de statuer en faveur d'un surdosage en HBPM au cours du traitement.

Selon le rapport de l'ANSM d'avril 2014, il n'y aurait pas d'avantages à l'utilisation du contrôle de cette activité sauf dans certains cas et pour les doses curatives:

- Contrôler le risque hémorragique du patient traité.
- Au cours d'une IR légère à modérée.
- Les patients de poids extrême (maigre ou en obésité morbide).

Enfin, un contrôle des **fonctions rénale et hépatique** est nécessaire au cours d'un traitement curatif ou préventif par HBPM.

Il existe en dernier recours **un antidote** au surdosage en héparine : c'est le **sulfate de protamine**. Il représente un peptide basique synthétisé par un ADN recombinant capable de se lier aux molécules d'héparine (HNF et HBPM). Cette liaison va inactiver l'action de l'héparine et permettre son élimination par dégradation dans le réticulum endoplasmique cellulaire. 100 unités de protamine neutralisent 100 unités anti-IIa au niveau sanguin. Cependant, elle ne va neutraliser que 50 à 60% de l'activité anti-Xa des HBPM. L'injection de ce composé doit être fonction de l'héparinémie et non de la dose d'HBPM injectée pour le traitement. Elle doit se faire en perfusion lente de 10 minutes en présence du personnel de réanimation car il existe de rares mais fatals cas de réactions anaphylactiques.

## **E. Les nouvelles recommandations d'utilisation des HBPM**

Nous l'avons vu, la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer est une cause majeure de décès à court terme. Depuis presque dix ans, les pratiques ne cessent d'évoluer pour apporter les meilleures chances de survie aux patients cancéreux atteints de MTEV.

Le traitement prophylactique de la MTEV chez les patients cancéreux a quatre objectifs majeurs :

- Diminuer les symptômes aigus de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire.
- Réduire l'incidence de la MTEV récurrente.
- Réduire les embolies pulmonaires à la fois fatales et non fatales.
- Permettre de réduire les séquelles à long terme comme le syndrome post-thrombotique (SPT).

De nombreuses adaptations ont été réalisées par les institutions de santé, que ce soit pour le traitement curatif ou préventif de cette maladie. Une réévaluation par études comparatives a été effectuée entre 2009 et 2013 qui sont les années englobant le plan cancer en France. Au cours de cette thèse, nous nous sommes rattachés principalement aux données avancées par l'ANSM dans son état des lieux sur l'anticoagulothérapie en France en 2014. Toutefois nous allons essayer d'étayer ces propos par comparaison d'études de cas cliniques, d'essais randomisés comparant les effets des HBPM par rapport aux AVK dans le traitement de la MTEV récurrente chez les cancéreux. La plupart de ces études mettaient en comparaison des protocoles de traitements prolongés de la MTEV des malades. Deux lignes de traitements principales étaient comparées :

- Traitement par HBPM avec un relais précoce par AVK.
- Traitement prophylactique au long court (3 à 6 mois) par HBPM.

La littérature nous a renseigné grâce à trois essais cliniques randomisés qui sont :

- CANTHANOX (47)
- CLOT (48)
- LITE (49)

Ces trois essais comparatifs entre traitement par HBPM et traitement par AVK ont apporté de nombreuses réponses sur la sécurité clinique de l'utilisation des HBPM dans le traitement prophylactique de la MTEV chez les cancéreux. Ils ont, à eux seuls, démontré l'efficacité thérapeutique des HBPM, bien devant celle des AVK pour cette indication. Leurs résultats ont permis d'installer une structure forte dans la recommandation des HBPM en prophylaxie au long court (3 à 6 mois) dans la MTEV chez les patients atteints de cancer.

Nous avons parcouru les revues de la littérature à la recherche de points communs entre les différents types d'essais cliniques. Nous avons dégagé les points suivants.

## **1. La sécurité d'utilisation et l'efficacité clinique**

L'une des interrogations principales des spécialistes en oncologie est la sécurité dans l'utilisation des HBPM pour traiter la MTEV du cancéreux. En effet, nous avons pu constater que c'était une limite de prescription pour les cliniciens.

- Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux résultats de l'essai CONKO-004 (46). Cette étude prospective randomisée a été publiée en Juin 2015 par le journal officiel de la société américaine d'oncologie clinique (ASCO). Elle rendait compte de l'efficacité de la prophylaxie par Lovenox® de la MTEV récurrente chez les patients ambulatoires atteints de cancer avancé du pancréas, traités par un protocole à base de gemcitabine, de fluorouracile, d'acide folinique et de cisplatine. Notons que la gemcitabine et le cisplatine sont des molécules anticancéreuses à très fort pouvoir thrombogène.

Au total, 312 patients présentant un cancer avancé du pancréas confirmé par radiographie datant de moins de 14 jours avant le début de l'essai ont été recrutés puis randomisés (répartis de façon aléatoire) en deux groupes :

- Le groupe d'observation (sans traitement par HBPM) avec 152 patients.
- Le groupe Enoxaparine renfermant 160 patients.

Le groupe enoxaparine renfermait des patients recevant, en plus de leur traitement chimiothérapique, un traitement à base d'enoxaparine à la dose de 1mg/kg/j durant les trois premiers mois de traitement, ramené à une dose d'entretien de 40mg par jour pour les trois mois suivants.

Les patients choisis n'avaient présenté aucun événement thromboembolique durant les deux mois précédents l'essai clinique. Les chercheurs ont écarté les personnes de poids extrême (obésité morbide ou maigreur). Aucun patient ne présentait d'insuffisance rénale sévère (Clcréatinine < 30 mL/min) ou d'antécédents d'hypersensibilité au traitement ou de thrombopénie induite par l'héparine.

Cet essai apporte des résultats significativement intéressants avec l'apparition de 32 ETEV dans les trois premiers mois de traitement, 22 patients dans le groupe d'observation contre seulement 10 dans le groupe enoxaparine. Il n'y a eu aucune thrombopénie induite par l'héparine dans cette étude et les cliniciens ont déclarés 23 cas d'hémorragies graves, 13 dans le groupe enoxaparine contre 10 dans le groupe d'observation.

Cette étude apporte une première preuve statistiquement pertinente quant à l'efficacité du Lovenox® dans le traitement prophylactique de la récurrence de la MTEV chez les patients présentant un cancer pancréatique (un des cancers les plus thrombogènes) avec une baisse de plus de la moitié de l'incidence de la maladie. Nous avons également constaté que cet essai amène les professionnels de santé à croire en la faisabilité et la sécurité d'utilisation de l'enoxaparine dans le traitement prophylactique de la MTEV.

La Fragmine® est l'une des HBPM la plus utilisée dans la prophylaxie au long court de la MTEV chez les patients cancéreux. Elle possède notamment, selon l'ANSM, une AMM dans cette indication. Nous avons dégagé plusieurs articles rapportant les bienfaits de l'utilisation de la daltéparine en prophylaxie.

- Un article publié en mai 2015 relate la méthode et les résultats de l'étude DALTECAN (50) qui s'appuie sur les recommandations à l'utilisation des HBPM en monothérapie sur trois à six mois pour traiter de manière prophylactique la MTEV dans le cancer. Ces recommandations étaient émises par :

- L'ACCP : American College of Chest Physicians.
- Le NCCN : National Comprehensive Cancer Network.
- L'ASCO : American Society of Clinical Oncology.

Cet article rapporte même que le NCCN recommande d'utiliser indéfiniment les HBPM en prophylaxie thromboembolique tant que le cancer du patient est évolutif et/ou traité. DALTECAN représente la première étude qui commente l'utilisation d'une HBPM (ici la Fragmine®) au-delà de six mois (et jusqu'à 12 mois) en prophylaxie de la MTEV chez le cancéreux ainsi que la sécurité clinique d'utilisation de ce traitement. Cette étude a regroupé 338 patients hospitalisés dans 43 centres hospitaliers aux Etats-Unis, au Canada et en Europe.

Le régime d'inclusion des patients était le suivant :

- Patients de plus de 18 ans avec un diagnostic positif de TVP ou d'EP ou des deux maladies.
- Patients présentant un cancer diagnostiqué dans les six mois avant l'essai.
- Patients présentant un cancer qui se serait métastasé dans les six mois avant l'essai.

Cet essai excluait les patients à risque hémorragique élevé (patients de neurochirurgie de moins de 30 jours, patients avec antécédents d'hémorragie intracrânienne ou ulcère gastrique évolutif), les patients hémodialysés, les hypersensibles à l'héparine, les femmes enceintes et les patients présentant une hypertension non contrôlée.

Par rapport aux traitements, cette étude excluait les personnes ayant reçu un des HBPM à dose thérapeutique 96 heures avant le début de l'essai ou un traitement anticoagulant oral de moins de 48 heures.

Le traitement référencé était le suivant : injection sous-cutanée de daltéparine avec une dose initiale à 200 UI/kg/j et une dose maximale journalière d'utilisation de 18000 UI sur les quatre premières semaines. A partir du deuxième mois de traitement, et pour toute la durée de l'essai (12 mois), les patients recevaient des seringues pré-remplies de Fragmine® avec une répartition des doses en fonction du poids des patients, comme indiqué dans la RCP du laboratoire Pfizer et dans l'état des lieux de l'ANSM :

- 7500 UI pour les poids inférieurs à 57kg.
- 10000 UI pour les personnes entre 57 et 68kg.
- 125000 UI pour les patients entre 69 et 82kg.
- 15000 UI pour des poids de patients compris entre 83 et 98kg.
- Le dosage 18000 UI, quant à lui, était réservé aux personnes pesant plus de 99kg.

Cette répartition correspond à une dose réduite de daltéparine de 150 UI/kg/j.

Comme indiqué dans les recommandations de l'ANSM, les cliniciens testeurs ne pratiquaient aucun dosage de l'activité anti-Xa plasmatique pour le suivi des patients, mais ce test s'est révélé nécessaire dans les cas suivants :

- L'apparition d'une insuffisance rénale pendant l'essai (avec une clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min). Les patients concernés voyaient leur dose de daltéparine être ajustée de manière mensuelle pour avoir un niveau plasmatique d'activité anti-Xa au contrôle inférieur à 0.4 UI/mL avant l'injection suivante.

- L'apparition d'une thrombopénie sévère, avec un nombre de plaquettes rentrant dans la fourchette 50-100 G/L. Ceci entraînait une réduction de la dose à 150 UI/kg/j pendant un mois ou un passage à la seringue de dose inférieure pour le reste de l'étude.

Il y avait toutefois un suivi pour les patients sans insuffisance rénale sur toute la durée de l'essai par l'intermédiaire d'une évaluation clinique à 1, 4, 8, 12, 24, 36, 48 et 52 semaines. Cet essai contrôlé regroupait 338 patients inscrits. 49.1% d'entre-eux ont déclaré une TVP, il y a eu 38.9% d'EP et 12% des patients ont développé les deux aspects de la maladie. Les référencements ont mis en évidence 10.2% de saignements majeurs dont 3.6% au cours du premier mois de traitement, et seulement 0.7% de saignements graves sont apparus entre le 7<sup>ème</sup> et de 12<sup>ème</sup> mois.

L'incidence globale de MTEV a été repérée comme suit :

- Jusqu'au 1<sup>er</sup> mois : 5.7%.
- Entre le 2<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois : 3.4%.
- Du 7<sup>ème</sup> au 12<sup>ème</sup> mois : 4.1%

Les experts ont donc conclu que l'incidence de la MTEV à 12 mois, avec un traitement prophylactique d'une dose par jour en fonction du poids de daltéparine, chez des patients atteints de cancers, était similaire à l'étude CLOT (qui avait été effectuée sur 6 mois). Toutefois, la fréquence des saignements majeurs était significativement inférieure. La Fragmine® est donc un médicament parentéral utilisable en référence pour la prophylaxie à 12 mois de la MTEV chez les patients atteints de cancer et son utilisation est sûre.

- Un article polonais d'août 2014 issu du journal officiel de l'union internationale d'angiologie, de l'union internationale de phlébologie et du forum du centre vasculaire européen retranscrivait les données d'une étude prospective, non randomisée, qui évaluait la thromboprophylaxie prolongée pré-opératoire pour des patientes atteintes de cancer des ovaires (OC) et éligibles à la chirurgie ablative. (51)

Cette étude incluait des patients répartis en deux groupes :

- Le groupe (SG) : 37 patientes présentant un cancer ovarien (OC), éligibles à la chirurgie et recevant une thromboprophylaxie par daltéparine à hauteur de 5000 UI/j pour une durée moyenne de 11,32 jours avant l'intervention.
- Le groupe (CG) : 61 patientes (OC) recevant une prophylaxie anti-thrombotique par l'HBPM Fragmine® 12 heures avant l'intervention.

Un suivi par Echo-Doppler supplémenté d'un dosage des D-Dimères sanguins a été effectué chez tous les patients des deux groupes à J1, J-14, J-28 et à la fin du troisième mois.

Les cliniciens ont avancés les résultats suivants :

- Durée de la thromboprophylaxie :
  - o Groupe (SG) : 45,3j ± 10,7j
  - o Groupe (CG) : 27,9j ± 3,7j

- Taux de TVP :
  - o 2.7% dans le groupe (SG)
  - o 16.4% dans le groupe (CG)

Aucun événement de type embolie pulmonaire n'a été référencé dans les résultats de cet essai et aucun saignement grave n'a été signalé.

Les chercheurs ont donc pu en conclure que l'utilisation de la daltéparine dans cette situation particulière, qu'est la période préopératoire au cours du cancer, est une sûreté clinique avec une diminution significative de l'apparition de complications thromboemboliques majeures.

- La néoplasie pancréatique représente la maladie cancéreuse à risque le plus élevé de MTEV. Une étude de juin 2012 publiée par le Journal Européen du Cancer (52) comparait des patients atteints d'un cancer du pancréas avancé, traité par gemcitabine associé ou non à une thromboprophylaxie par HBPM durant douze semaines.

123 patients ont été randomisés en deux groupes :

- Groupe (GD) : représentant les patients traités en prophylaxie par la daltéparine en plus de leur chimiothérapie.
- Groupe (G) : patients ne recevant que le traitement chimiothérapique par gemcitabine.

Le but de cet essai était de mettre en évidence une baisse statistiquement significative de l'incidence de la MTEV chez ces patients cancéreux. Les résultats furent les suivants:

- L'incidence des événements thromboemboliques a baissé de 23% dans le groupe (GD) contre 3,4% dans le groupe (G).
- Les cas de MTEV étaient de 12% dans le groupe (GD) contre 28% dans le groupe (G).
- Le pourcentage de TEV létale est monté à hauteur de 8,3% dans le groupe (G) alors qu'aucun patient du groupe (GD) n'a déclaré de TEV létale.



Cette petite publication anglaise renforce encore une fois l'idée que la Fragmine® est un traitement de référence pour la prophylaxie primaire de la MTEV pendant douze semaines chez les patients cancéreux. Ce traitement est sûr à l'utilisation et une réduction significative du nombre de cas a été retrouvée.

- Une dernière étude concernant la Fragmine® a retenu notre attention. Il s'agit d'un essai randomisé réalisé aux Etats-Unis sur la thromboprophylaxie par daltéparine chez des patients cancéreux à haut risque de MTEV. Les cliniciens ont utilisé le score de Khorana (ici  $\geq 3$ ) chez des patients cancéreux en soins ambulatoires.

*N.B.*

*Le docteur Alok Khorana est un médecin oncologue ayant effectué des essais cliniques pour essayer d'apporter une valeur prédictive probabiliste du risque, pour un patient sous chimiothérapie, de développer une MTEV. Dans une étude prospective réalisée en 2008, ce spécialiste résidant d'une clinique de Cleveland en Ohio a suivi durant deux mois et demi 2701 patients cancéreux recevant une chimiothérapie (53). Cette étude lui a permis de révéler un score qu'il a appelé score de Khorana défini comme suit :*

<b>Site néoplasique</b>	<b>Score</b>
<i>Très haut risque (pancréas, estomac)</i>	<i>2</i>
<i>Haut risque (lymphome, poumon, vessie, gynécologie, testicule)</i>	<i>1</i>
<i>Compte plaquettaire avant chimiothérapie <math>\geq 350000</math></i>	<i>1</i>
<i>Taux d'hémoglobine &lt; 10g/dL ou utilisation de stimulant de l'érythropoïèse</i>	<i>1</i>
<i>Compte leucocytaire avant chimiothérapie &gt; 11000</i>	<i>1</i>
<i>Index de masse corporelle <math>\geq 35</math></i>	<i>1</i>

*Tableau présentant le score de Khorana*

*Il a ensuite distingué trois groupes à risques :*

- *Groupe à risque faible (Score=0) : probabilité du risque thrombotique évalué entre 0,3 et 0,8%.*
- *Groupe à risque intermédiaire (Score égal à 1 ou 2) : probabilité du risque thrombotique évaluée entre 1,8 et 2,0%.*
- *Groupe à risque élevé (Score  $\geq 3$ ) : probabilité du risque thrombotique évaluée entre 6,7 et 7,1%.*

A la fin du recrutement, 117 patients ont été inclus dans cette étude. Cependant, 10 d'entre-eux (8,5%) ont été écartés du protocole car ils avaient déjà une TVP ou un diagnostic positif juste avant le début de l'essai.

Les patients retenus selon ces deux critères ont ensuite été randomisés en deux groupes : un groupe de patients traités par Fragmine® 5000 UI/j pendant 12 semaines et un groupe de patients témoins (sans traitement thromboprophylactique). Les chercheurs ont dégagé deux résultats, à savoir 12% de cas de MTEV dans le groupe daltéparine contre 21% pour le groupe d'observation avec une apparition de saignements graves cliniquement pertinents dans les deux groupes.

Ce dernier article rend compte de l'efficacité clinique pour l'utilisation de l'HBPM Fragmine® dans la prévention de la MTEV chez les patients cancéreux en soins ambulatoires.

La sécurité est donc un enjeu majeur pour les spécialistes dans leur choix thérapeutique pour prévenir la MTEV chez les cancéreux. Malgré la recrudescence du nombre d'études de cas cliniques sur le sujet, les médecins sont en perpétuel questionnement sur la preuve de l'efficacité clinique de ce type de traitement et sur les risques encourus par les patients. Ceci nous a conduit à dégager un second point essentiel au court de cette thèse.

## **2. Les recommandations sont-elles suivies ?**

Nous avons retenu une étude multicentrique et observationnelle réalisée au Canada en 2012 sur la gestion et le respect des directives de traitement de la MTEV chez les patients cancéreux. (54)

Douze centres hospitaliers canadiens ont été recrutés permettant de retenir 868 patients avec un traitement ambulatoire ayant déclaré une TEV aiguë symptomatique. Ils recevaient un traitement thromboprophylactique à base de Lovenox® ± Antivitamine K pour une période de six mois.

583 patients avaient une TVP (67,2%), 262 patients (soit 30,2%) déclaraient une embolie pulmonaire avec ou sans thrombose veineuse profonde initiale, 23 patients une TVP de site inhabituel (2,6%). Enfin, 58 patients avaient reçu une HBPM curative pour moins de 5 jours.

74 patients (8,5%) ont développé une MTEV associée au cancer et seulement 59,5% d'entre-eux ont reçu une HBPM en monothérapie. 43,2% l'ont reçu pour plus de trois mois.

Enfin, seulement 38,1% des patients à risque transitoire de MTEV ont reçu une thromboprophylaxie par HBPM.

Cet article démontre les lacunes importantes pouvant subsister dans la prescription par les spécialistes et l'utilisation des HBPM comme référence en thromboprophylaxie ou en traitement curatif de la MTEV associée ou non au cancer.

- Les articles scientifiques relatant les résultats d'études observationnelles sur la prescription des HBPM sont très difficiles à trouver car ces dernières sont rarement réalisées. Néanmoins, nous avons retenu une deuxième étude transversale descriptive, par observation de l'utilisation de la prescription de HBPM en thromboprophylaxie de la MTEV, publiée par le service de pharmacie de l'hôpital Juan Ramon Jiménez de Huelva en Espagne en 2008 (55). Les deux objectifs principaux de cette étude étaient d'analyser la prévalence de la prescription des HBPM dans la prophylaxie thromboembolique veineuse dans les services médicaux et de chirurgie d'un hôpital général, ainsi que le respect des directives nationales.

Les résultats obtenus ont concerné 345 patients dont la prévalence de prescription atteignait péniblement 44.6%. En fonction du risque relatif de chacun des patients, 261 décisions de traiter (ou non) en prophylaxie étaient appropriées (75.7%). Pour les 24.3% restants, il n'y avait aucune concordance dans la décision.

Deux thèmes ont également été abordés avec :

- La sous utilisation : en effet, 55 patients considérés à risque modéré à sévère de développer une MTEV n'ont reçu aucune thromboprophylaxie.
- L'utilisation excessive : elle a concerné 29 patients (8.4%) à risque thromboembolique faible qui ont malgré tout reçu un traitement médical.

Le groupe de prescription médicale a dégagé une prévalence de mise en place d'un traitement dans 22,6% des cas et seulement 33,3% des patients à risque thromboembolique modéré à sévère ont reçu une prophylaxie.

Enfin, la prévalence de prescription en chirurgie générale a atteint 84,2% et les chiffres sont montés jusqu'à 91,3% en traumatologie.

Bien avant la mise à jour des recommandations de traitement de la MTEV, les scientifiques et médecins chercheurs ont constaté une importante sous prescription en routine de la thromboprophylaxie et ce, dans la population générale. La prévalence de la MTEV en constante augmentation depuis ces dix dernières années est principalement due à l'augmentation du dépistage des cancers, de la pose des KTC, du vieillissement de la population traitée mais également de l'augmentation du nombre de médicaments toxiques pour l'endothélium des vaisseaux. Néanmoins, cet article nous confirme les lacunes importantes des spécialistes, que ce soit dans la prescription des traitements mais aussi dans l'utilisation des ressources cliniques et pharmaceutiques de ceux-ci.

- Un dernier article publié dans le Bulletin du cancer en mars 2014 (56) a aussi retenu notre intérêt. Les docteurs Mahé et Chidiac, spécialistes en médecine interne à l'hôpital Louis-Mourier de Paris, ont dressé « un état des lieux » du non-respect des recommandations de traitement de la récurrence thromboembolique chez les cancéreux, que ce soit en France ou à l'étranger.

Ils réexpliquent que les HBPM restent, selon les recommandations des différentes institutions mondiales de la santé (AIOM, NCCN, ASCO, ANSM, les SOR et l'ACCP), le traitement de référence, curatif ou préventif, de la MTEV dans le cancer loin devant les AVK, études multicentriques à l'appui.

Les différentes études traitées nous conduisent à plusieurs constatations qui expliquent, selon nous, les raisons du non-respect des recommandations:

- La sous-prescription des HBPM en traitement au long cours dans l'indication MTEV et cancer. Ceci est valable pour tous les continents et pays observés. Ils constatent une prévalence d'instauration de traitement d'environ 50% et le traitement prophylactique serait vraisemblablement mis en place dans 40% des cas. Pour ce point-ci, la France reste en tête du suivi des recommandations de l'ACCP, même si cela reste insuffisant, avec près de 55%.

- Les habitudes de prescription : les habitudes de travail des spécialistes ont un rôle majeur dans la prise en charge des patients. Les enquêteurs ont constatés que les AVK restaient « trop » prescrits car les médecins utilisant ces traitements reconnaissent trouver beaucoup plus d'informations sur les AVK dans la littérature. Les « anciens »

médicaments AVK représentent une « source de confort » dans l'instauration, le suivi et l'adaptation posologique pour les médecins, alors que de nombreuses études finalisées rassurent les professionnels dans l'utilisation des HBPM.

- Le « désir » du patient : le respect des conditions éthiques de travail amène le spécialiste à se demander si un patient cancéreux, recevant une multitude de molécules par voie orale et/ou intraveineuse, acceptera une administration sous-cutanée d'HBPM. Cela implique également la mise en place, pour les patients ne pratiquant pas l'auto-injection, d'un système d'aide à domicile pour l'administration du médicament. Le médecin prescripteur devrait alors déléguer ce suivi à une autre équipe médicale qui pourrait avoir des pratiques différentes. Les patients atteints de cancer sont fragiles, asthéniques, en malnutrition. Cela obligerait à les solliciter d'avantage encore, ne serait-ce que pour la prise de rendez-vous avec le personnel chargé d'assurer l'administration et le suivi du traitement à domicile, même si les complications de type TIH restent exceptionnelles dans cette population. Enfin, les enquêteurs soulignent que l'injection sous-cutanée est aussi pratiquée pour les patients diabétiques et, qu'au regard de la dureté des examens et traitements subis par les patients atteints de cancer, une bonne technique d'injection amène une utilisation confortable sur le long terme pour les HBPM.

- Le type de cancer ou ses complications : les enquêteurs rapportent l'idée qu'il est difficile pour les médecins de conseiller un traitement par HBPM sous-cutanée à des patients atteints de cancers hématologiques. Ces patients sont par avance très exposés aux anomalies sanguines comme des thrombopénies ou à l'inverse une hypercoagulation.

- Enfin, les « incertitudes » sur la durée des traitements : très peu d'études ont conduit à des résultats sur l'efficacité et la sûreté de la prophylaxie de la MTEV chez le cancéreux au-delà de six mois consécutifs. La durée adéquate de traitement reste à mettre en évidence.

Nous avons pour cela essayé de mettre en lumière une interrogation essentielle.

### **3. Existe-t-il des limites à l'utilisation des HBPM ?**

Une des premières difficultés émise par les prescripteurs est le manque de connaissances validées cliniquement et/ou statistiquement par les études. Nous allons

étayer ce propos par l'intermédiaire de quatre articles de la littérature qui ont retenu notre attention.

- Un article tiré de la Collaboration Cochrane publié en décembre 2016 relatait les détails d'une étude prospective multicentrique regroupant les résultats de 26 essais cliniques pour un total de 12352 patients observés présentant un cancer de type local, régional ou métastatique. Le thème et fil conducteur de cet ensemble d'information était la prophylaxie primaire de la MTEV chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie ambulatoire. (54)

Les chercheurs en ont isolé une vaste étude regroupant 3212 patients cancéreux qui ont été randomisés en deux groupes, le premier concernant les patients traités en prophylaxie par semuloparine, le second les patients recevant un placebo. Le taux d'incidence d'EDEV symptomatique a baissé de 64% dans le groupe semuloparine. Cette nouvelle héparine d'ultra bas poids moléculaire est une molécule nouvellement utilisée dans certains centres hospitaliers américains comme traitement de référence des TVP et/ou EP en oncologie clinique. Pourtant, nous avons également constaté que le bras de patients traités par HBPM voyait son pourcentage d'hémorragies graves s'élever dangereusement jusqu'à 44%. Malgré un pourcentage de réussite très favorable pour le bras de traitement par HBPM, les cliniciens peuvent se demander si leur utilisation reste pertinente compte tenu de la survenue de ces effets non désirés et potentiellement très graves pour la santé du patient.

- Le référentiel BioMed Central Cancer a reçu la publication de l'essai CATCH en Juin 2013. Cet essai clinique randomisé, mené par différents oncologues chercheurs comme Guy Meyer, oncologue à l'hôpital Georges-Pompidou de Paris, ou encore Alok Khorana, mettait en comparaison 450 patients cancéreux recevant un traitement prophylactique de la MTEV par Innohep® suivi d'un relai par Warfarine (AVK) et 450 patients atteints de cancer traités en thromboprophylaxie par une dose journalière de 175 UI d'Innohep®, le tout pour six mois. (57)

Les chercheurs font état de plusieurs constatations qui sont :

- La tinzaparine est la meilleure HBPM dans cette indication car son poids moléculaire est le plus élevé avec 6400 Daltons. Par ailleurs, elle a très peu d'incidence

sur la fonction rénale. Il n'est donc pas nécessaire d'effectuer une adaptation posologique chez les insuffisants rénaux sévères ou les patients âgés.

- L'antidote (sulfate de protamine) est plus efficace sur l'Innohep® que sur n'importe quelle autre HBPM du marché avec 65 à 85% de neutralisation moléculaire plasmatique.

- L'Innohep® est l'HBPM qui a le meilleur taux de réussite dans la baisse de l'incidence des MTEV récurrentes pendant le cancer.

- Le risque de développer un syndrome post-thrombotique est le plus faible avec cette molécule.

- La Warfarine est l'antivitamine K le plus utilisé dans cette indication et le coût d'un traitement par AVK est plus faible que l'injection sous-cutanée d'héparine.

Finalement, cet essai clinique n'a pas révélé de résultats probants et ceci sur les trois points suivants :

- Le nombre de MTEV récurrentes était de 31/449 dans le bras Innohep® contre seulement 45/450 dans le bras Warfarine.

- L'incidence cumulée sur six mois atteignait 10,5% dans le bras Warfarine contre seulement 7,2% pour le bras de l'HBPM.

- Enfin, il n'y avait pas de différences dans la mortalité globale ou la survenue de saignements graves. Il n'y avait qu'un faible avantage en ce qui concerne les saignements non majeurs dans le bras Innohep®.

Toutes ces données n'ont pas de caractère pertinent d'un point de vue statistique. En outre, selon les enquêteurs, même si Innohep® reste une des meilleures HBPM dans cette indication, il faudrait effectuer une étude avec un minimum de 16433 patients par bras pour la comparer à une autre HBPM (comme la Fraximine® par exemple). Ils soulignent qu'il est pratiquement impossible d'effectuer des essais cliniques en double aveugle car les HBPM sont des médicaments injectables. Injecter un placebo aux patients cancéreux serait impossible pour des raisons pratique et surtout éthique. De plus, une surveillance fictive de l'INR pour les patients inclus dans les bras de comparaison recevant la warfarine (ou d'autres AVK) donnerait suite à de nombreux abandons de ceux-ci. Il y a également les risques de thrombocytopénies graves qui peuvent arriver sous traitement anticoagulant injectable et qu'il serait difficile de surveiller sans effectuer une « hypersurveillance ». Enfin, il y aurait une augmentation de l'anxiété des patients face à l'utilisation d'un placebo.

Par ailleurs, très peu d'études sont disponibles et réalisées pour l'HBPM Fraxiparine®. Cette héparine ne possède pas l'AMM dans le traitement de la MTEV récurrente chez les patients atteints de cancer. Néanmoins, les spécialistes et chercheurs

oncologues essayent de prouver l'efficacité de toutes les HBPM dans cette indication. S'il existe quelques études, les résultats de celles-ci n'apportent pas de bénéfices significatifs en faveur de la nadroparine, même après comparaison entre un bras traité par Fraxiparine® et un bras recevant un placebo.

- Nous avons retenu un essai clinique réalisé en Italie (58) d'octobre 2003 à mai 2009 regroupant un bras d'analyse contenant 779 patients traités via la nadroparine à raison de 3800 UI/j contre un bras de 387 patients recevant un placebo. Tous les malades inclus dans cet essai avaient été diagnostiqués d'un cancer, que ce soit du poumon, de l'intestin, du pancréas, du sein, des ovaires ou encore du cerveau. Ils recevaient tous un traitement concomitant de chimiothérapie et chaque patient était suivi pendant 4 mois de traitement.

Les résultats furent les suivants :

- 2% d'ETEV déclarés dans le groupe nadroparine
- 3,9% d'ETEV apparus dans le bras recevant le placebo

Les spécialistes en ont conclu que la baisse de l'incidence d'ETEV, toutes complications confondues, était significativement favorable dans le groupe recevant le traitement par Fraxiparine®. Ils ont également ajouté qu'il fallait agrémenter les bibliothèques de connaissances concernant cette molécule pour avoir suffisamment de recul sur la sécurité clinique et la sûreté d'utilisation de cette molécule dans cette indication.

#### **4. L'impact sur les dépenses de santé publique**

Les dépenses liées à l'hospitalisation, aux soins à domicile et à l'utilisation des médicaments représentent un objectif majeur de santé publique en France. Le contrôle et le management des dépenses de santé peuvent parfois faire apparaître une discordance entre traitement efficace et coût pertinent.

L'ANSM avance que pour analyser l'évolution de l'utilisation des anticoagulants en France, il faut utiliser deux types de données :



- L'index des ventes des laboratoires fabricants
- L'échantillon généraliste des bénéficiaires de la caisse d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)

Dans son état des lieux d'avril 2014, l'ANSM regroupe les données liées à la vente et l'utilisation des HBPM de 2000 à 2012 reçues par les laboratoires pharmaceutiques.

En ce qui concerne les HBPM, leur utilisation représente la première position, dans la catégorie des anticoagulants injectables, avec plus de 180 millions de doses définies journalières (DDJ) en 2012. La DDJ représente la posologie de référence utilisée chez un adulte de 70 kg dans l'indication primaire de la molécule évaluée. Elle a été instaurée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Cette « pole-position » était déjà d'actualité il y a 15 ans avec 145 millions de DDJ en 2001. Le Lovenox® représente la plus grosse dépense avec plus de 65% des remboursements, quasiment 30% pour Innohep®. La daltéparine et la nadroparine s'élèvent respectivement à 3,5% et 1,5%. (1)

- Les données récoltées à l'étranger semblent refléter les mêmes diagrammes que pour la France. Nous avons toutefois regroupé les résultats d'une étude de cohorte rétrospective canadienne étonnante de 2010 qui retranscrivait les données de l'assurance maladie du Québec concernant les prescriptions de traitements anticoagulants (HBPM, HNF, Fondaparinux et Warfarine) chez 2070 patients cancéreux ayant déclaré une MTEV. (59)

Les données recueillies sont en parallèle avec les nouvelles recommandations d'utilisation à savoir que les HBPM sont beaucoup plus retrouvées chez les patients déclarants une MTEV sous corticostéroïdes ou sous traitement anticoagulant oral préalable, les cancéreux présentant des métastases, ou possédant un KTC et enfin les malades traités par chimiothérapie ambulatoire.

Nous avons pourtant été surpris par une partie des résultats qui annonçaient que la prescription de Warfarine était bien supérieure à celle des HBPM chez les patients cancéreux :

- Agés
- Vivant dans des zones rurales
- Possédant de faibles revenus

- Etant atteints de pathologies concomitantes comme les maladies cardiaques ou rénales

La disparité des systèmes de santé attachés à chaque pays pourrait engendrer une disparité en ce qui concerne la pertinence thérapeutique pour les spécialistes.

## **F. Le cas particulier de la thrombopénie induite par l'héparine**

Comme vu précédemment, il existe deux types de thrombopénies pouvant survenir en cas de traitement par HBPM. La thrombopénie de type I est la plus fréquente et représente une baisse modérée des plaquettes (>100 G/L) de manière précoce avec, en général, un effet avant 5 jours de traitement mais ne nécessite pas l'arrêt de celui-ci.

Même si elle reste extrêmement rare, la TIH ou thrombopénie immunoallergique de type II représente la forme la plus dangereuse et va être associée à un risque de survenue d'ETE artériels ou veineux. Cependant, il est très difficile d'évaluer sa prévalence pendant le traitement.

La TIH est une situation d'urgence clinique et le médecin devra s'en inquiéter devant un dosage des thrombocytes inférieur à 150G/L, ou devant une baisse importante, et supérieure à 30%, par rapport au dosage à la mise en place du traitement. Si elle a lieu, cette chute vertigineuse des plaquettes survient en moyenne dans les 10 jours après l'initiation du traitement et de rares cas se sont révélés après 21 jours mais cela reste exceptionnel.

### **1. Mécanisme physiopathologique**

Cette réaction immunoallergique va se traduire par la formation d'anticorps, le plus souvent d'isotype IgG, dirigés contre un complexe entre l'héparine utilisée et le facteur IV plaquettaire. Cet appariement va engendrer une suractivation de la cascade de la coagulation qui peut aboutir à la formation de thrombus dans le réseau artériel ou veineux profond et ainsi induire une (des) thrombose(s).

Cette baisse du nombre de thrombocytes va être due à une activation exagérée des plaquettes qui vont donc être surconsommées et à l'élimination de celles-ci par phagocytose après sensibilisation par les immunoglobulines.

## **2. Diagnostic**

Le diagnostic est d'abord basé sur un score de probabilité clinique en suivant la règle des 4T dont les termes sont reportés en annexe n°1 (60). Quatre points vont être pris en compte pour évaluer la cinétique d'apparition de la thrombopénie chez le patient. Cette cinétique va être scorée pour attester de la probabilité clinique d'une TIH comme suit :

- Score entre 0 et 3 : probabilité clinique faible
- Score entre 4 et 5 : probabilité clinique moyenne
- Score entre 6 et 8 : probabilité clinique forte

Une confirmation biologique du diagnostic sera nécessaire dès que le score sera supérieur à zéro. La biologie consiste à effectuer le dosage des anticorps anti facteur IV plaquettaire-héparine par l'intermédiaire d'un test ELISA. Le prélèvement sanguin du patient va subir une centrifugation à 3500g entre 15 et 25°C pour éliminer tous les éléments figurés du sang et ne garder que le plasma pauvre en plaquettes. Cet échantillon de plasma va être mis en présence de plaquettes témoins et d'une faible quantité d'héparine. Ce résultat va être confirmé par une deuxième méthode biologique fonctionnelle d'agrégométrie.

Ce test doit être effectué avant l'initiation du traitement curatif ou 6 heures après la prise d'antiagrégants plaquettaires.

## **3. Traitement**

Si le diagnostic de TIH est confirmé à la fois par le score des 4T et par la biologie, le spécialiste va alors mettre en place une thérapeutique. Le traitement de référence de la Thrombopénie induite par l'héparine est le danaparoïde sodique, commercialisé sous le nom d'Orgaran®, par le laboratoire ASPEN et ayant obtenu en 1996 l'AMM pour le traitement curatif et préventif de la MTEV chez les patients atteints de TIH ou possédant des antécédents de TIH devant bénéficier d'un traitement par anticoagulants injectables.

Cet agent antithrombotique du groupe de l'héparine est un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire extraits de la muqueuse intestinale du porc. Il renferme également dans sa structure du sulfate d'héparane, du sulfate de dermatane et une très petite quantité de sulfate de chondroïtine. Le rapport de l'activité  $\left[\frac{\text{Anti-Xa}}{\text{Anti-IIa}}\right]$  avoisine une valeur de 20, bien au-delà de l'activité développée par l'héparine non fractionnée. (61) (62)

Cette molécule se fixe au facteur Xa provoquant la diminution de la transformation de la prothrombine en thrombine, ce qui engendre une inhibition de la formation du réseau de fibrine, élément indispensable à la formation d'un caillot sanguin.

L'Orgaran® est proposé sous la forme d'ampoule de 0,6 mL de solution injectable contenant 750 unités anti-Xa, ce qui revient à une concentration efficace de 1250 UI anti-Xa/mL.

La dose utilisée pour le traitement prophylactique de la TVP au cours d'une TIH correspond à 750 UI, deux fois par jour pendant 7 à 10 jours. Une injection d'un bolus initial de 1250 UI peut être pratiquée si le spécialiste veut obtenir rapidement les taux prophylactiques. La posologie sera augmentée à 1250 UI à raison de deux injections sous-cutanées par jour pour les patients pesant plus de 90 kilos.

Le traitement curatif d'une TVP constituée ou d'une embolie pulmonaire par Orgaran® va suivre le schéma suivant issu du résumé des caractéristiques du produit du laboratoire ASPEN :

TVP ou embolie pulmonaire diagnostiquée	Thrombose depuis < 5 jours	55-90	2 250-2 500 en bolus i.v.*, puis 400/h [4 heures], puis 300/h [4 heures], puis 150-200/h [5-7 jours] (ou entretien avec 2 000 s.-c. 2 f.p.j. [4-7 jours])	500-700 (5-10 min après le bolus), < 1 000 (pendant la période d'ajustement), 500-800 (durant la période d'entretien), 400-800 pour une administration s.-c.
		≤ 55	1 250-1 500 en bolus i.v., puis 400/h [4 heures], puis 300/h [4 heures], puis 150-200/h [5-7 jours] ou entretien avec 1 500 s.-c. 2 f.p.j. (pendant 4-7 jours)	
		> 90	3 750 en bolus i.v., puis 400/h [4 heures], puis 300/h [4 heures], puis 150-200/h [5-7 jours] ou entretien avec 1 750 s.-c. 3 f.p.j. (pendant 4-7 jours)	
	Thrombose depuis ≥ 5 jours	≤ 90	1 250 en bolus i.v., puis 750 s.-c. 2 f.p.j. ou 3 f.p.j.	500-700 (5-10 min après le bolus i. v.), 300-500 (jours 2 et 3). Les taux plasmatiques ne devraient pas dépasser 500 pour les doses s.-c. État d'équilibre prévu après 2-3 jours de traitement
		> 90	1 250 en bolus i.v., puis 750 s.-c. 3 f.p.j. ou 1 250 s.-c. 2 f.p.j. ou 3 f.p.j.	

Schéma posologique recommandé d'ORGARAN® chez les adultes présentant une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) (62)

Le RCP du danaparoiïde rapporte également que pour les patients étant contre-indiqués à l'utilisation d'un relais par AVK ou NACO, le traitement prophylactique de la MTEV peut être poursuivi tant que le risque thromboembolique est présent et que les constantes biologiques du patients restent dans les normes usuelles.

## **G. Les conseils à apporter aux patients**

Les patients atteints de cancer sont des personnes fragilisés, que ce soit physiquement mais également moralement. Les professionnels de santé les prenant en charge vont devoir leur apporter toute l'aide dont ils disposent pour permettre aux patients de pouvoir comprendre leur maladie et effectuer les soins nécessaires au suivi et aux traitements dans le but d' « améliorer » leur qualité de vie.

Toutes les institutions de santé (ANSM, laboratoires fabricants, hôpitaux...) mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des référentiels utilisables par les patients, mais également par les spécialistes pour améliorer la qualité des soins apportés.

### **1. Les modalités du traitement**

Le médecin va établir une relation de confiance mutuelle avec le patient cancéreux suivi et ceci par l'intermédiaire de plusieurs moyens. Il va tout d'abord renseigner le patient sur sa maladie (que ce soit le cancer ou la MTEV) pour lui permettre de la comprendre et de ne pas rejeter celle-ci. Il va rappeler les différents avantages et inconvénients du ou des traitements mis en place comme les traitements de chimiothérapie, la prophylaxie au long cours par HBPM injectables ou autres anticoagulants. Un patient qui comprend sa maladie mais également son traitement sera un patient qui acceptera plus facilement la pris en charge et les éventuels risques encourus.

Le spécialiste va rappeler qu'il est nécessaire d'effectuer un suivi régulier des constantes biologiques par l'intermédiaire de prises de sang, pratiquées par les infirmières libérales ou les laboratoires d'analyses pour ce qui est de l'ambulatorio, ou par le personnel hospitalier en cas de séjour en cancérologie. Un patient bien suivi est un patient susceptible de mieux répondre aux différents traitements.

## 2. L'observance du traitement

Un des rôles du pharmacien d'officine est de s'assurer de la bonne observance du traitement par le patient cancéreux associée à une bonne compréhension du traitement. Mais, il faudra également vérifier le respect des posologies et des heures de prise des différentes thérapeutiques mises en place. Il existe un outil très simple qui peut être utilisé par les officinaux qui constitue en un entretien d'éducation thérapeutique, gratuit pour les patients et rapide. C'est le test d'évaluation de l'observance et nous l'avons représenté dans le tableau ci-dessous :

	Questions	OUI	NON
1	Avez-vous oublié de prendre vos médicaments hier ?		
2	Depuis la dernière consultation avec votre médecin, avez-vous été en panne de médicaments ?		
3	Vous est-il arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ?		
4	Vous est-il arrivé de ne pas prendre vos médicaments certains jours où votre mémoire vous aurait fait défaut ?		
5	Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement certains jours car vous aviez l'impression qu'il vous fait plus de mal que de bien ?		
6	Pensez-vous que vous avez trop de médicaments à prendre ?		
	Total		

### Test de l'évaluation de l'observance (11)

Le professionnel de santé va ensuite additionner les OUI obtenus pour apprécier l'observance du patient à son traitement comme suit :

- Total des OUI = 0 : reflet d'une observance excellente.
- Total des OUI = 1 ou 2 : il existe des problèmes minimes d'observance.
- Total des OUI  $\geq$  3 : le patient possède une mauvaise observance à son traitement

Ce test rapide et simple permet, tant au pharmacien qu'au médecin, de s'assurer de l'intérêt du patient cancéreux pour son traitement. Une mauvaise observance doit amener les professionnels de santé à renforcer et intensifier le rythme des entretiens d'éducation thérapeutique pour permettre aux patients d'avoir les meilleures chances de guérison, mais aussi et surtout, d'améliorer leur quotidien.

### **3. Les bons gestes à réaliser au quotidien**

Notre thèse s'articule autour du traitement de la MTEV chez le cancéreux en utilisant les héparines de bas poids moléculaire. Il est important que les patients connaissent les habitudes adéquates à l'utilisation de leur traitement et ceci à plusieurs niveaux :

- L'injection : beaucoup de patients vont pouvoir s'auto-injecter leur traitement par HBPM et ceci requiert une attention toute particulière sur les règles de bonnes pratiques. Le laboratoire LEO Pharma a mis à la disposition des patients un site internet s'appelant Oncothrombose (63) reprenant les bases de la technique d'injection (sites d'injection, par qui ?, comment ?) et la gestion des déchets liés à cette thérapeutique.

- Le port de bas de contention : leur utilisation peut être sujette à controverse quant à leur efficacité thérapeutique. Il n'existe pas ou très peu d'articles référençant la balance bénéfiques/risques à l'utilisation de la contention veineuse. Néanmoins, les recommandations des institutions de santé privilégient le fait qu'une utilisation au long cours permet d'éviter un certain nombre de complications, et nous pensons en premier lieu au syndrome post-thrombotique. Les règles de prescription de la contention veineuse sont les mêmes chez les patients non cancéreux et chez les patients cancéreux. Les recommandations de l'HAS indiquent qu'un port de bas de contention de classe 2 à 4 pour une durée d'au moins deux ans, et le plus tôt possible après la MTEV, réduirait significativement la survenue de récurrences thromboemboliques et des complications associées. Le médecin, mais également le pharmacien d'officine, titulaires d'un diplôme universitaire d'orthopédie, pourront orienter facilement le patient en lui indiquant que les produits de contention veineuse efficaces et utilisés aujourd'hui sont très confortables tout en étant esthétiques. Les laboratoires fabricants ont développé d'ingénieux procédés de tissage des fibres élastiques des différents types de bas (chaussettes, bas-cuisses et collants) ayant un effet compressif dégressif de la cheville vers le haut de la jambe. Le

pharmacien d'officine pourra procéder à une explication au patient pour la mise en place des produits de contention et l'entretien de ceux-ci.

- Les règles hygiéno-diététiques : une nouvelle fois, c'est le laboratoire LEO Pharma qui a présenté un fascicule destinés aux patients cancéreux et intitulé : « Cancer et thrombose : Pour comprendre et vivre au quotidien avec mon traitement » (64). Il explique plusieurs interrogations essentielles: Qu'est-ce que la MTEV ? Quelles sont les signes de la phlébite et de l'embolie pulmonaire ? Pourquoi m'a-t-on prescrit ce médicament ? Quels sont les signes d'un surdosage en anticoagulant ? La pratique de l'injection d'une HBPM et enfin les recommandations de bon usage. Il nous a semblé intéressant de citer cet outil puisqu'il résume rapidement et efficacement la maladie, les traitements et les conseils à apporter aux patients cancéreux pour leur vie de tous les jours. D'après ce référentiel, il sera conseillé aux patients cancéreux traités au domicile d'avoir une activité physique régulière et adaptée comme la marche, le vélo ou la natation si c'est possible pour eux, d'avoir une alimentation équilibrée et de contrôler leur poids, de surélever les pieds du lit avec des cales pour favoriser le retour veineux en position allongée et de boire 1,5 à 2 litres d'eau par jour pour permettre une meilleure élimination rénale des médicaments. Il peut également être conseillé de porter des chaussures possédant un léger talon (environ 3 cm) et de passer un jet d'eau froide sur les jambes, du bas vers le haut, à la fin de la douche. Il est ensuite utile de rappeler aux patients que la consommation de tabac et d'alcool sont à proscrire, pour des raisons évidentes de pouvoir cancérogène, mais également par risque de modification dans la cinétique des différents médicaments. Les stations debout ou assise prolongées favorisent l'apparition de la stase sanguine au niveau des vaisseaux profonds. Il sera donc déconseillé aux patients d'effectuer des vols long-courriers ou alors le patient devra, autant que faire se peut, bouger ou marcher dans les allées de l'avion toutes les deux heures. Il est enfin déconseillé de pratiquer des activités physiques à risque de blessures comme le ski, les sports de combat, les sport nautiques extrêmes (ski nautique, kitesurf...) ou encore les randonnées en haute montagne. Les pharmaciens d'officine et les médecins traitants sont fournis par le laboratoire fabricant en fascicules d'aide et conseils. C'est un outil important dans la prise en charge. (64)



## **CONCLUSION**

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie difficile à appréhender, difficile à diagnostiquer et enfin difficile à traiter. Elle représente la deuxième cause de mortalité dans le monde après le cancer lui-même et c'est un enjeu de santé publique évident pour les différentes instances de santé mondiales.


L'objectif principal de notre étude a été de référencer les données de la littérature nous permettant de définir cette pathologie, de comprendre les différents mécanismes mis en causes dans l'apparition de la maladie chez les patients atteints de cancer et enfin, après avoir expliqué les lignes directrices de la thérapeutique, d'évaluer le respect de l'application des nouvelles recommandations de traitement des événements thromboemboliques veineux.

Nous avons pu constater que de nombreuses études de cas cliniques mettaient en avant les bénéfices de l'utilisation des héparines de bas poids moléculaires, bien devant ceux que pourraient apporter les antivitamines K ou encore les nouveaux anticoagulants oraux. L'efficacité clinique et la sûreté d'utilisation des HBPM les placent comme une référence dans le traitement curatif et préventif de première intention de la maladie thromboembolique veineuse. Cependant, malgré la recrudescence des essais, des études, des articles et des communiqués papiers des laboratoires fabricants et des organisations de santé mondiales, les spécialistes en oncologie restent en questionnement face à l'utilisation de cette méthode thérapeutique.

Les prescripteurs français sont les premiers dans la prescription des héparines de bas poids moléculaire dans le traitement curatif et prophylactique de la MTEV des patients cancéreux. Cependant, de nombreux efforts sont encore à faire pour limiter les pratiques de non respect de prescription, effacer les mauvaises habitudes, pour apporter aux patients les conseils permettant de bénéficier du meilleur traitement qui correspondra à leur maladie. Notre étude a aussi conduit à constater qu'il serait important de réaliser d'autres essais cliniques, comparant les différentes HBPM entre-elles, pour permettre aux professionnels de santé de lever leurs inquiétudes, améliorer les connaissances et valider ces traitements dans les protocoles de soins hospitaliers et/ou ambulatoires.

Enfin il est essentiel d'apporter des conseils appropriés et pertinents aux patients cancéreux, que ce soit dans la compréhension de la maladie, l'explication des différentes modalités de traitements, mais également dans la gestion de leur maladie au quotidien. Le pharmacien d'officine est pour cela un acteur clé dans la réalisation de ce projet et nous espérons que dans les années à venir, la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer soit encore mieux comprise, mieux diagnostiquée et mieux traitée.

# ANNEXE

DOCUMENT CONFIDENTIEL RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ÉTAT PATHOLOGIQUE DU PATIENT							
 <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px; margin-left: 10px;"> <b>Biomnis</b> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; background-color: #fff9c4;"> <b>Fiche de renseignements cliniques</b>  <span style="font-size: 2em; font-weight: bold; color: #0056b3;">TIH</span> </div>						
<span style="color: #0056b3;">■</span> PATIENT	<span style="color: #0056b3;">■</span> SERVICE						
Nom : .....	Service : .....						
Prénom : .....	Nom du prescripteur : .....						
Date de naissance : [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]	N° tél service : [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]						
TRAITEMENT ACTUEL PAR HÉPARINE							
Nom héparine : .....		Date du début du traitement : [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]					
Indication : .....		Date d'arrêt du traitement : [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]					
TRAITEMENT ANTÉRIEUR PAR HÉPARINE (< 3 MOIS)							
Nom de l'héparine : .....		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON					
Date du traitement : [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]							
RELAIS ACTUEL PAR ORGARAN							
Date de début de traitement : [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON					
APPARITION D'UNE THROMBOSE CLINIQUE SOUS HÉPARINE							
Date de réalisation ECHODOPPLER/SCANNER : [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON					
AUTRES CAUSES POSSIBLES DE THROMBOPÉNIE							
• Infection en cours, CIVD : .....		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Ne sait pas					
• Autres causes (chirurgie, chimiothérapie...) : .....		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Ne sait pas					
• Autres médicaments responsables de thrombopénie : .....		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Ne sait pas					
NUMÉRATION							
	Avant héparine	J0	J1	...	...	...	...
Date							
Plaquettes (G/L)							
Hb (g/L)							
SCORE CLINIQUE DE LA PROBABILITÉ DE TIH : RÈGLE DES "4T"							
THROMBOPÉNIE							
• ↓ > à 50 % ET nadir > 20G/L ET pas de chirurgie dans les 3 jours précédents						Score = 2 <input type="checkbox"/>	
• Autres cas						Score = 1 <input type="checkbox"/>	
• ↓ < 30 % OU plaquettes =< 10 G/l						Score = 0 <input type="checkbox"/>	
CINÉTIQUE DE THROMBOPÉNIE							
• ↓ entre 5 <sup>ème</sup> et 10 <sup>ème</sup> jour OU < 1j si exposition précédente à l'héparine (< 30j)						Score = 2 <input type="checkbox"/>	
• Compatible mais non certaine OU ↓ après 10 jours OU exposition précédente à l'héparine (< 3 mois)						Score = 1 <input type="checkbox"/>	
• Thrombopénie précoce (< 4 jours) sans exposition récente à l'héparine						Score = 0 <input type="checkbox"/>	
THROMBOPÉNIE							
• Nouvelle thrombose ; nécrose cutanée ; réaction systémique après bolus d'héparine						Score = 2 <input type="checkbox"/>	
• Récidive ou extension de thrombose ; lésions cutanées érythémateuses ; suspicion de thrombose non documentée						Score = 1 <input type="checkbox"/>	
• Aucune						Score = 0 <input type="checkbox"/>	
AUTRES CAUSES DE THROMBOPÉNIE							
• Aucune cause de thrombopénie mise en évidence						Score = 2 <input type="checkbox"/>	
• Autres causes possibles						Score = 1 <input type="checkbox"/>	
• Autres cause connue (chirurgie < 3j, sepsis avec preuves microbiologiques,...)						Score = 0 <input type="checkbox"/>	
PROBABILITÉ CLINIQUE DE TIH				FORTE	MOYENNE	FAIBLE	
Score total				6 - 8	4 - 5	0 - 3	
Ces analyses font l'objet d'une retransmission				Linkins et al, CHEST, 2012			

R19 - Novembre 2015

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014. [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/.../26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/.../26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf). [En ligne] Consulté le 19/01/2017

2. Thrombose veineuse.

<http://www.hug->

[ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine\\_de\\_premier\\_recours/documents/infos\\_soignants/thrombose\\_veineuse\\_2010df.pdf](http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/thrombose_veineuse_2010df.pdf) [En ligne] Consulté le 19/01/2017

3. DOSSIER : THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE des membres inférieurs, 28 octobre 2010

[https://santeauquotidien.wordpress.com/2010/10/28/dossier-thrombose-veineuse-profonde-des-membres-inferieurs/2phlebite\\_cs11/](https://santeauquotidien.wordpress.com/2010/10/28/dossier-thrombose-veineuse-profonde-des-membres-inferieurs/2phlebite_cs11/). [En ligne] Consulté le 19/01/2017

4. ROQUES Claire. L'embolie pulmonaire, 08/05/2014

[http://guide-ide.com/wp-content/uploads/2014/05/embolie\\_phlebite\\_cs11.jpg](http://guide-ide.com/wp-content/uploads/2014/05/embolie_phlebite_cs11.jpg). [En ligne] Consulté le 19/01/2017

5. AUGER S, COLICHI C, CONARD J, DEBOURDEAU P, DELBALDO C, DESRUENNES E, DEVILLE L, DURANT C, ELALAMY I, FARGE-BANCEL D, FOUCART S, HEBBAR M, KILADJIAN J-J, LAMBERT M, LECOMPTE T, MAHE I, MEYER G, MOREAU P, NGUYEN P, ROSSI J-F, SEVESTRE M-A, STERPU R, VILLIE. Cancer et thrombose : traitement et recommandations. Groupe francophone thrombose et cancer, Phase 5 2011 –. ISBN : 978-2-35546-173-6.

6. MAZZOLAI Lucia. Prise en charge du syndrome post-thrombotique, 2011.

<https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-294/Prise-en-charge-du-syndrome-post-thrombotique>. [En ligne] Consulté le 25/02/2017

7. LEO Pharma. « Mon patient est sous traitement anticoagulant. Prendre en charge la MTEV chez un patient atteint de cancer, 01/2014.

8. BLOM JW, OSANTO S, ROSENDAAL FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients : higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. J Thromb haemost 2004 ;2(10) :1760-5.

9. BLOM JW, DOGGEN CJ, OSANTO S, ROSENDAAL FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005 ;293(6) :715-22.
10. CHEW HK, WUN T, HARVEY D, ZHOU H, WHITE RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med 2006 ;166(4) :458-64.
11. PERNOD G. Maladie thromboembolique veineuse : Bien connaître ses patients pour optimiser leur prise en charge, Phase 5 2013 – ISBN : 978-2-35546-190-3.
12. MURET. J, E. DESRUENNES. Cancer et thrombose: physiopathologie, épidémiologie et particularités thérapeutiques.  
[http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Cancer\\_et\\_thrombose\\_Physiopathologie\\_epidemiologie\\_et\\_particularites\\_therapeutiques.pdf](http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Cancer_et_thrombose_Physiopathologie_epidemiologie_et_particularites_therapeutiques.pdf) [En ligne] Consulté le
13. MILSOM C, YU J, MACKMAN N et al. Tissue Factor regulation by Epidermal Growth Factor Receptor and epithelial-to mesenchymal transitions: Effect on tumor initiation and angiogenesis. Cancer Res 2008;68:10068–76.
14. YU JL, MAY L, LHOTAK V, et al. Oncologic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells : implications for tumor progression and angiogenesis. Blood 2005;105:1734-41.
15. HALLQUIST VIALE P. Abnormal Clotting in Cancer : an overview of patho-physiology and etiology. Semin Oncol Nurs 2005 ;21 :12-20.
16. ELALAMY I, VERDY E, GEROTZAFAS G, HATMI M. Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer. Pathologie Biologie 56 (2008) : 184-194.
17. Fibrinolysis. <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0e/Fibrinolysis.png>.  
[En ligne] Consulté le 25/02/2017
18. [http://français.medscape.com/voirarticle/2638453#vp\\_1](http://français.medscape.com/voirarticle/2638453#vp_1). [En ligne] Consulté le 25/02/2017
19. Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.

[http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio\\_135/site/html/iconographie.html](http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_135/site/html/iconographie.html) [En ligne] Consulté le 25/02/2017

20. NAHON Michel. Score de Le Gall, 07/2007. <http://www.urgences-serveur.fr/score-de-le-gall-score-de-geneve,1340.html> [En ligne] Consulté le 05/03/2017

21. La place des d-dimères dans le diagnostic des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire. <http://www.ftlpo.net/dossiers/2003/hemostase1/fibrinofib.jpg>. [En ligne] Consulté le 05/03/2017

22. ERDMANN A, ALATRI A, P. ENGELBERGER R, DEPAIRON M, CALANCA L, MAZZOLAI L. Quelle prise en charge pour une suspicion de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ?

Rev Med Suisse 2015; volume 11. 337-341

<https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-460/Quelle-prise-en-charge-pour-une-suspicion-de-thrombose-veineuse-profonde-des-membres-inferieurs>. [En ligne] Consulté le 05/03/2017

23. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées.

<http://www.lab25.pagesperso-orange.fr/FT/biomnis/ddi.pdf>. [En ligne] Consulté le 05/03/2017

24. Qu'est ce que l'écho-Doppler veineux? 09/2015. <http://www.sf-phlebologie.org/qu-est-ce-que-l-echo-doppler-veineux>. [En ligne] Consulté le 12/03/2017

25. <http://www.aem2.org/wp-content/uploads/2011/05/Maladies-thrombo-embolique-veineuse.pdf7>. [En ligne] Consulté le 12/03/2017

26. I. WEITZ J. Low-Molecular-Weight Heparins, 04/09/1997

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199709043371007>. [En ligne] Consulté le 12/03/2017

27. SCHIELE François. Anti-coagulants : principes et règles d'utilisation des héparines, 11/2001. <http://www.besancon-cardio.org/cours/56-anticoagulants-heparines.php#02>. [En ligne] Consulté le 12/03/2017

28. Indications de dosification de Tinzaparina. <http://www.leo-pharma.es/Profesional-Sanitario/Trombosis/Tinzaparina--nueva-indicaci%C3%B3n.aspx>. [En ligne] Consulté le 12/03/2017
29. Innohep, Monographie eVidal.  
<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=8668#phard>. [En ligne] Consulté le 19/03/2017
30. LEO Pharma. Monographie Innohep, 03/2016.  
[http://www.leo-pharma.ca/Admin/Public/DWSDownload.aspx?File=%2FFiles%2FFiler%2FLEO\\_local\\_downloads%2FLEO-Pharma.ca%2FInnohep+MP+\(7.0\)+-+23-MAR-2016.pdf](http://www.leo-pharma.ca/Admin/Public/DWSDownload.aspx?File=%2FFiles%2FFiler%2FLEO_local_downloads%2FLEO-Pharma.ca%2FInnohep+MP+(7.0)+-+23-MAR-2016.pdf).  
[En ligne] Consulté le 19/03/2017
31. <http://devonshirelass.blogspot.fr/2015/03/pregnancy-update-week-38-fragmin.html>.  
[En ligne] Consulté le 19/03/2017
32. Fragmine, Monographie eVidal.  
<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=7146#phard>. [En ligne] Consulté le 19/03/2017
33. PFIZER. Monographie du produit Fragmin, 06/01/2014.  
[http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/FRAGMIN\\_PM\\_F\\_06January2014\\_162007.pdf](http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/FRAGMIN_PM_F_06January2014_162007.pdf). [En ligne] Consulté le 19/03/2017
34. EVIDAL recommandations. HBPM. <http://www.evidal.fr/showReco.html?recoId=1534>.  
[En ligne] Consulté le 19/03/2017
35. <https://posomed.fr/product/48442/LOVENOX-4000-UI-anti-Xa-0-4-ml-solution-injectable-en-seringue-preremplie>. [En ligne] Consulté le 19/03/2017
36. Lovenox, Monographie eVidal.  
<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=10309#rensadm>. [En ligne] Consulté le 19/03/2017
37. <https://yaoota.com/en-eg/product/fraxiparine-2850-iu-03-ml-2-syringes-price-from-seif-egypt>. [En ligne] Consulté le 02/04/2017
38. <https://www.illicopharma.com/agents-antithrombotiques/13550-fraxodi-injectable-3400934733314.html>. [En ligne] Consulté le 02/04/2017

39. Fraxiparine, Monographie eVidal.  
<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=7165#rensadm>. [En ligne] Consulté le 02/04/2017
40. Fraxodi, Monographie eVidal.  
<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=7169#rensadm>. [En ligne] Consulté le 02/04/2017
41. SANOFI. Monographie du produit Lovenox, 07/2014.  
<http://products.sanofi.ca/fr/lovenox.pdf>. [En ligne] Consulté le 02/04/2017
42. ASPEN. Renseignements pour le consommateur, 19/02/2015.  
[http://www.aspripharma.com/fr/pdf/Fraxiparine%20&%20Fraxi%20Forte%20PM\\_FR.pdf](http://www.aspripharma.com/fr/pdf/Fraxiparine%20&%20Fraxi%20Forte%20PM_FR.pdf).  
[En ligne] Consulté le 15/04/2017
43. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014.  
[http://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/.../26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf](http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/.../26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf) [En ligne] Consulté le 15/04/2017
44. HAS. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique, 07/2012. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation\\_du\\_debit\\_de\\_filtration\\_glomerulaire\\_et\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_creatininemie\\_dans\\_le\\_diagnostic\\_de\\_la\\_maladie\\_renale\\_chronique\\_chez\\_ladulte\\_-\\_fiche\\_butts.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_butts.pdf) [En ligne] Consulté le 15/04/2017
45. Société de néphrologie. Calculateurs.  
<http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/eDFG.htm>. [En ligne] Consulté le 16/04/2017
46. PELZER U, OPITZ B, DEUTSCHINOFF G, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial, 06/2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/25987694>. [En ligne] Consulté le 16/04/2017
47. MEYER G, MARJANOVIC Z, VALCKE J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer : a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002; 162: 1729-35.



48. LEE AY, LEVINE MN, BAKER RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.*2003; 349: 146-5.

49. HULL RD, PINEO GF, BRANT RF, MAH AF. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006; 119: 1062-72.

50. FRANCIS C.W, KESSLER C.M. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study, 05/2015. <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1111/jth.12923/full>. [En ligne] Consulté le 23/04/2017

51. KRASINSKI Z., SZPUREK D., STANISZEWSKI R., DZIECIUCHOWICZ Ł, PAWLACZYK K., KRASINSKA B., WOJCICKA K., URBANEK T. The value of extended preoperative thromboprophylaxis with dalteparin in patients with ovarian cancer qualified to surgical treatment, 08/2014. <http://www.minervamedica.it/doc-distant.univ-lille2.fr/en/journals/international-angiology/article.php?cod=R34Y2014N04A0365>. [En ligne] Consulté le 23/04/2017

52. MARAVEYAS A, WATERS J, ROY R, FYFE D, PROPPER D, LOFTS F, SGOUROS J, GARDINER E, WEDGWOOD K, ETTELAIE C, BOZAS G. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer, 06/2012. [http://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(11\)00824-0/abstract](http://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(11)00824-0/abstract). [En ligne] Consulté le 23/04/2017

53. SAMAMA. MM, COMBE. S, HORELLOU. MH, CONARD. J. Facteurs de risque de thrombose en milieu médical. [http://www.gita-thrombose.com/Data/ModuleGestionDeContenu/application/39\\_2.pdf](http://www.gita-thrombose.com/Data/ModuleGestionDeContenu/application/39_2.pdf). [En ligne] Consulté le 23/04/2017

54. DI NISIO M, PORRECA E, CANDELORO M, DE TURSI M, RUSSI I, RUTJES AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy, 12/2016. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/27906452>. [En ligne] Consulté le 23/04/2017

55. GARRIDO MARTINEZA MT, AGUAYO CANELAB M, HERRERA CARRANZAC J, CHAPARRO MORENOB I, YNFANTE FERRUSB M, DE LA ROSA BAEZD J.A,

FERNANDEZ LISONA L.C. Adecuación de la utilización de heparinas de bajo peso molecular en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, Suitability of the use of low-molecular-weight heparins in the prevention of venous thromboembolism, 07/2008.

<http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-adequacion-utilizacion-heparinas-bajo-peso-S1130634308759452>. [En ligne] Consulté 06/05/2017

56. MAHE I, CHIDIAC J. Cancer et récurrence thromboembolique veineuse : non-respect des recommandations de traitement. Bull Cancer ; 101 :295-301 doi :10.1684/bdc.2014.1907.

57. YY LEE A., BAUERSACHS R., S JANAS M., F JARNER M., W KAMPHUISEN P., MEYER G., and A KHORANA A. CATCH: a randomised clinical trial comparing long-term tinzaparin versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in cancer patients, 06/2013.

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC3691586/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC3691586/).

[En ligne] Consulté le 06/05/2017

58. AGNELLI G, GUSSONI G, BIANCHINI C, VERSO M, MANDALA M, CAVANNA L, BARNI S, LABIANCA R, BUZZI F, SCAMBIA G, PASSALACQUA R, RICCI S, GASPARINI G, LORUSSO V, BONIZZONI E, TONATO M; Les enquêteurs de PROTECT. Nadroparine pour la prévention des événements thromboemboliques chez les patients ambulatoires atteints d'un cancer solide métastatique ou localement avancé recevant une chimiothérapie: une étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, 10/2009.

[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(09\)70232-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(09)70232-3/fulltext).

[En ligne] Consulté le 06/05/2017

59. RAHME E., FEUGERE G., SIROIS C., WEICKER S., RAMOS E.. Anticoagulant use in patients with cancer associated venous thromboembolism: A retrospective cohort study, 12/2012.

[http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(12\)00880-8/abstract](http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(12)00880-8/abstract). [En ligne]

Consulté le 06/05/2017

60. BIOMNIS. Fiche de renseignements cliniques, 2012.

[http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/reenseignements/R19-FRC\\_TIH.pdf](http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/reenseignements/R19-FRC_TIH.pdf). [En ligne]

Consulté le 06/05/2017

61. EVIDAL, Monographie de l'Orgaran.

<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=12385#phard>. [En ligne] Consulté le 14/05/2017

62. ASPEN Pharma. Monographie de produit, Orgaran, 08/2015.

<http://aspenpharma.ca/download/1176/>. [En ligne] Consulté le 14/05/2017

63. LEO Pharma. Oncothrombose.fr, le site de LEO Pharma dédié aux patients atteints de cancer et aux professionnels de santé

<https://www.oncothrombose.fr>. [En ligne] Consulté le 02/07/2017

64. DAUVISSAT C. Cancer et Thrombose, Pour comprendre et vivre au quotidien avec votre traitement LEO Pharma, 12/2014.



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : BARBERON JÉRÔME

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 / 10 / 2017 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Amphi Curie

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : GRESSIER

Prénom : Bernard

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Professeur B. GRESSIER  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier

Date : 06/07/2017  
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 6/7/17  
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable  
 Défavorable

Le Doyen  
  
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.



Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2016/2017.

**Nom** : Barberon  
**Prénom** : Jérôme

**Titre de la thèse** : La maladie thromboembolique veineuse et le traitement par héparines de bas poids moléculaire chez les patients atteints de cancer.

**Mots-clés** : Maladie thromboembolique veineuse, cancer, HBPM, phlébite, embolie pulmonaire, ANSM, physiopathologie, thromboprophylaxie, recommandations.

---

**Résumé** : La maladie thromboembolique veineuse regroupe deux pathologies : la thrombose veineuse profonde ou phlébite et l'embolie pulmonaire qui est, dans 70% des cas, une complication de la phlébite. Les patients atteints de cancer représentent une population très à risque de MTEV, avec une incidence comprise entre 15% et 20% de cas, et c'est la deuxième cause de mortalité après le cancer lui-même. De plus, il existe un lien d'interconnexion entre carcinogénèse et MTEV.

Cette thèse a pour objet la présentation de la maladie thromboembolique veineuse dans le cadre du cancer, l'explication des mécanismes physiopathologiques engendrés par la présence d'un cancer et responsables de nombreuses complications thromboemboliques, et enfin le diagnostic parfois difficile de cette pathologie. Nous nous sommes également efforcés de comprendre pourquoi il était essentiel d'utiliser les héparines de bas poids moléculaire comme traitement de référence en curatif mais aussi et surtout en traitement prophylactique, de longue durée (au moins six mois), de la MTEV chez les patients atteints de cancer.

Le référentiel utilisé comme base dans cette revue de la littérature est l'état des lieux, la synthèse et la surveillance des anticoagulants en France en 2014, rédigé par l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM).

Nous avons rappelé la description pharmacologique des HBPM, leurs indications respectives, les effets indésirables et leurs contre-indications. Nous nous sommes ensuite attachés à rappeler les recommandations d'utilisation des HBPM dans les traitements de la MTEV chez les patients cancéreux, savoir si ces recommandations sont suivies et dégager les limites, pour les professionnels de santé, à l'utilisation de ces HBPM, articles et revues scientifiques à l'appui. Enfin nous avons rappelé les conseils à apporter aux patients cancéreux atteints de MTEV et ceci à l'aide des agences de santé, des laboratoires fabricants mais aussi et surtout grâce aux connaissances délivrées par le pharmacien d'officine.

---

**Membres du jury** :

**Président** : Pr Dine Thierry, Professeur de pharmacie clinique à l'Université de Lille 2 et praticien hospitalier au Centre hospitalier d'Haubourdin.

**Assesneur** : Pr Gressier Bernard, Professeur de pharmacologie à l'Université de Lille 2 et praticien hospitalier au Centre hospitalier d'Armentières.

**Membre extérieur** : Amantini Laetitia, Docteur en pharmacie, Pharmacie de la place à Vrigne-aux-bois (08330 Ardennes).