

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le
Par M. Valentin DABEK

**Prise en charge de la thrombose veineuse en onco-hématologie : Actualité,
mécanismes, traitements et prise en charge en officine dans le cadre d'un bilan de
médication.**

Membres du jury :

Président : Madame le Professeur Annabelle DUPONT-PRADO, Professeur des universités, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Docteur Madjid TAGZIRT, Maître de conférences, Universités de Lille

Assesseur(s) : Madame Marie MASCAUX, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Tourcoing

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	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
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	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. 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.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. 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	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. 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
M.	DHIFLI	Wajdi	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	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
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	ChérifaMounira	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
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	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
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie 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	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie 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.

Liste des abréviations

ADP: Adénosine di-phosphate

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOD : Anticoagulants Oraux Direct

AT: Antithrombine

ATCD: Antécédent

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamines K

BMP : Bilan de Médication Partagé

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

DMP : Dossier Médical Partagé

DP : Dossier Pharmaceutique

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EP : Embolie Pulmonaire

ETP : Education Thérapeutique

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

IL-1 β : Interleukine 1

INR : International Normalized Ratio

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

OMÉDIT : Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques

SNC : Système Nerveux Central

TCA: Temps Céphaline Activé

TIH : Thrombopénie Induite par les Héparines

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

TP: Taux de Prothrombine

t-PA : Activateur Tissulaire du Plasminogène

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Table des matières

INTRODUCTION	15
I. Généralités	17
A. Qu'est-ce qu'un cancer ?.....	17
B. Epidémiologie des cancers en France	17
1. Incidence des cancers	17
2. Mortalité des cancers	18
3. Incidence dans la région Hauts-de-France	20
C. Cancer et Thrombose	20
D. Facteurs de risques.....	22
II. Physiopathologie des thromboses associées aux cancers.....	26
A. Physiopathologie de l'hémostase	26
1. Hémostase primaire	26
2. Coagulation.....	26
3. Fibrinolyse.....	27
B. Physiopathologie de MTEV en oncologie	28
1. La stase veineuse.....	28
2. Les anomalies de la paroi vasculaire	28
3. L'hypercoagulabilité.....	29
4. Anomalies plaquettaires	29
5. Chimiothérapie-hormonothérapie.....	29
6. Inflammation et processus tumoral	30
III. Les anticoagulants sur le marché dans le traitement des MTEV en général.	31
A. Les Héparines non fractionnées (HNF))	31
B. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM)	32
C. Le fondaparinux (ARIXTRA®)	34
D. AVK	36
E. AOD	40
F. Études comparatives.....	42
IV. Rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de soins et dans l'accompagnement du patient.	49
A. Etats des lieux des connaissances	49
B. Le pharmacien et ses outils	54

1.	Le Dossier Pharmaceutique (DP)	54
2.	Le Dossier Médical Partagé (DMP)	55
3.	Education thérapeutique.....	56
4.	Le Bilan de Médication.....	57
5.	Les OMÉDIT (observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques)	59
C.	Accompagner le patient dans sa maladie	60
1.	L'annonce de la maladie.....	61
2.	Observance et gestions des effets indésirables	62
3.	Mesures et conseils hygiéno-diététiques	65
i.	Comment préserver le capital veineux ?.....	65
ii.	Utilisation de l'héparine.....	65
iii.	Conseils généraux nutritionnels	66
iv.	Rôle d'informations et d'orientations auprès de structures spécialisées et d'associations	68
	Conclusion	72
	Bibliographie.....	75
	Annexe - Etat des lieux des connaissances sur les règles de prescription d'un traitement anticoagulant chez un patient ayant un cancer	79

INTRODUCTION

Mise en lumière depuis plusieurs siècles, la relation entre cancer et évènements thromboemboliques est décrite pour la première fois en 1864 par Armand Trousseau. Plusieurs études ont permis par la suite de confirmer ce lien direct entre cancer et thrombose. (1)

La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) correspondent à deux présentations cliniques de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Elle survient en moyenne chez 15 à 20 % des patients atteints de cancer et constitue la deuxième cause de décès chez ces patients après le cancer lui-même (2). L'incidence des MTEV est 4 à 6 fois plus fréquente dans cette population (3). Le cancer se définit ainsi comme un facteur de risque d'évènements thromboembolique.

La MTEV doit être traitée par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pour une durée minimale de 6 mois (1), (4). Son existence chez le patient atteint de cancer entraîne des problèmes thérapeutiques dominés par le risque accru d'accidents hémorragiques graves et de récives. (3)

Le traitement anticoagulant a pour principal objectif d'améliorer les symptômes liés à la présence de caillots, d'en faciliter la réduction, de prévenir les rechutes et d'éviter l'EP. Trois études cliniques randomisées (Lite, Clot et Canthanox) soulèvent une supériorité des HBPM par rapport aux AVK sur une période de 3 mois et de 6 mois dans le traitement des événements thromboembolique en oncologie. (5) (6) (7)

En 2008, l'Institut National du Cancer décrit, dans le cadre du plan cancer, les recommandations concernant la prise en charge des thromboses chez les patients néoplasiques. Il s'agit alors de proposer une ou plusieurs attitudes cliniques pour l'aide à la décision du praticien. Destinées à améliorer la prise en charge, elles sont établies à partir de l'analyse critique des données de la science et du jugement des experts en cancérologie (8).

Une récente étude française démontre que seulement 59% des patients ont reçu une HBPM pour une durée de 3 mois (9). Aux vus de ces résultats et compte tenu de l'impact d'un évènement thromboembolique dans la prise en charge, nous allons détailler les outils disponibles en pharmacie d'officine afin d'accompagner, argumenter et de répondre aux attentes des patients. Cette réflexion a pour but de sensibiliser le patient aux recommandations et d'éviter toutes récives et/ou formes de complications.

I. Généralités

A. Qu'est-ce qu'un cancer ?

Cette pathologie résulte de la multiplication anarchique de certaines cellules de l'organisme. Ces dernières prolifèrent localement avant de migrer par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques vers le tissu avoisinant pour former à terme des métastases.

B. Epidémiologie des cancers en France

1. Incidence des cancers

- Population adulte

Le nombre de nouveaux cas de cancer est estimé à 382 000 en France métropolitaine en 2018 (204 600 hommes et 177 400 femmes). Chez la femme, les taux d'incidence tendent à se stabiliser avec un ralentissement de la progression: +0.7 % par an entre 2010 et 2018. Tandis que chez les hommes, les taux baissent de 1.4% par an entre 2010 et 2018.

Les taux d'incidence (standardisés monde) atteignent 274,0 pour 100 000 hommes et 330,2 pour 100 000 femmes. L'âge médian au diagnostic était de 67 ans chez l'homme et de 68 ans chez la femme en 2018.

Chez l'homme, les cancers de la prostate, du poumon et colorectal sont les plus fréquents.

Chez la femme, le cancer du sein est en tête pour le nombre de décès par cancer, mais il est suivi de près par le cancer du poumon, devant les cancers colorectaux.

- Enfants et adolescents

Chez les enfants et les adolescents, le cancer touche chaque année, en moyenne, 2 200 nouvelles personnes (1 750 chez les moins de 15 ans et 450 chez les adolescents de 15 à 19 ans en 2015).

La survie à 5 ans des enfants et adolescents atteints de ces cancers s'est améliorée de manière très significative ces dernières décennies et dépasse aujourd'hui 80 %.

Chez les moins de 15 ans, les principales localisations cancéreuses sont les leucémies (29 % des cas, dont 80 % de leucémies aiguës lymphoblastiques), les tumeurs du système nerveux central (SNC : 24 %) et les lymphomes (11 %).

Chez les 15-19 ans, les principales localisations sont les lymphomes (27 % des cas, dont 85 % de maladies de Hodgkin), les tumeurs du système nerveux central (SNC : 17 %) et les leucémies (16 % dont 53 % de leucémies aiguës lymphoblastiques).

2. Mortalité des cancers

- Population adulte

Le nombre de décès par cancer en 2018 est estimé à 157 400 : 89 600 chez l'homme et 67 800 chez la femme. Entre 2010 et 2018, on constate une baisse du taux de mortalité ; baisse de 0.7% par an chez les femmes et baisse de 2.0% par an chez les hommes.

Les taux d'incidence (standardisés monde) sont estimés à 123,8 pour 100 000 hommes et 72,2 pour 100000 femmes. L'âge médian au décès était de 73 ans chez l'homme et de 77 ans chez la femme en 2018.

Chez les femmes, le cancer du sein figure en tête, suivi par le cancer du poumon et le cancer colorectal. Tandis que chez les hommes, le cancer du poumon se situe au 1^{er} rang devant les cancers colorectaux et de la prostate.

- Enfants et adolescents

Chez les moins de 15 ans, le nombre de décès par cancers est passé de 360 en 1999 à 250 en 2012. Les cancers représentent moins de 1 % des décès entre 0 et 1 an et 20 % entre 1 et 14 ans.

Chez les 15-19 ans, 117 décès par cancer ont été observés en France en 2009. Les leucémies et les tumeurs du SNC représentent 45 % des décès

Tableau 1- Classement des cancers par incidence et décès en France (2011)

Hommes				
Localisations	Incidence		Mortalité	
	Effectif(+)	Part(%)	Effectif(+)	Part(%)
Prostate	71 000	34,3	8 700	10,3
Poumon	27 500	13,3	21 000	24,9
Côlon-rectum	21 500	10,4	9 200	10,9
Vessie	9 100	4,4	3 500	4,1
Lèvre, cavité orale, pharynx	7 600	3,7	2 550	3
Rein	7 400	3,6	2550	3
Lymphome malin non hodgkinien	6 400	3,1	1 990	2,4
Foie	6 400	3,1	nd	-
Pancréas	4 480	2,2	nd	-
Estomac	4 220	2	2 810	3,3
Mélanome de la peau	4 680	2,3	900	1,1
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	3 210	1,6	1 590	1,9
Oesophage	3 140	1,5	2 680	3,2
Larynx	2 720	1,3	830	1
Système nerveux	2 680	1,3	1 700	2
Testicule	2 320	1,1	90	0,1
Leucémie lymphoïde chronique	2 140	1	610	0,7
Leucémie aiguë	1 970	1	1 740	2,1
Thyroïde	1 630	0,8	140	0,2
Maladie de Hodgkin	920	0,4	170	0,2
Tous cancers	207 000	100	84 500	100

Femmes				
Localisations	Incidence		Mortalité	
	Effectif(+)	Part(%)	Effectif(+)	Part(%)
Sein	53 000	33,4	11 500	18,3
Côlon-rectum	19 000	12	8 300	13,2
Poumon	12 000	7,6	8 100	12,9
Corps de l'utérus	6 800	4,3	2 080	3,3
Lymphome malin non hodgkinien	5 300	3,3	1 680	2,7
Mélanome de la peau	5 100	3,2	720	1,1
Thyroïde	4 970	3,1	230	0,4
Ovaire	4 620	2,9	3 150	5
Pancréas	4 560	2,9	nd	-
Rein	3 680	2,3	1 290	2
Lèvre, cavité orale, pharynx	3 100	2	720	1,1
Col de l'utérus	2 810	1,8	1 000	1,6
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	2 720	1,7	1 460	2,3
Estomac	2 200	1,4	1 620	2,6
Système nerveux	2 090	1,3	1 300	2,1
Vessie	1 880	1,2	1 170	1,9
Foie	1 830	1,2	nd	-
Leucémie aiguë	1 810	1,1	1 480	2,3
Leucémie lymphoïde chronique	1 650	1	450	0,7
Oesophage	1 140	0,7	760	1,2
Maladie de Hodgkin	920	0,6	120	0,2
Larynx	510	0,3	130	0,2
Tous cancers	158 500	100	63 000	100

3. Incidence dans la région Hauts-de-France (10)

Les dernières données disponibles traitant du nombre de nouveaux cas de cancer et de la mortalité par cancer en France ont été étudiés pour la dernière fois entre 1980 et 2012. Santé publique France ajuste ces chiffres à l'échelle départementale le 23 janvier 2019.

Ces nouvelles données départementalisées révèlent des disparités territoriales relativement importantes (sur-incidence et surmortalité) dans les départements du Pas-de-Calais et du Nord, notamment concernant les cancers de la lèvre, de la bouche, du pharynx et de l'œsophage ainsi que pour le cancer du poumon. Enfin, malgré la mise en place de dépistages, les taux de mortalité due au cancer du sein et colorectal se maintiennent dans la région.

La région des Hauts-de-France apparaît comme la plus impactée avec :

- 32 661 nouveaux cas de cancers par an.
- 15 150 décès par an.
- Soit la première pathologie : 1^{er} rang chez les hommes et la seconde chez les femmes en termes d'incidence.
- Première cause de mortalité.

Les localisations cancéreuses les plus récurrentes sont les mêmes qu'au niveau national :

- Homme : prostate, poumon, colorectal.
- Femme : sein, colorectal, poumon.

C. Cancer et Thrombose

L'incidence annuelle de la maladie thromboembolique chez les patients souffrant d'un cancer est estimée à 1/200. De plus, il est prouvé que la présence d'un cancer multiplie par quatre le risque de thrombose par rapport à la population générale et par six dans le cas d'une chimiothérapie associée. Le cancer augmente donc significativement le risque de développer un événement thromboembolique. En effet, près de 15 à 20% des patients atteints de cancer présentent une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde. La maladie thromboembolique est la 2^{ème} cause de décès chez les patients atteints de cancer, soit un patient atteint de cancer hospitalisé sur 7. (11)

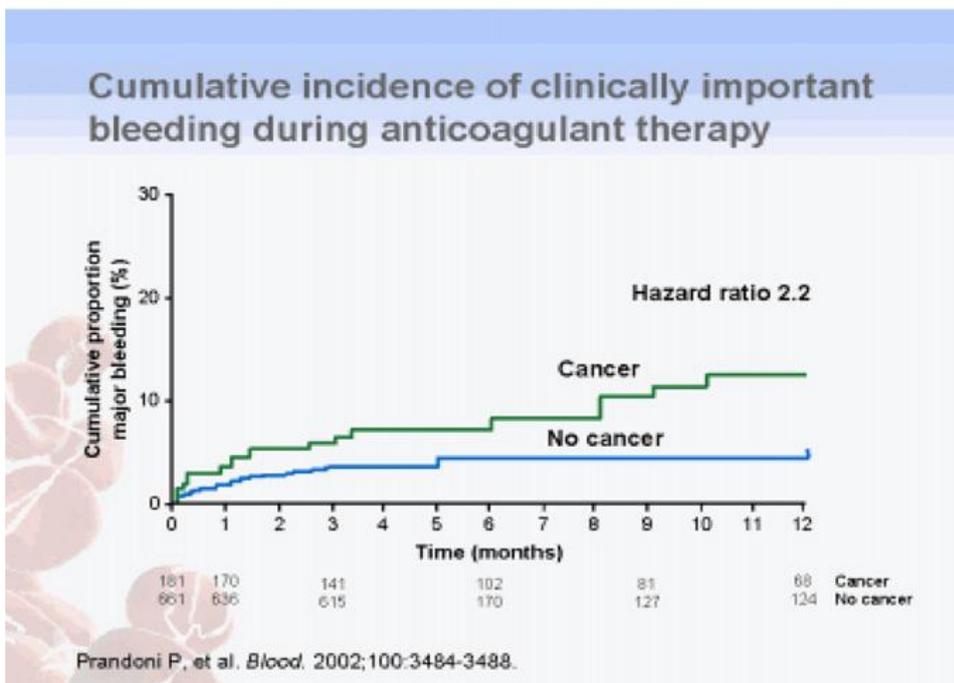
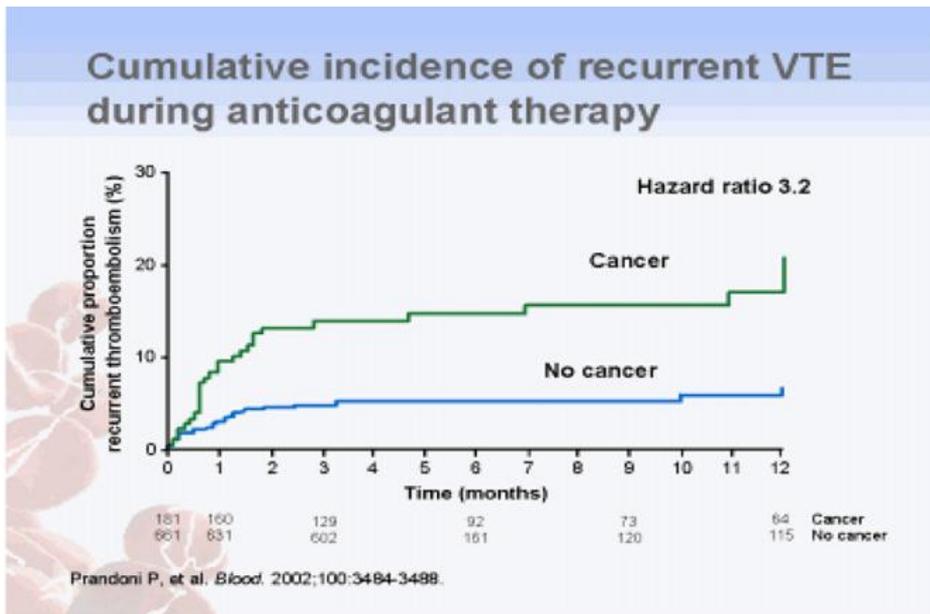


Figure 1 - Incidence cumulative des récurrences et des hémorragies importantes des MTEV durant un traitement anticoagulant (12)

Une étude américaine, menée de 1995 à 2003, a recensé toutes les données tirées des résumés de séjours hospitaliers des patients cancéreux admis dans les centres médicaux universitaires des E.-U durant cette période. L'objectif était alors de déterminer la fréquence, les facteurs de risque et les tendances de l'association d'événements thromboemboliques et cancers pendant leur hospitalisation. Il en résulte une mortalité significative et systématiquement plus élevée chez les patients qui développent un événement thromboembolique en comparaison à ceux ne présentant aucun symptôme durant l'étude (16,3 % contre 6,3 %; $p= 0,0001$). (13)

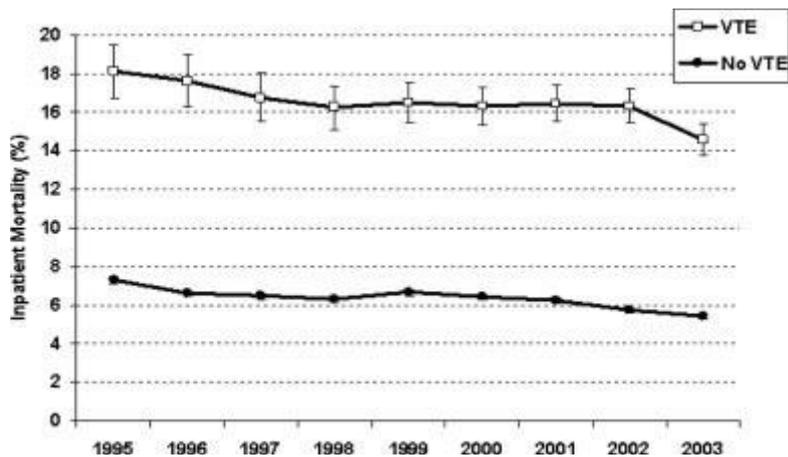


Figure 2 - MTEV et mortalité des patients hospitalisés atteints de cancer. On a constaté que la présence de MTEV était significativement associée à une augmentation de la mortalité chez les patients hospitalisés (P 0,0001) pendant la durée de l'étude. 95 % d'intervalles de confiance (13)

La hausse de l'incidence des maladies thromboemboliques chez les patients néoplasiques s'explique, d'une part, par une connaissance croissante du lien entre cancer et événements thromboemboliques, d'autre part, par l'augmentation des traitements par chimiothérapies avérés thrombogènes ainsi que par l'amélioration des outils de diagnostics.

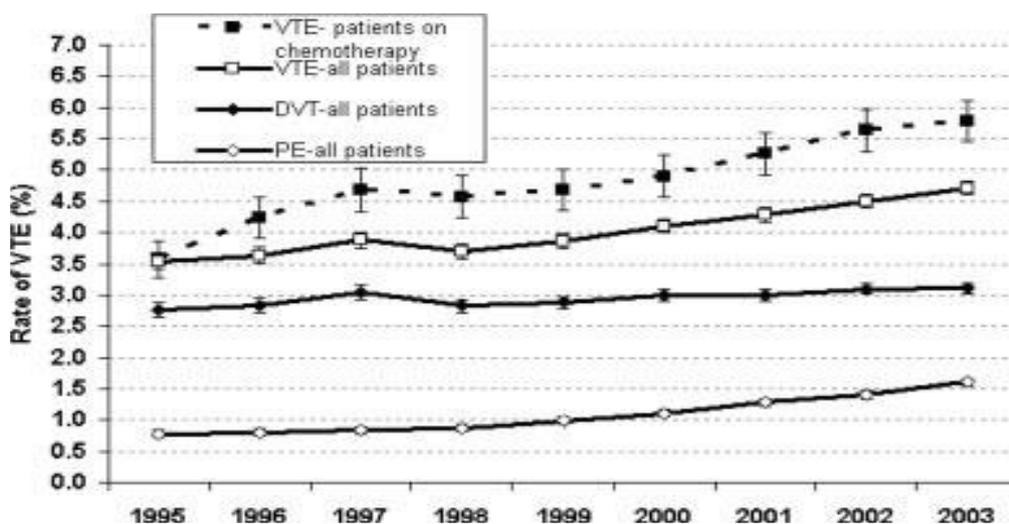


Figure 3 - Taux de MTEV des patients hospitalisés atteints de cancer dans le temps. Les résultats sont présentés sous forme de taux annuels de thrombose veineuse profonde (TVP), d'embolie pulmonaire (EP) sans thrombose veineuse profonde entre 1995 et 2003. Des tendances significatives de l'augmentation des taux ont été observées pour les trois diagnostics (p.0001). Le taux d'augmentation s'est révélé plus élevé dans le sous-groupe de patients ayant reçu une chimiothérapie. Intervalles de confiance de 95 % (13)

D. Facteurs de risques

Comme exposé ci-dessus, le lien entre MTEV et cancer coexiste. Cependant, la probabilité d'un événement thromboembolique n'est pas la même pour tous les patients. L'apparition d'une thrombose veineuse varie selon la localisation, le stade tumoral, ou encore les thérapeutiques utilisées. Elle dépend également de facteurs de risques spécifiques à chaque patient (facteurs intrinsèques). En effet, nous observons que les cancers du pancréas, du colon, de l'ovaire et du poumon sont les

plus pourvoyeur d'événements thrombotiques. Les évolutions métastatiques sont 10 à 20 fois plus thrombogènes que les cancers localisés.

Cancer	n	TVP à 1 an Incidence cumulée (%)	TVP à 1 an Tous stades/100 pts-années (%)	TVP à 1 an Avec métastases/100 pts-années (%)
Pancréas	6524	5,3	14,0	28,3
Gliome	3775	6,9	11,1	6,1
LAM	2292	3,7	7,4	7,4
Estomac	5766	4,5	7,4	16,7
Œsophage	2491	3,6	5,8	10,4
Rein	4891	3,5	4,3	12,1
Poumon	44 497	2,4	4,3	7,4
Ovaire	5707	3,3	4,2	5,5
Foie	2312	1,7	4,1	7,2
Lymphome	9003	2,8	3,7	3,9
LLC	2023	2,7	3,1	2,8
LAL	1058	2,6	3,1	3,3
Colôn	32 611	2,3	2,7	5,7
LMC	951	1,5	1,8	1,6
Vessie	7138	1,5	1,7	1,6
Utérus	8721	1,6	1,7	9,3
Prostate	51 362	0,9	1,0	1,3
Sein	44 707	0,9	0,9	3,8
Mélanome	9497	0,5	0,5	5,3

Tableau 2 - Incidence de thrombose veineuse un an après le diagnostic en fonction du type de cancer (14)

Contexte	Odd-ratio	Intervalle de confiance 95%	p
Tumeur solide	5.0	1.7-14	0.004
Leucopénie	4.2	1.2-14.6	0.02
Infection	4.9	1.2-19.8	0.03
Stade avancé (III/IV)	1.5	0.99-2.1	0.06
Métastases	3.3	1.16-9.09	0.02
Antécédents de thromboses	10.6	1.98-57	0.006

Tableau 3 - Facteurs de risque associés à la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer en analyse multi variée. (14)

Une étude évocatrice décrit les facteurs favorisant la survenue de thrombose chez les patients atteints de cancer (Tableau 5). Outre les facteurs de risque généraux liés à cette pathologie, elle prend en compte la singularité des comorbidités du patient (âge, maladie rénale, cardiaque, pulmonaire, obésité) et les traitements adoptés (chirurgie, cathéter, le type de chimiothérapie). A ce jour, le facteur de risque le moins méconnu reste la chirurgie, néanmoins, elle double le risque de thrombose post opératoire et triple le risque d'embolie pulmonaire fatale. (14)

- Prévention et facteurs de risque

En référence aux recherches de l'Ankara University School of Medicine aux Etats-Unis, répertoriant sur leur base de données 237 patients diagnostiqués, nous pouvons classer ces patients selon les critères suivants :

- L'âge, ethnie, obésité
- Les traitements reçus
- Le type de cancer
- Présence ou non de cathéter veineux centraux
- L'alitement, tabagisme
- Antécédent de chirurgie dans les six derniers mois

Si les résultats marquent un écart de pourcentage entre les hommes et les femmes touchés par la TVP (60% contre 40% respectivement), ils définissent également l'état d'immobilisation, les antécédents chirurgicaux au cours des six derniers mois, l'anesthésie pendant au moins 2 h, le repos au lit durant plus de 4 jours et le traitement hormonal comme des paramètres manifestent. Tandis que l'utilisation de cathéters veineux centraux, la chimiothérapie à base de platine n'établissent pas de relation avec le risque accru d'apparition de thrombose veineuse.

A toutes ces comorbidités et spécificités de la prise en charge du patient, viennent s'ajouter les facteurs environnementaux et comportementaux qui influent l'état général du patient.

En effet, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), dans une étude publiée en 2018, montre que 41,1% des nouveaux cas de cancer, soit 142 000 cas/an, sont attribuables à des facteurs de risques comportementaux ou environnementaux. Une importante partie des cancers pourrait donc être évitée par des changements de comportements comme le prouve l'étude du CIRC qui déclare le tabac à l'origine du plus grand nombre de cas (19,8%, soit 68 000 nouveaux cas de cancers en France/an), suivi de la consommation d'alcool, de l'alimentation, du surpoids et de l'obésité (responsables respectivement de 8%, 5,4%, et 5,4% de l'ensemble des nouveaux cas).

La part attribuable aux facteurs de risques comportementaux varie selon les types de cancer. Aussi, on constate que pour les cancers du poumon, des lèvres, de la cavité buccale, du pharynx et de l'œsophage, l'influence des facteurs de risque étudiés est très élevée (supérieure à 75%). Le tabagisme est ainsi responsable de 81,2% des nouveaux cas du cancer du poumon, 71,4% des cancers de la cavité orale et du pharynx, 64,1% des cancers de l'œsophage. La sur-incidence régionale de ces cancers traduit la prévalence (=nombre de consommateurs à un moment donné) plus conséquente du tabagisme quotidien en Hauts-de-France, comparativement aux autres régions. (15) (16)

Par conséquent, le tabagisme est pour ces cancers, le principal facteur de risque. A noter que l'exposition conjointe au tabac et à l'alcool a un effet synergique.

Les professionnels de santé que représentent les pharmaciens et leurs équipes jouent au quotidien un rôle dans la prévention primaire et secondaire renforcée par des événements nationaux de sensibilisation tels que « le mois sans tabac », « dry january », « octobre rose » etc.

II. Physiopathologie des thromboses associées aux cancers

A. Physiopathologie de l'hémostase (17) (18)

L'hémostase constitue l'ensemble des processus physiologiques assurant la prévention des saignements spontanés et le contrôle d'une hémorragie après une brèche vasculaire. Elle se décompose en 3 étapes :

- L'hémostase primaire qui met en jeu les plaquettes, la paroi des vaisseaux, le facteur Von Willebrand et le fibrinogène ;
- La coagulation qui aboutit à la formation d'un caillot de fibrine insoluble et les facteurs de la coagulation ;
- La fibrinolyse qui entraîne la dissolution du caillot.

1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire engendre la création, en 3 à 5 minutes, d'un agrégat plaquettaire qui permet l'obturation de la brèche vasculaire. Cette phase comporte simultanément :

- Un temps vasculaire caractérisé par une vasoconstriction du vaisseau lésé, entraînant un ralentissement du flux sanguin favorisant l'adhésion plaquettaire ;
- Un temps plaquettaire permettant de « colmater » la brèche : la lésion vasculaire met à nu les fibres de collagènes sous endothéliales, sur lesquels viennent se fixer les plaquettes à l'aide du facteur Von Willebrand. Cette adhésion active les plaquettes qui sécrètent alors des substances garantissant l'adhésion des plaquettes entre elles et la vasoconstriction du vaisseau ainsi que le renforcement de leur propre activation.

L'activation lie donc les plaquettes entre elles et réalise l'agrégation. A ce niveau, le fibrinogène joue le rôle important de cofacteur de l'agrégation plaquettaire en formant des ponts inter-plaquettaires. Après l'agrégation, les plaquettes perdent leur individualité et forment le clou plaquettaire.

2. Coagulation

Cette phase provoque la constitution d'un caillot de fibrine, substance solide, qui va renforcer le clou plaquettaire, pour aboutir à une obturation stable de la lésion.

Elle met en jeu des protéines plasmatiques appelées facteurs de la coagulation, pour la plupart inactifs. Leur activation se génère en cascade avec un effet amplificateur.

Historiquement, la coagulation était décrite selon deux voies d'activation dont le pont de convergence est l'activation du facteur X. Aujourd'hui, la coagulation est décrite selon trois phases : Une phase d'initiation : la voie du facteur tissulaire (FT) ; une phase d'amplification de la génération de thrombine via la formation de complexe ténase et prothrombinase (respectivement anciennement appelées voie extrinsèque et voie intrinsèque) ; une phase de propagation ou de fibrinoformation : la grande quantité de thrombine générée au niveau du caillot transforme le fibrinogène en monomères de fibrine soluble et active le facteur XIII (FXIII). Ces monomères de fibrine polymérisent au niveau du caillot. Le FXIIIa crée des liaisons covalentes entre les fibres de fibrine et permet la formation d'un réseau de fibrine stabilisé insoluble.

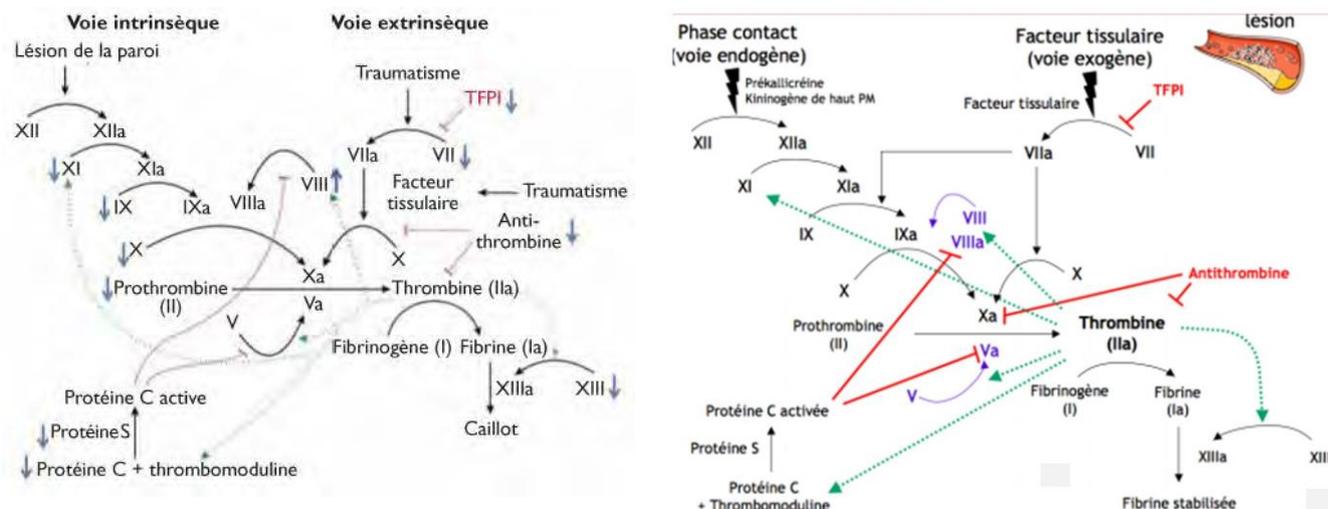


Figure 4 - Cascade de la coagulation (ancien (gauche) et nouveau (droite) concept).

3. Fibrinolyse

La fibrinolyse développe la dissolution du caillot de fibrine, à l'origine de la « re-canalisation » de la lumière vasculaire. Ce phénomène limite une coagulation excessive stimulant la formation de caillots au risque d'obstruer les gros vaisseaux (thrombose) ou de se disséminer dans la circulation (embolie). Le système fibrinolytique détruit le caillot en 7 à 10 jours par activation du plasminogène en plasmine. Le plasminogène est une protéine synthétisée par le foie, transformée en plasmine sous l'action d'activateurs physiologique à savoir :

- Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA).
- Urokinase,
- Kallikréine et le facteur XIIa.

Les produits de dégradation de la fibrine (PDF et D-Dimères) proviennent de la lyse de la fibrine sous l'effet de la plasmine.

B. Physiopathologie de MTEV en oncologie (1) (14)

L'apparition de thromboses au cours du cancer peut s'expliquer par l'augmentation de l'activité prothrombotique ou bien par la diminution des mécanismes anti thrombotiques. Ces modifications influent sur les éléments de la triade de Virchow (= association de trois facteurs d'apparition à la thrombose) en provoquant des anomalies du flux sanguin, de la paroi vasculaire ou de la coagulation sanguine comme présentée ci-dessous. (Figure 3)

D'autres facteurs ont plus récemment été incriminés comme l'activation plaquettaire ou le rôle direct de certaines chimiothérapies et hormonothérapies.

1. La stase veineuse

Les anomalies du flux sanguin se manifestent par une stase veineuse liée à l'immobilisation, à l'obstruction veineuse par compression extrinsèque ou par invasions endovasculaires et à l'hyperviscosité. Elles entraînent une diminution de la clairance des facteurs activés de la coagulation contribuant à l'émergence de thromboses. Cette stase amène à des lésions hypoxique au niveau des valvules veineuses et des cellules endothéliales diminuant le taux de thrombomoduline présent à leur surface. Ces lésions augmentent l'expression du facteur tissulaire et, de ce fait, participent à la genèse de thromboses.

2. Les anomalies de la paroi vasculaire

Nous observons différents niveaux d'anomalies de la paroi vasculaire. Tout d'abord, à l'échelle microscopique, les cellules tumorales libèrent des cytokines (TNF- α , IL-1 β , VEGF agissant sur les leucocytes, les macrophages et cellules endothéliales) source d'expression du facteur tissulaire. Premier maillon de la voie extrinsèque de la coagulation, il permet aux cellules malignes d'adhérer à l'endothélium (intégrines, sélectines) et favorise ainsi les thromboses. De plus, des atteintes macroscopiques de la paroi vasculaire expliquant les thromboses, font également échos à certains cancers. On retrouve dans le cas du cancer du rein des prolongements néoplasiques endovasculaires, des infiltrations tumorales transpariétales directes, des voies d'abord vasculaire endommagées par la thérapeutique.

Enfin, la toxicité de certaines substances de chimiothérapie sur l'endothélium vasculaire a été établie. (19)

3. L'hypercoagulabilité

Les anomalies de la coagulation se manifestent par des mécanismes pro thrombotiques conduisant à une hypercoagulabilité d'origine multifactorielle imputable soit :

- à la tumeur, avec une expression de facteurs pro coagulants : le facteur tissulaire et le « cancer pro coagulant A » qui active spécifiquement le facteur X,
- à l'interaction des cellules de la circulation sanguine entre elles,
- à l'influence des facteurs extrinsèques comme les traitements antinéoplasiques, ou les actes chirurgicaux. Par ailleurs, nous constatons chez les patients atteints d'un cancer des troubles des paramètres biologiques de la coagulation (diminution du taux de prothrombine, augmentation du fibrinogène). (19)

4. Anomalies plaquettaires

En cas de cancer évolutif, une thrombocytose, sujette à l'extension des thromboses, est fréquemment déclarée (30 à 60%). De plus, les cellules tumorales ont une activité pro-agrégante dues à la formation de thrombine, la synthèse d'adénosine diphosphate (ADP) et l'activation du métabolisme de l'acide arachidonique. (1)

5. Chimiothérapie-hormonothérapie

Le risque de thromboses causé par l'utilisation de produits chimio-thérapeutiques ne se résume pas à un mécanisme de toxicité vasculaire : baisses des protéines C et S, diminution de la concentration plasmatique en antithrombine. (1)

Les traitements hormonaux sont largement employés dans la prise en charge du cancer du sein (tamoxifène, antiaromatases, progestatifs), de la prostate (antiandrogènes, diéthylstilbestrol). Respectivement, les propriétés estrogéniques du tamoxifène et du diéthylstilbestrol semblent responsables des effets thrombotiques. Le risque de thrombose est nettement majoré en cas de chimiothérapies concomitantes.

Enfin, plusieurs travaux récents soulignent le risque de thromboses veineuses associé aux agents antiangiogéniques comme la thalidomide ou les inhibiteurs du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) sans en affirmer scientifiquement les origines. (20) (21)

6. Inflammation et processus tumoral

L'inflammation et le processus tumoral sont intimement imbriqués. Toutes les cellules du compartiment vasculaire entrent en jeu : lymphocytes, monocytes-macrophage, les cellules tumorales, l'endothélium et les plaquettes. (22)

Comme nous l'avons cité ci-dessus, les cellules tumorales sont capables d'interagir directement avec les autres cellules via les cytokines telles que TNF- α , IL 1, VEGF et les molécules adhésives comme Willebrand, E-sélectine, P-sélectine... (23) Cette dernière, qui est contenu au niveau des cellules endothélial et des granules alpha plaquettaires, active l'adhésion leucocytaire et l'agrégation plaquettaire par le biais de sa liaison avec son récepteur membranaire, le P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1). La croissance du thrombus est P-sélectine/PSGL-1 dépendante. Les interactions cellulaires mettant en jeu la P-sélectine sont inhibées par les héparines et ainsi elles limiteraient la dissémination métastasique. (24)

Les cytokines pro-inflammatoires et les protéines de la phase aigue de l'inflammation sont élevées au cours de cancer résultant de l'interaction intercellulaire ou émanant directement des cellules tumorales. (25)

La Triade de VIRCHOW appliquée au cancer

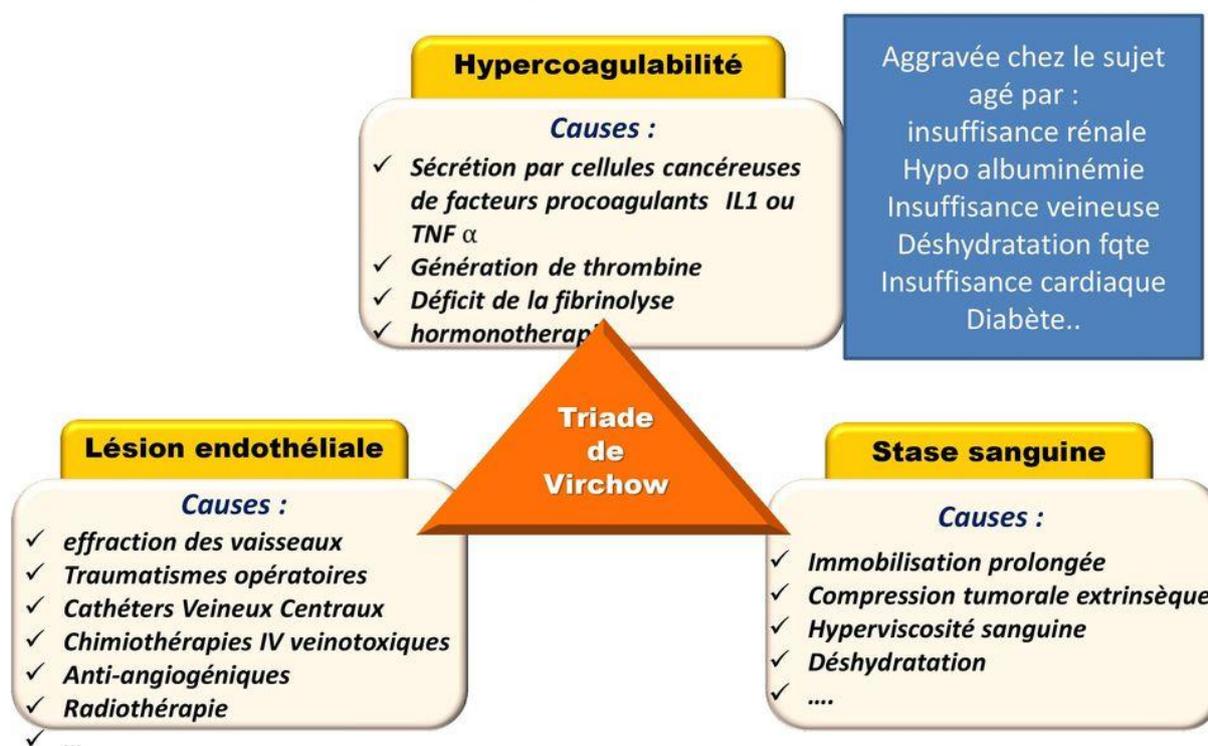


Figure 5 - La Triade de VIRCHOW appliquée au cancer

III. Les anticoagulants sur le marché dans le traitement des MTEV en général

Les anticoagulants peuvent être classés en trois grandes familles : les anticoagulants injectables regroupant les HNF, les HBPM, le fondaparinux, Les antivitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD) assimilés par voie orale.

A. Les héparines non fractionnées (HNF) (26)

Les HNF sont au nombre de deux :

- l'héparine sodique (HEPARINE CHOAY®) par voie intraveineuse (IV), 5000UI/ml solution injectables IV
- l'héparine calcique (CALCIPARINE®) par voie sous-cutanée (SC) 5000UI/0,2ml, 7500UI/0,3ml, 12500UI/0,5ml, 20000UI/0,8ml, 25000UI/1ml

Mécanisme d'action : Dans un premier temps, les HNF fixent l'antithrombine (AT ou ATIII) multipliant ainsi par 1000 son activité antiprotéasique sur le FIIa en formant le complexe HNF-AT-FIIa, et sur le FXa sans liaison directe avec l'héparine. Dans un second temps, les HNF agissent sur le FIXa, FXIa et le FXIIa. Elles ont donc une activité anticoagulante puissante dépendante de leur concentration. Le rapport de l'activité anti-IIa/anti-Xa=1.

Indications :

- traitement curatif des maladies thromboemboliques veineuses et prévention des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathies emboligènes.

Héparine sodique (HEPARINE CHOAY®): perfusion continue, dose initiale de 20UI/kg/h après un bolus de 50UI/kg, la surveillance biologique s'effectue 6h après le début du traitement.

Héparine calcique (CALCIPARINE®): dose initiale de 500UI/kg/24h en 2 (toutes les 12h) ou 3 (toutes les 8h) injections après une possible injection d'un bolus d'héparine IV de 50 à 100UI/kg.

- Prévention des accidents thromboemboliques veineux (en milieu chirurgical) et coagulation extracorporelle.

Héparine sodique (HEPARINE CHOAY®): dans ces indications la posologie et la surveillance sont fonction de chaque situation.

Héparine calcique (CALCIPARINE®): 5000UI 2h avant l'intervention puis 5000UI toutes les 12 heures pendant 10 jours au moins. De manière générale, la posologie préventive est de 5000UI toutes les 12h.

Surveillance biologique: Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire pour éliminer un trouble de l'hémostase, source d'hémorragie. Une numération plaquettaire, une

mesure du temps de céphaline activé (TCA) et parfois du taux de prothrombine (TP) sont appliquées. Au cours d'un traitement curatif et préventif, la numération plaquettaire est fixée deux fois par semaine, le TCA entre les deux premières injections et à chaque modification de doses (adaptation de posologie pour obtenir un TCA = 2 à 3 fois le TCA témoin), et l'activité anti-Xa pour obtenir une valeur entre 0,2 - 0,6UI/ml. Le TCA et l'activité anti-Xa ne sont cependant pas indispensables en cas de traitement préventif.

Contre-indications :

- hypersensibilité aux héparines
- Voie intramusculaire
- Saignements évolutifs significatifs
- Endocardite bactérienne aigue
- Antécédents de thrombopénie induite par les héparines (TIH)
- Maladies hémorragiques constitutionnelles
- Hémorragies intracérébrales
- L'association à l'aspirine à dose antalgique et antipyrétique ainsi que l'association aux AINS est déconseillée au risque de développer des saignements.

Effets indésirables :

- Complications hémorragiques,
- Ostéoporose lors de traitements prolongés, en restant vigilant face aux facteurs favorisants (corticothérapies, ménopause),
- TIH de type 1 ou de type 2, plus rare mais plus sévère avec un mécanisme d'origine immunologique.

B. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) (26)

Les HBPM correspondent à un fractionnement d'HNF, administrées par voie sous cutanée, énumérées ci-dessous:

- Dalteparine sodique (FRAGMINE®), 2500UI/0,2ml, 5000UI/0,2ml, 7500UI/0,3ml, 10000UI/0,4ml, 12500UI/0,5ml, 15000UI/0,6ml, 18000UI/0,72ml
- Enoxaparine sodique (LOVENOX®), 2000UI/0,2ml, 4000UI/0,4ml, 6000UI/0,6ml, 8000/0,8ml, 10000UI/1ml, 30000UI/3ml
- Nadroparine calcique (FRAXIPARINE®), 1900UI/0,2ml, 2850UI/0,3ml, 3800UI/0,4ml, 5700UI/0,6ml, 7600UI/0,8ml, 9500UI/ml
- Tinzaparine sodique (INNOHEP®), 2500UI/0,25ml, 3500UI/0,35ml, 4500UI/0,45ml, 10000UI/0,5ml, 14000UI/0,7ml, 18000UI/0,9ml

Mécanisme d'action : Les héparines de bas poids moléculaires possèdent une activité anti-Xa/anti-IIa>1, il y a donc une diminution de l'activité anti-IIa car les chaînes sont trop petites pour former le complexe ternaire avec le FIIa.

Indications :

- *Dalteparine sodique (FRAGMINE®)*:

Traitement de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention des récurrences chez le patient cancéreux. La posologie est de 200UI/kg/j au cours du premier mois en une injection par jour, puis de 150UI/kg/j au cours des mois suivants.

- *Enoxaparine sodique (LOVENOX®)*:

- Traitement prophylactique de la MTEV en milieu chirurgical et en milieu médical : la posologie est en général de 4000UI/jour et la durée de traitement dépend du contexte chirurgical ou de la durée de l'alitement.

- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle, la posologie est dans ce cas de 100UI/kg.

- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires, de l'angor instable, de l'infarctus du myocarde sans onde Q, et de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. Dans ces situations la posologie est de 100UI/kg deux fois par jour et la durée du traitement est fonction de l'indication.

- *Nadroparine calcique (FRAXIPARINE®)* :

- Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à la posologie de 2850UI/jour pour un poids moyen entre 51 et 70kg.

- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle, la posologie est dans ce cas de 65UI/kg.

- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes, de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q. Dans ces situations l'administration se fait en deux injections de 85UI/kg par jour.

- *Tinzaparine sodique (INNOHEP®)* :

- Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, la posologie varie de 2500 à 4500UI/jour en fonction de l'indication, et de la durée du traitement.

- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle, la posologie est dans ce cas de 4500UI pour une séance.

- Traitement curatif de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.

- Traitement de la **MTEV symptomatique et en prévention des récurrences au cours du cancer**. La posologie est d'une administration de 175UI/kg en une injection par jour.

Surveillance biologique : Un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé comme pour les HNF. Pour les doses curatives, le suivi de la fonction rénale et une numération

des plaquettes deux fois par semaine sont nécessaires. Le TCA est inutile et la mesure de l'activité anti-Xa s'applique dans les cas où la fonction rénale est altérée avec une clairance de la créatinine entre 30 et 60ml/min (contre-indication relative). Le suivi de l'anti-Xa permet alors de contrôler un éventuel surdosage traduisant une augmentation du risque hémorragique. A doses préventives seul le suivi des plaquettes est indispensable deux fois par semaine, en vérifiant au préalable que le patient ne souffre pas d'insuffisance rénale sévère.

Contre-indications :

- hypersensibilité aux héparines
- Voie intramusculaire
- Saignements évolutifs significatifs
- Endocardite bactérienne aiguë
- L'insuffisance rénale sévère est une contre-indication absolue pour les doses curatives et relatives pour les doses préventives. L'insuffisance rénale modérée est une contre-indication relative pour les doses curatives.
- Antécédents de TIH
- Maladies hémorragiques constitutionnelles
- Hémorragies intracérébrales
- L'association à l'aspirine à dose antalgique et antipyrétique ainsi que l'association aux AINS est déconseillée au risque d'augmenter des saignements.

Effets indésirables :

- Complications hémorragiques.
- Ostéoporose lors de traitements prolongés, en restant vigilant face aux facteurs favorisants (corticothérapies, ménopause).
- TIH de type 1 ou de type 2, plus rare mais plus sévère avec un mécanisme d'origine immunologique.

C. Le fondaparinux (ARIXTRA®) (26)

Le fondaparinux (Arixtra®) est un pentasaccharide de synthèse s'administrant par voie sous cutanée et ne nécessitant pas de suivi biologique. Fondaparinux : 2,5mg/0,5ml, 5mg/0,4ml, 7,5mg/0,6ml, 10mg/0,8ml.

Mécanisme d'action : Le fondaparinux (Arixtra®) est un inhibiteur indirect sélectif du FXa, il n'a pas d'effet anti-IIa. Son activité nécessite l'antithrombine, sur laquelle il se fixe potentialisant son action inhibitrice sur le facteur Xa.

Indications :

- Prévention du risque thromboembolique en contexte chirurgical et/ou en contexte médical. La posologie dans ce cas est de 2,5 mg une fois par jour et la durée est variable en fonction de l'indication.

- Traitement de l'angor instable, de l'infarctus du myocarde avec ou sans sus décalage du segment ST. Dans ce cas, la posologie est de 2,5mg pendant la durée de l'hospitalisation sans excéder toutefois 8 jours.
- Traitement de la thrombose veineuse superficielle à la posologie de 2,5mg une fois par jour pendant 30 à 45 jours.
- Traitement des TVP et EP, pour un patient entre 50 et 100kg la dose recommandée est de 7,5mg une fois par jour. Pour les patients de poids inférieur à 50kg, la dose recommandée est de 5mg une fois par jour et pour les poids supérieur à 100kg la dose est de 10mg une fois par jour.

Contre-indications :

- Hypersensibilité au fondaparinux
- Voie intramusculaire
- Saignements évolutifs significatifs
- Endocardite bactérienne aigue
- Insuffisance rénale sévère pour les doses curatives, et l'insuffisance rénale sévère avec une clairance <20ml/min pour les doses préventives.

Effets indésirables :

L'augmentation du risque hémorragique et de saignements constitue le principal effet indésirable.

Le seul moyen disponible pour mesurer l'activité anti coagulante d'une HBPM est la mesure de l'activité anti-Xa, ou bien la mesure du TCA. Cependant, elle n'est ni prédictive du risque thrombotique ni du risque hémorragique.

Avant d'initier un traitement par HBPM, la clairance de la créatinine doit systématiquement être estimée selon la formule de Cockcroft, particulièrement au-delà de 75 ans. L'utilisation des HBPM est contre-indiquée à dose curative dans l'insuffisance rénale sévère. Elle est déconseillée à dose préventive dans l'insuffisance rénale sévère et à dose curative dans l'insuffisance rénale légère à modérée. (27)

$Clairance (ml/min) = \frac{(140 * Age) * A * Poids}{Créatinémie (\mu mol/l)}$ A= 1.23 chez l'homme et 1.04 chez la femme

En France, seule la surveillance de la numération plaquettaire est inéluctablement préconisée avant le début du traitement par HBPM ou au plus tard dans les premières 24h. Elle est réitérée deux fois par semaine le premier mois puis une seule fois par semaine au-delà d'un mois.

Après injection sous-cutanée, la biodisponibilité des HBPM est élevée (87 à 100 %) tandis que la demi-vie d'élimination varie de 3 à 6 h, permettant une injection par jour (daltéparine, tinzaparine) ou deux injections quotidiennes (énoxaparine). (28)

D. AVK (29) (26)

Les antivitamines k se divisent en deux familles :

- Les dérivés coumariniques avec la warfarine (COUMADINE®) comprimé de 2mg, 5mg et l'acenocoumarol, (SINTROM® et MINISINTROM®) comprimés de 1mg et 4mg.
- Les dérivés de l'indane-dione avec la fluindione (PREVISCAN®) comprimé de 20mg.

Mécanisme d'action :

Ce sont des inhibiteurs de l'époxyde réductase qui permet la synthèse de la vitamine K. Les AVK inhibent donc la production de tous les facteurs de la coagulation vitamine K dépendant comme le facteur II, VII, IX, X, ainsi que les protéines C et S.

Pharmacocinétique :

Les AVK sont absorbés par voie digestive, pour ensuite se lier fortement aux protéines plasmatiques, révélant ainsi les nombreuses interactions médicamenteuses (28) (Tableau 4).

La forme libre, active, est d'abord métabolisée par le foie, et ensuite éliminée par voie urinaire sous forme inactive. L'équilibre est atteint au bout de 5 jours minimum et l'action anticoagulante persiste 2 à 4 jours (sauf pour l'acenocoumarol), les écartant des traitements d'urgence. Les AVK se définissent comme des médicaments à marge thérapeutique étroite, sensibles à l'alimentation dont les principales caractéristiques sont résumées ci-dessous :

Durée d'action	DCI	Nom commercial	Demi-vie (h)	Délai d'action (h)	Dosage (mg)	Posologie moyenne (mg/j)
Courte	Acénocoumarol	Sintrom®	8	18 - 24	4	4 - 8
	Acénocoumarol	Minisintrom®			1	
Moyenne	Fluindione	Previscan®	31	24 - 48	20	20 - 40
Longue	Warfarine	Coumadine®	35 - 45	36	2 ou 5	4 - 10

Le tableau ci-dessous regroupe les interactions médicamenteuses des AVK et des HBPM avec les thérapies antinéoplasiques. Nous constatons que les AVK interagissent fortement avec la plupart des médicaments antinéoplasiques à l'inverse des HBPM. Qui plus est, la plupart des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec les AVK sont liées à une altération de leur clairance

métabolique en présence d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP2C9 et du CYP3A4. (28)

Cependant, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, les AVK représentent une alternative à la fois aux HBPM et aux AOD lorsque ceux-ci sont contre-indiqués. Les AVK sont à adresser avec prudence car l'accumulation de métabolites inactifs peut déclencher une hémorragie et, bien que rare, une néphropathie aiguë grave. Une surveillance plus fréquente de l'INR s'avère donc primordial, en réaction à ce cas de figure.

	Metabolic pathway	VKA	References	LMWH ¹	Colour codes
Cytotoxic chemotherapy					
capecitabine	CYP2C9 inhibition		(Copur et al., 2001)		Moderate to major increase in anticoagulant AUC (> 2 fold)
etoposide + carboplatine	protein binding		(Le et al., 1997)		
fluorouracile	CYP2C9 inhibition		(Brown, 1999)		Minor increase in anticoagulant AUC (<2 fold)
ifosfamide	protein binding		(Hall et al., 1990)		
mitotane	CYP2C9 induction		(Cuddy and Loftus, 1986)		Case reports of increase in INR
paclitaxel	protein binding		(Thompson and Highley, 2003)		
Oral targeted therapy					
cabozantinib	CYP2C9 inhibition		(Foxx-Lupo et al., 2016)		* Possible increase in INR based on <i>in vitro</i> data
crizotinib	CYP2C9 induction	*	crizotinib SPC		Moderate to major decrease in anticoagulant AUC (> 50%)
dabrafenib	CYP2C9 induction	*	(Suttle et al., 2015)		
dasatinib	platelet function	*	dasatinib SPC		Minor decrease in anticoagulant AUC (20-50%)
erlotinib	CYP3A4 competition		(Thomas et al., 2010)		Case reports of decrease in INR
gefitinib	CYP3A4 competition		(Arai et al., 2009)		
idelalisib	CYP2C9 induction CYP3A4 inhibition	*	idelalisib SPC		
imatinib	CYP2C9 inhibition		(Breccia et al., 2010)		* Possible decrease in INR based on <i>in vitro</i> data
nilotinib	CYP2C9 inhibition		(Yin et al., 2011)		
pazopanib	CYP2C9 inhibition		(Goh et al., 2010)		No effect
vemurafenib	CYP2C9 inhibition		vemurafenib SPC		
Hormonal agents					
anastrozole	CYP2C9 inhibition	*	anastrozole SPC		
enzalutamide	CYP2C9 induction		(Gibbons et al., 2015)		
tamoxifène	CYP2C9 inhibition		(Givens et al., 2009)		
Supportive care					
aprepitant	CYP2C9 induction		(Depre et al., 2005)		
dexamethasone	protein binding		(Sellam et al., 2007)		

Tableau 4 - Interactions médicamenteuses entre les thérapies antinéoplasiques et les antagonistes de la vitamine K ou les héparines de bas poids moléculaire (28)

Dans le cadre d'une utilisation des AVK, les effets observés varient inter individuellement selon les comorbidités de chaque patient. Cette variabilité semble d'autant plus éloquente chez les patients atteints d'un cancer. En effet, l'étude Canthanox met en évidence les difficultés à atteindre la zone cible de l'INR et de s'y maintenir. C'est pourquoi, de nombreux ajustement thérapeutiques sont mis en place (7). Ces faits sont mis en situation dans une étude cas-témoins au cours de laquelle le groupe « patient-cancer » est significativement tenu hors de la zone cible (54 versus 66%, $p < 0.001$) démontrant une fluctuation des INR plus imposante (1.30

versus 0.71, $p < 0.001$) que chez les patients sains. Cette dernière est considérée à terme comme multifactorielle. (30) (Tableau 5)

Comorbidités :

Insuffisance rénale
Insuffisance hépatique
Inflammation
Infections
Interactions médicamenteuses
Effets de la chimiothérapie sur la lignée sanguine
Malnutrition
Vomissements
Délai d'action lors de gestes invasifs
Voie d'abord

Tableau 5 - Causes de variabilité de l'INR chez les patients avec cancer et sous AVK

Indications :

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire, certaines valvulopathies mitrales, et les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués, en relais des héparines.
- Traitement des TVP et de l'EP ainsi que la prévention de leurs récives en relais des héparines.

Posologie et surveillance biologique :

La posologie des AVK s'adapte aussi bien d'une personne à l'autre que chez une même personne selon les résultats de l'international normalized ratio (INR). A l'initiation du traitement, l'INR se mesure à intervalle régulier de 3 jours jusqu'à stabilisation traduite par la succession de deux valeurs cibles, pour ne s'opérer à terme qu'à une fréquence limitée d'une fois par mois. Il reflète le degré de coagulation du patient et correspond à un rapport entre le TQ mesuré dans le plasma du patient et un TQ témoin (correspondant à un TP = 100%) élevée à la puissance ISI (Indice de Sensibilité International spécifique du réactif utilisé). Ce taux normalisé permet de s'affranchir des variabilités entre les différents laboratoires d'analyses médicales. Si un INR bas indique une mauvaise protection face aux risques emboliques, un INR haut intensifie au contraire le risque hémorragique. Afin de préserver le patient des risques énoncés, l'INR doit impérativement conserver une valeur comprise dans la fourchette définie par l'indication de son traitement.

$$INR = \left(\frac{TQ_{patient}}{TQ_{Témoin}} \right)^{ISI}$$

Indications	INR cible
TVP, embolie pulmonaire	2 – 3
Fibrillation auriculaire avec facteurs de risque thromboembolique	2 – 3
Infarctus du myocarde compliqué d'un thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère ou dyskinésie emboligène	2 – 3
Valvulopathie mitrale	3 – 4,5
Prothèse valvulaire mécanique	2,5 – 4,5

Tableau 6 - Valeurs des INR ciblés selon les indications du traitement

Contre-indications :

- Hypersensibilité
- Insuffisance hépatique sévère
- Allaitement (indanediones)
- Grossesse
- L'association à l'acide acétylsalicylique à dose antalgique et antipyrétique, au miconazole, au millepertuis et à la phénylbutazone.

Effets indésirables :

- Hémorragies
- Eruption cutanée réversible
- Accidents immuno-allergiques
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale aigue
- Arthralgies

Cas du surdosage :

Conduites à tenir : fichier HAS 2008

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 -4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pas de saut de prise ▶ Pas d'apport de vitamine K 	
4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Saut d'une prise ▶ Pas d'apport de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pas de saut de prise ▶ Pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Arrêt du traitement ▶ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Saut d'une prise ▶ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Arrêt du traitement ▶ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

E. AOD (26) (31)

Les anticoagulants oraux directs forment la dernière famille d'anticoagulants mise sur le marché. Ils sont administrés par voie orale sous la forme de comprimés ou gélules, en France pour les trois premières cités ci-dessous :

- Le dabigatran (PRADAXA®)
- Le rivaroxaban (XARELTO®)
- L'apixaban (ELIQUIS®)

- L'edoxaban (LIXIANA®), AMM européenne

Pharmacocinétique :

DCI	Nom de spécialité	Pic plasmatique (H délai d'action)	Demi-vie	Élimination	Points importants sujet âgé	Sources
Apixaban	Eliquis®	3 – 4 heures	12 heures	Fécale Rénale	Augmentation de l'exposition → Adaptation posologique	RCP
Dabigatran	Pradaxa®	0,5 – 2 heures	11 – 14 heures	Rénale	Augmentation de l'exposition → Adaptation posologique	RCP
Rivaroxaban	Xarelto®	2 – 4 heures	5 – 13 heures	Fécale Rénale	Allongement de la demi-vie Augmentation de l'exposition → Adaptation posologique	RCP
Edoxaban	Lyxiana®	Rapide	5 – 11 heures	Fécale Rénale	Adaptation posologique nécessaire	Ogata K. et al. Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Novel Factor Xa Inhibitor Edoxaban in Healthy Volunteers. <i>J Clin Pharmacol</i> 2010; 50(7):743-53. Epub 2010 Aug 13

Indications :

- Dabigatran (PRADAXA®) :
 - Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficiés d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou à la posologie de 110mg deux fois par jour pour une durée respective de 28 à 35 jours et de 10 jours.
 - Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire à la posologie de 150mg deux fois par jour, aussi longtemps que nécessaire.
 - Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires à la posologie de 150mg deux fois par jour et en prévention des récurrences de TVP et EP chez l'adulte à la posologie est de 110mg deux fois par jour. La durée est variable en fonction de la situation.
- Rivaroxaban (XARELTO®) :
 - Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou à la posologie de 10mg une fois par jour respectivement pendant 5 semaines et pendant 2 semaines.

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire à la posologie de 20mg une fois par jour aussi longtemps que nécessaire.

- Traitement des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires et prévention des récurrences de TVP et EP chez l'adulte à la posologie de 15mg deux fois par jour au cours des 3 premières semaines puis à 20mg une fois par jour. La durée est variable en fonction de la situation.

• Apixaban (ELIQUIS®) :

- Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou à la posologie de 2,5mg deux fois par jour pendant respectivement 32 à 38 jours et 10 à 14 jours.

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire à la posologie de 5mg deux fois par jour aussi longtemps que nécessaire.

- Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires à la posologie de 10mg deux fois par jour pendant les 7 premiers jours puis à 5mg deux fois par jour et prévention des récurrences de TVP et EP chez l'adulte à la posologie de 2,5mg deux fois par jour à la suite de 6 mois de traitement curatif.

• Edoxaban (LIXIANA®)

- Traitement de la thrombose veineuse profonde, de l'embolie pulmonaire et dans la prévention de leur récurrence chez l'adulte pour les dosages de 30 et 60 mg

- le dosage à 15 mg est réservé au cours du relais d'un traitement de LIXIANA® par AVK.

Suivi biologique : Il n'existe pas de suivi biologique de routine de l'activité anticoagulante chez les patients sous AOD, mais l'assurance préalable d'une fonction rénale correcte et le suivi de cette dernière sur le long terme sont impératifs.

Contre-indications :

- Hypersensibilité
- Insuffisance rénale sévère pour le dabigatran (PRADAXA®)
- Saignements évolutifs significatifs
- Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant
- Insuffisance hépatique sauf pour Apixaban (ELIQUIS®)
- Association avec les AINS

Effets indésirables :

De manière générale, l'effet secondaire majeur est l'augmentation des saignements et des réactions hémorragiques.

Antidotes : (32) (33)

Praxbind est l'agent de réversion spécifique de Pradaxa® (dabigatran). Son principe actif, l'Idarucimab, est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) présentant une très forte affinité avec le dabigatran dont il est capable de neutraliser l'effet anti-thrombotique. Il a obtenu une AMM pour les situations d'urgences telles que les saignements engageant le pronostic vital ou les chirurgies d'urgence chez un patient sous Dabigatran. Sa demi-vie est courte, ce qui permet d'envisager la reprise d'AOD 24 heures après l'accident hémorragique.

Deux autres antidotes sont en cours de développement ou validés : andexanet alpha et arizapine. L'andexanet, qui a obtenu une AMM européenne en mars 2019, est un facteur Xa recombiné qui joue le rôle de substrat suicide alors que l'arizapine, qui est en phase 3 de développement, est un inhibiteur direct. Ondexxya® (andexanet) est l'antidote aux anticoagulants agissant sur l'inhibiteur du facteur Xa - Eliquis® (apixaban) et Xarelto® (rivaroxaban). L'arizapine est un antidote universel (pour l'ensemble des AOD).

Leur utilisation est réservée à l'usage hospitalier et en situation d'urgence.

Les AOD disponibles comprennent le dabigatran, un inhibiteur direct de l'IIa, et rivaroxaban, apixaban, edoxaban inhibiteurs directs de Xa. Aucun de ces AOD n'est homologué pour le traitement à long terme ou la prophylaxie des thromboses veineuses associées aux cancers. La preuve de leur efficacité par rapport aux AVK se limite à ce jour à un bilan d'analyses effectué dans le cadre d'études de grande envergure comprenant une part importante de patients non atteints de cancer. (34)

F. Études comparatives

- **HBPM/AVK**

Les recommandations sur l'utilisation de la dalteparine et de la tinzaparine au long cours pour traiter un événement thromboembolique s'appuient sur plusieurs études fondatrice, incluant les études CLOT, CANTHANOX et LITE.

Etude CLOT (6)

Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique randomisée impliquant 676 patients dans huit pays différents. Les critères d'inclusions se basaient sur le diagnostic récent d'un cancer actif et d'un accident thromboembolique veineux (une thrombose veineuse ou une embolie pulmonaire ou les deux).

Les patients ont été répartis en deux groupes de 338 personnes : un premier recevant de la dalteparine a la dose de 200UI/kg une fois par jour pendant un mois puis à la dose de 150UI/kg une fois par jour les cinq mois suivant. Le second a reçu des AVK, soit de la coumadine, soit de l'acenocoumarol selon les centres pendant 6 mois, avec un INR cible à 2,5 pour un intervalle compris entre 2 et 3.

Les résultats relatent une diminution du risque thromboembolique veineux avec le traitement par héparine, 27 récurrences contre 53 dans le groupe AVK. Le risque de

récidive est de 9% dans le groupe dalteparine contre 17% dans le groupe AVK, avec un risque relatif de 0,48 (IC 95% 0,30-0,77).

Il en ressort une diminution d'environ 50% du risque de récurrence par rapport aux AVK par la prise de dalteparine sur une période de 6 mois. Cependant, la dalteparine ne présente aucune incidence sur la mortalité et la conséquence d'éventuels saignements.

Etude LITE (5)

Désignée comme une étude de cohorte multicentrique randomisée et réalisée au Canada de 1994 à 2003. Elle se concentre sur des patients de plus de 18 ans touchés par un cancer actif et déclarant une maladie thromboembolique récente.

L'étude s'étend sur 200 personnes divisées en deux groupes randomisés de 100 personnes. Notons en comparaison l'hypothèse d'une hausse du risque thrombotique face au recensement de cancer métastaté en quantité plus élevée dans le groupe traité par HBPM.

Le premier groupe a reçu de la tinzaparine à la dose de 175UI/kg une fois par jour pendant trois mois. Le second a perçu de l'HNF intraveineuse avec un bolus de 80UI/kg, une perfusion en continue jusqu'à 6 jours si l'INR est stabilisé et répond aux valeurs cibles de 2 à 3 puis de la warfarine dès le premier jour à la dose de 5 à 10 mg, à adapter à l'INR.

Les deux groupes ont été traités pendant 3 mois seulement, mais le recueil des données s'est poursuivi jusqu'à 12 mois après l'inclusion.

Les 7 cas de récurrences sur 100 pour la tinzaparine contre 16 sur 100 pour la warfarine démontrent un taux de récurrence plus faible sous HBPM que sous warfarine avec un risque relatif de 0,44 (IC 95% 0,19-1,02). Le risque de saignements pour les HBPM était légèrement supérieur dans cette étude avec 27 cas contre 24 sous AVK, avec un risque relatif de 1,12 (IC 95% 0,70-1,05). L'interprétation de la mortalité comparativement similaire dans les deux entités est néanmoins à mesurer compte tenu de la fiabilité statistique de cette étude (effectif réduit, durée limitée).

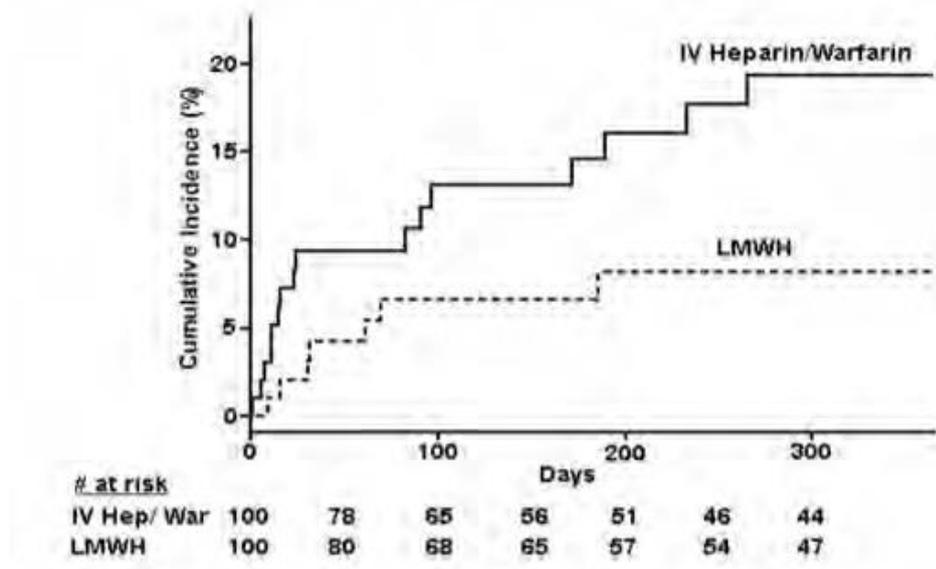


Figure 6 - Taux de récurrence d'un événement thromboembolique veineux entre le groupe tinzaparine et le groupe warfarine

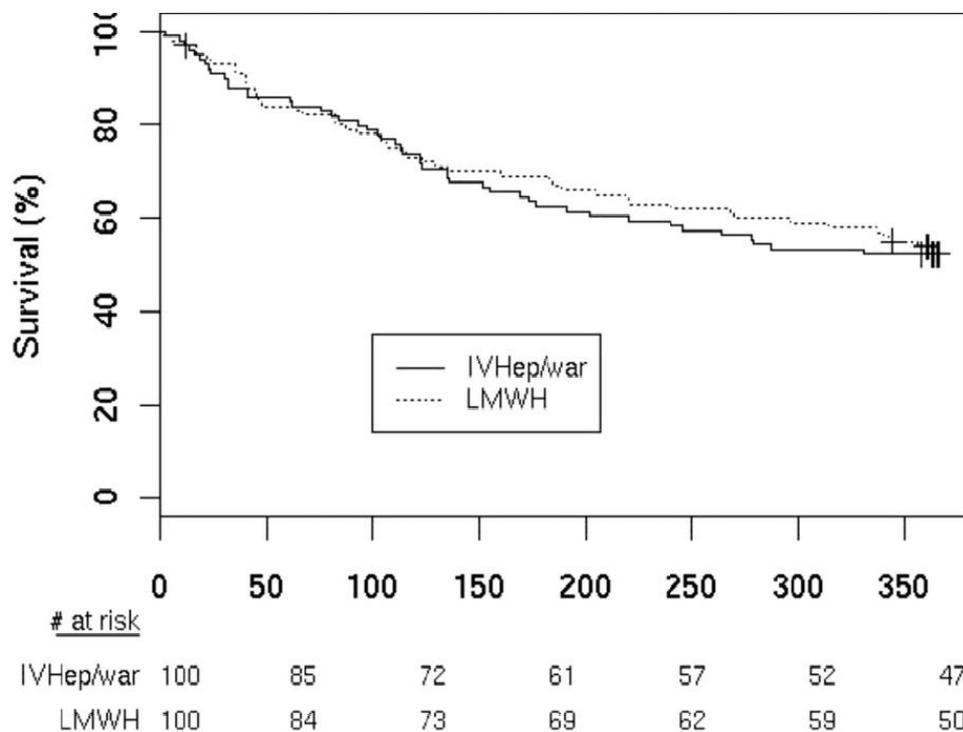


Figure 7 - Taux de survie entre le groupe tinzaparine et warfarine

Étude CANTHANOX (7)

L'étude CANTHANOX a été réalisée en France et déclinée sous deux groupes réunissant au total 146 patients randomisés.

Elle répond aux mêmes critères d'inclusion à savoir : être âgé de plus de 18 ans et présenté un cancer actif et/ou traité ainsi qu'un événement thromboembolique récent.

Les deux groupes ont, tous deux, reçu l'énoxaparine dès le premier jour à la dose de 1,5mg/kg/j mais seul 75 personnes étaient sous warfarine. Ainsi, la warfarine a été

initiée parallèlement jusqu'à l'obtention consécutif de deux INR stable (entre 2 et 3) stoppant toute injection d'héparine. Elle est par la suite prolongée pendant 3 mois dans le groupe concerné. A contrario, le groupe enoxaparine reçoit un traitement constant et se prolonge pendant les trois mois à la même posologie.

L'évaluation à 3 mois ne distingue pas la récurrence de l'événement thromboembolique d'un saignement majeur, puisqu'elle ne propose qu'une énumération. En effet, dans le groupe AVK, 15 patients sont concernés par au moins un des deux événements avec un taux de risque à 21,1% (IC 95% 12,3%-32,4%) contre 7 patients dans le groupe héparine avec un taux de risque à 10,5% (IC 95% 4,3%- 20,3%). Le taux de mortalité, également examiné, est plus faible dans le groupe héparine que dans le groupe AVK : 22,7% (IC 95% 13,8%-33,8%) contre 11,3% (IC 95% 5,0%-21%). In fine, le risque relatif de récurrence d'un événement thromboembolique sous enoxaparine est de 0,70 (IC 95% 0,12-4,09) et le risque relatif hémorragique sous enoxaparine est de 0,44 (IC 95% 0,16-1,19).

Pour synthèse, ces trois études révèlent l'efficacité insuffisante des AVK dans la prévention des récurrences thromboembolique au cours d'un cancer alors même que nous constatons que l'utilisation d'HBPM (dalteparine ou tinzaparine) diminue le risque thromboembolique au cours du cancer. Cependant ces études n'expriment pas la même force statistique ; L'étude LITE associe une HNF+AVK, qui n'est pas le traitement de référence dans les TVP ; L'étude CANTHANOX s'est arrêtée prématurément. Toutefois une méta-analyse nommée ONCENOX se base sur ces trois études exposant le risque relatif de récurrence sous HBPM de 0,50 (IC 95% 0,19-1,02). Si le risque de récurrence thromboembolique réduit donc d'environ 50% sous dalteparine, tinzaparine ou enoxaparine, en revanche, aucune différence notable ne résulte de cette quatrième argumentation concernant le taux des complications hémorragiques.

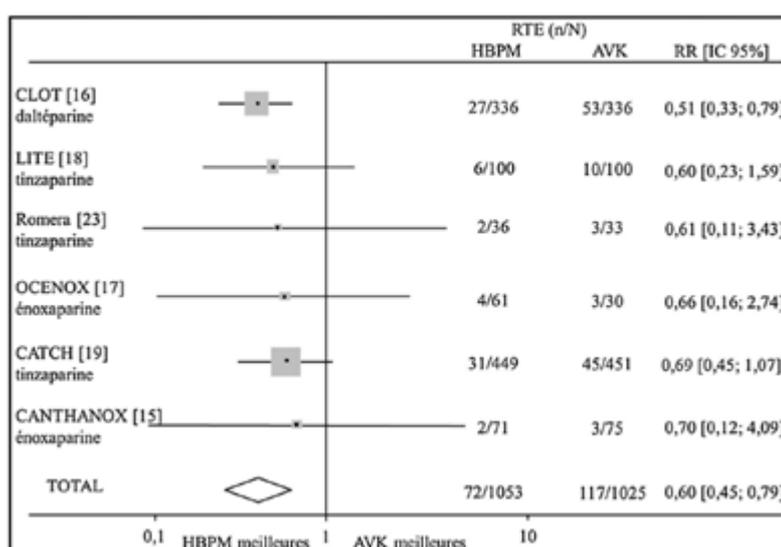


Figure 8 - . Méta-analyse des études randomisées et analysées comparant l'efficacité des HBPM et les AVK dans la réduction des récurrences thromboemboliques chez les patients avec une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) associé au cancer (35)

- **AOD vs HBPM**

Etude SELECT-D (36)

SELECT-D est étude randomisée, ouverte, qui a comparé pendant 6 mois un anti Xa oral (rivaroxaban) avec la daltéparine, qui est le traitement de référence en cas de cancer. Les critères de jugement étaient la survenue d'une récurrence ou d'une complication hémorragique.

Il s'agissait donc d'une étude multicentrique, ouverte, réalisée au Royaume Uni entre septembre 2013 et décembre 2016, chez des patients qui avaient une embolie pulmonaire symptomatique ou non ou une TVP proximale symptomatique dans le cadre d'un cancer actif. Au total, 406 patients ont participé et seulement 216 patients ont terminé les 6 mois de traitement. Les principales raisons d'interruption du traitement étaient le décès du patient ou le refus de poursuivre l'essai.

Les patients devaient avoir plus de 18 ans, peser plus de 40 kg, avoir un score ECOG inférieur ou égal à 2 et avoir une fonction rénale ou hépatique correcte. Les critères d'exclusion étaient un traitement par aspirine à des doses supérieures à 75 mg par jour, un ATCD thromboembolique ou un antécédent de saignement actif ou encore un risque de saignement majeur.

Les patients recevaient donc daltéparine 200 UI /kg/j pendant un mois puis 150 UI /kg/j pendant les 5 mois suivants ou rivaroxaban 15 mgx2 par jour pendant 3 semaines puis 20 mg/j pendant les cinq mois suivants. Le suivi était de 2 ans avec une évaluation clinique à 3 mois, 6 mois et un an.

A 6 mois, 18 patients sous daltéparine soit 11% (95% :7-16) ont présenté des récurrences thromboemboliques et 8 patients sous rivaroxaban soit 4% (IC 95%, 2-9) [HR 0,43 ; IC 95%, 0,19-0,99]. Il y a eu une EP fatale dans chaque bras. Pour les saignements, 6 patients ont présenté des saignements majeurs sous daltéparine soit 4% (IC 2-8) et 11 patients sous rivaroxaban soit 6% (IC 3-11) [HR 1,83 ; IC 95%, 0,68-4,95). Pour les saignements non majeurs mais cliniquement pertinents, 7 patients ont présenté des saignements non majeurs dans le groupe daltéparine soit 4% (IC 2-9) contre 25 patients dans le groupe rivaroxaban soit 13% (IC 9-19) [HR 3.76 ; IC95%, 1.63-8.69]. Cent quatre patients sont décédés pendant le suivi, ce qui fait une survie à 6 mois de 70%, égale dans les deux groupes.

L'essai SELECT-D montre que le taux de MTEV est inférieur à 10 % chez les patients suivis pour un cancer évolutif et traités par daltéparine ou rivaroxaban. Sous rivaroxaban, il y a moins de récurrence thromboembolique que sous daltéparine mais il y a un peu plus de saignements majeurs et plus de saignements non majeurs mais cliniquement pertinents.

Etude Hokusai VTE Cancer (37)

En 2018, une étude, menée pendant 6 mois, a souhaité mettre en avant l'efficacité de l'edoxaban par rapport à la dalteparine dans la prévention du risque de récurrence d'événements thromboemboliques et du risque hémorragique chez un patient cancéreux. Pour cela, deux groupes se mettent en place : le groupe HBPM+edoxaban comportant 522 patients et le groupe dalteparine mobilisent 524 patients.

Le taux de récurrence de MTEV est statistiquement plus faible avec l'edoxaban qu'avec la dalteparine (7,9% et 11,3%; IC à 95%, 0,48 à 1,06; P=0,09), soit respectivement 41/522 patient et 59/524 patients. Le taux d'hémorragie majeure est en ce qui le concerne plus élevé avec l'edoxaban qu'avec la dalteparine (6,9 % contre 4,0 %; IC à 95 %, 1,03 à 3,04; P = 0,04). Cette différence est principalement attribuable au taux plus élevé de saignements gastro-intestinaux avec l'edoxaban. Le taux de mortalité atteint 39,5 % (206/522) dans groupe de l'edoxaban et 36,6 % (195/524) du groupe de la dalteparine pour cause principal le cancer lui-même, ou des cas de complications (MTEV ou hémorragie) pour six cas dans chacun des groupes.

Dans le cadre de cet essai l'edoxaban apparaît aussi impactant que la dalteparine face au risque de récurrence d'une MTEV ou d'une hémorragie majeure.

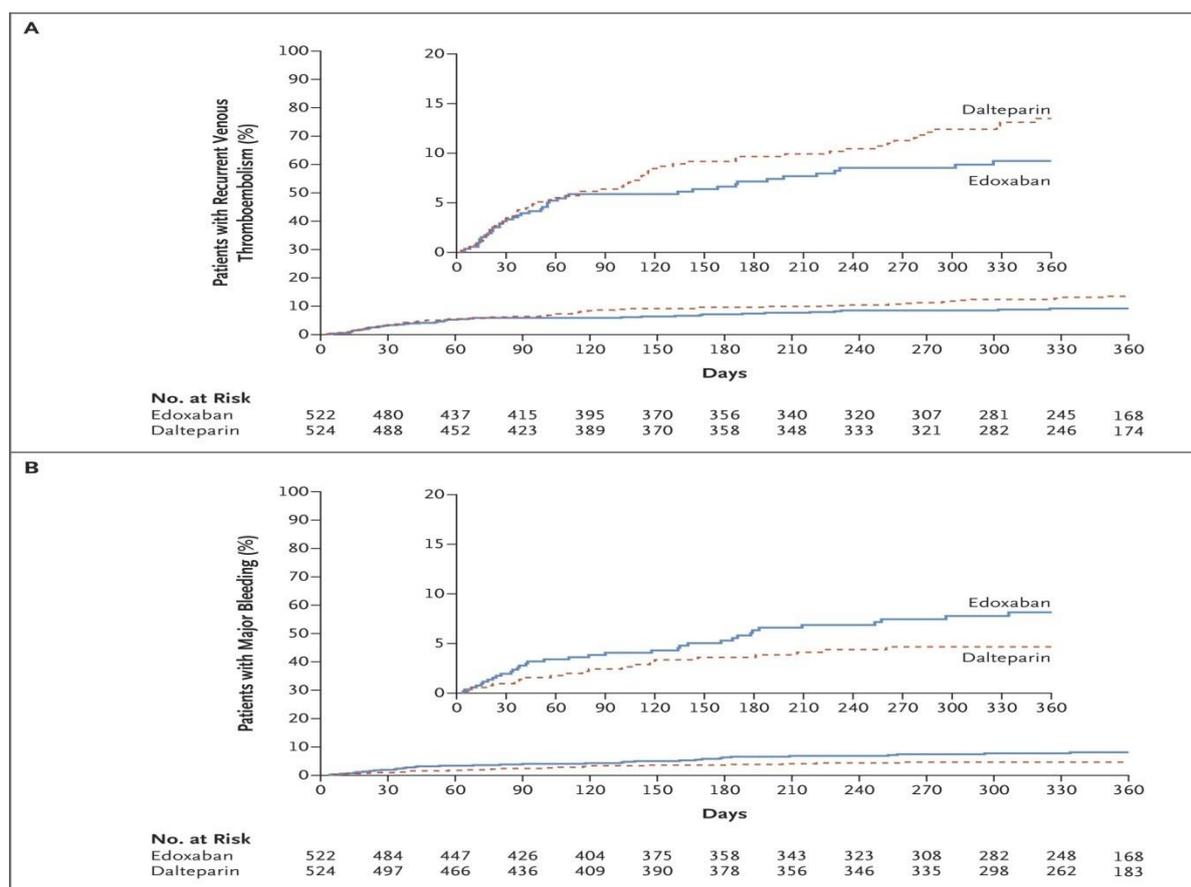


Figure 9 - Taux de récurrence de MTEV et taux de saignement majeur entre le groupe Edoxaban vs Dalteparine

Synthèse des recommandations

Nous identifions de ces études de cas, les lignes directrices de la prise en charge du patient basées sur la recommandation d'un traitement par HBPM, justifié par la diminution du risque hémorragique, du risque de récurrence de MTEV et de leur manque d'interaction médicamenteuse. Les AOD se sont montrés au cours des essais aussi efficaces que les HBPM. Non inférieurs aux AVK dans le traitement de la MTEV, ils ont prouvé leur viabilité par une réduction de la fréquence et de la gravité des saignements. (27). La nouvelle génération d'anticoagulants oraux semble être une solution de rechange à la warfarine pour la gestion des MTEV, mais leur courte durée de vie peut avoir une incidence sur l'observance si les traitements doivent être pris plus fréquemment. (38)

Dans le but d'harmoniser les protocoles applicables au traitement, il est paru en mars 2019, les dernières recommandations françaises suivante : les malades atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse proximale ou d'une embolie pulmonaire seraient traités sous HBPM sans relais par AVK pendant les six premiers mois de traitement (grade 1+). En cas d'intolérance aux HBPM, lorsque le risque hémorragique est faible et sauf cancer digestif ou urologique, il est suggéré un AOD plutôt qu'un AVK (grade 2+).

Après 6 mois de traitement anticoagulant pour un MTEV dans un contexte de cancer, il est conseillé de poursuivre le traitement anticoagulant tant que le cancer est actif (présence d'une maladie tumorale détectable, ou existence d'un bio marqueur, et poursuite d'un traitement anti tumoral compris hormonothérapie, dans les six mois) ou en cas de récurrence thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement (grade 1+). (27)

IV. Rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de soins et dans l'accompagnement du patient.

En 2013, une étude rétrospective sur 145 cas atteints de cancer exposait l'application des recommandations dans le traitement de la maladie thromboembolique. Au-delà des 10 premiers jours, 83 patients soit 57,2% ont reçu les HBPM, 33 patients soit 22,7% ont reçu les AVK, 22 patients soit 15,2% ont reçu le fondaparinux et 7 patients soit 4,8% ont reçu des HNF. Si nous prenons en compte le choix de la molécule et la durée du traitement, les recommandations ont été appliquées pour 68 patients soit 46,9% des cas. Dans les courriers destinés aux médecins traitants, la durée des traitements n'était précisée que chez 61 patients, soit 42%. Et enfin, l'utilité de compression veineuse n'était conseillée que dans 45 dossiers, soit 31%. (39)

Prenant le soin de ne pas généraliser les constats ci-dessus à tous professionnels de santé s'impliquant dans le parcours de soin du patient, nous identifions parfois une faille dans le respect des recommandations. Il est bien évident que le choix des protocoles de soins ainsi que ceux de la prise en charge des effets indésirables restent aux mains des oncologues et aux médecins. Cependant, le pharmacien est un des maillons essentiels dans la prise en charge du patient ; nous devons ainsi développer une approche ciblée, permettant de répondre au mieux à chacune des interrogations du malade. Le pharmacien apportera d'autres alternatives comme la phytothérapie ou encore l'homéopathie s'adaptant aux comorbidités du patient mais proposera aussi aux patients des solutions non médicamenteuses afin de soulager ces maux après discussion auprès de l'oncologue et/ou médecin référent.

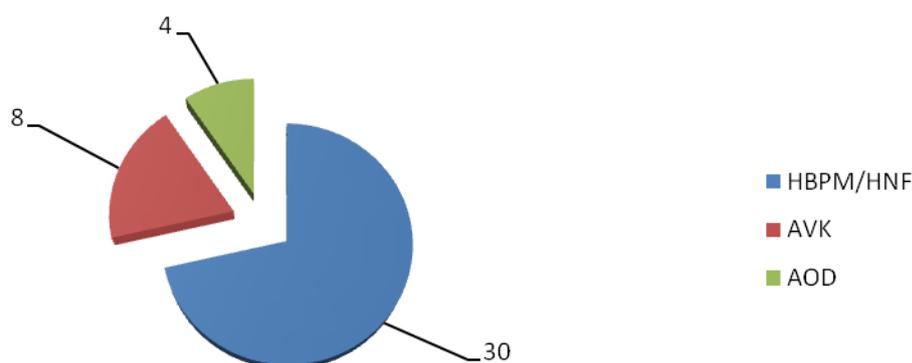
A. Etats des lieux des connaissances

Soutenu par mon maître de thèse, Mr Tagzirt, j'ai pris l'initiative d'élaborer un questionnaire succinct comportant 10 questions, dédié aux médecins généralistes/hospitaliers, aux infirmier(e)s et aux pharmaciens. Déposé, entre le mois de février et mai 2020, dans plusieurs officines et cabinets de médecins généralistes et hospitaliers de la métropole lilloise ainsi que de la région parisienne sous forme de sondage, il m'a permis de faire état des connaissances de la prise en charge des patients néoplasiques associés à une MTEV. (Annexe 1)

J'ai récolté au total 41 questionnaires comprenant 21 médecins soit 51,22%, 4 infirmières soit 9,75% et 16 pharmaciens soit 39,02%.

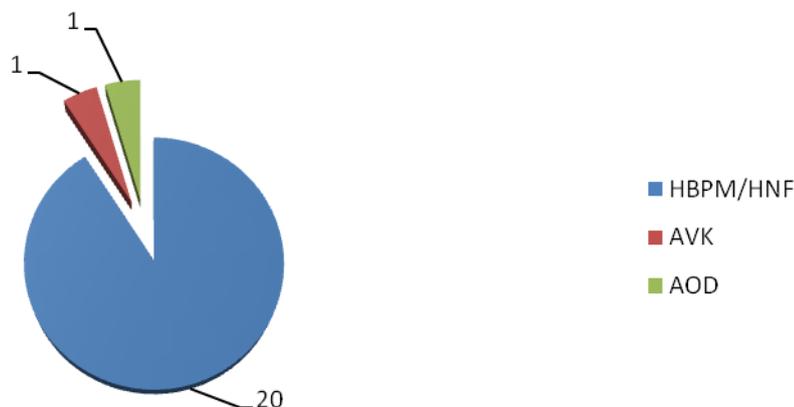
Nous définissons, à la question du choix de traitement de 1^{ère} intention (sans tenir compte des comorbidités spécifiques aux patients), 30 personnes sur 41 interrogées (un des médecins propose un relais HBPM/AOD) optant pour un traitement HBPM/HNF ce qui équivaut à un pourcentage de 73,17 % de bonnes réponses. Par ailleurs, 19,51 % ont répondu AVK (8 sur 41) et 9,76% ont répondu AOD (4 sur 41).

Réponses à la question du choix du traitement de 1ère intention de la prise en charge de la MTEV chez un patient néoplasique



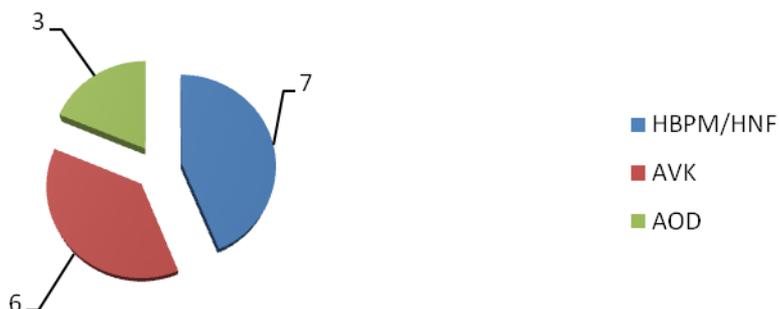
Ce résultat renseigne sur la quantité de réponses exactes toutes professions confondues. Or en attribuant le choix du traitement selon le corps de métier, notons que 20 médecins sur 22 ont fait le choix d'un traitement par HBPM/HNF, ce qui correspond à 90,91% de bonnes réponses.

Réponses des médecins dans le choix du traitement de 1ère intention



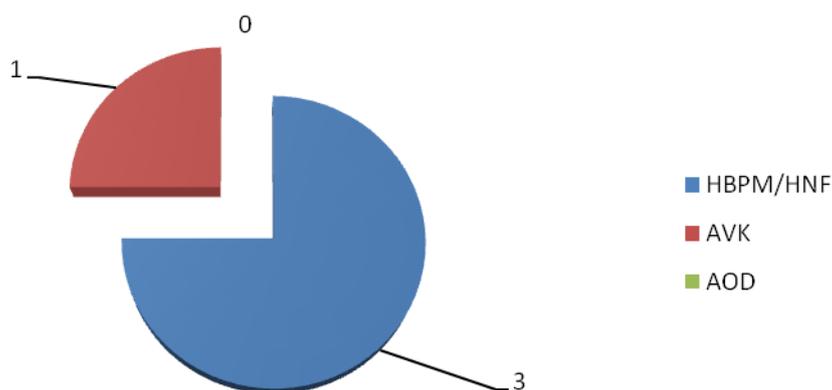
L'éventail de réponses chez les pharmaciens, est plus hétéroclite puisque 7 des 16 pharmaciens se sont dirigés vers la bonne réponse HBPM/HNF soit 43,75%, 6 vers les AVK et 3 vers les AOD, soit respectivement 37,50% et 21,43% des réponses.

Réponses des pharmaciens dans le choix du traitement de 1ère intention



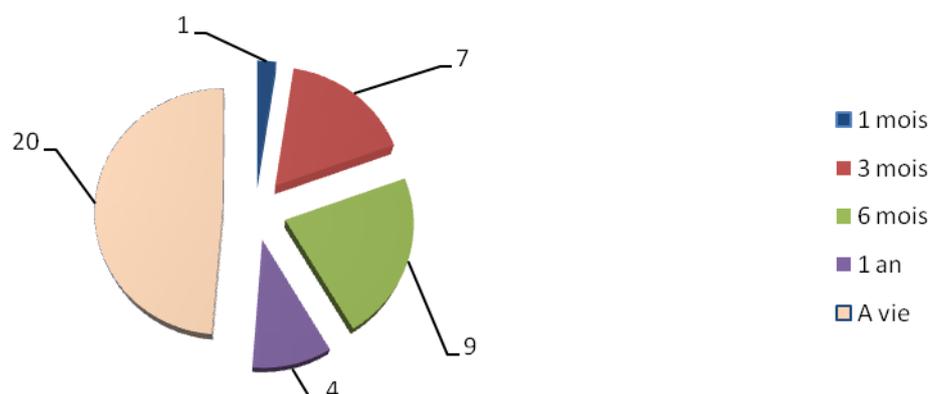
Il a été intéressant de justifier le faible taux de bonnes réponses chez les pharmaciens qui s'explique d'après leurs témoignages, par un manque de formations professionnelles désignées comme trop peu fréquentes ainsi qu'un manque d'investissements personnelles conditionné par la « rareté » de cette typologie de patient, le fait que les pharmaciens ne sont pas prescripteurs et ne réalisent pas l'acte médical (injection, préparation du pilulier).

Réponses des infirmières dans le choix du traitement de 1ère intention



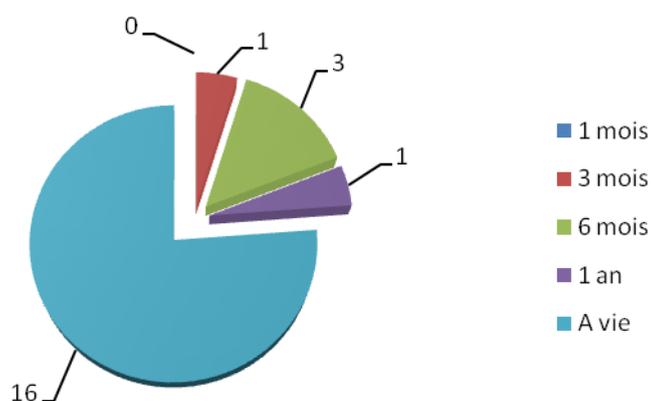
Les infirmières obtiennent des taux de bonne réponse de 75% soit 3 personnes sur 4 ont porté leur choix sur un traitement HBPM/HNF. Alors que 25% ont décidé d'un traitement par AVK.

Réponses à la question de la durée minimale du traitement anticoagulant chez un patient néoplasique à risque de récurrences thrombotiques



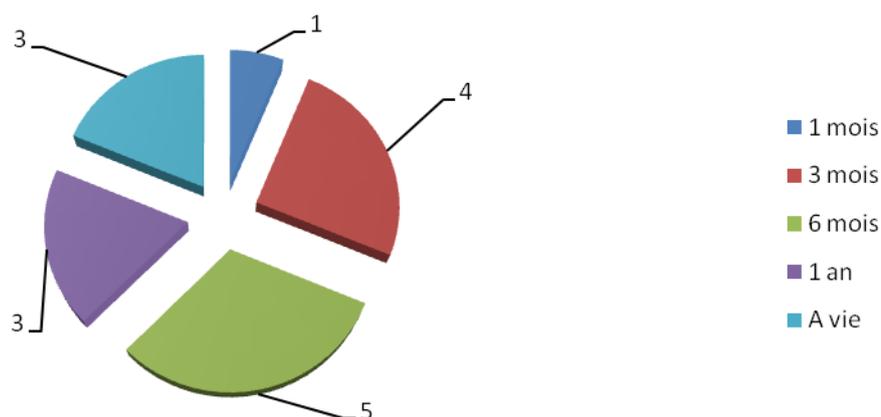
A l'origine d'une question traitant de la durée minimale du traitement anticoagulant chez un patient néoplasique à risque de récurrences de thromboses, la majorité des personnes interrogées ont soumis un traitement à vie (n=20, 48,78%), en opposition à celui de un mois, trois mois, six mois ou 1 an. 9 personnes d'entre elles préfèrent une durée de 6 mois, soit 21,95% de réponses exactes, 7 personnes retiennent une durée de 3 mois, soit 17,07% et 4 personnes, une durée de un an, soit 9,76%.

Réponses des médecins quant à la durée minimale du traitement anticoagulant



Si nous détaillons comme précédemment les réponses par corps de métier, les médecins (n=21) adoptent le bon choix de réponses à 14,29% (n=3), tandis que 76,19% optent pour un traitement à vie (n=16).

Réponses des pharmaciens quant à la durée minimale du traitement anticoagulant



Les pharmaciens (n=16) portent leur premier choix de réponse sur une durée de 6 mois avec un taux d'exactitude de 31,25% (n=5). Le deuxième choix de réponse se concentre sur une durée de 3 mois (n=4) et le reste préconisent une durée de 1 mois et un an (n=3)

A titre indicatif, ce questionnaire met en relief une connaissance partielle des recommandations dans la prise en charge des patients néoplasique à risque de récurrence de MTEV sans représenter l'état général des capacités professionnelles de ces soignants. Il est représentatif d'une infime partie des médecins et pharmaciens de France.

L'argumentation par corps de métier des pharmaciens interrogés apparaît comme la moins homogène variant les choix de l'anticoagulant et la durée des traitements. Le pharmacien, dans sa casquette de conseiller, par exemple, se doit de s'interroger et d'analyser une prescription d'HBPM d'au moins 6 mois à réception de l'ordonnance en officine. En effet, dans un souci d'accompagner et de lier le diagnostic et la délivrance des médicaments, il intervient dans le processus de prise en charge du patient comme administrateur d'un traitement préalablement prescrit par les professionnels concernés. Le questionnaire présenté laissait s'exprimer ces maillons de chaîne de la santé à travers une question ouverte sur leur connaissance de tel cas de figure évoquant pour 95,13% (n=41, p=39/41) d'entre eux un manque de formation et la nécessité de formation adaptée afin d'apporter une réponse la plus juste possible. Ce sentiment est appuyé par une étude supervisée par Debourdeau P et al. affirmant que les médecins, les pharmaciens et le personnel infirmier ne disposent pas d'information suffisante sur les recommandations en vigueur. Ce défaut de communication au sujet de l'oncologie et des traitements associés antinéoplasiques est à relier avec leurs progrès conséquents et rapides supposant une actualisation permanente de ses données auprès des professionnels de santé. (7)

B. Le pharmacien et ses outils

Chaque jour plus de 120 patients, en moyenne, poussent la porte d'une officine en France. En véritable maillon de la chaîne de soin garantissant une disponibilité quasi-totale (6 jours/7 et un service de garde 24h/24 et 7 jours/7), le pharmacien occupe son rôle pivot d'interlocuteur dès la sortie de l'hôpital prenant le relais dans la prise en charge du patient.

Pour illustration, le parcours de soins des patients avec une MTEV associée au cancer est complexe car il nécessite à la fois la prise en charge du cancer et de la thrombose en sachant que le traitement anticoagulant est souvent jugé comme secondaire face aux traitements anticancéreux. Il a, par ailleurs, été révélé dans une cohorte prospective de 372 patients atteints de MTEV associée au cancer et traités avec une HBPM qu'approximativement 20% de ces patients refusaient les injections sous-cutanées en raison d'effets secondaires (35). Ces derniers peuvent altérer l'observance du traitement, écartant naturellement les patients des recommandations.

La vigilance et la qualité d'écoute du pharmacien permettent alors d'identifier les éventuels effets indésirables du traitement prescrit initialement. Pour se faire, il dispose de différents outils mis à sa disposition en officine.

1. Le Dossier Pharmaceutique (DP)

Qu'est-ce que le Dossier Pharmaceutique ?

Le Dossier Pharmaceutique (DP) a été créé par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation de certaines professions de santé. Sa mise en œuvre a été confiée au Conseil national de l'Ordre des pharmaciens. Il recense, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite, tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, qu'ils soient prescrits par le médecin ou conseillés par le pharmacien (21 ans pour les vaccins, 3 ans pour les médicaments biologiques).

Quels sont les objectifs du DP ?

A l'origine, le DP était un dossier patient (DP-Patient) qui permettait aux seuls pharmaciens d'officine de préserver la dispensation des médicaments en limitant les risques d'interactions médicamenteuses et les traitements redondants. A présent accessible aux pharmaciens et médecins exerçant dans les établissements de santé (hôpitaux), il améliore la coordination entre professionnels de santé, le décloisonnement ville-hôpital, et favorise l'amélioration de la couverture vaccinale. Aujourd'hui, au-delà de protéger le patient de la iatrogénie, il renforce la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique, en proposant des services : DP-Ruptures, DP-Alertes, DP-Rappels, DP-Suivi sanitaire.



2. Le Dossier Médical Partagé (DMP)

Qu'est ce que le DMP ?

Le Dossier Médical Partagé (DMP) est un carnet de santé numérique gratuit sans obligation qui conserve et sécurise les informations de santé : traitements, résultats d'examens, allergies...

Il partage avec les médecins traitants et tous les professionnels de santé investis dans le parcours de soins, même à l'hôpital. Ce service centralise les données suivantes :

- Historique de soins des 24 derniers mois automatiquement alimenté par l'Assurance Maladie
- Antécédents médicaux (pathologie, allergies...)
- Résultats d'examens (radio, analyses biologiques...)
- Comptes rendus d'hospitalisations
- Coordonnées des proches à prévenir en cas d'urgence
- Directives anticipées consacrées aux personnes en fin de vie

A qui le DMP est-il destiné ?

Chaque personne bénéficiant d'un régime de sécurité sociale peut disposer d'un Dossier Médical Partagé auquel seul le médecin traitant a accès. La consultation de l'ensemble de ces informations se gère dans un espace personnel permettant à tout

moment de demander la fermeture du DMP, bloquer un professionnel de santé ou encore supprimer une autorisation ou un document.

3. Education thérapeutique

L'ETP est officiellement reconnue comme s'inscrivant dans le parcours de soins du patient depuis son inscription dans le code de la santé publique ([Art. L. 1161-1 à L. 1161-6](#)) suite à la publication de la loi « Hôpital, Patients, Santé, Territoires » (HPST) du 21 juillet 2009.

L'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage de la gestion de la maladie et de soutien psychosocial.

Elle a pour but d'aider les patients (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer avec les soignants, et à maintenir ou améliorer leur qualité de vie.

A quels patients l'ETP s'adresse-t-elle ?

L'éducation thérapeutique s'adresse à toute personne qui développerait une maladie chronique (>6 mois), quels que soient son âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie.

Elle inclue également dans la gestion de la maladie l'entourage du patient si les deux parties le souhaitent.

Quel est le rôle du pharmacien ?

En fonction des besoins des patients préalablement identifiés, le pharmacien peut proposer une éducation ou un accompagnement thérapeutique. Dans le but, d'une part :

- D'aider à la compréhension de la maladie et des traitements,
- D'aider à la compréhension des examens de biologie médicale,
- D'informer et de sensibiliser sur le bon usage des médicaments,
- D'apprendre à utiliser les médicaments nécessitant une technique d'administration particulière (par exemples : injection d'HBPM),
- D'aider dans l'apprentissage de l'auto surveillance de la maladie et des traitements,
- De soutenir et d'accompagner le patient tout au long de sa prise en charge.

D'autre part, le pharmacien s'adapte également à la situation orientant, si nécessaire, le malade vers une structure locale d'éducation adaptée (réseau de santé, association de patients...).

A titre d'exemple : le suivi des patients sous anticoagulants oraux

Dans le cadre d'un accord signé avec l'Assurance maladie, les pharmaciens officinaux informent les patients sous anticoagulants oraux d'un possible suivi thérapeutique initié en juin 2013 avec les AVK et comprenant :

- la mise en place d'au moins deux entretiens pharmaceutiques annuels la première année d'accompagnement, puis un entretien pharmaceutique annuel minimum les années suivantes complété par deux évaluations de l'observance,
- le contrôle de la réalisation de l'INR,
- la surveillance des signes évocateurs d'un surdosage ou d'un sous-dosage,
- la prise de contact avec le prescripteur avec l'accord du patient si besoin.

Lors de ces entretiens, le pharmacien enseigne le bon usage de l'anticoagulant oral, notamment :

- les modalités de prise,
- la conduite à tenir en cas d'oubli,
- l'importance de surveiller l'apparition éventuelle d'un saignement,
- l'importance de faire contrôler régulièrement l'INR,
- les médicaments à éviter pendant la durée du traitement anticoagulant,
- les précautions à prendre dans la vie quotidienne (pas de sport violent, bricolage, etc.).

Après avoir affirmés leur efficacité les entretiens pharmaceutiques rémunérés par l'assurance-maladie se sont essoufflés face au système trop complexe, aux outils peu adaptés et aux nombreux retards de paiement démotivant peu à peu les pharmaciens. Afin de relancer cette mission valorisante et utile à ce corps médical, elle est repensée et réorganisée par la création d'un Bilan de Médication en suppléments d'une future forme simplifiée des entretiens pharmaceutiques.

4. Le Bilan de Médication

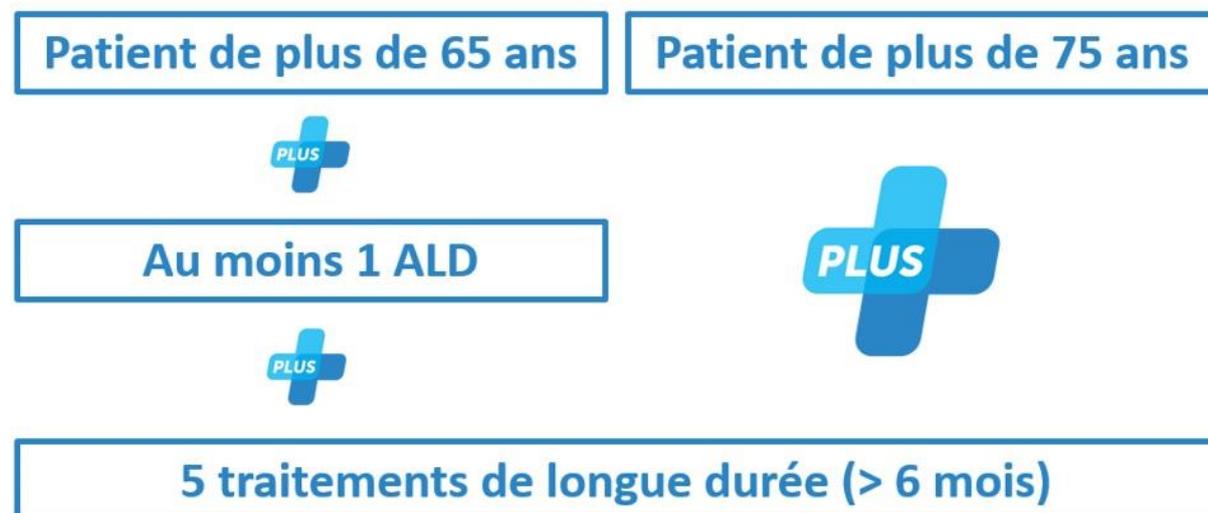
La HAS définit le bilan partagé de médication comme « une analyse critique structurée des médicaments du patient dans l'objectif d'établir un consensus avec le

patient concernant son traitement, en ayant soin d'optimiser l'impact clinique des médicaments, de réduire le nombre de problèmes liés à la thérapeutique et de diminuer les surcoûts inutiles. Cette démarche impose de mettre en perspective le traitement du patient (issu du bilan médicamenteux) en regard de ses comorbidités, d'éventuels syndromes gériatriques, de ses souhaits, et d'outils d'évaluation pharmacologique comme ceux de détection de médicaments potentiellement inappropriés».

Pour résumer, le bilan de médication correspond un entretien structuré avec le patient couplé à une synthèse et une analyse de sa prise en charge médicamenteuse ayant pour objectif de :

- réduire le risque d'iatrogénie,
- optimiser l'efficacité des prescriptions médicamenteuses,
- améliorer l'adhésion du patient,
- réduire le gaspillage de médicaments,

A quels patients le Bilan de Médication s'adresse-t-il ?



Quel est le rôle du pharmacien ?

Le BPM se déroule en 4 étapes :

- **L'entretien de recueil d'informations** avec le patient impose de :
 - Expliquer au patient les objectifs du BPM, son intérêt dans le cadre de l'amélioration de sa prise en charge en lien avec son médecin traitant et son déroulement,

- Recueillir les informations générales sur le patient, ses antécédents médicaux, ses habitudes de vie,
 - Procéder au recensement de l'ensemble des traitements, prescrits ou non, pris par le patient et faire l'état des lieux des connaissances du patient sur ses médicaments.
- **L'analyse des traitements** du patient avec transmission des conclusions au médecin traitant
 - **L'entretien conseil avec le patient** constitue un temps d'échange privilégié avec le pharmacien. Ce dernier retrace les interventions pharmaceutiques réalisées en concertation avec le médecin traitant, élabore un plan de posologie appuyé par des conseils associés et répond aux questionnements ou inquiétudes de son patient.
 - **Les entretiens de suivi d'observance environ 6 mois après** : ces entretiens synthétisent les stratégies mises en place avec le patient et réévaluent son adhésion et son niveau d'observance aux traitements.

L'année suivante, il existe deux possibilités :

- En cas de prescription d'un ou plusieurs nouveaux traitements, il sera fondamental de réactualiser l'analyse initiale, de reprogrammer un second entretien conseil et d'en assurer le suivi d'observance.
- En cas de continuité du traitement, il sera indispensable d'effectuer au moins deux suivis d'observance dans l'année.

5. Les OMéDIT (observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques)

Les OMéDIT, répertoriés dans les agences régionales de santé, sont des structures d'appui, d'évaluation et d'expertise scientifique indépendante.

Elles ont pour missions d'accompagner les patients et les professionnels de santé par la mise en œuvre des démarches de qualité, de sécurité et d'efficience médico-économique rattachées aux médicaments et aux dispositifs médicaux. Ses actions sont menées de façon pluridisciplinaire avec les professionnels de santé des secteurs hospitaliers publics et privés.

A la tête d'une politique coordonnée chargée du bon usage des produits de santé et de leurs bonnes pratiques, les OMéDIT participent à la lutte contre la iatrogénie dite évitable :

- en informant l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le parcours de soin du patient du bon usage des produits de santé,
- en menant des actions de sensibilisation à la démarche qualité de la prise en charge du patient par des produits de santé au près des acteurs régionaux,

- en contribuant à la mise en place de démarches d'évaluation des pratiques professionnelles,
- en assurant une veille thérapeutique et réglementaire ainsi qu'un suivi médico-économique de la politique régionale des produits pharmaceutiques,
- en proposant des journées de formation et d'information.

Ainsi, Les OMédit régionaux intègre dans leur approche la mise au point de fiches pratiques sur les médicaments anticancéreux par voie orale, disponibles en officine avec des conseils sur leur administration, la gestion des effets indésirables et les surveillances particulières.

Outils professionnels reconnus par les pharmaciens, ils facilitent leurs tâches au quotidien afin de dispenser le patient de son traitement, de prendre part à un suivi thérapeutique efficace, qui exigerait de répondre à la survenue d'effets indésirables. Ces étapes du processus instaurent un climat de confiance entre patient et professionnel qu'il est primordial d'entretenir par une mise à jour récurrente des dernières recommandations.

C. Accompagner le patient dans sa maladie

Le cancer est une pathologie traitée et prise en charge en milieu hospitalier incluant l'intervention et la coordination de plusieurs professionnels de santé, chacun porteurs de connaissances et d'un savoir-faire propres à sa spécialité: chirurgie, radiologie, cancérologie, psychothérapie, anatomo-pathologie, etc.

Le virage ambulatoire est amorcé depuis plusieurs années en oncologie. L'utilisation de traitements anticancéreux oraux est en constante augmentation. En 2020, leur proportion devrait atteindre 50% des traitements. Or, ces médicaments sont à risque d'effets indésirables et/ou d'interactions médicamenteuses. Une mauvaise adhésion thérapeutique peut alors avoir de lourdes conséquences pour le patient. Cette cause à effet renforce le lien avec ces professionnels en officine rendant accessible le conseil face à d'éventuels effets indésirables du traitement prescrit en fonction des prévisions de séance en ambulatoire. En dehors de ces visites en pharmacie imposées par la délivrance de médicaments sur ordonnance, ces patients à la recherche d'une meilleure qualité de vie dans l'assimilation des traitements, ou encore le besoin de comprendre et de partager leur maladie peuvent également s'y rendre spontanément faisant appel aux conseils avisés ainsi qu'à l'oreille attentive des équipes officinales. Cette dernière a donc une réelle influence dans l'accompagnement de ses patients qui englobe de multiples aspects : l'écoute, le conseil, la surveillance, l'observance et l'implication du patient dans son traitement. Pour être en mesure de proposer un suivi approprié au patient cancéreux, le pharmacien se doit de connaître les mécanismes de l'oncogenèse, les différents traitements proposés et le mode d'action des médicaments anticancéreux.

En parallèle de mon développement axé sur la place du pharmacien en tant que soutien et accompagnant, nous rappelons son rôle premier dans l'utilisation et l'apport de médecines complémentaires (phytothérapie, l'aromathérapie, l'homéopathie) comme soin de support pour soulager certains maux ou effets indésirables éprouvés par le patient. Certes plus naturelles et plus douce, elles ne remplacent aucunement les médicaments prescrits par les médecins.

1. L'annonce de la maladie

L'annonce du diagnostic de cancer constitue le premier choc psychologique important auquel le patient doit faire face. S'en suit une réaction en chaîne de sentiments d'angoisse, de peur et d'incertitude et d'inquiétudes face à un avenir incertain liés aux représentations du cancer et de ses différents traitements (peur de la mort, appréhension de la douleur). Les répercussions émotionnelles sont la combinaison d'un passif, d'une personnalité, des relations familiales, sociales et professionnelles du malade et fluctuent tout au long de la maladie. Elles sont déterminées par de multiples états psychiques : le déni, la sidération (perte de tous les repères), la colère et la culpabilité comme celle par exemple d'avoir délaissé sa santé ou d'imposer la maladie à son entourage.

Elisabeth Kubler-Ross, psychologue Américaine, pionnière de l'approche des soins palliatifs et de l'accompagnement aux mourants, a étudié les différentes étapes psychiques par lesquelles passe une personne diagnostiquée après l'annonce de la maladie au stade terminal:

- « c'est impossible ! Ce n'est pas vrai ! » : phase de rejet en réaction au choc de l'annonce du diagnostic marquée par le déni ou le refus de la maladie,
- « pourquoi moi ? » ; période de questionnement caractérisée par l'irritation, la colère ou la culpabilité,
- « Le marchandage » : phase de négociations, chantages avec les équipes soignantes et notamment au sujet de l'assimilation du traitement,
- « La dépression » : période plus ou moins longue du processus de deuil associée à une profonde tristesse, des remises en question, et une détresse significative.
- « L'acceptation » : le malade retrouve le désir de vivre et la volonté de se battre intégrant le sentiment de tristesse dans son deuil. (40)

Cette analyse au plus près des appréhensions du malade démontre pour le pharmacien un intérêt dans l'anticipation du processus psychique que le patient développe au cours de la maladie. La connaissance du pharmacien et l'attention qu'il peut apporter à ces étapes prennent tout leur sens quand il s'agit d'accueillir, d'épauler et d'orienter le patient vers des structures spécialisées et adaptées.

Confronté à deux cas de figures, le pharmacien adapte sa prise en charge au patient qu'il reçoit au comptoir : soit le patient est en quête de réponses exposant librement

sa maladie, soit le patient est passif et adopte une attitude défensive. Dans ce deuxième cas, le pharmacien interprète le diagnostic à travers l'ordonnance et respecte ce silence en laissant la liberté au patient de communiquer sa maladie lorsqu'il en ressentira le besoin, tandis que dans le premier cas, le pharmacien reprend son rôle de conseiller et d'accompagnant par le biais du dialogue et de l'échange.

Aux séquelles psychologiques énoncés précédemment s'ajoutent les conséquences physiques (alopécie, amaigrissement, etc.) et fonctionnelles (fatigue, troubles sexuels, etc.) engendrées par la maladie et ses traitements modifiant inévitablement l'image corporelle et altérant l'estime de soi. Atteint dans son image, le malade a parfois l'impression de perdre son identité et sa dignité, il est alors difficile de reconnaître voir de supporter ce qu'il reflète.

Le travail du pharmacien étend son soutien et son accompagnement sur la longueur pour en assurer son efficacité telle une thérapie sur les bases d'une relation de confiance avec son patient. En effet, 40% évoquaient une nette baisse de moral deux ans après un cancer lors d'une étude portant sur la qualité de vie pouvant aller jusqu'à la dépression. (41)

L'équipe officinale, consciente de l'impact de la maladie sur l'état d'esprit du patient met à leur disposition des aménagements au sein même de la pharmacie. Elle propose des espaces isolés du reste de la clientèle et du personnel à l'écoute des besoins, questions et craintes du malade.

2. Observance et gestions des effets indésirables

Nous ne serons pas les premiers à rappeler la mission du pharmacien, garant du conseil et de la délivrance des traitements, dans la gestion de l'observance thérapeutique certainement aussi ancienne que la pratique de la médecine. Du temps d'Hippocrate, celui-ci disait «Le médecin doit savoir que les patients mentent souvent lorsqu'ils disent suivre leurs traitements ». Dans un contexte d'observance du patient face à son traitement et en plus d'une constante vigilance, le pharmacien doit également prendre en compte les effets indésirables induits par chacun des médicaments. En effet, une cohorte prospective de 372 patient atteints de MTEV associée au cancer et traités avec une HBPM a fait l'objet d'un suivi pendant 6 mois et a révélé qu'approximativement 20% de ces patients arrêtaient les injections sous-cutanées en raison d'effets secondaires. (35)

Sans connaissances des traitements associés à la maladie et suite au développement des chimiothérapies per os, le personnel de santé y compris le pharmacien à la délivrance des médicaments peut se confronter aux aprioris ou croyances de patients mal informés se questionnant par exemple sur l'efficacité des comprimés à assimiler par voie orale : « pourquoi me donne-t-on des comprimés à avaler pour soigner mon cancer ? »

La chimiothérapie orale limitant les déplacements rend le traitement moins contraignant puisqu'elle permet à certains patients de continuer leur activité professionnelle, aux personnes âgées ou en fin de vie de suivre leur soin à domicile dans un environnement familial et par conséquent moins anxiogène. Mais elle n'est pas exemptée de risques, partage les mêmes toxicités que la voie parentérale et ne doit ainsi pas être banalisée.

Cimminielli et al. réunissent l'avis des patients et des médecins au sein d'une étude confrontant les traitements par injection et par voie orale, ce dernier généralement perçu comme le moins approprié dans le cas de maladies graves. La figure 8 illustre l'adhésion de 51% des patients aux thérapies injectables pour les maladies très ou extrêmement graves, en cohérence avec l'estimation des médecins (45%). A l'inverse, seulement 22 % des patients appliquaient les traitements oraux aux maladies très ou extrêmement graves, largement sous-estimé par le corps médical (6 %). (38)

Q: Generally, would you say that injectable/oral medications are more appropriate to disease that are..

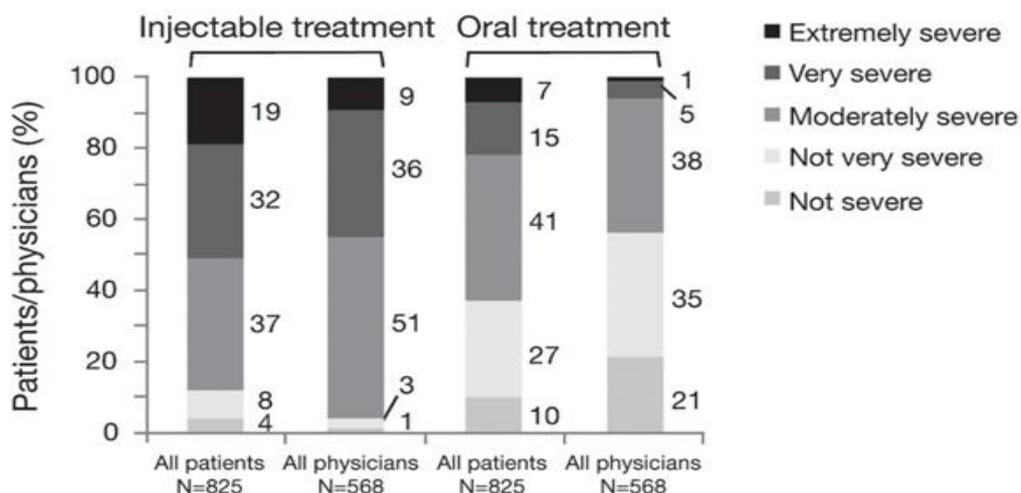


Figure 10 - Perception des traitements injectables et oraux par les patients et les médecins

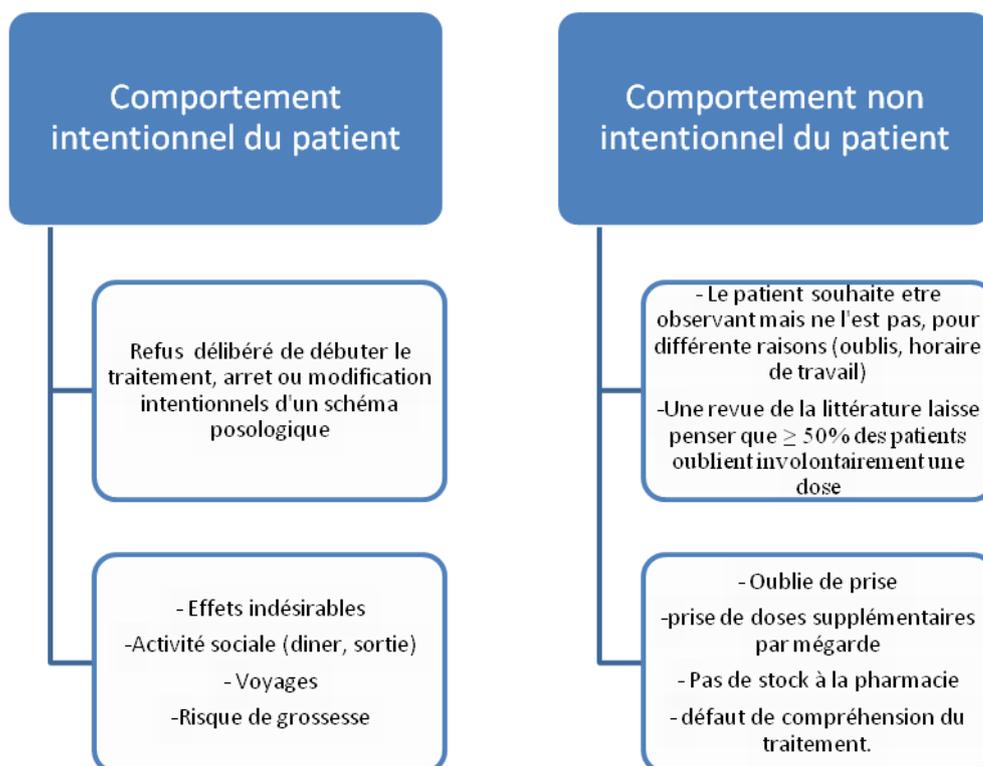
Conditionnés par tous ces paramètres d'appréhensions du traitement et de la maladie, la transmission des informations doit être au cœur des priorités du pharmacien. Lors des entretiens pharmaceutiques par exemple il doit adapter son discours médical basé sur des faits théoriques aux préoccupations quotidiennes et concrètes du patient. En effet le bien être du patient dans la gestion de sa maladie passe indéniablement par une compréhension des termes médicaux et du plan de prise que le professionnel de santé projette. Afin de vérifier l'assimilation des informations et consignes délivré au patient, le pharmacien peut procéder à une inversion des rôles poussant le patient à reformuler les explications données.

Une étude de 2009, nous montre que chez des patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), seulement 14.2 % des patients sont parfaitement observant, tandis que 14.8% des patients prennent plus que la dose prescrite et 71% prennent moins que la dose prescrite.

L'éducation thérapeutique, outils d'échange et de partage des « croyances de santé » entre soignant et soigné. Ces dernières sont aux antipodes l'une de l'autre puisqu'elles ne sont pas dictées par les mêmes préoccupations et dépendent de la perception de chacun des acteurs. La plupart du temps, le soigné se retrouve face à un discours qui lui est inconnu rendant essentiel le discours percutant du soignant sous forme de suivi pérenne. Le patient place sa confiance en la personne référent qui doit faire preuve de conviction et de psychologie en insistant sur les bénéfices escomptés du traitement.

De plus, Joerger et al mettent en avant le risque d'interactions médicamenteuses majeures chez les patients atteints de cancer est passé de 14 % chez les patients recevant moins de 4 médicaments à 24 % chez ceux qui reçoivent de 4 à 7 médicaments, 40 % avec 8 à 11 médicaments et 67 % des patients qui reçoivent plus de 11 médicaments.

Une deuxième étude illustre les conséquences de médicaments complémentaires et alternatifs ajoutés aux traitements médicamenteux prescrits avec environ 50 à 70 % des patients atteints de cancer concernés. Leur impact sur la pharmacocinétique demeure largement sous-estimé d'où la valeur ajoutée du pharmacien dans son apport de connaissance et son professionnalisme. Nous renforçons cette idée fondatrice d'une prise en charge globale du patient orientant son comportement intentionnel. (28)



3. Mesures et conseils hygiéno-diététiques

i. Comment préserver le capital veineux ?

- Pratiquer des activités physiques : 30 minutes de marche rapide, 3 fois par semaine. Privilégier la marche, la natation, le vélo plutôt que les sports brutaux qui provoquent "des à-coups" écrasant la voute plantaire et les veines comme le tennis, squash, basket-ball.
- Eviter autant que possible la station debout prolongée.
- Lutter contre la sédentarité et le surpoids.
- Consulter le podologue pour corriger l'équilibre des appuis lors de la marche. Un contact complet de la voute plantaire au sol est indispensable pour une bonne propulsion du sang vers le cœur.
- limiter une exposition trop longue à la chaleur (bain de soleil, sauna, hammam, épilation à la cire chaude... Préférer des douches fraîches.
- Encourager l'arrêt du tabac et de l'alcool.
- Eviter le port de vêtements et/ou de chaussures qui pourraient comprimer les mollets, ainsi que le port de talons haut en privilégiant des chaussures confortables avec 3 cm maximum de talons.
- Eviter les talons hauts et privilégier des chaussures confortables avec des talons hauts de 3cm maximum.
- Surveiller son poids et adopter une alimentation équilibrée. On parlera d'avantage d'une reprise de poids en oncologie notamment à l'aide de compléments nutritionnels oraux.
- Utilisation quotidienne d'une contention confortable et efficace après prise de mesure en officine et vérification à l'essayage, à la marche de la bonne tolérance de l'article. En pratique : retourner les bas jusqu'au talon, passer le cou-de-pied, puis tirer progressivement en lissant les plis si besoin pour éviter l'effet garrot. Concernant l'entretien du produit : respecter un lavage à 30°C à la main ou en machine sur programme délicat, glissé dans un filet de lavage, sans essorage. Proscrire l'assouplissant et le sèche-linge. Séchage à plat, à l'abri du soleil et de toute source de chaleur.

ii. Utilisation de l'héparine

Les injections doivent être réalisées à heure fixe en sous cutané et non pas en injection intramusculaire. Elles sont pratiquées soit par un infirmier ou soit par le

patient après apprentissage de la technique d'injection. Il est important de changer de site à chaque injection en alternant le côté droit et le côté gauche : zone abdominale latérale (en évitant d'injecter à moins de 5 cm de l'ombilic ou d'une zone cicatricielle) ou face antérieure des cuisses en cas de grossesse et de chirurgie abdominale. En cas d'oubli, sur la base d'une injection par jour, elle peut s'effectuer jusqu'à de 12 heures par rapport à l'heure habituelle. Les consignes sont différentes sur une base de deux injections par jour car elle ne doit pas dépasser un délai de 8 heures et dans les deux cas, la dose ne doit absolument pas être doublée.

Comment pratiquer une auto-injection d'héparine ?

- 1 Rassembler le matériel :** antiseptique (alcool, chlorhexidine alcoolique), compresses, seringue préremplie, bac collecteur de déchets d'activités de soin à risque infectieux.



- 2 Vérifier la limpidité de la solution et l'absence de particule.**

Les seringues préremplies sont prêtes à l'emploi. Il ne faut pas les purger de la bulle d'air pour éviter une perte de produit. Ajuster la dose à injecter si besoin en éliminant le volume excédentaire.



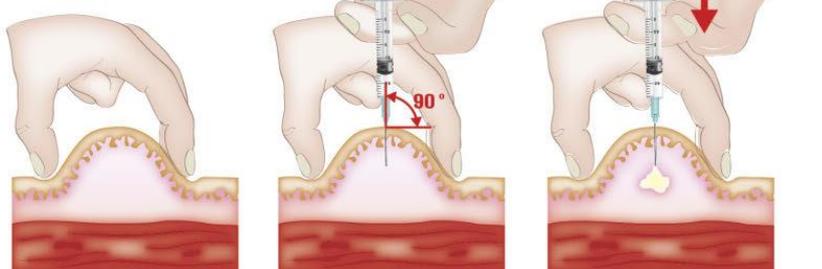
- 3 Se placer en position allongée (de préférence) ou assise.**



Après un lavage soigneux des mains, nettoyer le site d'injection avec un antiseptique.

- 4 Former un pli cutané** entre le pouce et l'index en le maintenant pendant toute l'injection.

Introduire l'aiguille sur toute sa longueur perpendiculairement dans le pli cutané.
Injecter lentement en 10 à 30 secondes puis retirer l'aiguille avant de lâcher le pli cutané.
Ne pas masser ou frotter le site après injection.



**Précisons que l'image « 2 » ci-dessus met en situation la technique de purge d'une seringue en cas d'ajustement de dose : aiguille vers le bas et non vers le haut. (42)*

iii. Conseils généraux nutritionnels

Environ 80% des patients atteints d'un cancer avancé présentent une perte de poids avec une diminution de la masse musculaire. Ce phénomène, non-réversible et responsable de 25% des décès de patients oncologiques, est appelé cachexie.

A fin de palier à cette carence développée par la maladie, le pharmacien peut intégrer dans son conseil des adaptations nutritionnelles guidant le patient vers une alimentation plus riche exploitant des aliments à forte densité calorique ou agrémentant ces plats de produits tels que de la crème, du gruyère râpé, du jambon

mixé ou encore de la poudre hyper protéinée. A noter que la prise de collation à 10 h et 16 h est largement envisageable pour un apport énergétique complémentaire. Au-delà des répercussions de l'état nutritionnel du patient sur sa maladie perturbant directement les fonctions de l'organisme, ces dernières peuvent également modifier l'activité des médicaments sur ces organes déjà touchés augmentant leur toxicité. L'amaigrissement est alors déterminé par les facteurs suivants:

- le cancer lui-même qui diminue l'appétit et induit un hyper catabolisme -> épuisement des réserves, escarres, déficit immunitaire...
- la présence d'une tumeur dans les voies digestives faisant obstacle ou modifiant le fonctionnement d'un organe impliqué dans le processus de digestion ;
- les traitements altérant le goût, entraînant des nausées et des vomissements, favorisant les troubles digestifs (diarrhées, constipation) ou provoquant des douleurs ou ulcérations digestives.

Cet enchainement de causes à effets amorce la dégradation progressive du patient vers une spirale fatale schématisée ci-dessous.

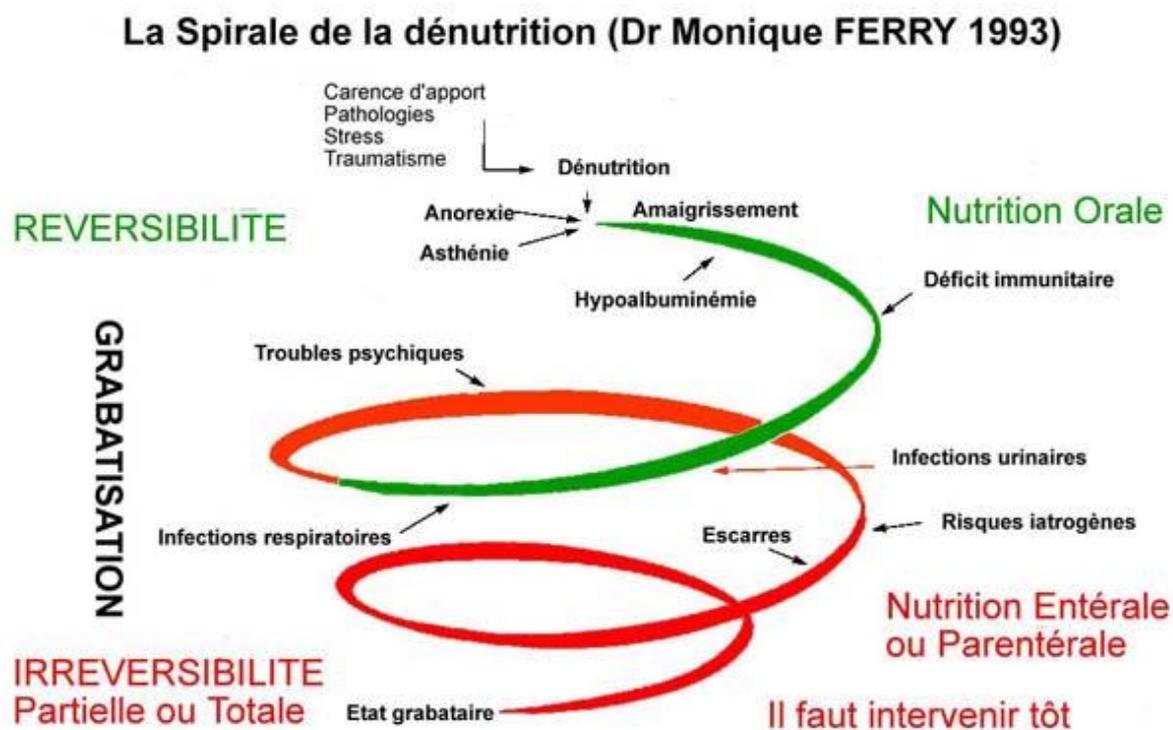


Figure 11 - La spirale de la dénutrition

Dans son enquête portant sur 160 malades, l'Institut Polytechnique Lasalle Beauvais a observé que les troubles du goût et de l'olfaction apparaissent dès la seconde cure de traitement dans 60% des cas. Dans cette distanciation très rapide entre besoin alimentaire et plaisir de se nourrir tendant à disparaître, le pharmacien par un bref interrogatoire peut évaluer le risque de dénutrition du patient à travers le questionnaire suivant :

- Evaluer la perte de poids : récente et rapide ? (Calcul de l'IMC).
- Evaluer les facteurs de risques environnementaux : perte d'autonomie, isolement social, épuisement de l'entourage.
- Evaluer le niveau de dépendance : aide à domicile, difficulté à mâcher, avaler.
- Evaluer la qualité de l'alimentation : repas réguliers ? alimentations variées ? consommation d'alcool ?

Il est de notre ressort de pouvoir conseiller à temps le patient en lui prodiguant des conseils généraux clairs et concis :

- Eviter les aliments à forte odeur, épicés ou trop chauds en cas de nausées ou de vomissements.
- Fractionner les prises alimentaires au cours de la journée, à raison de 4 à 5 repas par jour.
- Prévenir les douleurs et les ulcérations des muqueuses et œsophagites.
- Soustraire les aliments durs, piquants ou acides et préférer des aliments liquides ou semi-liquides (crèmes, compotes, soupes enrichies) voire mixés. Les rendre si nécessaire plus onctueux en ajoutant des sauces, de la crème, du lait ou des laitages.
- Rehausser la saveur des aliments en ajoutant du citron ou des épices pare exemple. Les troubles du goût (modification de la perception, goût métallique) sont fréquents avec la chimiothérapie cytotoxique.
- Se dispenser d'ustensiles métalliques et privilégier les couverts en bois ou en céramique.
- Proscrire les légumes, fruits crus, lait et aliments gras en cas de diarrhée.

Face à cette diversification alimentaire, les ateliers culinaires ou informations à ce sujet se multiplient (site internet vite-fait-bienfaits.fr par exemple).

Il en est de même concernant les compléments nutritionnels oraux recommandés suivant les cas et leur contexte (risque avéré de dénutrition, cancers des voies digestives, troubles du goût, etc.). Il est d'ailleurs possible de varier leurs goûts et leurs textures pour éviter la lassitude en consommant jusqu'à 3 compléments hypercaloriques, normo ou hyperprotéiques par jour. Ils ne remplacent évidemment pas les repas mais il est préférable d'inclure une prise au cours de la soirée pour réguler le jeûne nocturne.

iv. Rôle d'informations et d'orientations auprès de structures spécialisées et d'associations

A l'issue de la période des traitements spécifiques, le corps médical des professionnels hospitaliers aux pharmaciens en officine soutiennent le patient dans

sa réinsertion sociale et professionnelle pour un retour en douceur à une vie « normale » après une rupture longue ou brève selon les cas de figures. Ils les renseignent sur :

- les modalités d'accès aux ressources et aides financières disponibles.
- ses droits: l'accès à son dossier médical et la possibilité de demander un second avis.
- sa vie professionnelle: démarches pour conserver son activité, les arrêts de travail, la reprise du travail à temps partiel, la mise en invalidité, l'assistance relative à l'avancement des dossiers de maladie professionnelle etc.
- l'accès à l'emprunt: la convention AERAS (s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé) permet de faciliter l'accès aux crédits et aux assurances pour les personnes présentant un risque aggravé de santé.
- les organismes et associations soucieux de partager leurs connaissances administratives et juridiques avec les patients proposant ainsi un appui moral aux malades et à leur entourage.

Ces informations pratiques en phase curative et en phase de rémission sont disponibles sur le site e-cancer.fr qui, gratuitement, met à la disposition de tous le Guide Cancer info « démarches sociales et cancer ».

Structures spécialisées et associations se développent dans les villes et les régions classées par la ligue contre le cancer. Il suffit de la contacter pour connaître celles se trouvant à proximité du domicile du patient. En voici une liste non exhaustive :

➤ *La ligue contre le cancer*

La Ligue Nationale contre le Cancer apporte un soutien aux malades et à leur famille (attribution de secours financiers aux plus démunis, subvention aux associations d'anciens malades).

Site internet : <https://www.ligue-cancer.net/>

➤ *Tribu cancer*

Cette association propose des services de soutien à distance des personnes malades, dont le "Mail de nuit" : un service gratuit, confidentiel et personnalisé, ouvert toute la nuit, qui préserve le patient de l'isolement.

Site internet : <http://www.tribucancer.org/>

➤ *Jeunes Solidarité Cancer*

L'association s'inscrit dans cette lutte contre un isolement certains des patients néoplasiques chez les 15-30 ans : trop âgés pour les services de pédiatries et plus jeunes que les personnes prises en charge dans les services adultes. Ces intervenants ont alors lancé le 1^{er} réseau social adapté à cette génération d'adolescents et de jeunes adultes sous forme d'application.

Site internet : <http://www.jeunessolidaritecancer.org/>

➤ Association Emeraude 59

Implantée à Lille, Emeraude travaille depuis bientôt 15 ans avec des personnes atteintes de la maladie sur l'acceptation de soi-même, l'assurance et/ou la confiance qu'ils auraient éventuellement perdu au cours du traitement par l'organisation d'activités sportives, culturelles ou festives.

Site internet : <https://www.asso-emeraude59.fr/>

➤ Association Etincelle

Étincelle a ouvert la voie des soins de support dès 2004 et près de 3000 femmes se sont fait « chouchouter » dans leurs ateliers individuels et collectifs (massage, art thérapie, danse, yoga ou sophrologie, etc.). Les services d'un psychologue-sexologue sont préconisés et une cellule de conseil pour le retour à l'emploi est mise en place.

Site internet : <http://www.etincelle.asso.fr/>

➤ Ludopital

L'association réalise des actions ponctuelles en pédiatrie telles que la distribution de cadeaux d'anniversaires, la mise à disposition de jouets d'accueil dans la salle d'attente, la participation à la mise en décoration du service, organisation d'animations, et le prêt de déguisements pour les enfants hospitalisés.

Site internet : <https://www.centreoscarlambret.fr/les-associations/ludopital>

➤ Association Vivre Comme Avant

Vivre Comme Avant est une association de bénévoles constituée de femmes. En rémission de cancers du sein, elles fournissent des conseils avisés aux femmes frappées elles-aussi par la maladie. Formées à l'écoute et forte de leur expérience personnelle, elles apportent lors de visites individuelles à l'hôpital ou en ville, de contacts téléphoniques ou par e-mail, le témoignage d'une « vie après ». Ces entretiens restent confidentiels dans l'enceinte même de l'hôpital en complémentarité et collaboration avec l'équipe soignante.

Site internet : <https://www.centreoscarlambret.fr/node/52>

Nous constatons par cette énumération les alternatives dont dispose le pharmacien pour proposer aux patients des numéros, des cartes de professionnels (médecins, psychologues, infirmiers) à l'écoute de ces personnes confrontés au cancer. En France, un service téléphonique est soumis par la ligue contre le cancer, ou encore « Cancer Info » et se destine à toutes les personnes en difficulté de déplacements ou désireux d'échanger sur leur maladie en toute intimité en dehors de la communauté.

Cancer info : 0 805 123 124

Ligue contre le cancer : 0 800 940 939

Conclusion

Ce travail introduit la problématique de prise en charge de la MTEV en oncologie au sein d'une officine exposant et précisant dans le développement de mes propos les procédés de recommandations et d'accompagnement dans le processus de soins du patient.

Nos démonstrations s'appuient sur le recueil d'études de cas et la distribution d'un questionnaire témoignant des connaissances actuelles encore trop peu connues et/ou respectées de ces professionnels de la santé face au traitement d'un événement thromboembolique. Si cette analyse nous permet d'évaluer toutes proportions gardées une insuffisance de ces acquis, il révèle également une faille dans l'optimisation des chances d'une prise en charge idéale face à l'étroite relation entre cancer et MTEV qui n'est plus à prouver. Il est, en effet, justifié que les cellules cancéreuses impactent chaque compartiment de la triade de Virchow (hypercoagulabilité, atteinte endothéliale et stase veineuse) influençant la thrombogenèse par des répercussions sur le processus de la coagulation, la fibrinolyse, l'agrégation plaquettaire, la libération des cytokines pro-inflammatoires.

Dans un contexte où la thrombose constitue la deuxième cause de mortalité en oncologie, la nécessité d'une sensibilisation se dessine tout au long de notre argumentation comme un élément essentiel dans l'approche d'une prise en charge complète et progressive suivant tous les stades de la maladie. Nous ne manquerons pas de rappeler les préconisations à considérer dans le traitement des malades atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse proximale ou d'une embolie pulmonaire par une HBPM sans relais par AVK pendant les six premiers mois de traitement (grade 1+). En cas d'intolérance aux HBPM, quand le risque hémorragique est faible et sauf cancer digestif ou urologique, il est suggéré un AOD plutôt qu'un AVK (grade 2+). (27)

Déclinée en plusieurs étapes, la prise en charge du patient repose en grande partie sur une observance thérapeutique de qualité visant à éduquer le malade dans sa prise médicamenteuse, à lui faciliter l'accès aux soins, à créer le lien entre soignant et soigné en renforçant la relation thérapeutique sur le long terme. L'équipe officinale dispose pour y parvenir de nombreux outils notamment les OMÉDIT qui assurent une diffusion d'information sur le bon usage des produits de santé et l'élaboration de fiches récapitulatives sur les conduites à adopter au cas par cas. Ils bénéficient, de plus, d'outils numériques comme le DMP et le DP qui optimisent le suivi et la gestion d'interactions médicamenteuses. Enfin, le pharmacien a vocation à améliorer la qualité de vie des patients par la mise en place d'entretiens d'éducation thérapeutiques et de bilans de médications dont l'efficacité est aujourd'hui confirmée. L'éducation thérapeutique est déterminante dans le soutien au patient participant sans aucun doute à pérenniser l'observance médicamenteuse par une implication psychologique du soignant dans le quotidien du malade, un renforcement des

connaissances et une concrétisation des compétences du corps médical dans la gestion de la maladie et de ses traitements.

In fine, la prise en charge du patient néoplasique dans sa globalité est un parcours complexe. Il est primordial, d'une part, de se montrer attentif dans la prescription des traitements à la vue de la délivrance des médicaments ainsi que d'apporter une surveillance toute particulière à l'automédication du patient. D'autre part, l'observance des traitements intègre les contextes socio-économiques et psychosociaux sujets à perturber son état général (dépression, isolement, état nutritionnels, malnutrition, autonomie, etc.). La prise en charge personnalisée en cancérologie s'applique aux soins mais nous l'avons démontré, s'adapte aussi à la démarche d'accompagnement du patient avant, pendant et après la maladie. Elle encourage, en effet, la prise en charge des éventuelles séquelles causées par le cancer maintenant un rôle de soutien dans la reconstruction physique et psychologique des souffrants.

Une des priorités des équipes de soins est bien entendu de réduire le risque de rechute ou l'apparition d'un second cancer. Face à cette influence qui participe à modifier les comportements et gestes quotidiens des patients, la sensibilisation et la mobilisation de ces professionnels de santé en ville, implantés au plus près de la population, en constituent des leviers essentiels.

Bibliographie

1. **Pavic M, Debourdeau P, Aletti M, Farge-Bancel D, Rousset H.** *Maladie veineuse thromboembolique et cancer.* La revue de médecine. avril 2006, Vol. 27, pp. 313-322.
2. **Sandhu R, Pan C-X, Wun T, Harvey D, Zhou H, White R-H, Chew H-K.** *The incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with primary bladder cancer.* American Cancer Society, 1 June 2010, 1, Vol. 116.
3. **Borges-Paninho H, Cajfinger F, Hocini H, Pavic M, Desmurs-Clavel H, Desruennes E, Douard M-C, Bosquet L, Kriegel I, Debourdeau P.** *Recommandation.* Sang Thrombose Vaisseaux, 8, 2008, Vol. 20.
4. **Sanchez O, Benhamouc Y, Bertoletti L, Constante J, Couturaud F, Delluc A, Elias A, Fischer A-M, Frappé P, Gendron N, Girard P.** *Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte.* Revues des maladies respiratoires. 22 février 2019, Vol. 22.
5. **Russell D, Hull, Graham F, Rollin F, Andrew F, Burke N, Dear R, Wong T, Cook R, Solymoss S, Poon M-C, Raskob G.** *Long-term low molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer.* The American Journal of Medicine, 2006, Vol. 119, pp. 1062-1072.
6. **Agnes Y.Y. Lee, Mark N. Levine, Ross I. Baker, Bowden C, Ajay K. Kakkar, Prins M, R Rickles F, A Julian J, Haley S.** *Low-Molecular-Weight Heparin versus for the coumarin prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT).* The New England Journal of Medicine, 2003, Vol. 349.
7. **Debourdeau P, Beckers M, Gêrôme P, Durant C, Lacoïn Q, Debourdeau A, Farge Bancel D.** *How to improve the implementation of guidelines on cancer-related thrombosis.* Expert Rev Anticancer Ther. Mar 2011, Vol. 11.
8. **INCa.** *Thrombose et cancer- méthode SOR.* 2008.
9. **Sevestre M.-A, Belizna C, Durant C, Bosson J-L, Vedrine L, Cajfinger F, Debourdeau P, Farge D.** *Compliance with recommendations of clinical practice in the management of venous thromboembolism in cancer: The CARMEN Study.* Le Journal des Maladies Vasculaires, 2014, Vol. 39, pp. 161-168.
10. **Santé publique France.** <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>.
11. **Bertoia A, Barrellier M-T, Nguyen-Van V, Berger L, Le Hello C.** *Incidence et distribution de 1026 thromboses veineuses des membres inférieurs diagnostiquées par écho-Doppler chez 3263 patients atteints de cancer.* Journal des Maladies Vasculaires, 2013, Vol. 23, pp. 243-251.
12. **Prandoni P, Anthonie W.A. Lensing, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins M-H, Noventa F, Girolami A.** *Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis.* The American Society of Hematology, 15 Nov 2002, 10, Vol. 100.
13. **Khorana AA, Charles W. Francis, Culakova E, Kuderer N-M, Lyman G-H.** *Frequency risk factors and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients.* Cancer. 10, 15 Nov 2015, Vol. 110.

14. **Elalamy I, Verdy E, Gerotziapas G, Hatmi M.** *Physiopathologie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer.* *Pathologie Biologie.* 15 mai 2008, Vol. 56, pp. 184-194.
15. **Centre international de Recherche sur le Cancer.** *Nouvelles données sur les cas de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France : le tabac, l'alcool, une alimentation déséquilibrée et le surpoids, quatre facteurs de risques majeurs.* 2018.
16. **International Agency for Research on Cancer.** Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. [En ligne] 2018. http://gco.iarc.fr/resources/paf-france_fr.php.
17. **Maladie hémorragique constitutionnelles. (MHEMO).** [En ligne] <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>.
18. **Muller C, Chevillotte J, Héral T, Rébillon M .** Elsevier Masson. *Concours IADE.* s.l.
19. **Piccioli A, Prandoni P, M Ewenstein B, Goldhaber S .** *Cancer and venous thromboembolism.* *American Heart Journal.* 1996, 850, Vol. 135.
20. **Dimopoulos M.A, Eleutherakis-Papaiakovou V.** *Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases.* *the American Journal of Medicine.* 2006, Vol. 117, pp. 508 - 515.
21. **Marx G.M, Steer C-B, Harper P, Pavlakis N, Rixe O, Khayat D.** *Unexpected serious toxicity with chemotherapy and antiangiogenic combinations: time to take stock.* *Journal of Clinical Oncology.* 2002, Vol. 20, pp. 1446 - 1448.
22. **Coussens L.M, Werb Z.** *Inflammation and cancer.* *Nature.* 2002, 860, Vol. 420.
23. **Chen M, Geng J-G.** *P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets and cancer cells in inflammation, thrombosis and cancer growth and metastasis.* *Arch Immuno Ther Exp.* 2006, Vol. 54, pp. 75 - 84.
24. **Ludwig R.J, Alban Susanne, Bistrain R, Boehncke W-H, Kaufmann R, Henschler R, Gille J.** *The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo.* *Proc Nat Acad Sci USA.* 2006, Vol. 97.
25. **Gunter M.J, Stolzenberg-Solomon R, Cross A-J, Leitzmann M-F, Weinstein S, Wood R-J, Virtamo J, Taylor P-R, Albanes D, Sinha R.** *A prospective study of serum C-reactive protein and colorectal cancer risk in men* *Cancer Res.* 2006, Vol. 66.
26. **ANSM.** les anticoagulants en France en 2014: états des lieux, synthèse et surveillance. [En ligne] avril 2014. https://www.anism.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf.
27. **Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constante J, Couturaud F, Delluc A, Elias A, Fischer A-M, Frappé P, Gendron N, Girard P.** *Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte.* *Revue des Maladies Respiratoires.* 2019, Vol. 36, pp. 249-283.
28. **Bellesoeur A, Thomas-Schoemann A, Allard M, Smadja D, Vidal M, Alexandre J, Goldwasser F, Blanchet B.** *Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated*

thrombosis: Clinical consequences. Critical Reviews in Oncology / Hematology. 2018, Vol. 129, pp. 102-112.

29. **Vidal**. [En ligne] 2018.

https://www.vidal.fr/recommandations/1511/avk_traitements_par/a_savoir.

30. **Mahé I, Bosquet A, Medjkane A, Bali C dit Sollier, Drouet L**. *Surveillance des traitements anticoagulants chez les patients atteints de cancer*. Pathologie Biologie. 2008, Vol. 56, pp. 239-244.

31. **ANSM**. Quelle est la situation actuelle de l'utilisation des NACO? [En ligne] 27 nov 2013.

<https://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-l-utilisation-des-NACO>.

32. **HAS**. Avis de la commission de transparence. [En ligne] Mai 2016. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2635757/fr/praxbind-idarucizumab-antidote-du-dabigatran.

33. **Coulomb D**. le quotidien du médecin. [En ligne] 18 décembre 2015.

<https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/andexanet-alfa-lantidote-aux-anticoagulants-apixaban-et-rivaroxaban>.

34. **Meyer G, Girard P**. *Anticagulants oraux direct, maladie veineuse thromboembolique et cancer, indiqués ou contre-indiqués?* Maladies Vasculaires. Mars 2016, Vol. 41.

35. **Mahé I, Benhamou Y, Helfer H, Chidiac J**. *Cancer et récurrence thromboembolique veineuse: les clés d'une prise en charge optimale*. Bull Cancer. 2018, Vol. 105, pp. 508 - 516.

36. **Young A.M, Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C**. *Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D)*. J Clin Oncol. 10 Jul 2018, 20, Vol. 36, pp. 2017 - 2023.

37. **Gary E, Raskob, Nick van Es, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso M-A, Kakkar A-K, Kovacs, M-J, Mercuri M-F**. *Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism*. the New England Journal of Medicine, 15 Fe 2018, Vol. 378, pp. 615 - 624.

38. **Cimminiello C, Frederick A, Anderson Jr**. *Physician and patient perceptions of the route of administration of venous thromboembolism prophylaxis: Result from an international survey*. Thrombosis Research. 2012, Vol. 129, pp. 139 - 145.

39. **Belhadj C, Thollot C, Ferru A, Roblot P, Landron C**. *Application des recommandations dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer: étude rétrospective sur 145 cas*. Journal des Maladies Vasculaires. 2013, pp. 185 - 192.

40. **Kubler-Ross. E**. *Accueillir la mort*. Edition du rocher, 1998.

41. **le moniteur des pharmacies, formation 237**. *Accompagner le patient cancéreux à l'officine*. 2015. Vol. cahier 2 du n°3094.

42. **Yver J, Desbat L, Nozières E, Satger B, Fontaine M, Blaise S, Pernod G**. *Faisabilité pratique de l'auto-injection des traitements anticoagulants: l'expérience du réseau GRANTED*. Journal des Maladies Vasculaires. Grenoble, 8 Juin 2013.

Annexe - Etat des lieux des connaissances sur les règles de prescription d'un traitement anticoagulant chez un patient ayant un cancer

1. Quelle est votre profession ?

- Médecin
- IDE
- Pharmacien

2. Quel est votre âge ?

- Entre 25 et 35 ans
- Entre 35 et 45 ans
- Entre 45 et 55 ans
- Plus de 55ans

3. Depuis combien de temps exercez-vous ?

- Moins de 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Entre 10 et 20 ans
- Plus de 20ans

4. Où exercez-vous ?

- En officine
- En libéral
- A l'hôpital
- Ville :

5. Quels sont les symptômes évocateurs d'une thrombose veineuse profonde ?

6. Pour les infirmier(e)s, purgez-vous les seringues en cas d'injection d'un traitement anticoagulant ?

- Non
- Oui, expliquer en quelques mots

7. Quel traitement anticoagulant est recommandé en première intention chez un patient néoplasique à risque de récurrence de thromboses ?

- HBPM/HFN
- AVK
- AOD

8. Quelle est la durée minimale d'un traitement anticoagulant chez un patient néoplasique à risque de récurrences de thromboses ?

- Un mois
- Trois mois
- Six mois
- Un an
- A vie

9. Quelle est la surveillance du traitement anticoagulant dans cette situation ?

10. Pensez-vous à demander et/ou indiquer le poids du patient sur l'ordonnance ?

- Oui
- Non

11. Concernant le suivi du patient, pensez-vous avoir la formation nécessaire pour prendre en charge dans sa globalité (soutien psychologique, soulagement de la douleur, conseil nutritionnel...), un patient néoplasique ? Si non, que suggérez-vous ?

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année universitaire 2019/2020

Nom : DABEK

Prénom : Valentin

Titre de thèse : Prise en charge de la thrombose veineuse en onco-hématologie : Actualité, mécanismes, traitements et prise en charge en officine dans le cadre d'un bilan de médication.

Mots-clés : cancer, MTEV, HBPM, HNF, AOD, AVK, prise en charge, écoute, conseil.

Résumé :

Le virage ambulatoire des traitements en oncologie est amorcé depuis plusieurs années faisant de la prise en charge de ces patients un véritable enjeu de santé publique. L'apparition de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) constitue une des principales complications se présentant comme la deuxième cause de décès après le cancer lui-même. Dès lors, ces événements thromboemboliques sont traités dans un but préventif par des anticoagulants.

Dans la prise en charge de MTEV en oncologie, l'utilisation des héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sans relais par AVK pendant les six premiers mois de traitement est préconisée. En cas d'incompatibilité aux HBPM, quand le risque hémorragique est faible et sauf cancer digestif ou urologique, il est suggéré un anticoagulant oral direct (AOD) plutôt qu'un antivitamine K (AVK).

Le « boom » des soins à domicile passe par une synchronisation optimisée des professionnels de santé de l'hôpital à la ville reposant en partie sur le développement de nouveaux outils numériques (DP, DMP). Diminuant les risques d'interactions médicamenteuses et de redondance thérapeutique, cette réorganisation privilégie l'éducation du patient face à sa maladie et à son traitement.

L'immersion sur le terrain par le biais d'un questionnaire élaboré en préalable confrontant ces professionnels de santé aux recommandations en vigueur pour cette catégorie de pathologie avait pour objectif de rendre compte de leurs connaissances ou encore de leurs déficiences faisant alors état d'un besoin de sensibilisation et de formation.

Membres du jury :

Président : Madame le Professeur Annabelle DUPONT-PRADO, Professeur des Universités, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Professeur Madjid TAGZIRT, Maître de conférences, Universités de Lille

Assesseur : Madame Marie MASCAUX, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Tourcoing

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DASEK Valentin INE : 6.9.02.07.3563.T

Date, heure et lieu de soutenance : 17/07/20 , 10h00 ,

Le

17	07	20	20
jour	mois	année	

 à 10 h. 00 Amphithéâtre ou salle : Visioconférence

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



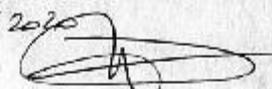
Avis du directeur de thèse

Nom : TAGUET

Prénom : Madjid

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 26/06/2020
Signature: 

RECU LE :
30/06/2020

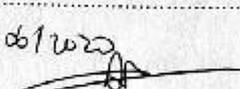
Avis du président du jury

Nom : DEPONT

Prénom : Anabelle

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : le 26/06/2020
Signature: 

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le Doyen



B. DÉCAUDIN

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.