

## **THESE**

### **POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Sarah BRUNI**

Le 18 Octobre 2016

### **PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER : EVALUATION DES PRATIQUES EN MIDI-PYRENEES**

Directrice de thèse : Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE

#### **JURY**

Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE	Présidente
Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD	Assesseur
Monsieur le Professeur Pierre SIE	Assesseur
Madame le Docteur Marie-Eve ROUGE-BUGAT	Assesseur
Monsieur le Docteur Philippe CARRIERE	Assesseur

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2015**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

<b>P.U. - P.H.</b> Classe Exceptionnelle et 1ère classe		<b>P.U. - P.H.</b> 2ème classe	
M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie	<b>P.U.</b>	
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie	M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		

**P.U. - P.H.**  
 Classe Exceptionnelle et 1ère classe

**P.U. - P.H.**  
 2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROSTAING Lionel (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

<b>M.C.U. - P.H.</b>		<b>M.C.U. - P.H.</b>	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUI Fabrice	Médecine Légale
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Biophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement		
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire		
			<b>M.C.U.</b>
		M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry  
Dr ABITTEBOUL Yves  
Dr CHICOULAA Bruno  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel  
Dr BOYER Pierre  
Dr ANE Serge

**À notre Présidente du Jury,**

**Madame de Professeur Alessandra BURA-RIVIERE**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,  
Chef du service de Médecine Vasculaire du CHU Ranguel,*

Vous me faites l'immense honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie de m'avoir guidée et orientée avec patience et compréhension.

Merci de m'avoir fait l'immense privilège de me donner ma chance en Médecine Vasculaire.

Soyez assurée de trouver dans ce travail le témoignage de ma gratitude et de mon plus profond respect.

**Aux membres du Jury,**

**Madame de Professeur Rosine GUIMBAUD**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,  
Chef du service d'Oncologie Digestive et Médicale au CHU Ranguel,*

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail et d'apporter votre avis d'expert en oncologie.

J'espère que ce travail vous donnera satisfaction.

Soyez assurée de ma profonde gratitude.

**Monsieur le Professeur Pierre SIE**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,  
Chef du laboratoire d'Hématologie-Hémostase du CHU Rangueil.*

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury. Je vous remercie de nous apporter votre avis d'expert en Hémostase.

J'espère que ce travail vous donnera satisfaction.

Soyez assurée de ma profonde gratitude.

**Madame de Docteur Marie-Eve ROUGE-BURGAT**

*Maitre de Conférence des Universités,  
Médecin Généraliste*

Nous vous adressons nos remerciements le plus respectueux et nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci pour la formation de qualité que vous offrez aux internes de médecine générale à Toulouse.

Soyez assurée de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Philippe CARRIERE**

*Praticien Hospitalier,  
Médecine Vasculaire au CH de Rodez,*

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté de siéger dans notre jury de thèse.

Je te remercie infiniment de m'avoir guidée avec bienveillance et pédagogie lorsque j'ai débuté mon apprentissage en Médecine Vasculaire. Merci pour ta patience, tes conseils et ton soutien.

C'est un privilège de poursuivre ma formation à Rodez.

**À Alexandre,**

Tu es la plus belle des rencontres. Nous avons su affronter la distance polynésienne et le labeur de nos thèses mais je sais aujourd'hui que le meilleur reste à venir. Merci pour ton amour, ta patience, ton calme et ton soutien. Je suis la plus chanceuse de vivre à tes côtés. Je t'aime.

**À ma famille,****À mes parents,**

Je vous remercie pour tout l'amour et le soutien que vous me donnez. Rien ne serait possible sans vous et ces quelques mots ne suffiront pas à exprimer tout l'amour et la gratitude que je vous porte. Vous avez su nous donner les clefs de la réussite, mais surtout un foyer aimant et apaisant, une vie heureuse et comblée. Je vous dois tout et vous dédie ce travail. Je vous aime infiniment.

**Maman,**

Je ne pourrais rien accomplir sans ton amour, ta tendresse et ta présence au quotidien. Je te remercie pour ta patience, ta compréhension et ton soutien sans faille. J'espère devenir un jour une maman aussi bienveillante, attentive et dévouée que toi.

**Papa,**

Tu es probablement la personne que je souhaite rendre la plus fière. J'admire ton calme, ta patience et ton ingéniosité. J'espère avoir pris un peu de ton esprit scientifique. Merci d'avoir pris le temps de m'accompagner pour cette thèse.

**À mon petit frère Hugo,**

Tu es devenu si grand, si beau et si attentionné. Je suis très fière de toi. J'ai eu le bonheur de grandir avec un merveilleux complice alors depuis ton départ en Argentine, tu me manques tous les jours. Merci pour nos éclats de rire, pour ta patience lorsque je te maquillais ou te faisais faire des comédies musicales, pour ton attention toujours bienveillante, pour ta sensibilité car si tu n'es pas le plus démonstratif, tes accolades et tes petits mots quotidiens valent bien plus que de longs discours.

**À mes grands-parents,****À Mamie Pia et Papi Roméo,**

Merci de m'avoir transmis votre histoire et votre culture. Je suis très fière de mes origines italiennes et je transmettrai à mon tour vos valeurs à mes enfants. Merci pour votre amour, votre générosité et votre exemple. Je suis bénie de vous avoir toujours à mes côtés. Je vous aime de tout mon cœur.

**À Mamie Eugénie,**

Ma petite mamie, ton esprit et ta culture sont malheureusement bien loin mais tu restes si douce et affectueuse. Tu nous as offert le manuscrit de tes mémoires avant la perdre pour ne jamais oublier l'histoire de ta vie. Ta force et ta bonté font de toi un modèle. J'espère que tu es fière de moi, toi pour qui les études étaient si importantes. Je t'aime très fort.

**À Régine,**

Ma deuxième maman, tu as toujours été ma confidente et mon refuge. J'aimerais à mon tour pouvoir te protéger et t'apaiser. Avec tout mon amour.

### **À ma famille,**

J'ai eu la chance de grandir à vos côtés, auprès de nos grands-parents. **À ma marraine Alexa, à mes oncles et tantes, cousins et cousines,** et désormais **petits-cousins et petites-cousines,** merci pour votre soutien et votre bienveillance. C'est aussi grâce à vous que je suis devenue celle que je suis.

### **À ceux qui ne sont plus là,**

À papi Charles et à mon parrain Jérôme, je sais que vous gardez un œil bienveillant sur moi. J'espère que vous êtes fiers de moi.

*À mes amis,*

### **À Manon,**

Ma meilleure amie, ma sœur. Les deux petites filles de la salle de danse ont bien grandi, elles ont pris parfois des chemins différents, mais aujourd'hui elles sont toujours là, présentes l'une pour l'autre. Notre complicité est unique et je crois que même nos différences nous renforcent. Continue d'avancer, de croire en toi et en tes rêves, je suis infiniment fière de toi. Ma Manoune, notre amour fraternel a toujours su dépasser les frontières, tu es et restera ma moitié, mon autre.

### **À mon Club des Cinq,**

Notre amitié transverse les décennies et les continents. Nos retrouvailles sont à chaque fois émouvantes, puis arrosées et endiablées. Vous êtes mon socle depuis des années et je sais le lien qui nous unit indéfectible. Je vous aime très fort.

### **À Chloé,**

Ma Chloéchou aux doigts de fée, tant de souvenirs ensemble depuis les bancs du lycée Ozenne. Nous avons bien grandi depuis et je suis heureuse et chanceuse de t'avoir toujours dans ma vie. En attendant la demande de **Gaby**, soyez heureux et continuez de nous recevoir aussi chaleureusement autour d'une bonne table ! ERRATUM : Félicitations !!!

### **À Marine,**

Une maman exceptionnelle, une amie attentive et bienveillante et très bientôt la plus belle des mariées. Merci pour tes messages et tes attentions quotidiennes qui m'ont réconfortée et donnée la force de continuer à avancer. Je te souhaite tout le bonheur du monde avec **Sylvain** et vos merveilleuses **Louise et Rose**. Vous êtes pour moi la famille parfaite.

### **À Laura,**

Mon modèle d'élégance, de justesse et d'intégrité. Je te souhaite de réaliser tes rêves et de concrétiser tes projets new-yorkais. J'ai hâte de retrouver ta douceur, tes conseils et ton amitié qui me manquent tant.

### **À Manon,**

Encore et toujours.

### **À Julia,**

Ma Giulia, tu fais désormais parti de la famiglia. Merci pour ton soutien sans faille, ton affection immense et la force que tu as su m'insuffler. Je sais nos vies indissociables et notre amitié indéfectible. Je te souhaite un bonheur immense avec **Paul**, mon cher acolyte d'Amazonia, roi du rameur !

**À Stéphanie,**

Ma toute première amie en médecine, inséparables depuis la P1. Je n'ai que d'incroyables souvenirs avec toi, du stage d'été à l'île Maurice à la mission humanitaire au Vietnam. Dame Cazalbe que j'admire tant. Ta réussite, ton calme, ta simplicité et ton intégrité font de toi une personne exceptionnelle.

**À Zara,**

Mon soleil. Tu illumines nos vies par ton sourire de petit chat, ta gaieté et ta générosité. Merci pour notre entraide pour nos thèses et nos mémoires et tes conseils personnels toujours justes et réconfortants. Sois heureuse avec ce cher **Camille** qui a su apprivoiser le petit félin qui sommeille en toi.

**À Joffrey,**

Mon meilleur ami. Le premier Docteur d'entre nous, celui qui nous a montré la voie. Je suis chanceuse de t'avoir dans ma vie et d'être l'une de tes princesses. J'espère que tu es fier de moi.

**À Héloïse,**

Un coup de foudre lors d'un événement mondain, des milliers de ducks plus tard, tu m'es désormais indispensable. Tu es un foufou unique et incroyable qui me manque tous les jours. Mille merci ta tendresse et ton attention. Amour abyssal.

**À Isabelle,**

Merci pour ton amitié, ton authenticité, ton écoute et la personne unique que tu es. Prends confiance en toi... le reste viendra tout seul !

**À Albanie,**

Pour tes histoires loufoques et tes aventures en bicyclette Emmaüs. Reste cette grande voyageuse, courageuse et déterminée qui j'admire et aime tant. À **Thomas** qui a su faire de toi la parfaite housewife !

**À Pauline,**

Notre chirurgien partie réaliser ses rêves en Normandie. Tant de souvenirs inoubliables au Vietnam puis en Thaïlande ! Même si nous nous voyons peu, nos retrouvailles sont toujours un grand bonheur.

**À Agnès,**

Je suis très heureuse que tu fasses désormais parti de « clan ». Encore beaucoup d'escapades à Hossegor et de Menus Signature ! Je te souhaite beaucoup de bonheur avec Pierre.

**À mes amis le fac,**

À Hugo et sa belle Hélène, à Marie-Agnès, à Mélou, à Marie et Hugo, à Polo, à Thibaut, à Jojo, à Jeanne, à Thomas, à Wiwi, à Vivien, à Coomy, à Raphaëlle, à Maxime, à Nico.

**Aux amis d'Alexandre qui sont désormais mes amis,**

À Marie et Yopo, à Sophie, Arnaud, Gaspard et Arthur, à Benjamin et Sarah, à Morgan, à Pépé et Romain. Je suis heureuse de vous avoir rencontrés.

*À ceux qui m'ont soutenue, de près ou de loin, pendant toutes ces années...*

**À Josette et Bertrand Roumens,**

Merci pour votre attention et vos encouragements depuis mes débuts en médecine. Depuis que je suis enfant, je prends toujours plaisir à passer un moment à vos côtés.

**À la famille Gryn,**

Merci pour votre accueil et votre générosité. Recevez toute mon affection.

**À Valérie,**

Mon professeur de danse classique qui m'a appris dès mon plus jeune âge la rigueur et la persévérance.

*Aux services de Médecine Vasculaire,*

*À Toulouse,*

**À Madame Bura,**

Je vous remercie infiniment de m'avoir donnée ma chance en Médecine Vasculaire, me permettant de reprendre confiance en moi et de donner une perspective passionnante à mon avenir professionnel.

**À Anna,**

Merci pour ton aide quand je suis arrivée dans le service, tes conseils, tes astuces et nos petits chocolats pendant la visite. Ta façon de mener de front ta vie de médecin, de femme et de maman est une réelle source d'inspiration.

**À François-Xavier,**

Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour tes connaissances immenses, ta disponibilité, et malgré tes goûts cinématographiques douteux !

**À Arthur,**

Mon binôme. Même si nous n'avons pas encore commencé à travailler ensemble ! Merci pour ton soutien, tes conseils, ton calme et ton organisation. Félicitations pour tes nouveaux bonheurs.

**À mes co-internes,**

À **Clémence** pour toutes les chansons que nous avons produites, **Gabriel** roi de Mykonos, **Jérémy** malgré tes blagues zoophiles et **Olivier**. Merci pour ce semestre, pour notre entraide et notre complicité.

**À l'Unité de Lymphologie,**

Merci pour votre bonne humeur, votre soutien et votre affection. Je suis heureuse d'être votre Reine des Neiges.

**À Nadine, Thérèse, Estelle et Valérie,**

Merci pour votre soutien et votre aide quand je pensais que je ne pourrais y arriver.

**À l'équipe médicale et paramédicale,**

Je suis heureuse de continuer de travailler avec vous.

*À Rodez,*

**À Philippe Carrière,**

Tu m'as guidée avec patience alors que je ne savais même pas tenir une sonde d'écho entre mes mains. Merci infiniment pour ton accueil chaleureux, tes conseils et ton aide bienveillante même quand j'étais à Toulouse. Je suis heureuse faire cet Assistanat partagé avec Rodez et chanceuse de poursuivre ma formation à tes cotés, dans ton service.

**À Coline,**

Mon modèle. Merci pour ton aide bienveillante et ton soutien. Je te suis très reconnaissante pour ton attention et tes encouragements. L'admiration que je te porte, tant sur le plan professionnel qu'humain, est une source d'inspiration. Je suis très fière de te succéder.

**À Matthieu,**

J'ai désormais deux ans pour ne plus me perdre dans l'hôpital et trouvé toute seule le chemin de la Réa !

**À l'équipe paramédicale,**

Merci pour votre accueil chaleureux et son initiation à la gastronomie aveyronnaise. Je suis heureuse de vous retrouver.

*À ceux qui m'on formées pendant mon internat,*

Aux services de médecine interne et des urgences de Castres et des urgences pédiatriques de Purpan.

**Au Dr Sandrine Malvezin-Marquis,**

Merci pour ton accueil dans ton cabinet, ton écoute et de m'avoir guidée vers l'autonomie en consultation. J'ai beaucoup aimé travailler et apprendre à tes côtés. Ton dynamisme, ton empathie et ton sens critique sont les qualités dont je m'inspirerai dans ma pratique quotidienne.

**Au Dr Philippe Salson,**

Merci pour ton accueil, nos échanges et ta compréhension. J'ai été sensible à tes marques de soutien.

**Au Dr Émile Escourrou,**

Merci pour d'avoir pris le temps de me guider pour mon mémoire. J'ai taché de faire bon usage de tes conseils pour ce travail de thèse.

*À ceux que j'ai oublié...*

À mes parents,

À mes grands-parents,

# TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>4</b>
<b>ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>CHAPITRE 1 : MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ET CANCER : ÉTAT DES LIEUX</b> .....	<b>8</b>
1. Épidémiologie .....	8
2. Physiopathologie .....	13
3. Facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse au cours de cancer .....	7
4. Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer .....	27
5. Application des recommandations françaises et internationales dans traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer .....	41
<b>CHAPITRE 2 : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER : ÉVALUATION DES PRATIQUES EN MIDI-PYRÉNÉES</b> .....	<b>47</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>47</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODE</b> .....	<b>51</b>
1. Population.....	51
2. Méthode.....	52
2.1. Objectif de l'étude .....	52
2.2. Type d'étude .....	52
2.3. Recueil des données .....	52
2.4. Analyse statistique .....	55
<b>RESULTATS</b> .....	<b>56</b>
1. Caractéristiques de la population .....	56
1.1. Sexe .....	56
1.2. Âge .....	57
1.3. Département d'exercice.....	57
1.4. Spécialité .....	57

1.5. Établissement d'exercice.....	58
2. Impact de la MTEV chez les patients atteints de cancer : évaluation épidémiologique par les médecins dans leur patientèle .....	60
2.1. Patients atteints de cancer en cours de traitement .....	60
2.2. Patients atteints de cancer en cours de traitement et de maladie thromboembolique veineuse .....	63
3. Prise en charge thérapeutique de la MTEV chez les patients atteints de cancer.....	66
3.1. Instauration d'un traitement anticoagulant à dose curative pour les trois premiers mois .....	66
3.2. Surveillance biologique.....	69
3.3. Durée du traitement anticoagulant .....	72
3.4. Facteurs influençant la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique .....	75
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>79</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>84</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>86</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>94</b>

## **ABREVIATIONS**

ACCP : American College of Chest Physician

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de Sécurité du Médicament

AVK : Anti-Vitamine K

CVC : Cathéter Veineux Central

EP : Embolie Pulmonaire

ETE : Evénement ThromboEmbolique

FT : facteur Tissulaire

HAS : Haute Autorité de Santé

HNF : Héparine Non Fractionnée

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

INCa : Institut National du Cancer

INR : International Normalized Ratio

ISTH : International Society of Thrombosis and Haemostasis

MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse

OR : Odds Ratio

SOR : Standards, Options : Recommandations

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

vWF : Facteur de Willebrand

## **ANNEXES**

Annexe 1 : Extrait du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) de la région Midi-Pyrénées en 2015 .....	94
Annexe 2 : Questionnaire envoyé aux médecins .....	96
Annexe 3 : Résumé en français .....	98
Annexe 4 : Résumé en anglais .....	99

# ILLUSTRATIONS

## TABLEAUX

Tableau 1 : Incidence de la maladie thromboembolique veineuse en nombre de cas pour 1 000 et par an, pas sexe et classe d'âge .....	8
Tableau 2 : Effectifs, taux bruts et standardisés de mortalité par MTEV en fonction du sexe, France, 2010 .....	9
Tableau 3 : Mécanismes cellulaires de l'hypercoagulabilité et changements pro-thrombotiques dans la maladie cancéreuse .....	16
Tableau 4 : Incidence de la MTEV en fonction du type de cancer .....	19
Tableau 5 : Score de risque de MTEV chez les patients ambulatoires atteints de cancer traités par chimiothérapie, d'après <i>Khorana et al</i> .....	25
Tableau 6 : Caractéristiques de la population de l'étude .....	59

## FIGURES

Figure 1 : Taux d'hospitalisation par maladie thromboembolique veineuse en fonction de l'âge et du sexe, France, 2010 .....	9
Figure 2 : Courbes de survie des patients avec un diagnostic de cancer et de MTEV et des patients atteints de cancer sans MTEV .....	11
Figure 3 : Triade de Virchow .....	14
Figure 4 : Les mécanismes multiples dans le syndrome de Trousseau .....	16
Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier estimant le risque de MTEV dans le modèle incluant les D-Dimères et la P- sélectine soluble .....	26
Figure 6 : Patients atteints de cancer en cour de traitement, selon l'ensemble des médecins de l'étude .....	60
Figure 7 : Patients atteints de cancer en cours de traitement, selon les médecins généralistes	61
Figure 8 : Patients atteints de cancer en cours de traitement, selon les spécialités médicales.	61
Figure 9 : Patients atteints de cancer en cours de traitement, selon les spécialités chirurgicales .....	62
Figure 10 : Patients atteints de cancer en cours de traitement et de MTEV, selon l'ensemble des médecins de l'étude .....	63

Figure 11 : Patients atteints de cancer en cours de traitement et de MTEV, selon les médecins généralistes .....	64
Figure 12 : Patients atteints de cancer en cours de traitement et de MTEV, selon les spécialités médicales .....	64
Figure 13 : Patients atteints de cancer en cours de traitement et de MTEV, selon les spécialités chirurgicales .....	65
Figure 14 : Traitements préconisé durant les 3 premiers mois par l'ensemble des médecins de l'étude .....	66
Figure 15 : Traitement préconisé durant les 3 premiers mois par les médecins généralistes ..	67
Figure 16 : Traitement préconisé durant les 3 premiers mois par les spécialités médicales....	68
Figure 17 : Traitement préconisé durant les 3 premiers mois par les spécialités chirurgicales	68
Figure 18 : Surveillance biologique mise en place pour ce traitement par l'ensemble des médecins de l'étude.....	69
Figure 19 : Surveillance biologique mise en place pour ce traitement par les médecins généralistes .....	70
Figure 20 : Surveillance biologique mise en place pour ce traitement par les spécialités médicales.....	70
Figure 21 : Surveillance biologique mise en place pour ce traitement par les spécialités chirurgicales .....	71
Figure 22 : Durée du traitement préconisée par l'ensemble des médecins de l'étude.....	72
Figure 23 : Durée du traitement préconisé par les médecins généralistes .....	73
Figure 24 : Durée du traitement préconisé par les spécialités médicales.....	73
Figure 25 : Durée du traitement préconisée par les spécialités chirurgicales .....	74
Figure 26 : Facteurs influençant la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique, selon l'ensemble des médecins de l'étude .....	75
Figure 27 : Facteurs influençant la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique, selon les médecins généralistes .....	76
Figure 28 : Facteurs influençant la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique, selon les spécialités médicales.....	77
Figure 29 : Facteurs influençant la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique, selon les spécialités chirurgicales .....	78

## INTRODUCTION

La relation entre maladie thromboembolique veineuse et cancer a été décrite dès 1865 par Armand Trousseau (1). La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), entité comprenant la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), apparaît comme fréquente et grave, constituant un problème majeur en oncologie. En France, des données épidémiologiques récentes font état d'une incidence annuelle des patients hospitalisés avec un diagnostic de MTEV de 186,6 pour 100 000 habitants en 2010 (2). Elle touche entre 15 et 20% des patients atteints de cancer et le risque de développer une MTEV est multiplié par 4 à 7 dans cette population (3)(4). Le pronostic est sombre puisque l'existence d'une MTEV au cours du cancer augmente significativement le risque de décès, représentant ainsi la deuxième cause de décès en oncologie (5)(6).

Des recommandations, françaises et internationales, ont été publiées afin de guider les stratégies thérapeutiques de la MTEV en cours de cancer. Elles sont issues de quatre études princeps, CANTANOX (7), CLOT (8), LITE (9) et CATCH (10), ayant permis de valider les molécules à utiliser et leur posologie dans cette indication. Ainsi, les « *Standards, Options : Recommendations* » (SOR) publiés en 2008 par l'Institut National du Cancer (INCa) (11) complétés par les Recommandations de Bonne Pratique de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en 2010 (12), l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) en 2013 (13), l'American College of Chest Physician (ACCP) en 2012 (14) et les dernières recommandations de Chest de 2016 (15) sont désormais unanimes. Elles s'accordent toutes sur le choix d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en traitement curatif pour une durée minimale de 3 à 6 mois, en l'absence de contre-indication. Hors, les études récentes montrent que l'application des recommandations dans la prise en charge curative de la MTEV chez les patients atteints de cancer n'est pas optimale (16)(17)(18).

Dans ce travail, nous étudierons tout d'abord la MTEV chez les patients atteints de cancer au travers d'une revue de la littérature puis dans un second temps, nous présenterons les résultats de notre étude visant à décrire les pratiques des médecins généralistes et spécialistes, libéraux ou hospitaliers, concernant la prise en charge thérapeutique curative de la MTEV chez les patients atteints de cancer afin de les analyser au vu des recommandations françaises SOR publiées en 2008 sous l'égide de l'INCa, complétées par les Recommandations de Bonne Pratique de l'AFSSAPS de 2010.

# CHAPITRE 1 : MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ET CANCER : ÉTAT DES LIEUX

## 1. Épidémiologie

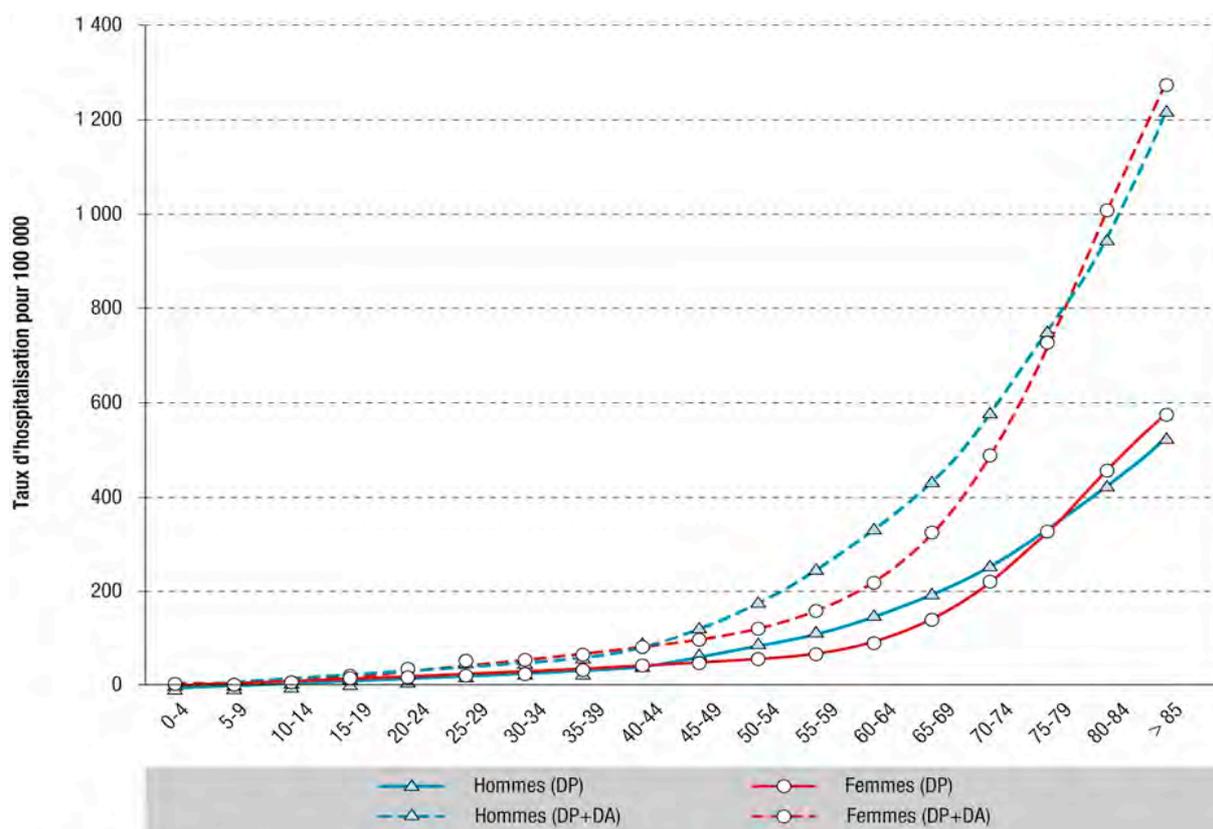
### 1.1. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse

En France, des données épidémiologiques récentes font état d'une incidence annuelle des patients hospitalisés avec un diagnostic de MTEV de 186,6 pour 100 000 habitants en 2010 (2). De même, en Bretagne, tous les cas de TVP et d'EP ont été inclus de manière prospective pendant un an, entre 1998-1999, permettant d'établir l'incidence globale de la MTEV à 1,83‰ (19). Son incidence augmente de manière exponentielle dès l'âge de 60 ans pour atteindre une incidence annuelle de 1 pour 100 après 75 ans (19). Cette tendance est illustrée par le Tableau 1.

Âge	Femmes		Hommes	
	TVP	EP	TVP	EP
<b>0-19</b>	0,02	0	0,02	0
<b>20-39</b>	0,42	0,15	0,33	0,07
<b>40-59</b>	0,76	0,29	0,03	0,48
<b>60-74</b>	3,19	1,34	3,88	1,44
<b>≥ 75</b>	7,03	5,00	6,60	14,21
<b>Total</b>	1,32	0,71	1,05	0,47

Tableau 1 : Incidence de la maladie thromboembolique veineuse en nombre de cas pour 1 000 et par an, pas sexe et classe d'âge (19)

Après standardisation sur l'âge, l'incidence de la MTEV est supérieure chez les hommes. Cependant, cette tendance s'observe à partir de l'âge de 45 ans. En effet, le taux d'hospitalisation pour MTEV est plus élevé chez la femme avant 45 ans, alors qu'il augmente chez l'homme qu'à partir de cet âge-là (2). Ceci est illustré par la Figure 1.



**Figure 1 : Taux d'hospitalisation par maladie thromboembolique veineuse en fonction de l'âge et du sexe, France, 2010 (2)**

Concernant la mortalité, le taux brut de décès en cause initiale et en causes multiples de la MVTE était respectivement de 8,1 et 22,9 pour 100 000 en 2010. Ces taux sont supérieurs chez les femmes mais après standardisation sur l'âge, on observe une surmortalité chez les hommes, tant en cause initiale qu'en cause multiple (Tableau 2).

	Cause initiale			Causes multiples		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
<b>Décès (n)</b>	2 074	3 168	5 242	6 450	8 393	14 843
<b>Taux bruts décès (pour 100 000)</b>	6,6	9,5	8,1	20,6	25,1	22,9
<b>Taux standardisés décès (pour 100 000)</b>						
Sur la population française	6,9	6,4	6,7	21,3	17,1	19,0
Sur la population européenne	4,8	4,2	4,5	15,0	11,4	13,1

Source : Base des causes médicales de décès 2010 (Inserm-CépiDc).  
 Champ : France entière, tous âges.

**Tableau 2 : Effectifs, taux bruts et standardisés de mortalité par MTEV en fonction du sexe, France, 2010 (2)**

En 2010, en France, près de 55 500 patients hospitalisés pour une MTEV, dont près de 34 000 pour une EP et près de 21 000 pour une TVP, ont été recensés. Tous diagnostics confondus, cette pathologie a concerné plus de 120 000 patients (2).

En Europe, un modèle épidémiologique incluant six pays de l'Union Européenne (Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume Uni et Suède) a été construit afin d'estimer l'incidence de la MTEV. En valeurs absolues, l'enquête a recensé près de 466 000 cas de TVP et près de 296 000 cas d'EP par an dans les pays concernés. La MTEV était responsable de 370 000 décès par an (20).

Aux Etats-Unis, l'EP est la troisième affection cardiovasculaire après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. Cependant, son taux de mortalité dépasse celui de l'infarctus. On estime que 100 000 à 180 000 patients décèdent chaque année des complications de la MTEV (21).

## 1.2. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer

La relation entre thrombose et cancer est reconnue au plan épidémiologique. On estime que la MTEV touche entre 15 et 20 % des patients atteints de cancer (22).

Une étude américaine a montré que le risque de développer une MTEV est multiplié par 4 chez les sujets atteints de cancer (OR : 4.1; IC95% : 1.9-8.5) et par 7 en cas de chimiothérapie associée (OR : 6.5; IC95% : 2.1-20.2) (4).

Ce risque est d'autant plus élevé au cours des premiers mois suivants le diagnostic de cancer comme l'a montré l'étude de *Khorana et al* où le risque de MTEV est le plus élevé dans les trois premiers mois suivant le diagnostic de cancer (OR : 53.5, IC 95% : 8.6-334.3), puis il diminue entre troisième et le douzième mois (OR : 14.3, IC 95% : 5.8-35.2), et entre un et trois ans (OR : 3.6, IC 95% : 2.0-6.5) (23).

### 1.3. Maladie thromboembolique veineuse : un facteur pronostique de gravité en cas de cancer

La MTEV est la deuxième cause de mortalité chez les patients atteints de cancer après la progression de l'affection néoplasique (6). Elle représente un indicateur majeur de mauvais pronostic en diminuant significativement la survie de ces patients.

Une étude cas-témoins menée au Danemark a montré que la survie à 1 an était de 12% chez les patients ayant un cancer associé à une MTEV contre 36% chez les patients ayant un cancer sans MTEV, témoins comparables par l'âge, le sexe, le type de cancer et l'année du diagnostic ( $p < 0.001$ ) (5). Ceci est illustré par la Figure 2.

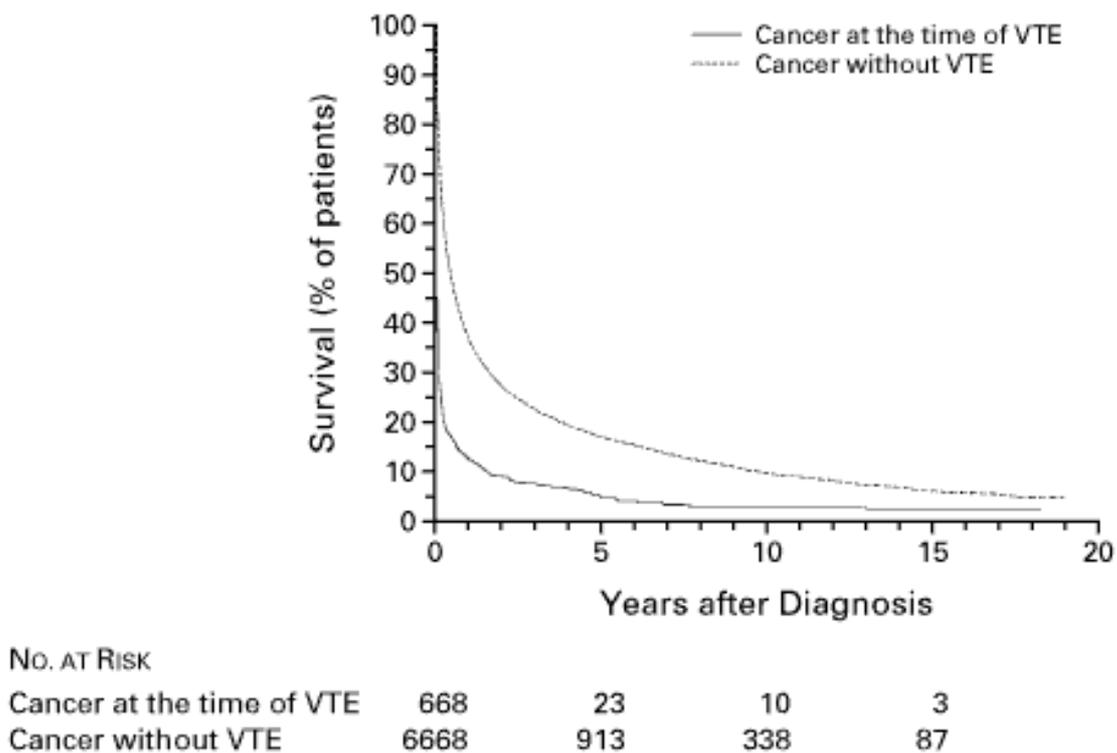


Figure 2 : Courbes de survie des patients avec un diagnostic de cancer et de MTEV et des patients atteints de cancer sans MTEV (5)

Une étude menée au sein d'une cohorte prospective américaine de plus de 4000 patients atteints de tumeurs solides et de lymphomes a révélé que la MTEV est un facteur de risque indépendant de mortalité au cours des 6 premiers mois de chimiothérapie chez les patients atteints de cancer de tous stades évolutifs. Cette surmortalité persiste après ajustement pour les facteurs de risque majeurs comme l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le type ou le stade de cancer, le type de chimiothérapie et l'intensité de la dose, l'indice de performance, l'indice de masse corporelle, les comorbidités et les principales anomalies biologiques (24).

La survenue d'un épisode thromboembolique au cours du cancer a un impact significatif sur la qualité de vie du patient. Les risques de récurrence thrombotique, de syndrome post-thrombotique, d'hémorragie et de mortalité sont singulièrement accrus.

Une étude de cohorte italienne a montré que l'incidence cumulée à 12 mois de récurrence thromboembolique chez les patients atteints de cancer était de 20,7% (IC95% : 15,6%-25,8%) contre 6,8% (IC95% : 3,9%-9,7%) en l'absence de cancer, pour un hazard ratio de 3,2 (IC95% : 1,9-5,4). L'incidence cumulée à 12 mois d'hémorragie majeure sous traitement anticoagulant était de 12,4% (IC95% : 6,5%-18,2%) chez les patients atteints de cancer et de 4,9% (IC95% : 2,5%-7,4%) en l'absence de cancer, pour un hazard ratio de 2,2 (IC95% : 1,2-4,1) (25).

#### 1.4. Impact économique de la maladie thromboembolique au cours du cancer

La MTEV représente un poste de dépenses de santé considérable qui aggrave celui de la prise en charge globale du cancer.

Une étude américaine a évalué le surcoût lié à un événement thromboembolique veineux. Celui-ci était de 7 712 +/-18 339 US dollars (médiane : 3 131 US dollars) pour la TVP, 9 566 +/-13 512 US dollars (médiane : 6 424 US dollars) pour l'EP et 12 200 +/-24 038 US dollars (médiane : 6 678 US dollars) pour l'association TVP et EP. De plus, 25% des patients ont présenté une complication hémorragique ou une récurrence thromboembolique veineuse engendrant une hospitalisation ayant un coût moyen de 14 975 US dollars par événement (26).

Dans une étude rétrospective nord-américaine portant sur les patients atteints de cancer traités par chimiothérapie avec (n=912) et sans événement thromboembolique veineux (n=2736), les auteurs ont démontré significativement que dans le groupe de patients atteints de MTEV, le

nombre d'hospitalisation est environ 3 fois plus important (1,38 versus 0,55 hospitalisation par patient), le nombre de jour d'hospitalisation est triplé (10,19 versus 3,37 jours) et le nombre de consultation est augmenté (331 versus 206 consultations) ( $p < 0.0001$ ).

Le coût annuel est significativement accru en cas de MTEV (environ 21 299 USD versus 7 459 USD par patient hospitalisé et 53 660 USD versus 34 232 USD par patient ambulatoire) ( $p < 0.0001$ ). Ainsi, la première année, le surcoût chez un patient atteint de cancer ayant une MTEV est de 30 538 USD comparativement au patient sans thrombose (27).

## 2. Physiopathologie

### 2.1. Rappels physiopathologiques de la maladie thromboembolique veineuse

La thrombose veineuse correspond à la formation d'un caillot fibrino-cruorique dans un vaisseau. La TVP est due à la formation d'un thrombus dans les veines et l'EP est, le plus souvent, la conséquence de la migration de ce thrombus dans les artères pulmonaires.

Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902), médecin anatomopathologiste allemand, a décrit la triade responsable de la thrombogénèse. Elle est définie par une lésion endothéliale, une stase sanguine et une hypercoagulabilité. La présence d'au moins un de ces trois éléments est nécessaire à la formation d'un thrombus veineux. L'intégrité de l'endothélium (facteur pariétal) est l'élément principal. Une agression de celui-ci peut aussi modifier le flux circulatoire local (facteur hémodynamique) et la coagulabilité (facteur sanguin). À l'inverse, des modifications du flux sanguin (turbulences, stase) peuvent être responsables de lésions endothéliales. Ainsi, ces trois facteurs, dont l'importance respective varie selon les situations pathologiques, peuvent être isolés ou interagir dans la formation d'un thrombus. C'est la triade de Virchow (Figure 3). Tous les facteurs de risque de MTEV agissent sur au moins un de ces trois éléments.

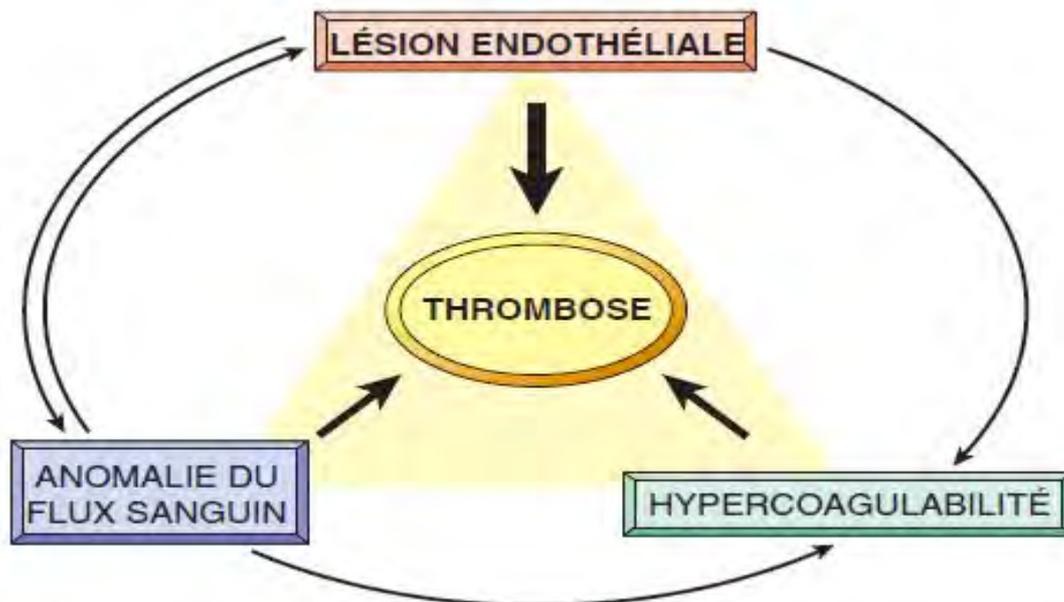


Figure 3 : Triade de Virchow

## 2.2. Le cancer : un modèle d'hypercoagulabilité acquise

Si la relation entre la MTEV et le cancer a été décrite par Armand Trousseau en 1865, les bases de cette association sont aujourd'hui mieux identifiées (1).

L'origine de la MTEV dans le cadre du cancer est multifactorielle. Elle est favorisée par le cancer en lui-même, véritable modèle d'hypercoagulabilité acquise, ses complications et les traitements anti-cancéreux mis en place.

Il existe un lien étroit entre la maladie thromboembolique veineuse et le cancer. La progression tumorale est associée à une activation de la coagulation et à la fibrinofomation qui sont capitales dans la prolifération néoplasique et la dissémination métastatique. La physiopathogénie des troubles hémostatiques décrits au cours du cancer est particulièrement complexe et traduit les multiples connexions de cette pathologie avec les systèmes de l'inflammation et de l'hémostase. De nombreux facteurs responsables de cet état prothrombotique, et dont l'action combinée contribue au développement tumoral, ont été identifiés. La relation thrombose et cancer est en fait réciproque : le cancer prédispose à la survenue d'une thrombose et le développement du processus tumoral est lié à cet état d'hypercoagulabilité.

Les cellules tumorales expriment de façon constitutive différents agents générateurs de la coagulation. Le Facteur Tissulaire (FT), facteur majeur dans le couple MTEV et cancer, déclencheur clé de la cascade de la coagulation, est en général exposé en cas de lésion

endothéliale ou d'activation monocytaire. Hors, les cellules tumorales sont capables d'exprimer de manière constitutionnelle le FT. Celui-ci se lie alors au Facteur VIIa, aboutissant à l'activation de la thrombine au sein du compartiment vasculaire (28). De plus, les cellules tumorales peuvent produire une protéase à cystéine, Facteur procoagulant du cancer, qui clive le Facteur X en Xa, induisant un état procoagulant (29) Les mucines libérées par les adénocarcinomes ont une action thrombine-like et sont prothrombotiques en activant aussi les plaquettes (30).

Les cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les cellules tumorales amplifient les phénomènes inflammatoires et stimulent les autres cellules du compartiment vasculaire : monocytes, lymphocytes et cellules de l'endothélium. Cela facilite la génération d'hétérocomplexes cellulaires contribuant à l'hyperviscosité et au phénotype prothrombotique. L'endothélium présente alors un profil proadhésif avec un déséquilibre de la balance hémostatique. Un taux accru de Facteur Willebrand (vWF) et la surexpression de nombreuses molécules d'adhésion favorisent la liaison des plaquettes et des leucocytes, voire des cellules néoplasiques, sur le mur endothélial, qui perd ainsi sa thromborésistance. Une expression aberrante des récepteurs membranaires mimant les glycoprotéines plaquettaires favorise la stabilisation du thrombus autour des cellules tumorales (30).

Au sein du compartiment vasculaire, les cellules tumorales induisent aussi des perturbations du système fibrinolytique. On observe chez les patients atteints de cancer une dérégulation qui perturbe le processus de lyse du caillot avec une hypofibrinolyse tenace (30).

Ainsi, les cellules tumorales sont naturellement engainées dans une chape fibrino-plaquettaire qui les protège de l'action cytolytique des cellules immunocompétentes. Les plaquettes libèrent même des prostanoides inhibant l'action des cellules Natural-Killer et elles jouent le rôle aberrant de protection du bourgeon tumoral. Elles peuvent aussi faciliter l'adhésion au mur endothélial et l'effraction de cette paroi aboutissant à une dissémination métastatique. Les plaquettes apparaissent donc comme une plaque tournante de l'évolutivité tumorale (30).

Le FT directement et la thrombine via les nombreux récepteurs membranaires de type Protease Activating Receptor (PAR) sont pro-angiogéniques en stimulant la synthèse tumorale de VEGF et FGF qui contribuent à la néovascularisation facilitant le développement néoplasique. De plus, le relargage local par les plaquettes activées de leur contenu granulaire riche en facteurs de croissance amplifie ce phénomène (30).

Ces mécanismes sont illustrés par le Tableau 3 et la Figure 4.

Mécanismes cellulaires	Conséquences prothrombotiques
- Expression du Facteur Tissulaire	- Activation de la cascade de coagulation
- Production du facteur procoagulant du cancer	- Clivage du facteur X en facteur Xa conduisant à la génération de thrombine
- Expression aberrante des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa	- Activation et agrégation plaquettaire, promotion et stabilisation du thrombus
- Production augmentée de Facteur Willebrand	- Adhésion des plaquettes facilitant la formation du thrombus

Tableau 3 : Mécanismes cellulaires de l'hypercoagulabilité et changements pro-thrombotiques dans la maladie cancéreuse (31)

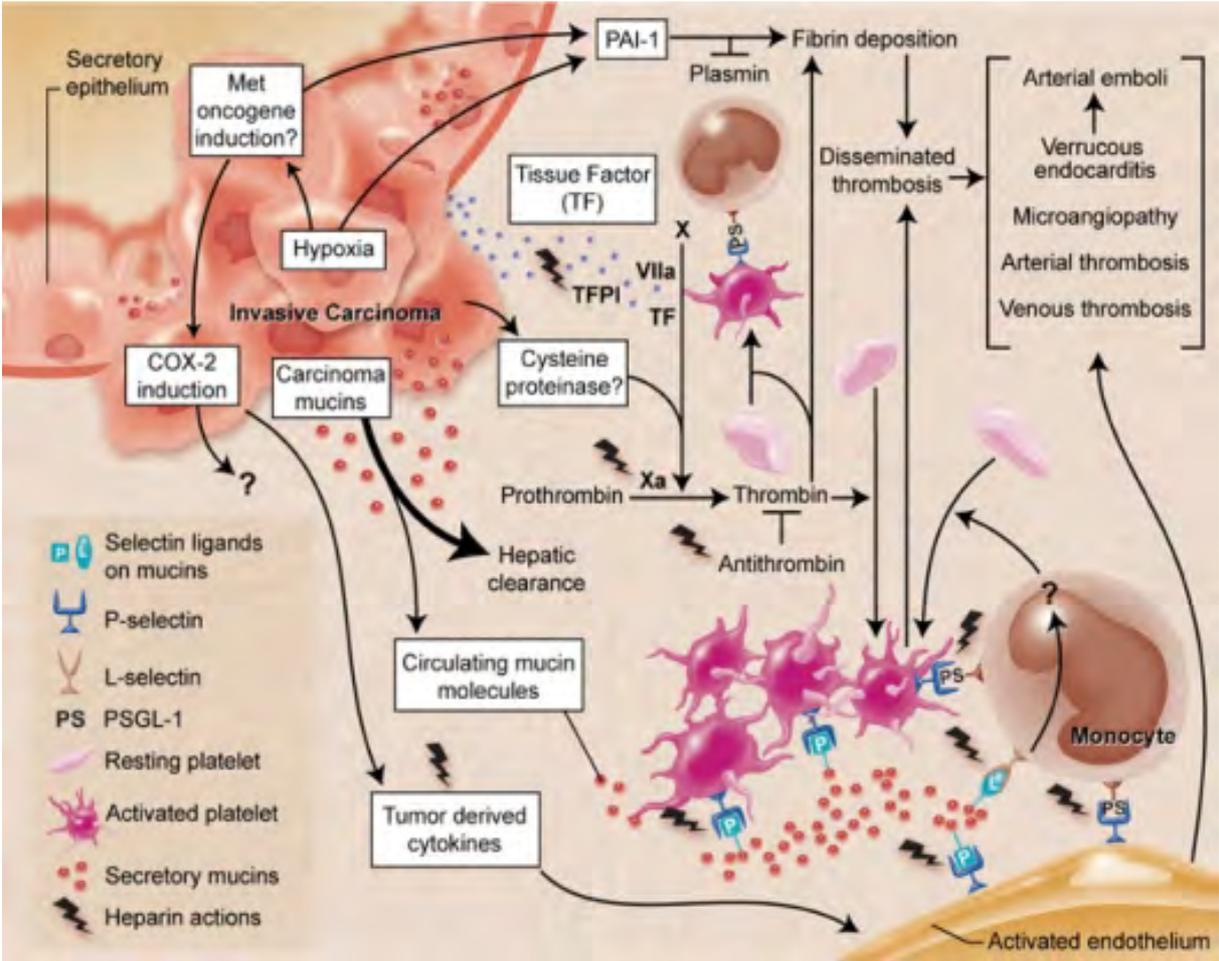


Figure 4 : Les mécanismes multiples dans le syndrome de Trousseau (32)

### 3. Facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse au cours de cancer

#### 3.1. Facteurs de risque liés au patient

##### Âge avancé

Chez les patients atteints de cancer hospitalisés, l'âge avancé ( $\geq 65$  ans) est associé à un risque légèrement plus élevé de MTEV (OR = 1,1; IC95% : 1,0-1,1 ;  $p < 0,0001$ ) (33). De même, au cours d'une prise en charge chirurgicale carcinologique, la survenue d'une MTEV est plus fréquente chez les patients de plus de 60 ans (OR = 2,6; IC95% : 1,2-5,7). Cependant, au cours de prise en charge ambulatoire, l'âge n'est pas ressorti comme un facteur de risque significatif chez les patients ayant un bon Performance Status (23).

##### Sexe

De nombreuses études ont montré l'absence de différence significative entre les deux sexes dans l'apparition d'un événement thromboembolique veineux au cours du cancer (23). Cependant, une étude américaine menée chez des patients hospitalisés a rapporté un risque significativement plus élevé chez les femmes (OR = 1,1; IC95% : 1,1 -1,2 ;  $p < 0,0001$ ) (33)

##### Groupe ethnique

Le nombre de cas de MTEV semble plus élevé chez les patients Afro-Américains (OR = 1,2; IC95% : 1,2-1,2 ;  $p < 0,0001$ ) que chez les Asiatiques (OR = 0,7; IC95% : 0,7-0,8 ;  $p < 0,0001$ ) (33).

Cependant, ces différences peuvent être attribuées au type de cancer. Dans une analyse du California Cancer Registry, les patients afro-américains atteints de cancer de l'utérus étaient plus susceptibles de développer une MTEV que ceux atteints de lymphome ou de cancer pulmonaire (22)

##### Comorbidités

La présence et le nombre de comorbidités associées influencent le risque de MTEV au cours du cancer. Parmi les patients hospitalisés, les comorbidités les plus fortement associées à la MTEV sont l'infection (OR = 1,8), la thrombose artérielle (OR = 1,5), l'insuffisance rénale

(OR = 1,5), une atteinte pulmonaire (OR=1,4) et l'anémie (OR = 1,4) (33). En ambulatoire, l'anémie (OR = 2,4) et l'obésité (OR = 2,5) sont associées au risque de MTEV (34).

Une étude américaine réalisée à partir du California Cancer Registry chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire a montré que le Hazard Ratio (HR) pour la survenue de MTEV augmente avec le nombre de comorbidité, passant de 2,1 chez les patients avec une comorbidité à 3,9 chez les patients avec trois comorbidités associées (35).

Enfin, l'immobilisation est l'un des plus importants facteurs de risque de MTEV chez les patients atteints de cancer, notamment durant les hospitalisations prolongées. Dans une série d'autopsies, une EP a été constatée chez 14% des patients atteints de cancer hospitalisé et alités contre 8% chez les patients non cancéreux ( $p < 0,05$ ) (36).

#### Antécédents thromboemboliques

Un antécédent thromboembolique est un facteur de risque majeur de MTEV au cours du cancer. Une étude prospective italienne menée chez des patients atteints de cancer bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale a montré que les patients ayant un antécédent de MTEV avaient un risque plus élevé de développer une nouvelle thrombose (OR = 6,0; IC95% : 2,1-16,8) (37).

#### Thrombophilie constitutionnelle

Une étude cas-témoin menée aux Pays-Bas a montré que les patients atteints de cancer porteurs d'une mutation Leiden du gène codant pour le facteur V avaient un risque plus élevé de MTEV comparés aux patients atteints de cancer sans cette mutation (OR = 2,2; IC95% : 0,3-17,8) (38). De même, les patients atteints de cancer porteur d'une mutation du gène de la prothrombine ont un risque augmenté de MTEV, entre (OR :1,2 ; IC95%: 0,1-13,1) (39) et (OR :6,7 ;IC95%:0,9-∞) (40), selon les études. Une méta-analyse italienne a estimé que le risque attribuable de thrombose sur cathéter veineux central (CVC) en oncologie est de 13,1% pour la mutation Leiden du gène du facteur V et de 4,5% pour la mutation du gène de la prothrombine (41).

### 3.2. Facteurs de risque liés au cancer

#### Localisation initiale

Le site initial du cancer est particulièrement important dans la survenue de MTEV. D'après *Chew*, les cancers hématologiques, en particulier le lymphome, et les tumeurs solides de localisation pancréatique, gastro-intestinale, pulmonaire, ovarienne, rénale et cérébrale sont les plus pourvoyeurs de thromboses (22).

Le Tableau 4 recense l'incidence de la MTEV selon le type et le stade du cancer.

Cancer and Stage (No.)*	2-y Cumulative Incidence, No. (%)†	Concurrent Diagnosis of VTE and Cancer, No. (%)‡	Rate of VTE/Patient-Years, %		Death, %	
			Year 1	Year 2	Year 1	Year 2
<b>Prostate</b>						
Localized (33 383)	324 (1.0)	14 (<0.1)	0.8	0.2	2.7	5.8
Regional (7041)	93 (1.3)	2 (<0.1)	1.0	0.3	2.6	6.6
Remote (3515)	43 (1.2)	6 (0.2)	0.9	0.8	25.1	45.9
<b>Breast</b>						
Localized (27 014)	216 (0.8)	1 (<0.1)	0.5	0.3	1.8	4.4
Regional (13 629)	182 (1.3)	2 (<0.1)	1.0	0.4	4.4	12.4
Remote (2029)	53 (2.6)	2 (0.1)	2.8	1.4	43.6	62.0
<b>Lung</b>						
Localized (6558)	85 (1.3)	7 (0.1)	1.1	0.5	24.6	41.2
Regional (8775)	193 (2.2)	22 (0.2)	2.3	1.1	46.2	68.7
Remote (22 486)	544 (2.4)	96 (0.4)	5.0	1.7	81.1	92.7
<b>Colon/rectum</b>						
Localized (10 623)	108 (1.0)	4 (<0.1)	0.9	0.2	8.3	13.3
Regional (12 766)	313 (2.4)	26 (0.2)	2.3	0.5	14.5	26.3
Remote (6409)	186 (2.9)	37 (0.6)	4.3	1.1	59.9	80.0
<b>Melanoma</b>						
Localized (8065)	27 (0.3)	0	0.2	0.1	2.2	6.5
Regional (431)	4 (0.9)	0	0.7	0.3	12.3	33.2
Remote (466)	12 (2.6)	1 (0.2)	4.4	0	64.8	77.9
<b>Non-Hodgkin lymphoma</b>						
Localized (2577)	40 (1.5)	4 (0.2)	1.7	0.2	25.3	34.4
Regional (1706)	55 (3.2)	8 (0.5)	3.5	0.6	28.3	39.1
Remote (4416)	95 (2.1)	20 (0.4)	2.5	0.6	40.6	51.2
<b>Uterus</b>						
Localized (6437)	77 (1.2)	6 (0.1)	0.8	0.4	2.8	6.0
Regional (1302)	29 (2.2)	1 (0.1)	1.5	1.1	15.4	27.4
Remote (598)	29 (4.8)	4 (0.7)	6.4	1.9	52.7	69.1
<b>Bladder</b>						
Localized (8411)	74 (0.9)	3 (<0.1)	0.6	0.3	9.5	17.0
Regional (833)	17 (2.0)	3 (0.4)	2.6	0	38.4	57.3
Remote (324)	14 (4.3)	0	7.9	1.9	76.9	87.7
<b>Pancreas</b>						
Localized (467)	15 (3.2)	3 (0.6)	4.2	4.5	71.5	87.8
Regional (1889)	56 (3.0)	7 (0.4)	4.9	2.1	75.0	90.0
Remote (2933)	160 (5.4)	38 (1.3)	20.0	3.3	93.8	97.4
<b>Stomach</b>						
Localized (1020)	24 (2.3)	1 (0.1)	2.5	0.4	26.0	38.5
Regional (2168)	73 (3.4)	6 (0.3)	3.8	1.3	45.2	65.9
Remote (2050)	90 (4.4)	18 (0.9)	10.7	1.5	84.6	94.7
<b>Ovary</b>						
Localized (899)	7 (0.8)	1 (0.1)	0.7	0.1	2.9	5.7
Regional (500)	13 (2.6)	6 (1.2)	2.0	0.9	11.2	18.2
Remote (3948)	131 (3.3)	26 (0.7)	3.6	0.9	31.9	49.7
<b>Kidney</b>						
Localized (2445)	33 (1.3)	9 (0.4)	1.2	0.3	5.9	9.6
Regional (1021)	39 (3.8)	9 (0.9)	3.7	0.9	17.7	29.4
Remote (1180)	41 (3.5)	11 (0.9)	6.0	1.5	68.6	82.5

Abbreviation: VTE, venous thromboembolism.  
 \*Does not include 24 835 patients with unknown or undefined stage of cancer.  
 †Includes concurrent and subsequent cases.  
 ‡The percentage represents the percentage of cases of that cancer type and stage.

**Tableau 4 : Incidence de la MTEV en fonction du type de cancer (22)**

Une étude cas-témoin a montré que les patients atteints de cancer hématologique avaient un risque plus élevé de MTEV (OR : 28,0; IC95% : 4,0-199,7), suivi par le cancer pulmonaire (OR = 22,2; IC95% : 3,6 -136,1) et gastro-intestinal (OR : 20,3; IC95% : 4,9 -83,0) (38).

L'incidence peut considérablement varier selon le type de cancer. Dans une étude à partir du California Cancer Registry, *Chew* a montré que l'incidence de la MTEV la première année était respectivement de 20% et 10,7% chez les patients avec un cancer avancé du pancréas et de l'estomac, alors qu'elle n'était que de 0,9% et de 2,8% en cas de cancer avancé de la prostate ou du sein (22).

### Type histologique

Certaines caractéristiques histologiques de la tumeur sont associées à un risque élevé de MTEV. Les tumeurs solides de type adénocarcinome sont très pourvoyeuses de thrombose. Une étude de cohorte a étudié l'incidence de la thrombose veineuse chez les patients atteints de cancer pulmonaire. L'incidence de MTEV était de 21,2 pour 1 000 dans le groupe des patients avec une tumeur épidermoïde et de 66,7 pour 1 000 dans le groupe des patients avec un adénocarcinome. Le risque relatif (RR) ajusté était alors de 3,1 (IC95% : 1,4-6,9) (42). Cela est en partie imputable à la sécrétion de facteurs procoagulants tels que le FT ou les mucines thrombine-like (30).

### Stade

De nombreuses études ont identifié le stade du cancer comme facteur de risque majeur de MTEV. En chirurgie carcinologique, un stade avancé est associé à un risque accru de MTEV (OR = 2,7; IC95% : 1,4 -5,2) d'après une étude prospective italienne (37). La compression extrinsèque, voire l'envahissement, du réseau veineux profond par la masse tumorale à un stade évolutif avancé, ainsi que la présence de métastase, apparaissent comme une cause évidente de MTEV se surajoutant à l'hypercoagulabilité acquise avec le cancer.

### Délai par rapport au diagnostic

Comme il a été souligné précédemment, le risque est plus élevé au cours des premiers mois suivant le diagnostic de cancer. *Khorana et Connolly* ont montré que le risque de développer une MTEV est le plus élevé dans les trois premiers mois suivant le diagnostic de cancer (OR : 53,5, IC 95% : 8,6-334,3), puis il diminue entre le troisième et le douzième mois (OR : 14,3, IC 95% : 5,8-35,2), et entre un et trois ans (OR : 3,6, IC 95% : 2,0-6,5) (23).

### 3.3. Facteurs de risque liés au traitement du cancer

#### Chirurgie

La chirurgie et une période post-opératoire prolongée sont des facteurs de risque élevés de MTEV connus de longue date. D'après *Agnelli*, le risque post-opératoire de MTEV dans un contexte de chirurgie carcinologique est majoré chez les patients de plus de 60 ans (OR = 2,6; IC95% : 1,2-5,7), en cas d'antécédent de MTEV (OR = 6,0; IC95% : 2,1-16,8), de stade évolutif avancé (OR = 2,7; IC95% : 1,4-5,2), d'une durée d'anesthésie de plus de deux heures (OR = 4,5; IC95% : 1,1-19) et d'un alitement de plus de trois jours (OR = 4,4; IC 95% : 2,5-7,8) (37).

Cependant, l'incidence de la MTEV associée à une procédure majeure de chirurgie carcinologique est relativement stable, contrastant avec l'augmentation observée chez les patients recevant une chimiothérapie (33). Cela peut être attribuée à la compliance en terme d'application des recommandations concernant le thromboprophylaxie post-opératoire comme l'a montré l'étude ENDORSE. Dans cette étude épidémiologique internationale, *Cohen* a montré que 58,5% (IC95% 57,8-59,2) des patients de chirurgie à risque de MTEV ont reçu la thromboprophylaxie recommandée par l'American College of Chest Physicians (ACCP) (43).

#### Chimiothérapie

Dans une étude de cohorte récente portant sur 17 284 patients recevant une chimiothérapie, l'incidence de la MTEV était de 12,6% dans le groupe cancer (n=2170) au terme des 12 mois après l'initiation de la chimiothérapie contre 1,4% dans le groupe contrôle (n=237; p<0,0001) (44). La majorité des complications thromboemboliques dans le groupe cancer sont survenues rapidement après l'initiation de la chimiothérapie : 18,1% des patients ont présenté un premier événement thromboembolique (ETE) au cours du premier mois, 47% dans les trois premiers mois et 72,5% dans les six mois suivant l'initiation.

Le risque d'ETE lié à la chimiothérapie dépend aussi du type de molécule employé. Parmi celles qui sont associées à une incidence annuelle de MTEV élevée, on retrouve le cisplatine (8 à 12 %), la L-Asparaginase (4 à 37%) et le 5-Fluorouracile (15 à 17 %) (45).

L'utilisation de ces agents a un effet thrombogène médié par différents mécanismes. Des lésions endothéliales peuvent être induites par un effet direct ou un effet indirect par la libération de molécules procoagulantes comme le FT, de cytokines pro inflammatoires et de

vWF. On observe une diminution des taux de protéine S et de protéine C chez les patients ayant reçu du 5-Fluorouracile. Enfin, certaines chimiothérapies peuvent augmenter le taux de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-I (PAI-I), engendrant une hypofibrinolyse (46).

De même, les patients recevant un traitement immunomodulateur dans le cadre de myélome multiple (MM) ont un risque accru de MTEV.

Une méta-analyse a montré que le risque de MTEV était de 4,1 (IC95% : 2,8-5,9) pour 100 patient-cycles chez les patients atteints de MM récemment diagnostiqué traité par thalidomide associé à la dexaméthasone, de 0,8 (IC95% : 0,07-2,0) pour 100 patient-cycles chez les patients atteints de MM récemment diagnostiqué traité par lenalidomide associé à la dexaméthasone et de 0,7 (IC95% : 0,4-0,9) pour 100 patient-cycles chez les patients atteints de MM, ayant déjà reçu un traitement, traités par lenalidomide associé à la dexaméthasone (47).

#### Radiothérapie

Une étude de cohorte néerlandaise n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de MTEV chez les patients traités par radiothérapie ( $RR_{\text{ajusté}}$ : 0,7; IC95%: 0,6–0,9), comparé aux patient non traité par radiothérapie (48). Cependant, le lien entre MTEV et radiothérapie a été très peu étudié.

#### Hormonothérapie

L'hormonothérapie paraît également impliquée dans l'augmentation du risque thrombotique. Une étude cas-témoins britannique utilisant le General Practice Research Database a montré que le risque de MTEV chez les patients traités par hormonothérapie par acétate de cyprotérone pour un cancer de la prostate était significativement plus élevé que chez les patients traités par analogues de la LHRH ou par orchidectomie (OR ajusté : 5,32 ; IC95% : 3,12-8,79) (49). Une étude de cohorte anglaise a très récemment montré que le risque de MTEV chez les patientes atteintes de cancer du sein traitées par tamoxifène était multiplié par 5 dans les 3 premiers mois suivant l'initiation de cette hormonothérapie (HR : 5,5; IC95% : 2,3-12,7) (50).

#### Agents anti-angiogéniques

Dans une méta-analyse récente de 10 études randomisées incluant 6055 patients, le bevacizumab (anti-VEGF) couplé à la chimiothérapie n'augmente pas significativement le risque de MTEV comparé à la chimiothérapie seule (OR : 1,14 ; IC95% : 0,96-1,35 ; p=0,13)

(51). Cette étude de 2011 crée la controverse car elle va à l'encontre du pré-requis qui place les anti-angiogéniques comme inducteurs d'une incidence accrue de MTEV. Une méta-analyse plus ancienne sur 15 essais randomisés contrôlés incluant 7956 patients atteints de tumeurs solides traités pas bevacizumab avait montré une augmentation significative du risque de MTEV avec un RR=1,33 (IC95% :1,13-1,56; p <0,001) (52).

### Thérapies de support

- Facteurs de croissance érythropoïétiques

Les patients atteints de cancer reçoivent souvent un traitement par facteurs de croissance érythropoïétiques pour traiter une anémie et limiter les besoins transfusionnels. Dans une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, 229 des 3728 patients traités par darbépoïétine ou époétine ont eu un ETE, contre 118 ETE chez les 3041 patients contrôles non traités (RR=1,7; IC55% : 1,4-2,1) (53).

- Transfusion sanguine

Une étude rétrospective menée chez des patients hospitalisé atteints de cancer a montré que la transfusion de culots de globules rouges était indépendamment associée à un risque augmenté de MTEV (OR = 1,6; IC95% :1,53 -1,67), de même pour la transfusion plaquettaire (OR=1,2; IC95% :1,11-1,29) (54).

### Hospitalisation

L'hospitalisation augmente considérablement le risque de MTEV chez les patients atteints de cancer (OR = 2,3; IC95% :1,6–3,4) (55).

Dans une étude américaine incluant 1 824 316 patients hospitalisés entre 1995 et 2003 dans 133 centres médicaux américains, le taux de MTEV augmente de 28% en cas de cancer, avec un taux d'EP qui a presque doublé, passant de 0,8% à 1,5% % (p < 0,0001) (33).

### Cathéter veineux central

Le Cathéter Veineux Central (CVC) est largement utilisé en oncologie et a amélioré la prise en charge de ces patients, notamment pour l'administration de la chimiothérapie, les transfusions sanguines, la nutrition parentérale ou les prélèvements sanguins. Cependant, utilisés à long terme, notamment pour la chimiothérapie, il est associé l'apparition de TVP du membre supérieur.

L'incidence de la TVP symptomatique sur CVC chez l'adulte varie entre 0,3% et 28%, alors que l'incidence de la TVP sur CVC diagnostiquée par phlébographie varie entre 27% et 66% (56).

Dans une étude rétrospective plus récente portant sur plus de 400 patients atteints de cancer avec un CVC, 4,3% ont développé précocement une TVP symptomatique sur CVC. La médiane d'apparition de la TVP sur CVC était de 30 jours (57).

### 3.4. Facteurs de risque biologiques

#### Numération plaquettaire pré-chimiothérapie élevée

Dans l'analyse initiale des données d'une étude prospective observationnelle de patients débutant une chimiothérapie, un taux élevé de plaquettes en pré-chimiothérapie était fortement associé à un risque de MTEV. Un taux  $\geq 350000/\text{mm}^3$  augmentait le risque par 3 (OR ajusté : 2,81 ; IC95% : 1,63-4,93;  $p=0,0002$ ) (58). De même, d'après *Khorana*, un ETE est survenu dans les 2,5 mois chez près de 4% des patients ayant un taux de plaquettes  $\geq 350000/\mu\text{L}$  avant la chimiothérapie, alors qu'il était de 1,25% avec un taux de plaquettes  $< 200000/\mu\text{L}$  ( $p=0,0003$ ). De plus, les patients qui ont développé une MTEV avait un taux de plaquettes significativement plus élevé avant chaque cycle de chimiothérapie que les patients qui n'ont pas développé de MTEV ( $p=0,001$ ) (34).

#### Taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl

D'après *Khorana*, un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl avant la chimiothérapie était significativement associé à une augmentation du risque de survenue ultérieure d'ETE (34).

#### Hyperleucocytose supérieure à 11 000/ $\mu\text{l}$ en pré-chimiothérapie

D'après *Khorana*, une numération leucocytaire supérieure à 11000/ $\mu\text{l}$  avant la chimiothérapie était significativement et indépendamment associé à une augmentation du risque de survenue ultérieure d'ETE (34).

#### D-dimères élevés

Des marqueurs d'activation de l'hémostase sont augmentés en cas de cancer. Une essai clinique randomisé chez des patientes atteintes de cancer du sein au stade IV a montré que les taux de D-dimères étaient significativement plus élevés en cas de cancer ( $p < 0,0001$ ) (59).

### P-sélectine soluble élevée

Une étude prospective observationnelle de 687 patients atteints de cancer récemment diagnostiqué ou de récurrence de cancer a montré que des taux élevés de P-sélectine soluble (>53,1 ng/mL) étaient un facteur prédictif de MTEV (HR = 2,6; IC95% :1,4-4,9; p=0,003) (60).

### 3.5. Stratification du risque de maladie thromboembolique chez les patients atteints de cancer

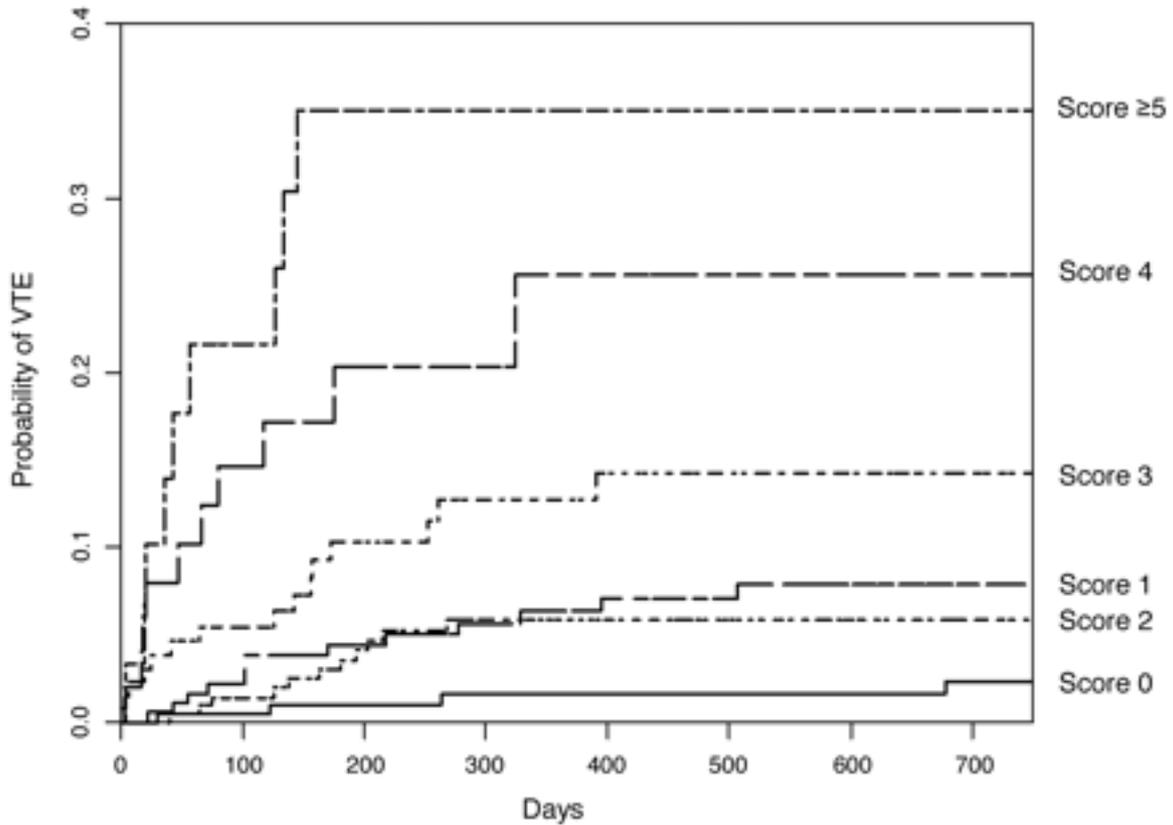
*Khorana et al* ont identifié les cinq facteurs de risque de MTEV les plus pertinents au sein d'une cohorte de 2701 patients ambulatoires atteints de cancer bénéficiant d'une chimiothérapie. Ils ont ensuite validé un score de risque dans une cohorte indépendante de 1365 patients (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Sur un suivi de 2,5 mois, les taux d'ETE étaient respectivement de 0.8% et de 0.3% dans le groupe à faible risque (score = 0), 1.8% et 2% dans le groupe à risque intermédiaire (score = 1 à 2), 7.1% et 6.7% dans le groupe à risque élevé (score  $\geq 3$ ) (34).

Caractéristique du patient	Score de risque
Site du Cancer	
Risque très élevé (estomac, pancréas)	2
Risque élevé (poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule)	1
Numération plaquettaire pré-chimiothérapie $\geq 350000/\text{mm}^3$	1
Taux d'hémoglobine < 10 g/dl ou facteurs de croissance érythropoïétiques	1
Taux de leucocytes pré-chimiothérapie > 11 000/mm <sup>3</sup>	1
BMI $\geq 35/\text{m}^2$	1

Tableau 5 : Score de risque de MTEV chez les patients ambulatoires atteints de cancer traités par chimiothérapie, d'après *Khorana et al* (34)

*Ay et al.* ont amélioré ce score en le complétant par d'autres paramètres biologiques tels que les D Dimères et la P-sélectine soluble (61) Dans ce modèle, la probabilité cumulée de MTEV

après 6 mois était de 35 % chez les patients avec un score élevé (score  $\geq 5$ ), 10 % chez les patients avec un score intermédiaire (score 3) et 1 % chez les patients avec un score à 0 ( $p < 0,001$ ) comme cela est illustré par la Figure 5. Le Hazard Ratio des patients avec le score le plus élevé comparés à ceux ayant le score le plus faible était de 25,9 (8,0-84,6).



**Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier estimant le risque de MTEV dans le modèle incluant les D-Dimères et la P-sélectine soluble ;  $p < 0,001$**

Cependant, ces scores sont établis dans un contexte de patients ambulatoires avec des tumeurs solides mais dont l'évolutivité clinique n'est pas prise en compte. Ils ne sont pas applicables à tous les cancers, notamment hématologiques, ni chez les patients hospitalisés.

## 4. Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer

### 4.1. Héparine de bas poids moléculaire

#### 4.1.1. Généralités

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont un mélange inhomogène de chaînes polysaccharidiques obtenues par fractionnement chimique ou enzymatique de l'héparine standard. Elles diffèrent de cette dernière par leur structure et leur poids moléculaire. Elles inhibent deux facteurs de la coagulation : la thrombine, en se liant à l'antithrombine, et le facteur Xa. Les HBPM sont constituées essentiellement de chaînes courtes, ce qui leur confère une activité anti-Xa prédominante et une faible activité anti-IIa. Le rapport entre ces deux activités peut varier et caractérise chaque HBPM, en effet le ratio activité anti-Xa/activité anti-IIa est compris entre 2 et 9 selon les molécules.

Leur voie d'administration est exclusivement sous-cutanée. La biodisponibilité est proche de 100% en cas de 2 injections quotidiennes et de 90% pour les HBPM en une seule injection. L'activité plasmatique maximale est observée entre la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> heure. L'élimination se fait principalement par voie rénale, aussi les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine selon Cockcroft-Gault <30 ml/min). La demi-vie est comprise entre 3 et 6 heures. La posologie des HBPM est adaptée au poids du patient.

Concernant la surveillance biologique, il n'est pas utile de réaliser un dosage de l'activité anti-Xa lorsque la posologie prescrite a été adaptée au poids. Celui-ci est à envisager en cas de poids extrême, d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine selon Cockcroft-Gault entre 30 et 60 ml/min) ou bien de risque ou de complication hémorragique. Dans ces cas présents, l'activité anti-Xa se mesure 4 heures après la troisième injection sous-cutanée. Les zones d'efficacité biologique varient selon le type d'HBPM utilisé.

Les différentes HBPM disponibles sont :

- daltéparine sodique FRAGMINE ®
- énoxaparine sodique LOVENOX ®
- nadroparine calcique FRAXIPARINE ®
- nadroparine calcique FRAXODI ®
- tinzaparine sodique INNOHEP ®

#### 4.1.2. HBPM et cancer : les quatre études princeps dans le traitement curatif de la MTEV

L'étude CANTHANOX (7) publiée en 2002 est la première à avoir montré l'intérêt des HBPM au cours du cancer en cas de MTEV. 146 patients atteints de cancer présentant une MTEV ont été inclus dans cet essai thérapeutique randomisé multicentrique qui a comparé l'énoxaparine sodium (1,5 mg/kg, 1 fois par jour) à la warfarine, durant trois mois. Le bras warfarine a présenté plus d'hémorragies majeures avec 12 patients (16,0%) (IC95% : 8,6%-26,3%) contre 5 patients (7,0%) dans le bras énoxaparine (IC95% : 2,3%-15,7%; p=0,09). Le taux récidive de MTEV était de 6% dans le bras warfarine contre 3% dans le bras énoxaparine. Durant les trois mois de l'étude, 17 patients (22,7%) du bras warfarine sont décédés (IC95% : 13,8%-33,8%) contre 8 patients (11,3%) du bras énoxaparine (IC95% : 5,0%-21,0%; p=0,07), démontrant une diminution non significative de la mortalité.

En revanche, aucune différence n'a été observée quand à la progression du cancer sous-jacent.

L'étude CLOT (8) publiée en 2003 a inclus 672 patients, 336 dans le bras HBPM (daltéparine 200 UI/kg pendant 1 mois puis 150 UI/kg pendant 5 mois) et 336 dans le bras AVK (dérivé coumarinique, INR cible : 2-3), pendant 6 mois. Elle a montré une diminution significative du risque de récidive de MTEV de 48% (HR : 0,48 ; IC95 % : 0,30-0,77; p=0,002) avec la daltéparine comparé à l'AVK. Cependant, les différences en terme d'hémorragie et de mortalité n'étaient pas significatives.

L'étude LITE (9) publiée en 2006 a inclus 200 patients, 100 dans le bras HBPM (tinzaparine 175 UI/kg) et 100 dans le bras AVK (warfarine, INR cible : 2-3), pendant 12 mois. Elle a montré une diminution du risque de récidive de 44% dans le bras HBPM (RR=0,44, IC95% :

-21,7%-0,7% ; p=0,044). Le risque hémorragique était identique avec le traitement par warfarine.

L'étude CATCH (10) publiée en 2015 a étudié l'efficacité et l'innocuité de la tinzaparine versus la warfarine dans le traitement de la TVP symptomatique aiguë chez les patients atteints d'un cancer actif. Il s'agit d'un essai clinique de phase III randomisée, en ouvert avec adjudication centralisée en aveugle des résultats obtenus, multicentrique, internationale dans 164 centres (Asie, Afrique, Europe, Amérique du nord, du sud et Amérique centrale) entre Août 2010 et Novembre 2013. Il a comparé la tinzaparine (175 UI / kg) une fois par jour pendant 6 mois (449 patients) au traitement par tinzaparine (175 UI / kg) une fois par jour pendant 5 à 10 jours, puis warfarine à dose ajustée pour maintien d'un INR entre 2 et 3, pendant 6 mois (451 patients).

Chez les patients atteints de cancer actif avec une TVP aiguë symptomatique, l'utilisation de la tinzaparine pleine dose (175 UI / kg/par jour) par rapport à la warfarine pendant 6 mois n'a pas réduit de manière significative la récurrence de MTEV (TVP et EP), en effet une récurrence thromboembolique est survenue chez 31 des 449 patients traités par tinzaparine et 45 de 451 patients traités par warfarine (incidence cumulée sur 6 mois, 7,2% pour la tinzaparine vs 10,5%; pour la warfarine) (RR : 0,65 ; IC 95% : 0,41-1,03 ; p=0,07).

Il n'y avait pas de différences en termes d'hémorragie majeure : 12 patients sous tinzaparine contre 11 patients sous warfarine (HR : 0,89 ; IC 95% : 0,40-1,99; p=0,77) ou de mortalité globale : 150 patients pour la tinzaparine contre 138 patients pour la warfarine (HR : 1,08 ; IC95% : 0,85-1,36; p=0,54).

Une réduction significative des saignements non majeurs cliniquement pertinents a été observée avec la tinzaparine : 49 de 449 patients pour la tinzaparine contre 69 des 451 patients pour la warfarine (HR : 0,58 ; IC 95% : 0,40-0,84; p=0,004).

Ces résultats sont donc différents de ceux de *Lee et al.* (étude CLOT) avec la daltéparine (8), ne montrant pas de supériorité des HBPM sur les AVK. L'étude CATCH a comporté 900 patients provenant de nombreux pays, en particulier et pour la première fois, essentiellement d'Asie et du Moyen Orient (43%) (10). Les taux de récurrence anticipés de MTEV sous warfarine se sont révélés plus faibles que dans l'étude CLOT, ce qui pourrait être expliqué par l'origine ethnique des patients de l'étude CATCH ainsi que des stade de cancer moins évolués.

La particularité des trois études CLOT (8), LITE (9) et CATCH (10) tient à la posologie de l'HBPM utilisée, à dose curative et adaptée au poids, durant tous les essais avec la tinzaparine (LITE et CATCH), et à dose curative adapté au poids avec la daltéparine uniquement le premier mois puis à dose intermédiaire (CLOT). Ceci se traduit par des différences posologiques des molécules recommandées dans le traitement curatif de la MTEV en cas de cancer, bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, développées dans un paragraphe suivant.

## 4.2. Recommandations françaises et internationales en 2016 du traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints de cancer

### 4.2.1. Stratégie thérapeutique

Les HBPM constituent le traitement de référence dans le traitement curatif de la TVP et de l'EP au cours du cancer.

En France, les SOR publiés en 2008 par l'INCa (11) complétés par les Recommandations de Bonne Pratique de l'AFSSAPS de 2010 (12) préconisent devant une MTEV confirmée objectivement survenant au cours d'un cancer une HBPM en relais du traitement initial (Grade A). Il est recommandé d'utiliser les posologies évaluées dans les études citées dans les SOR de l'INCa :

- daltéparine 200 UI/kg une fois par jour pendant un mois puis 150 UI/kg une fois par jour
- tinzaparine 175 UI/kg une fois par jour
- énoxaparine 150 UI/kg une fois par jour

La durée du traitement par HBPM doit idéalement être de 3 à 6 mois en fonction de la tolérance et de l'évolution du cancer ainsi que des modifications de son traitement (12)

En France, seule la daltéparine et la tinzaparine ont une AMM dans cette indication.

Sur le plan international, les HBPM sont également le traitement de référence dans cette indication. L'ISTH en 2013 recommande leur utilisation en traitement initial (grade 1B) ou en relais d'un autre traitement anticoagulant initial (grade 1A) (13).

Les recommandations de l'ACCP de 2012 ont attribué un grade 1B au traitement par HBPM de la MTEV au cours du cancer (14) et un grade 1A pour les recommandations canadiennes de 2015 (62).

Cependant, les dernières recommandations du CHEST par *Kearon et al.* (2016) (15) font état d'un grade plus faible pour ce type de traitement, suggérant les HBPM plutôt que les antagonistes de la vitamine K (grade 2B), le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban ou l'edoxaban (tous, grade 2C).

#### 4.2.2. Surveillance biologique

##### Surveillance plaquettaire

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) constitue une complication rare mais grave associée au traitement par HBPM.

Selon les recommandations de l'Agence Nationale de Sûreté du Médicament et des produits de santé (ANSM) de 2011, deux situations nécessitent une surveillance systématique des plaquettes (63).

Dans un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois), une surveillance biologique systématique est nécessaire chez tous les patients, compte tenu de l'incidence des TIH > 0.1 %, voire > 1 %, en chirurgie et en traumatologie. Elle consiste à pratiquer une numération plaquettaire :

- avant le traitement par HBPM ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
- puis 2 fois par semaine pendant un mois (période de risque maximal),
- puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement en cas de traitement prolongé.

En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois), une surveillance biologique systématique est nécessaire selon les mêmes modalités qu'en chirurgie et en traumatologie chez les patients :

- ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0.1 %, voire > 1 %,

- atteints de comorbidités importantes, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0.1 %), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à :

- une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
- une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute manifestation allergique ou anaphylactoïde sous traitement).

Mais la surveillance systématique n'est plus la règle.

Chez les patients atteints de cancer qui se trouvent en dehors de ces contextes, la surveillance systématique des plaquettes n'est pas nécessaire dans le cadre de la prescription d'une HBPM. En pratique, une numération plaquettaire est réalisée régulièrement au cours des différents traitements du cancer, notamment avec la chimiothérapie.

En cas de thrombopénie survenant au décours d'une chimiothérapie (plaquettes < 50 G/L), il est recommandé d'interrompre le traitement par HBPM et de le reprendre quand la concentration des plaquettes est à nouveau supérieure à cette valeur (Accord professionnel) (12).

#### Surveillance de la fonction rénale

Une mesure de la créatininémie en début de traitement, et le plus tôt possible, est recommandée pour évaluer la fonction rénale à partir d'une estimation de la clairance de la créatinine avant tout traitement anticoagulant parentéral ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement (Accord professionnel) (12).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min selon Cockcroft-Gault), les HBPM sont contre indiqués. Les recommandations de l'INCa (11) et de l'ISTH (13) préconisent l'emploi d'une HNF suivi précocement d'un AVK (possible dès J1) pendant au moins trois mois.

### 4.3. Place des autres thérapeutiques de la MTEV en cas de cancer

#### 4.3.1. Traitements médicamenteux

##### 4.3.1.1. Héparine non fractionnée

Les héparines non fractionnées (HNF) peuvent être utilisées en phase initiale (jusqu'à 10 jours) du traitement curatif si les HBPM ne sont pas disponibles (11). Comme dit précédemment, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min selon Cockcroft-Gault), les HBPM sont contre indiqués. Les recommandations de l'INCa (11) et de l'ISTH (13) préconisent l'emploi d'une HNF suivi précocement d'un AVK (possible dès J1) pendant au moins trois mois.

L'effet anticoagulant de l'HNF, qu'elle soit prescrite par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, doit être surveillé par la mesure de l'activité anti-Xa ou par le temps de céphaline activé (TCA) (Grade A) (12). L'effet anticoagulant optimal de l'HNF à dose curative correspond à une activité anti-facteur Xa comprise entre 0,3 et 0,7 unités anti-Xa/ml ou à un allongement correspondant du TCA (Grade B). La détermination du TCA ou de l'activité anti-facteur Xa se fait entre 2 injections lorsque l'HNF est administrée par voie sous-cutanée ou 4 à 6 heures après le début du traitement par voie intraveineuse continue et 4 à 6 heures après chaque changement posologique (Grade B).

Une surveillance systématique de la numération plaquettaire est recommandée en cas de traitement par HNF sous-cutanée ou intraveineuse avec une numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant 21 jours (Grade B) (12).

##### 4.3.1.2. Anti-vitamine K

En France, il existe deux formes d'anti-vitamine K (AVK) : les dérivés de l'indanédiol (fluindione PREVISCAN®) et les dérivés coumariniques (acénocoumarol SINTROM® et MINI-SINTROM®, et warfarine COUMADINE®).

Ils peuvent être utilisés en relais tardif des HBPM si le cancer n'est plus traité ou si le patient ne tolère plus les HBPM (Accord professionnel) (12).

Le choix entre HBPM et AVK dépendant de la balance bénéfico-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement (Accord professionnel).

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min selon Cockcroft-Gault), les AVK sont utilisés en relais précoce (possible dès J1) d'une HNF pendant au moins trois mois (11) (13).

Les traitements antivitamines K doivent être surveillés par la mesure de l'International Normalized Ratio (INR) (Grade A). (12)

Pour le traitement de la MTEV, le niveau d'INR optimal en termes de rapport bénéfico-risque correspond à un INR cible de 2,5 avec des valeurs extrêmes comprises entre 2 et 3 (Grade A).

La prescription d'AVK nécessite une information et une éducation du patient. Celle-ci passe notamment par la remise d'un carnet de surveillance.

#### 4.3.1.3. Pentasaccaride

Le fondaparinux ARIXTRA® est un pentasaccaride inhibiteur synthétique et spécifique du facteur X activé, administré par voie sous-cutanée.

Il peut être utilisé, et seulement dans cette situation, en traitement initial (jusqu'à 10 jours), en traitement curatif chez les patients atteints de cancer. En effet, en traitement initial (jusqu'à 10 jours), il n'y a pas de spécificités pour le patient atteint de cancer et toutes les molécules ayant l'AMM peuvent être utilisées (HBPM, HNF, pentasaccharides, danaparoïde) (11).

Au-delà, l'administration de pentasaccaride dans le traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints de cancer n'est pas recommandé par les sociétés savantes et n'a pas d'AMM pour cette indication.

Dans le cadre d'une prescription initiale, il convient d'évaluer la fonction rénale avant le début du traitement car le fondaparinux est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min selon Cockcroft-Gault).

#### 4.3.1.4. Anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont prescrits dans le traitement curatif de la MTEV. Des études récentes ont démontré qu'ils offrent une efficacité comparable aux thérapies conventionnelles. Néanmoins, il existe peu de données chez les patients atteints de cancer qui ne représentaient qu'un faible pourcentage dans ces études. Une méta-analyse des sous groupes de patients atteints de cancer ne montre pas de différence avec les AVK en terme d'efficacité et de tolérance (64). En effet, les AOD n'ont pas montré de diminution significative des récidives de MTEV (RR: 0,66; IC95%:0,39-1,11) ni du risque de saignement majeur (RR: 0,78; IC95%: 0,42-1,44).

Une autre méta-analyse plus récente qui a comparé les AOD et les AVK a également souligné l'absence de différence significative en terme de récurrence de MTEV (OR:0,63; IC95% : 0,37-1,10;  $I^2$ , 0%) et d'événement hémorragique majeur (OR :0,77; IC95% : 0,41-1,44;  $I^2$ , 0%) entre les deux groupes (65).

À ce jour, il n'existe pas encore d'essai randomisé comparant les AOD aux HBPM, traitement de référence dans le traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints de cancer.

Une étude de cohorte prospective monocentrique américaine publiée en 2016 a suivi 296 patients présentant une MTEV (TVP ou EP) traitée par rivaroxaban (66). Parmi eux, 118 (40%) avait un cancer actif. Il n'existait pas de différence en terme de récurrence de MTEV entre le groupe des patients atteints de cancer (3,3%) et celui sans cancer (2,8%) ( $p = 0,533$ ).

Les saignements majeurs étaient plus importants étaient plus fréquents chez les patients atteints de cancer (2,5% contre 0%) mais la différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,06$ ). La mortalité était plus importante chez les patients atteints de cancer (31% contre 0%,  $p < 0,0001$ ). Cependant, les patients atteints de cancer étaient plus âgés ( $66 \pm 10$  ans contre  $55 \pm 15$  ans,  $p < 0,0001$ ).

Ainsi, les auteurs concluent que dans la pratique quotidienne, les AOD ont un profil d'efficacité et de tolérance similaire chez les patients avec et sans cancer mais modèrent leurs propos en soulignant l'absence de comparaison au standard de soins actuel avec un groupe contrôle traité par HBPM et apparié sur le cancer, l'âge et les traitements anti-cancéreux.

En pratique, en 2016, l'usage des AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban et edoxaban) dans le traitement en phase aiguë d'une MTEV au cours du cancer n'est pas recommandé (grade 2C) pour les recommandations canadiennes de 2015 (62) ainsi que pour *Kearon et al.* (2016) (15).

Il faut noter que les AOD sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min selon Cockcroft-Gault), tout comme les HBPM.

#### 4.3.2. Compression veineuse élastique

La place de la compression veineuse élastique dans le traitement des TVP au cours du cancer est aujourd'hui remise en cause (15).

Face à une TVP récente, elle a un but antalgique et de réduction d'une grosse jambe face à une TVP symptomatique avec des signes locaux en aigu sur le très court terme et de prévention du syndrome post-thrombotique sur le long terme (67).

Selon les Recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS de 2010, le port de chaussettes de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville est suggéré dès que possible après le diagnostic de thrombose veineuse distale et à l'instauration du traitement anticoagulant (Accord professionnel) (12)

En France, selon la pression de compression mesurée au niveau de la cheville, les bas/chaussettes de compression sont répartis en quatre classes :

- entre 10 et 15 mmHg : classe I
- entre 15,1 et 20 mmHg : classe II
- entre 20,1 et 36 mmHg : classe III
- supérieur à 36 mmHg : classe IV (68).

La durée minimale du traitement est de 2 ans (ou plus s'il persiste des symptômes) dès lors qu'il s'agit de TVP étendues des veines tibiales postérieures ou fibulaires (Accord professionnel) (12). Un alitement systématique n'est pas recommandé ; au contraire, une mobilisation précoce (lever) est recommandée dès qu'elle est possible (Accord professionnel) (12).

Néanmoins, ces recommandations françaises sont nuancées par celles de *Kearon et al.* (2016) qui suggèrent de ne pas utiliser la compression médicale en routine pour prévenir le syndrome post-thrombotique (garde 2B) (15).

### 4.3.3. Filtre cave

L'insertion d'un filtre cave est suggéré chez les patients ayant une contre-indication (12)(13). Il n'est pas recommandé en prévention primaire, en association avec une anticoagulation curative, pour prévenir l'EP chez les patients atteints de cancer ayant une TVP (12)(62).

## 4.4. MTEV et cancer : une stratégie thérapeutique prolongée et personnalisée

### 4.4.1. Stratégie thérapeutique au-delà de 6 mois de traitement curatif

Les sociétés savantes sont aujourd'hui harmonisées. Ainsi, le traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer passe par l'utilisation d'HBPM à dose curative pendant au moins 3 mois et une durée optimale de 6 mois. Au-delà de 6 mois, le maintien d'une anticoagulation et de sa forme sont dépendant du contexte clinique et thérapeutique, et de l'évolutivité du cancer. Le choix entre HBPM et AVK dépend essentiellement de la balance bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général altéré) et de l'acceptabilité du traitement (12)(13).

Au-delà de 6 mois, le traitement anticoagulant est nécessaire :

- Si le cancer est toujours traité et si le patient tolère le traitement héparinique, il est recommandé de poursuivre les HBPM au long cours.
- Si le cancer n'est plus traité ou si le patient ne tolère plus les HBPM, il est recommandé d'instaurer un relais par AVK (11)(12).

Les AOD, bien que ne possédant ni AMM ni recommandation, peuvent avoir une place dans ce cas de figure. Au-delà de 6 mois de traitement, un relais par AOD comme le rivaroxaban ou l'endoxaban est possible en tenant compte des interférences possibles entre l'AOD et les chimiothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées et hormonothérapies (69). Les AOD présentent des interactions médicamenteuses, soit par le biais de la glycoprotéine P (P-gp) pour le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran, soit par le biais du cytochrome P450 (CYP3A4) pour le rivaroxaban et l'apixaban. L'association de médicaments inhibiteurs du

CYP3A4 et de la P-gp, comme certaines chimiothérapies ou soins de support, peut provoquer une hausse du taux plasmatique de l'anticoagulant, augmentant le risque d'accident hémorragique. À l'inverse, l'association de médicaments inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp peut provoquer une diminution du taux plasmatique de l'AOD, majorant le risque thromboembolique. À ce jour, l'AMM des AOD n'est pas restrictive et ne contre-indique pas leur utilisation dans le cancer en cas de MTEV au-delà de 6 mois de traitement par HBPM. Cette décision doit être discutée au cas par cas et de façon collégiale dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) thrombose et cancer.

Récemment, la DALTECAN Study (70) a étudié la sûreté de la daltéparine après 6 à 12 mois de traitement de la MTEV au cours du cancer.

Le risque hémorragique est moins fréquent au-delà de 6 mois de traitement avec la daltéparine : une hémorragie majeure est survenue dans 3,6% des cas (12/334) le premier mois, 1,1% (14/1237) et 0,7% (8/1086) par patient-mois respectivement entre le 2<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois et entre le 7<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois.

Le risque de récurrence de MTEV est majeur durant le premier mois : au total 11,1% (37/334) des patients ont présenté une récurrence dont 5,7% (19/334) le premier mois, puis 3,4% (10/296) entre le 2<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois et 4,1% (8/194) entre le 7<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois.

Cette étude montre que sur un an la daltéparine est peu délétère.

La Cancer-DACUS Study (71) a cherché à savoir si l'on pouvait monitorer le traitement par HBPM en terme de durée chez les patients atteints de cancer présentant une TVP selon la présence ou non d'une obstruction résiduelle veineuse en écho-doppler. Cette étude italienne a suivi ces patients durant un an. L'absence de thrombus résiduel au bout de 6 mois de traitement par HBPM serait le fait d'une population à faible risque de récurrence de MTEV, chez laquelle le traitement anticoagulant pourrait être arrêté au bout de 6 mois : dans le groupe A1 (présence d'une obstruction résiduelle veineuse + traitement par HBPM pendant 6 mois supplémentaires) une récurrence de TVP est survenue pour 22 des 119 patients et pour 3 des 105 patients dans le groupe B (absence d'une obstruction résiduelle veineuse + arrêt des HBPM), le HR ajusté pour le groupe A1 versus B était de 6,0 (IC95% : 1,7-21,2; p=0,005).

Par ailleurs, la poursuite des HBPM au-delà d'un an chez les patients qui présentent une obstruction résiduelle ne diminue pas le risque de récurrence : dans le groupe A2 (présence d'une obstruction résiduelle veineuse + arrêt des HBPM) une récurrence de TVP est survenue

pour 27 des 123 patients, le HR ajusté pour le groupe A2 versus A1 était de 1,37 (IC95% : 0,7-2,5; p =0,311).

Ces deux études laissent entrevoir des perspectives intéressantes concernant la stratégie thérapeutique à adopter au-delà de 6 mois de traitement curatif chez les patients atteints de cancer.

Néanmoins, en l'état actuel des connaissances, en l'absence de contre-indication et en accord avec le patient, l'anticoagulation est prolongée au long cours dans ce contexte de MTEV au cours d'un cancer tant que celui-ci reste actif.

#### 4.4.2. Place du patient dans le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer

Dans ce contexte particulier de traitement injectable au long cours, le retentissement sur la qualité de vie est à prendre en compte, de même que les souhaits du patient. Ce point a justement été montré par *Noble et al.* Dans une étude qui a évalué quelles étaient les caractéristiques les plus importantes d'un traitement anticoagulant pour les patients présentant une MTEV au cours du cancer, les points les plus importants étaient un minimum d'interférence avec leur traitement anti-cancéreux (39%), un faible taux de récurrence de MTEV (24%) et un faible risque hémorragique (13%). La préférence pour une administration orale était modérée (13%) (72). Les résultats montrent que ces patients souhaitent un traitement anticoagulant qui n'interfère pas avec leur traitement anti-cancéreux, suggérant la priorité du cancer sur la MTEV pour eux. Ils favorisent l'efficacité et la sécurité plutôt que la commodité de la voie d'administration du traitement.

Une étude menée sur 825 patients et 568 praticiens dans cinq pays a évalué à travers un questionnaire l'adhérence des patients à la forme injectable ou orale du traitement anticoagulant. Les réponses des patients ont été comparées à la prédiction de réponses des patients donnée par les praticiens (73). La majorité des patients considéraient les traitements injectables plus efficaces que les formes orales (87% contre 76%, respectivement). Ceci avait été prédit par les praticiens (98% et 61%, respectivement). De plus, 46% des patients accepteraient un traitement injectable pour une durée supérieure à 2 mois et jusqu'à 67% en cas de pathologie extrêmement sévèrement engageant le pronostic vital. Ce qui surprend dans

cette étude, c'est la perception erronée des praticiens dans ce dernier cas de figure. En effet, ils sous-estiment les réponses des patients et pensent que seuls 11 % accepteraient un traitement injectable pour une durée supérieure à 2 mois et 46 % en cas de pathologie extrêmement sévèrement engageant le pronostic vital. Les praticiens sous-estiment la capacité des patients à accepter un traitement injectable comme alternative à la forme orale. De plus, cette étude suggère que les formes injectables peuvent être une alternative acceptable, souvent préférée, au traitement oral pour le patient, notamment en cas de pathologie grave.

Il paraît donc important de prendre en compte la volonté des patients, la perception et la confiance qu'ils accordent à leur traitement.

Le traitement à domicile des TVP au décours du cancer est possible (12), si le patient et son entourage sont favorables et si le contexte le permet. Les injections d'HBPM sont alors réalisées par une infirmière diplômée d'état (IDE), un membre de l'entourage ou le patient lui-même. L'auto-injection peut être proposée au cas par cas, après éducation thérapeutique par le médecin prescripteur et une IDE.

Le dialogue soignant-soigné, une réévaluation régulière de la qualité de vie et l'éducation thérapeutique du patient sont indispensables pour une observance renforcée et un bénéfice clinique optimisé.

#### 4.4.3. Réunion de concertation pluridisciplinaire Thrombose et Cancer

La stratégie thérapeutique à adopter, notamment concernant la durée du traitement par HBPM en cas de MTEV au cours du cancer, l'utilisation des AVK et des AOD, pose problème et doit être déterminée au cas par cas. Dans ce contexte se mettent en place des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) Thrombose et Cancer afin d'analyser l'ensemble des facteurs prothrombotiques, le niveau de risque thromboembolique et le risque hémorragique. Cela permet une approche globale, transversale et multidisciplinaire, et la mise en œuvre des recommandations de bonne pratique françaises et internationales. Ces RCP réunissent des oncologues, des hématologues, des médecins vasculaires, des internistes, des cardiologues, des biologistes, des radiologues, des chirurgiens, des anesthésistes. Ainsi, cela permet de prendre des décisions motivées et immédiatement applicables en accord avec le patient, l'application d'options thérapeutiques dans les cas difficiles sera plus consensuelle et le suivi plus individualisé (74)

## 5. Application des recommandations françaises et internationales dans traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer

### 5.1. Attitude thérapeutique dans la prise en charge de la MTEV au cours du cancer

Une étude prospective espagnole publiée en 2006 basée sur le Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo Embólica (RIETE) a suivi pendant 3 mois 14 391 patients atteints de MTEV (TVP ou EP) aigue, symptomatique et objectivement confirmée. Parmi eux, 2945 patients (20%) étaient atteints de cancer. Le registre RIETE montre que si 92% des patients présentant une MTEV au cours du cancer ont été traités initialement par HBPM, ils ne sont plus que 50% à recevoir un tel traitement à 3 mois. De plus, 49% de ces patients sont traités par AVK à 3 mois (75).

Une étude prospective, observationnelle et multicentrique italienne publiée en 2008 basée sur le registre Multicenter Advanced Study for a Thromboembolism Registry (MASTER) a suivi pendant 2 ans des patients atteints de MTEV (TVP ou EP) aigue, avec ou sans cancer, dans une cohorte. 2119 patients ont été inclus, dont 424 (20%) atteints de cancer. Le registre MASTER montre que 73,6% des patients atteints de cancer sont traités initialement par HBPM. En revanche, ils ne sont plus que 30,4% sous HBPM au long cours, contre 64,2% sous AVK au long cours (76).

Plus récemment, une nouvelle étude basée sur le registre RIETE, désormais international, a été publiée en 2015. Cette cohorte prospective multicentrique a montré une meilleure application des recommandations de bonne pratique. Elle a inclus 44 794 patients présentant une MTEV (TVP ou EP) aigue, dont 7911 (18%) atteints de cancer. En traitement initial (0-10 jours), 92% de ces patients ont reçu une HBPM. Entre 11 jours et 3 mois, 58 % de ces patients ont poursuivi le traitement par HBPM alors que pour 35% d'entre eux un relais par AVK a été fait. La durée globale de l'anticoagulation était plus longue pour les patients atteints de cancer présentant initialement un EP que pour ceux avec une TVP seule ( $191 \pm 242$

jours contre  $171 \pm 201$  jours) ( $p < 0,001$ ). Les doses quotidiennes d'HBPM étaient semblables (77).

## 5.2. Conformité de l'attitude thérapeutique et suivi des recommandations

Une étude rétrospective française publiée en 2013 a eu pour but de déterminer l'adhérence des praticiens aux recommandations actuelles sur la prise en charge de la MTEV chez les patients atteints de cancer (16). L'analyse portait sur le traitement prolongé de la MTEV qui fait suite au traitement initial de dix jours et qui comprend les périodes suivantes : J10 à trois mois, trois à six mois, six à 12 mois et plus de 12 mois. Elle a suivi 145 patients pendant 18 mois (janvier 2010 à juin 2011). 78% étaient atteints de tumeurs solides (dont 68% à un stade métastatique) et 22% d'hémopathies malignes. Tous les patients ont reçu un traitement anticoagulant. Cette étude a montré que la classe d'anticoagulants la plus fréquemment prescrite au-delà des dix premiers jours était celle des HBPM (83 patients, soit 57,2 %), suivie par les AVK (33 patients, soit 22,7 %), le fondaparinux (22 patients, soit 15,2 %) et enfin l'HNF (7 patients, soit 4,8 %). La posologie utilisée pour les HBPM et le fondaparinux était bien adaptée au poids du patient dans 137 cas (94,5 %). Sa durée moyenne était de  $176,8 \pm 137,1$  jours. Après analyse des données, l'étude a montré que les recommandations n'étaient respectées que pour 68 patients (46,9 %) si l'on prend en compte à la fois le choix de la molécule et la durée du traitement.

L'étude CARMEN publiée en 2014 a montré que l'adhésion aux recommandations de bonne pratique clinique pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse en cas de cancer n'était pas optimale (17). Sur 500 patients inclus, 295 ont reçu un traitement anticoagulant conforme aux recommandations, soit 59% (IC95% : 55%-63%). Une excellente conformité était observée pendant le traitement initial (0 à 10 jours) avec 98%, mais elle n'est plus que de 62% pour le traitement à moyen et long terme chez les patients sans insuffisance rénale sévère. L'étude montre également que seuls 25% des patients avec une insuffisance rénale sévère ont reçu un traitement adapté par AVK à moyen et long terme.

Plus récemment, l'étude TROPIQUE, publiée en 2016, a évalué l'adhésion aux recommandations de bonne pratique basées sur un traitement par HBPM pendant au moins 3

mois, en l'absence d'insuffisance rénale sévère, pour une MTEV au cours du cancer (18). Cette étude prospective observationnelle a inclus 409 patients atteints de cancer bénéficiant d'un traitement curatif ou palliatif pour un cancer et d'une HBPM pour une MTEV. Elle a montré que l'application stricte des recommandations était imparfaite avec une application globale de 55,3% (226 patients). Néanmoins, 98% des patients traités par HBPM pendant plus de 3 mois ont reçu cette thérapeutique pendant  $6.27 \pm 0.15$  mois, ce qui est en accord avec les recommandations. Ainsi l'étude a montré un progrès en terme d'application de la durée recommandée du traitement par HBPM dans la prise en charge de ces patients.

### 5.3. Causes d'arrêt du traitement anticoagulant

L'étude de *Belhadj Chaidi et al.* a répertorié les causes d'arrêt de l'anticoagulation curative chez les patients atteints de cancer. Dans certaines situations, elles étaient justifiées et ne rentrent pas dans le cadre du non-respect des recommandations mais plutôt dans la limite de leur applicabilité : les complications hémorragiques sont survenues chez 6,8% des patients de l'étude (10 sur 145), une thrombopénie (1,3 %), l'admission en soins palliatifs (2,7 %) ou bien le refus du patient, sa lassitude ou mauvaise tolérance aux injections (4,1%). En revanche, dans d'autres cas, l'attitude thérapeutique peut révéler une méconnaissance de leur contenu car elle n'était pas motivée. Par exemple, dans 7,5 % des cas, le traitement était arrêté car l'écho-doppler de contrôle montrait une reperméabilisation du réseau veineux initialement thrombosé, ce qui ne constitue pas un critère d'arrêt. Dans 10,3 % des cas, le traitement anticoagulant était arrêté prématurément sans raison médicale motivée. Parfois encore, l'ordonnance n'était tout simplement pas renouvelée (4,1%) (16).

### 5.4. Limites de l'applicabilité des recommandations

#### 5.4.1. Méconnaissance et non adhésion aux recommandations

Comme il a été développé précédemment, différentes études ont montrées l'application insuffisante des recommandations concernant le traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints de cancer, en France comme à l'étranger (16-18) (75-77). L'arrêt précoce des thérapeutiques était lié à une méconnaissance des protocoles validés (16). Une enquête de

pratiques menée en Poitou Charentes sur la thématique Thrombose et Cancer en 2014 a montré qu'à la question « Avez-vous connaissance de recommandations nationales (ou internationales) sur la prise en charge de « Thrombose et Cancer » », 63,86% des médecins interrogés ont répondu « Non », de même 86,49% des pharmaciens et 90,65% des infirmiers (78).

#### 5.4.2. Acceptabilité du traitement par le patient

La lassitude, la mauvaise tolérance ou tout bonnement le refus du traitement sont des motifs d'arrêt précoce de celui-ci, comme l'ont montré *Belhadj Chaidi et al* (16). Cependant, *Cimminiello et Anderson* ont montré que les praticiens sous-estiment la capacité des patients à accepter un traitement injectable comme alternative à la forme orale. De plus, cette étude suggère que les formes injectables peuvent être une alternative acceptable, souvent préférée, au traitement oral pour le patient, notamment en cas de pathologie grave (73)

Récemment, l'étude TROPIQUE a montré que les attentes des patients concernant leur traitement sont hautes mais qu'il est perçu comme pratique et satisfaisant (18). *Cajfinger et al.* ont évalué la perception et les attentes concernant leur traitement anticoagulant des patients traités par HBPM pour une MTEV survenant au cours du cancer par à un questionnaire. Leurs principales attentes, notées sur une échelle de 1 à 5, étaient la prévention de la thrombose ( $3,94 \pm 0,75$ ), le soulagement des symptômes ( $3,98 \pm 1,04$ ) et la facilité d'emploi ( $3,98 \pm 1,04$ ). Le traitement par HBPM est apparu comme pratique (score global  $79,7 \pm 17,1$  on sur une échelle de 0 à 100) et 69,1% des patients se disaient satisfaits ou très satisfaits de celui-ci.

#### 5.4.3. Complications hémorragiques

Comme l'ont souligné *Belhadj Chaidi et al.*, des complications hémorragiques sont survenues chez 6,8% des patients de son étude, imposant un arrêt du traitement anticoagulant (16). Elles sont plus fréquentes chez les patients atteints de cancer que chez les autres patients. Dans une étude prospective, *Prandoni et al.* ont montré que l'incidence cumulée sur 12 mois des hémorragies majeures était de 12,4% (IC95% : 6,5%-18,2%) chez les patients atteints de

cancer et de 4,9% (IC95% : 2,5%-7,4%) chez les patients indemnes de cancer, pour un HR de 2,2 (IC95% : 1,2-4,1) (25).

#### 5.4.4. Thrombopénie et maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer

De même, *Belhadj Chaidi et al.* ont montré qu'une thrombopénie sous traitement anticoagulant est survenue chez 1,3% des patients de son étude, justifiant l'arrêt de celui-ci (16).

L'ANSM a rappelé en 2014 que les thrombopénies rencontrées au cours du traitement par HBPM sont de deux types : Les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées ( $>100\ 000/\text{mm}^3$ ), précoces (avant le 5<sup>ème</sup> jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. La moins fréquente, de type II, d'origine immunologique induite par l'héparine, dite TIH. Elle est grave car elle est associée à la survenue de thromboses artérielles ou veineuses. Cette TIH est moins fréquemment observée avec une HBPM qu'avec une HNF. Cependant sa prévalence est encore mal évaluée (79).

Le risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est faible dans ce contexte. En revanche, une thrombopénie induite par la chimiothérapie est beaucoup plus fréquente. L'ISTH recommande, chez les patients atteints de cancer avec thrombopénie, l'utilisation de doses pleines d'anticoagulants pour le traitement de la MTEV constituée si le taux des plaquettes est supérieur à  $50\ \text{GL}^{-1}$  en l'absence de signe hémorragique. Pour les patients avec un taux de plaquettes inférieur à  $50\ \text{GL}^{-1}$ , la décision du traitement et des doses d'anticoagulants doit être prise au cas par cas avec la plus grande précaution. [Avis d'experts en l'absence de données, en fonction du rapport bénéfice / risque dépendant des niveaux respectifs de MTEV et d'hémorragie] (13).

#### 5.4.5. Récidives de maladie thromboembolique veineuse sous anticoagulant au cours du cancer

L'étude CLOT a montré que 9 à 17% des patients atteints de cancer développent, malgré un traitement par HBPM ou par AVK, une récurrence de MTEV à 6 mois de suivi (8). En outre, la survie globale de ces patients est réduite puisque 60% d'entre eux étaient décédés à moins d'un an du diagnostic de MTEV.

Devant une situation de récurrence de MTEV sous anticoagulant au cours du cancer, l'ISTH recommande l'arrêt des AVK et prescription d'HBPM chez les patients traités par AVK, une augmentation des doses d'HBPM de 20 à 25% chez les patients traités par HBPM ou bien l'insertion de filtre cave (13).

À ce jour, peu de publications ne sont disponibles dans la littérature pour guider le traitement des patients atteints de cancer avec une récurrence de MTEV malgré un traitement anticoagulant standard par HBPM. Pour les patients qui développent une thrombose malgré une augmentation des doses d'HBPM, *Carrier et al.* proposent un modèle selon lequel les doses continuent d'être majorées, monitorées par la surveillance de l'activité anti-Xa. Ils suggèrent également l'ajout d'un traitement antiagrégant plaquettaire (80).

# **CHAPITRE 2 : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER : ÉVALUATION DES PRATIQUES EN MIDI-PYRÉNÉES**

## **INTRODUCTION**

La relation entre maladie thromboembolique veineuse et cancer a été décrite dès 1865 par Armand Trousseau (1). La maladie thromboembolique veineuse, entité comprenant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, apparaît comme fréquente et grave, constituant un problème majeur en oncologie. Elle touche entre 15 et 20 % des patients atteints de cancer et le risque de développer une MTEV est multiplié par 4 à 7 dans cette population (3-4). Le pronostic est sombre puisque l'existence d'une maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer augmente significativement le risque de décès, représentant ainsi la deuxième cause de décès en oncologie (5-6). La survenue d'un épisode thromboembolique au cours du cancer a un impact péjoratif sur la qualité de vie du patient car le risque de récurrence thrombotique, de syndrome post-thrombotique, d'hémorragie et de mortalité est significativement accru (24-25). L'impact économique de la maladie thromboembolique au cours du cancer est considérable, représentant un poste de dépenses de santé qui aggrave celui de la prise en charge globale du cancer (26-27).

Thrombose et cancer sont étroitement liés par des mécanismes physiopathologiques complexes et multiples qui se potentialisent. Si la relation entre la MTEV et le cancer a été décrite par Armand Trousseau en 1865, les bases de cette association sont aujourd'hui mieux identifiées (1). L'origine de la MTEV dans le cadre du cancer est multifactorielle. Elle est favorisée par le cancer en lui-même, véritable modèle d'hypercoagulabilité acquise, ses complications et les traitements anti-cancéreux mis en place. Les cellules tumorales expriment de façon constitutive des agents générateurs de la coagulation qui, par différents mécanismes, activent la cascade de coagulation, clivent le facteur X en facteur Xa conduisant à la génération de thrombine, favorisent l'activation et l'agrégation plaquettaire facilitant la

formation du thrombus ainsi que sa stabilisation. De plus, cet état prothrombotique est capital dans la prolifération néoplasique et la dissémination métastatique (28-31). Des facteurs de risque de MTEV liés au patient lui-même ont été identifiés. Ainsi, l'âge avancé supérieur ou égal à 65 ans (33), l'origine afro-américaine (33), les comorbidités (infection, thrombose artérielle, insuffisance rénale, atteinte pulmonaire, anémie et obésité (33-34) ainsi que l'immobilisation (36)), les antécédents de MTEV (37) et une thrombophilie constitutionnelle (38-40) augmentent significativement le risque de MTEV au cours du cancer. Concernant le sexe, si de nombreuses études ont montré l'absence de différence significative entre les deux sexes dans l'apparition d'un événement thromboembolique veineux au cours du cancer (23), l'étude de *Khorana et al.* menée chez des patients hospitalisés a rapportée un risque significativement plus élevé chez les femmes (33).

Le site initial de la tumeur et son type histologique sont décisifs. Les cancers hématologiques, en particulier le lymphome, et les tumeurs solides de localisation pancréatique, gastro-intestinale, pulmonaire, ovarienne, rénale et cérébrale sont les plus pourvoyeurs de thromboses (22), il en est de même pour les histologies de type adénocarcinome (42). Un stade avancé est associé à un risque accru de MTEV (34) et celui-ci est plus élevé au cours des premiers mois suivant le diagnostic de cancer (23).

Enfin, le traitement du cancer est lui aussi prothrombogène. Les facteurs de risques majeurs sont représentés par la chirurgie (23), la chimiothérapie (44), en particulier le cisplatine, la L-Asparaginase et le 5-Fluorouracile (45) et agents immunomodulateurs tels que la talidomide (47), l'hormonothérapie (49-50), les thérapies de support (facteurs de croissance érythropoïétique (53), transfusion sanguine (54)), le cathéter veineux central (56-57) et l'hospitalisation (55).

Sur le plan biologique, une numération plaquettaire ou leucocytaire pré-chimiothérapie élevée, un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL (34), une élévation des D Dimères (59) et de la P sélectine soluble (61) sont associés à un risque accru de MTEV au cours du cancer.

Des recommandations, françaises et internationales, ont été publiées afin de guider les stratégies thérapeutiques. Elles sont issues de quatre études princeps, CANTANOX (7), CLOT (8), LITE (9) et CATCH (10), ayant permis de valider les molécules à utiliser et leur posologie dans cette indication. Ainsi, les « *Standards, Options : Recommandations* » publiés en 2008 par l'Institut National du Cancer (11) complétés par les Recommandations de Bonne

Pratique de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé de 2010 (12), l'International Society of Thrombosis and Haemostasis en 2013 (13), l'American College of Chest Physician en 2012 (14), et les dernières recommandations du Chest en 2016 (15) sont désormais unanimes. Les recommandations s'accordent toutes sur le choix d'une héparine de bas poids moléculaire en traitement curatif pour une durée minimale de 3 à 6 mois, en l'absence de contre-indication. Elles préconisent l'utilisation de la daltéparine 200 UI/kg une fois par jour pendant un mois puis 150 UI/kg une fois par jour, de la tinzaparine 175 UI/kg une fois par jour ou de l'énoxaparine 150 UI/kg une fois par jour. En France, seule la daltéparine et la tinzaparine ont une Autorisation de Mise sur le Marché dans cette indication. Concernant la surveillance biologique, hors situations particulières, une surveillance plaquettaire systématique et régulière n'est plus la règle, de même pour la fonction rénale où seule une mesure de la créatininémie en début de traitement, et le plus tôt possible, est recommandée pour évaluer la fonction rénale à partir d'une estimation de la clairance de la créatinine avant tout traitement anticoagulant parentéral (12). En cas d'insuffisance rénale, les recommandations de l'INCa (11) et de l'ISTH (13) préconisent l'emploi d'une HNF suivi précocement d'un anti-vitamine K pendant au moins trois mois. Les autres thérapeutiques anticoagulantes n'ont, en 2016, pas leur place dans le traitement curatif prolongé de la MTEV chez les patients atteints de cancer. Au-delà de 6 mois, le maintien d'une anticoagulation et de sa forme sont dépendants du contexte clinique et thérapeutique, et de l'évolutivité du cancer. Le choix entre HBPM et AVK dépend essentiellement de la balance bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général altéré) et de l'acceptabilité du traitement (12-13). Celui-ci a une place fondamentale dans ce traitement prolongé et personnalisé. Dans ce contexte particulier de traitement injectable au long cours, le retentissement sur la qualité de vie est à prendre en compte, de même que les souhaits du patient. Ce point a justement été montré par *Noble et al* (72). Le dialogue soignant-soigné, une réévaluation régulière de la qualité de vie et l'éducation thérapeutique du patient sont indispensables pour une observance renforcée et un bénéfice clinique optimisé.

Les études récentes ont montré que l'application des recommandations dans la prise en charge curative de la MTEV chez les patients atteints de cancer n'était pas optimale. L'étude de *Belhadj Chaidi et al* publiée en 2013 a montré que les recommandations n'étaient respectées que pour 47 % des patients en terme de choix de la molécule et la durée du traitement (16). De même, dans l'étude CARMEN, publiée en 2014, 59 % des patients inclus ont reçu un traitement anticoagulant conforme aux recommandations. Si une excellente conformité est

observée pendant le traitement initial (0 à 10 jours) avec 98%, elle n'est plus que de 62% pour le traitement à moyen et long terme chez les patients sans insuffisance rénale sévère. L'étude montre également que seuls 25% des patients avec une insuffisance rénale sévère ont reçu un traitement adapté par AVK à moyen et long terme (17). Plus récemment, l'étude TROPIQUE, publiée en 2016, a montré une application globale des recommandations de 55,3%. Néanmoins, 98% des patients traités par HBPM pendant plus de 3 mois ont reçu cette thérapeutique pendant  $6,27 \pm 0,15$  mois, ce qui est en accord avec les recommandations. Ainsi l'étude a montré un progrès en terme d'application de la durée recommandée du traitement par HBPM dans la prise en charge de ces patients (18). On peut penser que le non-respect des recommandations est lié à une méconnaissance des protocoles validés comme l'a montré une enquête de pratiques menée en Poitou Charentes en 2014 où la majorité des médecins interrogés n'avaient pas connaissance des recommandations nationales sur la prise en charge de « Thrombose et Cancer » (78). Si *Belhadj Chaidi et al.* ont montré que des causes d'arrêt de l'anticoagulation curative chez les patients atteints de cancer n'étaient pas conformes (reperméabilisation du réseau veineux initialement thrombosé, absence de raison médicale motivée, absence de renouvellement de l'ordonnance), dans d'autres cas, elles n'entrent pas dans le cadre du non-respect des recommandations mais plutôt dans la limite de leur applicabilité (complications hémorragiques, thrombopénie, admission en soins palliatifs ou bien refus du patient, lassitude ou mauvaise tolérance aux injections) (16).

Notre étude s'inscrit dans le cadre de travaux pluridisciplinaires sur la thématique « Thrombose et Cancer ». Depuis 2015, un groupe d'experts composé de médecins vasculaires, oncologues, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers se réunit régulièrement dans les locaux du réseau régional de cancérologie de Midi-Pyrénées ONCOMIP à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopôle. Cette étude est un des volets du travail en cours du groupe de projet institutionnel ayant pour intitulé « Comment améliorer les recommandations Thrombose et Cancer de l'INCa en Midi-Pyrénées ».

Nous avons réalisé cette étude pour décrire la pratique des médecins généralistes et spécialistes, ambulatoires et hospitaliers, concernant la prise en charge thérapeutique curative de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer.

# MATÉRIEL ET MÉTHODE

## 1. Population

La population étudiée correspond aux médecins généralistes et spécialistes, exerçant une activité libérale ou hospitalière, en Midi-Pyrénées.

### Médecins libéraux

La population étudiée correspond à l'ensemble des médecins généralistes et spécialistes de la région Midi-Pyrénées inscrits à l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) de Midi-Pyrénées, exerçant une activité libérale et ayant fourni leur adresse e-mail à l'URPS.

### Médecins spécialistes hospitaliers

### Spécialités

La population étudiée correspond aux médecins spécialistes confrontés à la problématique « Thrombose et Cancer » dans leur activité quotidienne. Après concertation du groupe de travail, les spécialités retenues initialement sont les suivantes :

- Médecine vasculaire
- Oncologie-hématologie
- Cardiologie
- Pneumologie
- Médecine interne
- Gériatrie
- Hépto-gastro-entérologie
- Chirurgie digestive
- Urologie
- Gynécologie-obstétrique
- Anesthésie
- Réanimation.

Les Médecins urgentistes ont par la suite été inclus dans l'étude après réévaluation de la population étudiée et validation par le groupe de travail.

## Centres hospitaliers

Les centres hospitaliers étudiés correspondent aux structures publiques ou privées de Midi-Pyrénées qui ont une forte activité en oncologie et un service de Médecine vasculaire. Afin d'avoir une meilleure représentativité, le groupe a retenu un Centre Hospitalier Universitaire (CHU), un Centre Hospitalier Général (CHG) et une clinique privée. D'après les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) de la région Midi-Pyrénées en 2015, les établissements qui avaient la plus forte activité dans le domaine « Thrombose et Cancer » était le CHU Toulouse, le Centre Claudius Regaud (désormais IUCT-Oncopôle), la Clinique Pasteur à Toulouse et le CHG de Rodez (Annexe 1). Aussi, nous avons retenu ces centres pour notre étude.

## 2. Méthode

### 2.1. Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est de décrire la pratique des médecins, généralistes et spécialistes, de la région Midi-Pyrénées concernant la prise en charge thérapeutique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer.

### 2.2. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle descriptive, sous forme d'une enquête déclarative, dont le recueil des données a été effectué par l'intermédiaire d'un questionnaire anonyme.

### 2.3. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé par l'intermédiaire d'un questionnaire (Annexe 2) élaboré autour de trois axes :

- Données sociodémographiques à propos des médecins afin de caractériser la population étudiée : âge, sexe, spécialité, département et établissement d'exercice ;

- Évaluation épidémiologique de la MTEV chez les patients atteints de cancer par les médecins auprès de leur patientèle : patients atteints de cancer et ceux présentant une MTEV au cours du cancer ;
- Un cas clinique en vue d'évaluer la prise en charge thérapeutique de la MTEV chez les patients atteints de cancer :
  - Question 1 : Instauration d'un traitement anticoagulant pour les 3 premiers mois ;
  - Question 2 : Surveillance biologique ;
  - Question 3 : Durée du traitement anticoagulant ;
  - Question 4 : Facteurs influençant la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique.

Le questionnaire a été validé par les membres experts du groupe de travail pluridisciplinaire.

L'envoi du questionnaire a été effectué par mail pour tous les médecins de l'étude, cependant les modalités pratiques de cet envoi ainsi que le recueil de données ont été différentes selon les populations, comme il est détaillé ci-après.

Concernant les médecins généralistes et les médecins spécialistes libéraux, l'envoi a été effectué par mail, le 6 novembre 2015, par l'intermédiaire de l'informaticien de l'URPS. Ce mail, contenait un court texte de présentation du travail de thèse ainsi qu'un lien permettant de répondre au questionnaire en ligne. Le recueil des données a eu lieu entre le 6 novembre 2015 et le 16 janvier 2016. Trois relances, à 15 jours d'intervalle, ont été effectuées par l'intermédiaire d'un mail envoyé par l'URPS.

Au CHU de Toulouse, l'envoi a été effectué par mail le 7 juin 2016 par l'intermédiaire du secrétariat du service de Médecine Vasculaire du CHU Toulouse, et avec le concours du Pr A. Bura-Rivière, chef de service. Ce mail, contenait un court texte de présentation du travail de thèse ainsi qu'un lien permettant de répondre au questionnaire en ligne. Le recueil des données a eu lieu entre le 7 juin 2016 et le 11 juillet 2016. Deux relances, à une semaine d'intervalle, ont été effectuées par l'intermédiaire d'un mail envoyé par le secrétariat du Pr A. Bura-Rivière.

A l'IUCT-Oncopôle, l'envoi a été effectué par mail le 22 mars 2016 par l'intermédiaire du réseau régional ONCOMIP, avec le concours du Dr A. Eche Gass, médecin généraliste à l'IUCT-Oncopôle. Ce mail, contenait un court texte de présentation du travail de thèse ainsi qu'un lien permettant de répondre au questionnaire en ligne. Le recueil des données a eu lieu entre le 22 mars et le 11 juillet 2015. Deux relances, à 15 jours d'intervalle, ont été effectuées par l'intermédiaire d'un mail envoyé par l'intermédiaire d'ONCOMIP.

Au CHG de Rodez, l'envoi a été effectué par mail le 16 mars 2016 depuis la messagerie interne du Dr Ph. Carrière, médecin vasculaire. Ce mail, contenait un court texte de présentation du travail de thèse ainsi qu'une pièce-jointe permettant d'imprimer le questionnaire, y répondre et le renvoyer au service de Médecine vasculaire via le courrier interne de l'hôpital. Le recueil des données a eu lieu entre le 16 mars et le 29 mai 2016. Deux relances, à 15 jours d'intervalle, ont été effectuées par l'intermédiaire d'un mail envoyé depuis la messagerie interne du Dr Ph. Carrière.

À la Clinique Pasteur de Toulouse, l'envoi a été effectué par mail le 18 avril 2016 depuis la messagerie interne du Dr Ph.Léger, médecin vasculaire. Ce mail, contenait un court texte de présentation du travail de thèse ainsi qu'une pièce-jointe permettant d'imprimer le questionnaire pour y répondre. Le recueil des données a eu lieu entre le 18 avril et le 13 juin 2016.

Pour les questionnaires envoyés via l'URPS, toutes les données étaient stockées et automatiquement synthétisées dans un tableau sur la plateforme de l'URPS. Nous les avons exportées vers un tableur EXCEL® afin de pouvoir les exploiter et les analyser.

Pour les autres questionnaires, les données ont été directement et une par une intégrées dans un tableur EXCEL®.

Nous avons choisi d'analyser les données en trois sous-groupes : Médecine générale, Spécialités médicales et Spécialités chirurgicales.

Nous n'avons analysé que les réponses complètes.

## 2.4. Analyse statistique

Les données recueillies ont été analysées par le logiciel Microsoft EXCEL® 2007 sous la forme d'une analyse descriptive. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages.

## RESULTATS

### 1. Caractéristiques de la population

Sur les 4433 médecins interrogés au total, 350 ont répondu au questionnaire, soit un taux de réponses total de 7,9%. Nous avons obtenu 342 réponses complètes et 8 réponses partielles, soit un taux de réponses complètes de 7,7%.

Sur les 2400 médecins généralistes contactés par l'intermédiaire de l'URPS, 203 ont répondu au questionnaire en ligne, soit un taux de réponses de 8,5%. Nous avons obtenu 197 réponses complètes et 6 réponses partielles, soit un taux de réponses complètes de 8,2%.

Sur les 2033 médecins spécialistes contactés, 147 ont répondu au questionnaire, soit un taux de réponses de 7,2%. Nous avons obtenu 145 réponses complètes et 2 réponses partielles, soit un taux de réponses complètes de 7,1%.

Les caractéristiques des médecins ayant répondu au questionnaire sont résumées dans le Tableau 6.

#### 1.1. Sexe

L'échantillon est composé de 188 (54,97%) hommes et de 154 (45,03%) femmes.

Par spécialité, 103 (52,28%) médecin généralistes, 73 (56,59%) médecins exerçant une spécialité médicale et 12 (75%) une spécialité chirurgicale sont des hommes.

## 1.2. Âge

La tranche d'âge la plus représentée dans l'échantillon est « de 50 à 60 ans » (n=112, 32,75%). La tranche d'âge la moins représentée dans l'échantillon est « > à 60 ans » (n=52, 15,20%). 106 (30,99%) médecins ont moins de 40 ans et 72 (21,05%) ont entre 40 et 50 ans.

En médecine générale, la majorité des médecins ont entre 50 et 60 ans (n=64, 32,49%). Cette tranche est également la plus représentée pour les spécialités médicales (n=44, 34,11%). En revanche, les spécialités médicales sont équitablement réparties dans chaque tranche d'âge (n=4, 25%).

Toutes les tranches d'âge sont représentées.

## 1.3. Département d'exercice

Plus de la moitié des médecins répondant exercent en Haute-Garonne (n=179, 52,34%). Le deuxième département le plus représenté est l'Aveyron (n=43, 12,57%). Le département le moins représenté est le Gers (n=14, 4,09%).

En médecine générale, le département le plus représenté est la Haute-Garonne (n=85, 43,15%). Il en est de même pour les spécialités médicales et chirurgicales, respectivement (n=85, 65,89%) et (n=9, 56,25%)

Tous les départements sont représentés.

## 1.4. Spécialité

La spécialité la plus représentée est la médecine générale, avec 197 (57,60%) médecins généralistes ayant répondu au questionnaire. 129 (37,72%) médecins exercent une spécialité médicale et 16 (4,68%) une spécialité chirurgicale.

Parmi les spécialités médicales, la médecine vasculaire est la plus représentée (n=22, 17,05%), puis viennent la médecine d'urgences (n=19, 14,73%) et l'oncologie médicale (n=18, 13,18%). Les spécialités chirurgicales sont largement représentées par la gynécologie-obstétrique (n=7, 43,75%).

Toutes les spécialités au préalable choisies pour l'étude sont représentées.

### 1.5. Établissement d'exercice

Sur la population étudiée, la majorité exerce en cabinet libéral (n=255, 74,56%), 51 médecins exercent au CHU Toulouse ou à l'IUCT-Oncopôle (14,91%), 20 médecins dans un CHG (5,85%) et 16 en clinique (4,68%). Au total, les médecins hospitaliers représentent 25,44 % des médecins de notre étude (n=87).

L'ensemble des médecins généralistes interrogés exerce leur activité en cabinet libéral.

La majorité des spécialités médicales (n=49, 37,98%) et chirurgicales (n=9, 56,25%) ont une activité libérale.

	Médecins généralistes n=197	Spécialités médicales n=129	Spécialités chirurgicales n=16	Ensemble de la population étudiée N=342
<b>Sexe</b>				
Homme	103 (52,28%)	73 (56,59%)	12 (75%)	188 (54,97%)
Femme	94 (47,72%)	56 (43,41%)	4 (25%)	154 (45,03%)
<b>Âge</b>				
< 40 ans	60 (30,46%)	42 (32,56%)	4 (25%)	106 (30,99%)
40-50 ans	39 (19,80%)	29 (22,48%)	4 (25%)	72 (21,05%)
50-60 ans	64 (32,49%)	44 (34,11%)	4 (25%)	112 (32,75%)
> 60 ans	34 (17,26%)	14 (10,85%)	4 (25%)	52 (15,20%)
<b>Département d'exercice</b>				
09	16 (8,12%)	2 (1,55%)	1 (6,25%)	19 (5,56%)
12	21 (10,66%)	20 (15,50%)	2 (12,5%)	43 (12,57%)
31	85 (43,15%)	85 (65,89%)	9 (56,25%)	179 (52,34%)
32	10 (5,08%)	3 (2,33%)	1 (6,25%)	14 (4,09%)
46	15 (7,61%)	2 (1,55%)	0	17 (4,97%)
65	13 (6,60%)	9 (6,98%)	1 (6,25%)	23 (6,72%)
81	18 (9,14%)	4 (3,10%)	1 (6,25%)	23 (6,72%)
82	19 (9,64%)	4 (3,10%)	1 (6,25%)	24 (7,02%)
<b>Spécialités</b>				
Médecine générale				197 (57,60%)
Spécialités médicales				129 (37,72%)
<i>Anesthésie</i>		12 (9,30%)		
<i>Cardiologie</i>		17 (13,18%)		
<i>Gastro-entérologie</i>		2 (1,55%)		
<i>Gériatrie</i>		4 (3,10%)		
<i>Médecine interne</i>		6 (4,65%)		
<i>Médecine vasculaire</i>		22 (17,05%)		
<i>Médecine d'urgence</i>		19 (14,73%)		
<i>Oncologie médicale- Hématologie</i>		18 (13,95%)		
<i>Pneumologie</i>		9 (6,98%)		
<i>Réanimation</i>		2 (1,55%)		
<i>autres</i>		36 (27,91%)		
Spécialités chirurgicales				16 (4,68%)
<i>Chirurgie digestive</i>			4 (25%)	
<i>Gynécologie-obstétrique</i>			7 (43,75%)	
<i>Urologie</i>			4 (25%)	
<i>autres</i>			2 (12,5%)	
<b>Établissement d'exercice</b>				
CHU- IUCT Oncopôle		47 (36,43%)	4 (25%)	51 (14,91%)
CHG		19 (14,73%)	1 (6,25%)	20 (5,85%)
Clinique		14 (10,85%)	2 (12,5%)	16 (4,68%)
Cabinet libéral	197 (100%)	49 (37,98%)	9 (56,25%)	255 (74,56%)

**Tableau 6 : Caractéristiques de la population de l'étude**

## 2. Impact de la MTEV chez les patients atteints de cancer : évaluation épidémiologique par les médecins dans leur patientèle

### 2.1. Patients atteints de cancer en cours de traitement

Ensemble des médecins de l'étude

La majorité des médecins de la population étudiée estime que les patients atteints de cancer représentent une part importante de leur patientèle. En effet, 39 % d'entre eux déclarent qu'ils correspondent à plus de 10 % de l'ensemble de leurs patients (n=133), et un quart de 6 à 10 % (n=86, 25%).

Il reste néanmoins un quart des médecins interrogés estimant que ces patients représentent entre 1 et 5 % (n=84, 25%).

À noter que 2% des médecins affirment ne pas avoir ce type de patients dans leur patientèle (n=8).

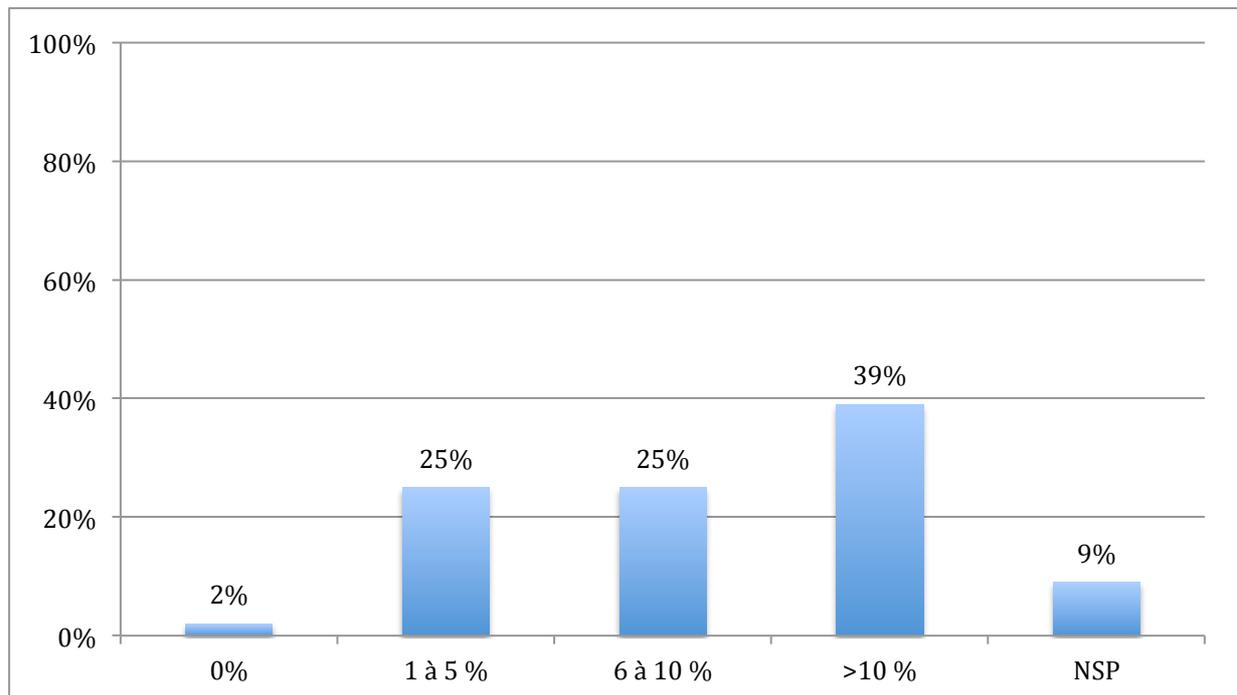


Figure 6 : Patients atteints de cancer en cour de traitement, selon l'ensemble des médecins de l'étude

### Médecins généralistes

Une courte majorité des médecins généralistes estime que 6 à 10 % de leurs patients sont atteints de cancer en cours de traitement (n=72, 37%). Par ailleurs, ils sont aussi nombreux à considérer que ces patients représentent plus de 10 % (n=59, 30%) et de 1 à 5 % de leur patientèle (n=59, 29%). Près de l'ensemble de la population de médecins généralistes se répartit de façon quasi homogène sur trois réponses.

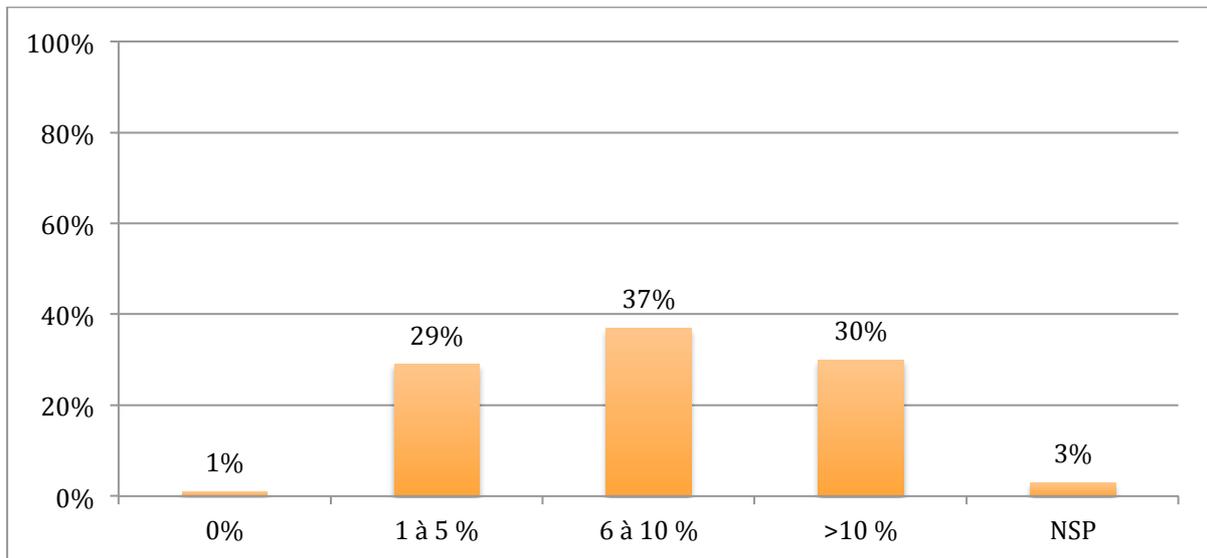


Figure 7 : Patients atteints de cancer en cours de traitement, selon les médecins généralistes

### Spécialités médicales

Près de la moitié des médecins exerçant une spécialité médicale considèrent que plus de 10% de leurs patients sont atteints de cancer en cours de traitement (n=63, 49%). Néanmoins, un nombre non négligeable de ces médecins déclarent ne pas avoir ce type de patients dans leur patientèle (n=6, 5%).

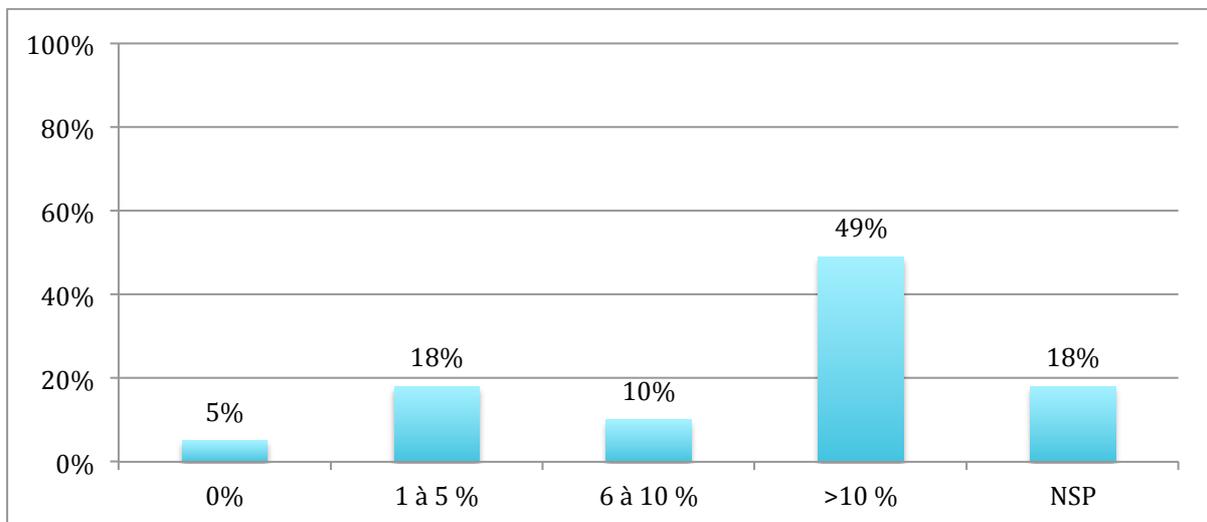


Figure 8 : Patients atteints de cancer en cours de traitement, selon les spécialités médicales

### Spécialités chirurgicales

Une très forte majorité des médecins exerçant une spécialité chirurgicale estiment que la part de patients atteints de cancer dans leur patientèle est supérieure à 10% (n=11, 69%). Aucun chirurgien n'a considéré ne pas être confronté à ce type de patient (« 0 % » : n=0, 0%).

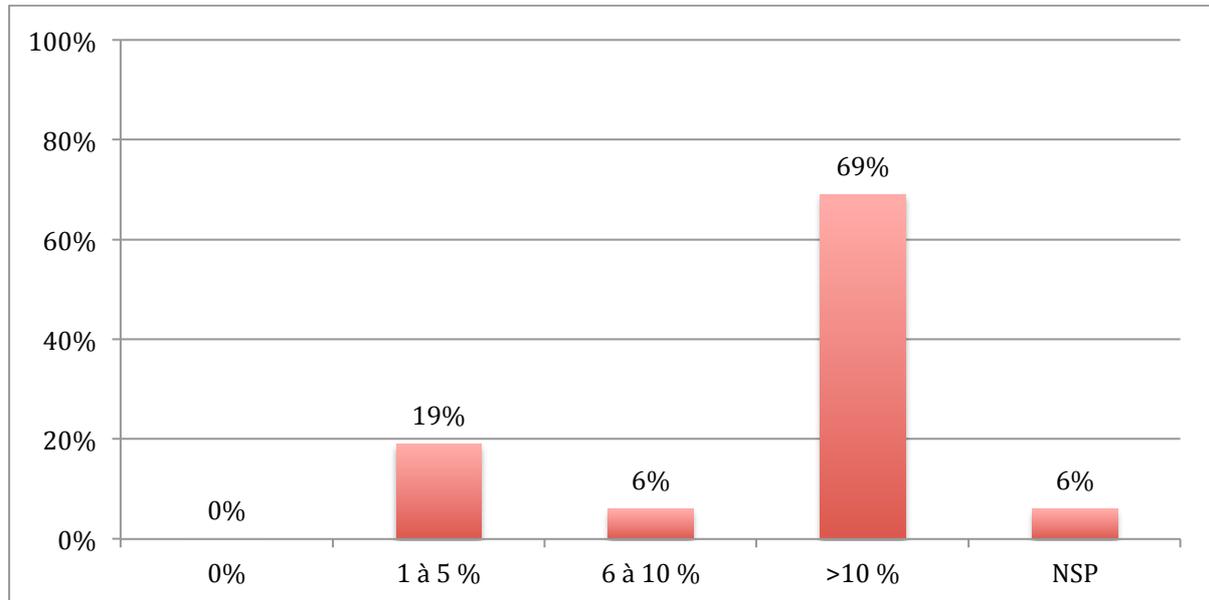


Figure 9 : Patients atteints de cancer en cours de traitement, selon les spécialités chirurgicales

## 2.2 Patients atteints de cancer en cours de traitement et de maladie thromboembolique veineuse

### Ensemble des médecins de l'étude

Près de la moitié des médecins de la population étudiée considère que les patients atteints de MTEV au cours du cancer représentent 1 à 5 % de l'ensemble de leurs patients (n=163, 48%). Un quart d'entre eux déclare ne pas avoir ce type de patient dans leur pratique courante (n=84, 25%).

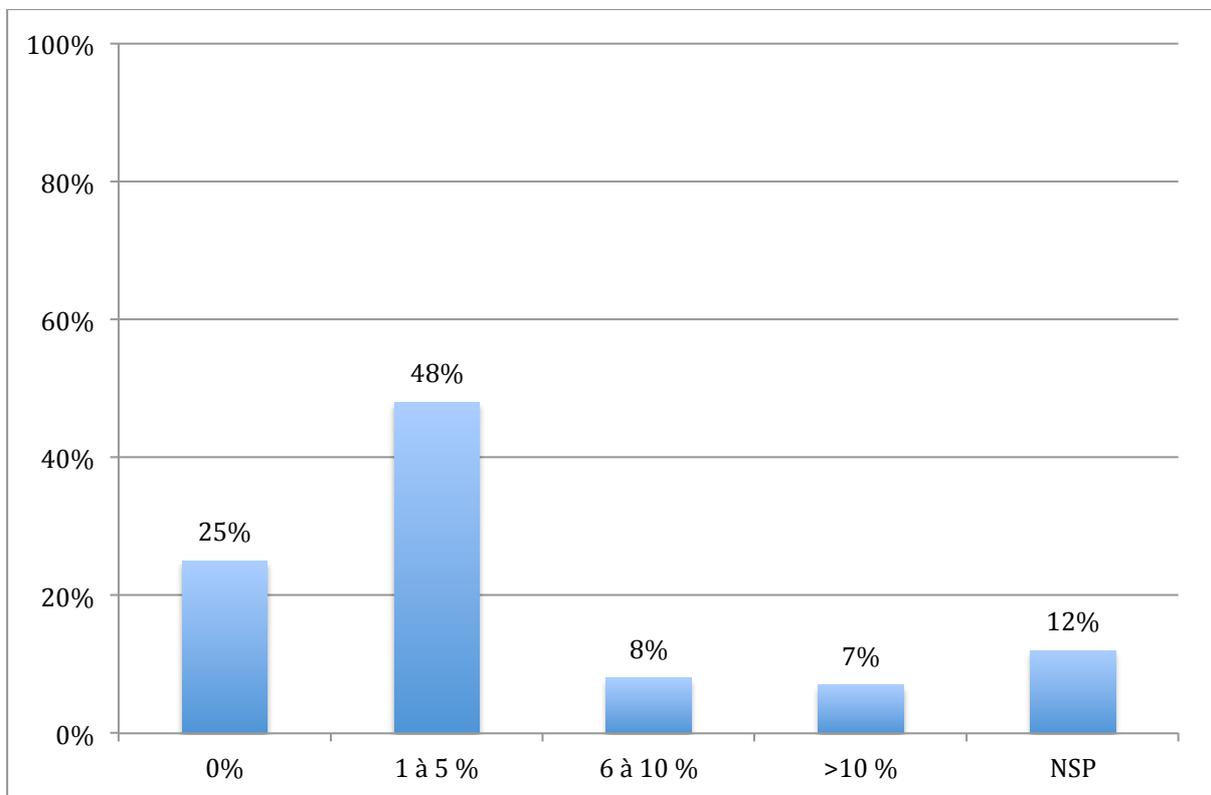


Figure 10 : Patients atteints de cancer en cours de traitement et de MTEV, selon l'ensemble des médecins de l'étude

## Médecins généralistes

La grande majorité des médecins généralistes considèrent que les patients atteints de MTEV et cancer représentent 1 à 5 % de l'ensemble de leurs patients (n=116, 59%). 35 % d'entre eux déclarent ne pas prendre en charge ce type de patient (n=70). Aucun médecin généraliste n'estime que ces patients représentent plus de 10 % de leur patientèle.

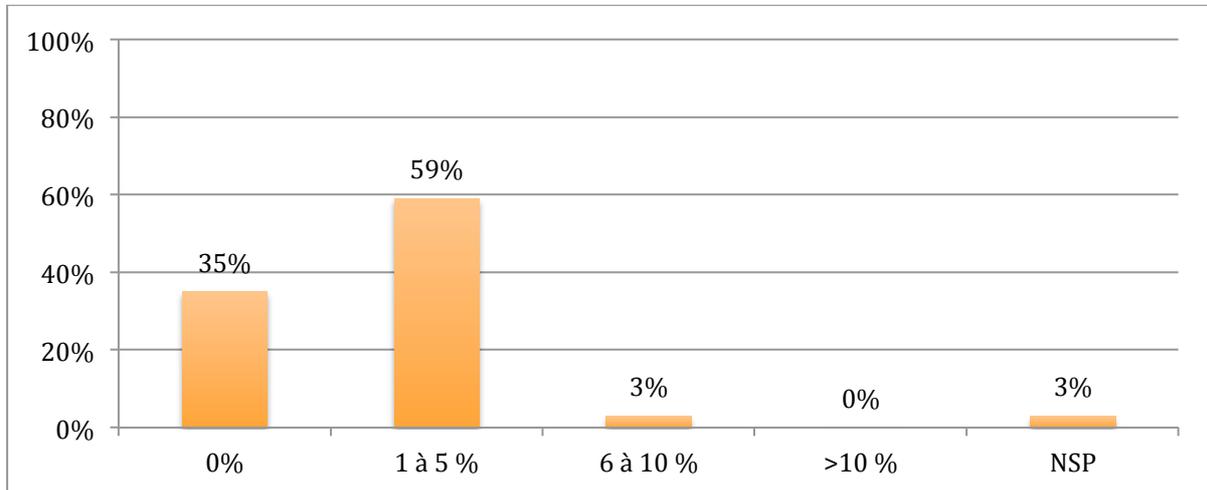


Figure 11 : Patients atteints de cancer en cours de traitement et de MTEV, selon les médecins généralistes

## Spécialités médicales

Près d'un tiers des médecins considèrent que les patients atteints de MTEV au cours du cancer représentent 1 à 5 % de l'ensemble de leurs patients (n=38, 29%). À part égale, 19% des médecins déclarent que ces patients représentent 6 à 10 % (n=24) et plus de 10 % (n=25), soit 38 % des médecins estimant que ces patients représentent plus de 6 % de leur patientèle. Néanmoins, un nombre non négligeable de ces médecins déclare ne pas avoir ce type de patients dans leur patientèle (n=11, 9%). Il est à noter qu'un quart des médecins exerçant une spécialité médicale ne se prononcent pas que cette question (n=31, 24%).

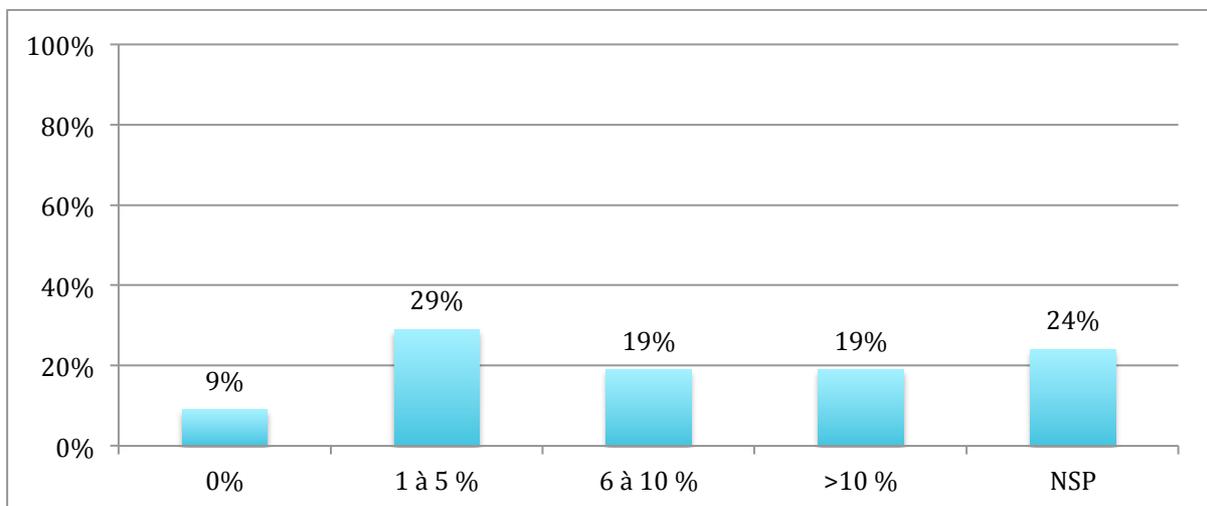


Figure 12 : Patients atteints de cancer en cours de traitement et de MTEV, selon les spécialités médicales

### Spécialités chirurgicales

La grande majorité des médecins exerçant une spécialité chirurgicale considèrent que les patients atteints de MTEV et cancer représente 1 à 5 % de l'ensemble de leurs patients (n=9, 58%). Néanmoins, 19 % des chirurgiens déclarent ne pas avoir ce type de patients dans leur patientèle (n=3). Il est à noter qu'un quart des médecins exerçant une spécialité médicale ne se prononcent pas que cette question (n=4, 25%).

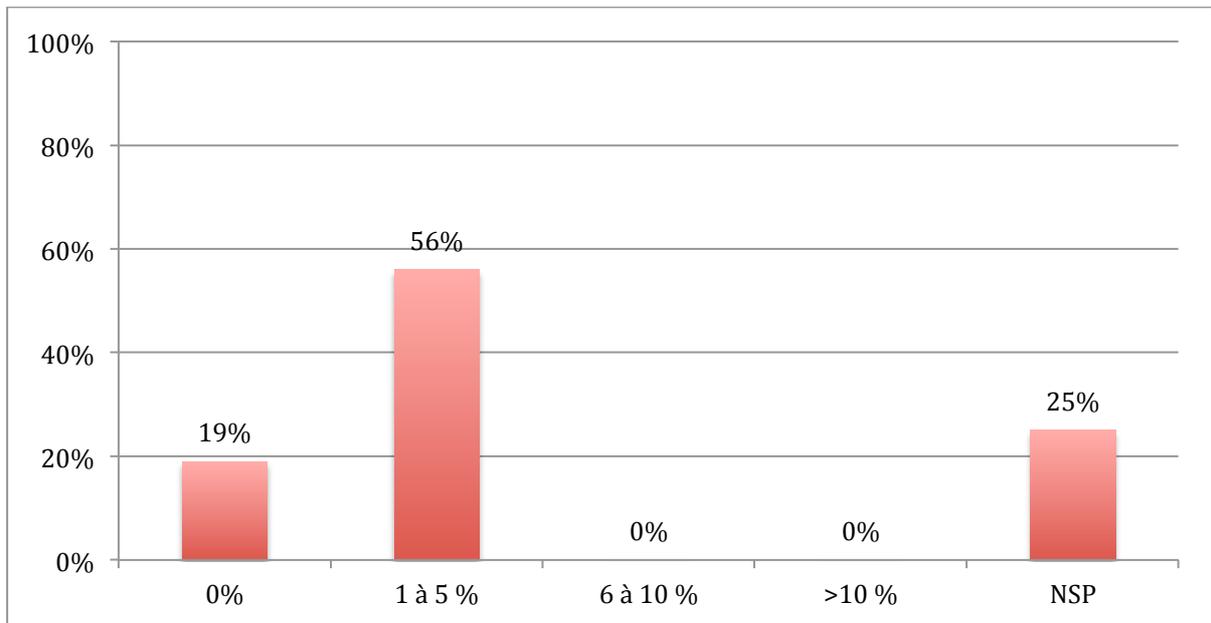


Figure 13 : Patients atteints de cancer en cours de traitement et de MTEV, selon les spécialités chirurgicales

### 3. Prise en charge thérapeutique de la MTEV chez les patients atteints de cancer

#### 3.1. Instauration d'un traitement anticoagulant à dose curative pour les trois premiers mois

Ensemble des médecins de l'étude

La majorité des médecins de la population étudiée, à part égale, préconisent un traitement par héparine injectable (HNF/HBPM) avec un relais par anti-vitamine K (n=129, 38%) ou par HBPM en une injection par jour (n=125, 36%) au cours des trois premiers mois dans le traitement curatif de la MTEV au cours du cancer. Le quart restant des médecins prescrit l'une des trois autres thérapeutiques proposées (HBPM en deux injections par jour, anticoagulants oraux directs ou HBPM pendant un mois puis aspirine 150 mg).

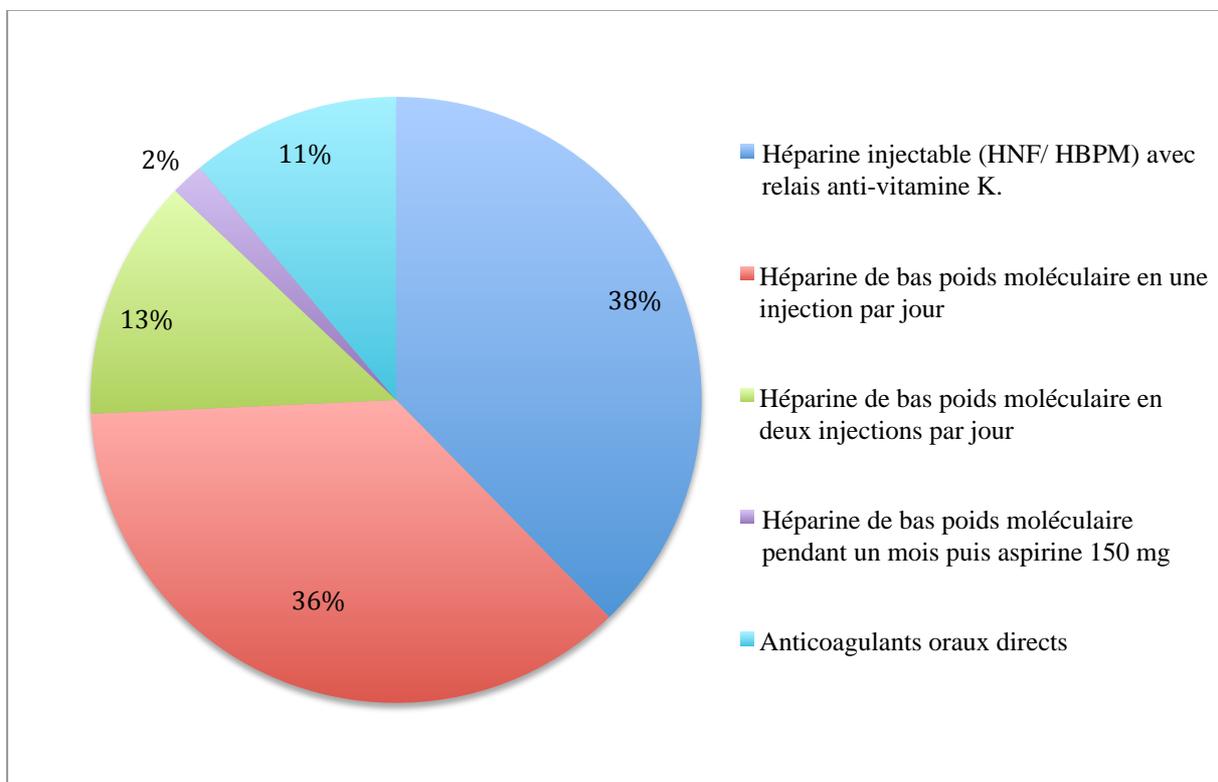


Figure 14 : Traitements préconisé durant les 3 premiers mois par l'ensemble des médecins de l'étude

## Médecins généralistes

Près de la moitié des médecins généralistes instaurent un traitement par héparine injectable (HNF/ HBPM) suivi d'un relais par anti-vitamine K (n=91, 46%). Seul un quart d'entre eux choisit la thérapeutique par HBPM en une injection par jour (n=49, 25%). Près d'un tiers des médecins généralistes prescrit l'une des trois autres thérapeutiques proposées (HBPM en deux injections par jour, anticoagulants oraux directs ou HBPM pendant un mois puis aspirine 150 mg).

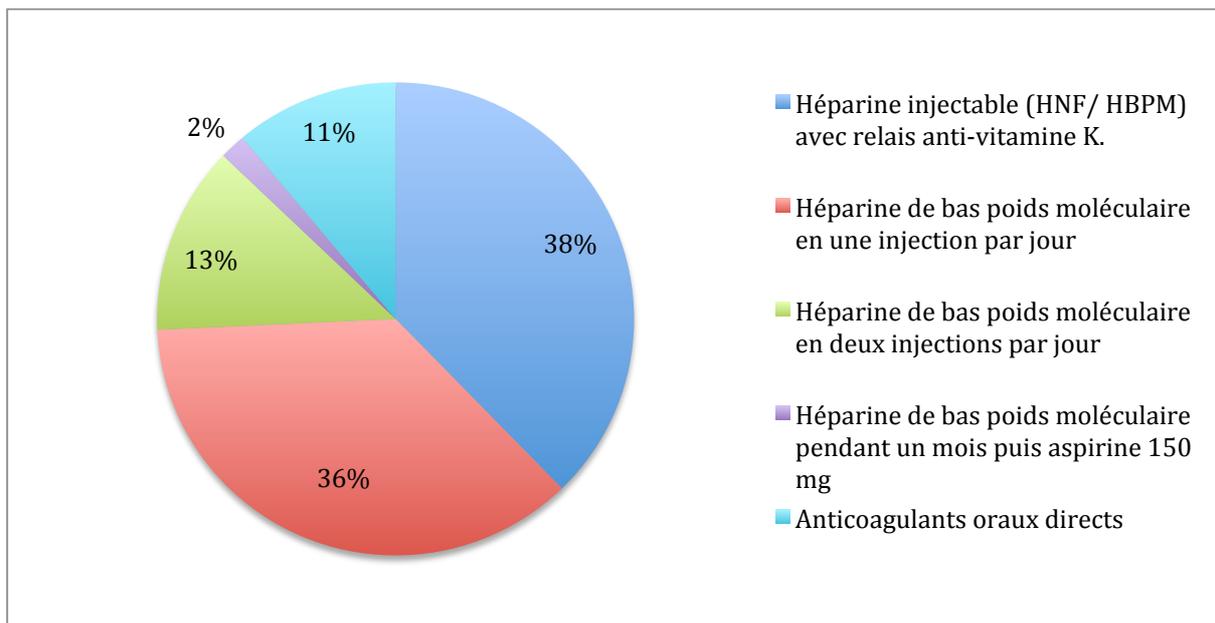


Figure 15 : Traitement préconisé durant les 3 premiers mois par les médecins généralistes

### Spécialités médicales

La majorité des médecins exerçant une spécialité médicale initient un traitement par HBPM en une injection par jour (n=74, 57%). Près d'un quart d'entre eux préconisent un traitement par héparine injectable (HNF/HBPM) suivi d'un relais par anti-vitamine K (n=30, 23%).

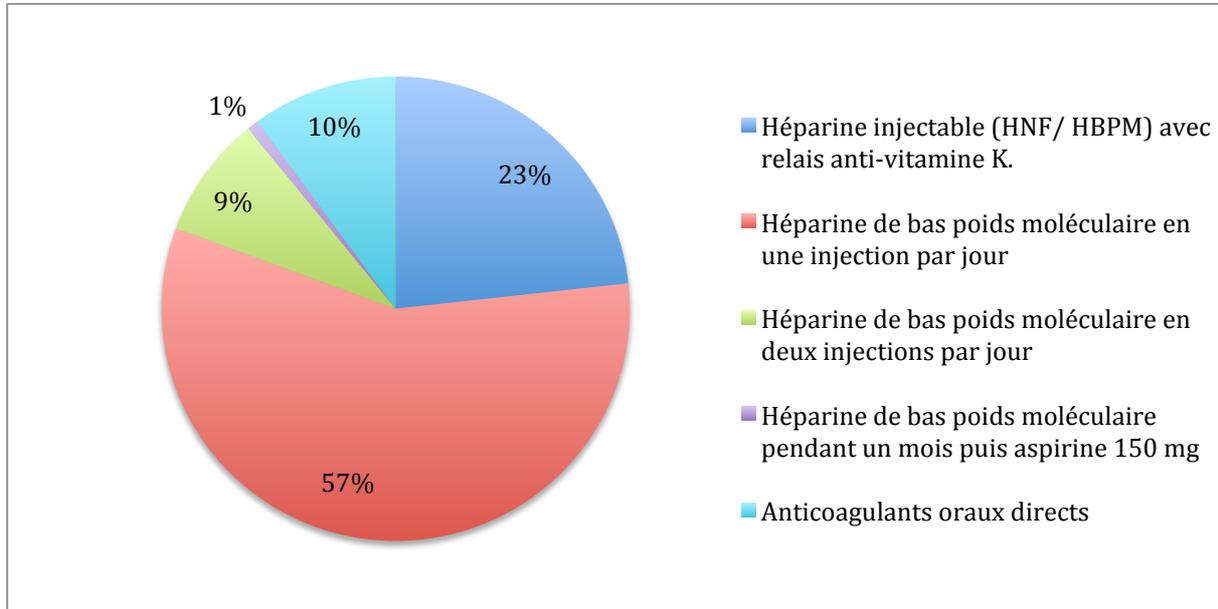


Figure 16 : Traitement préconisé durant les 3 premiers mois par les spécialités médicales

### Spécialités chirurgicales

La moitié des chirurgiens interrogés préconisent un traitement par héparine injectable suivi d'un relais par AVK (n=8, 50%) alors qu'une faible proportion instaurent la thérapeutique par HBPM en une injection par jour (n=2, 13%). Un quart d'entre eux prescrivent une HBPM en deux injections par jour (n=4, 25%).

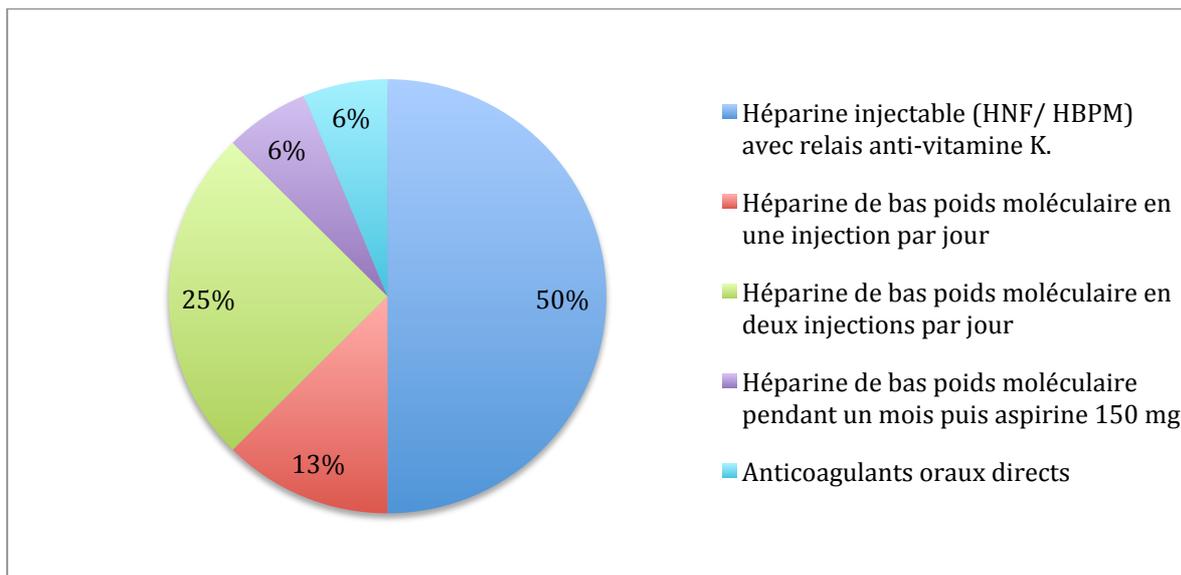


Figure 17 : Traitement préconisé durant les 3 premiers mois par les spécialités chirurgicales

### 3.2. Surveillance biologique

Ensemble des médecins de l'étude

La grande majorité des médecins interrogés instaurent une surveillance plaquettaire deux fois par semaines dans le cadre du traitement curatif de la MTEV (n=244, 65%). Une part non négligeable choisit de ne pas mettre en place de surveillance biologique dans ce contexte (n=75, 22%).

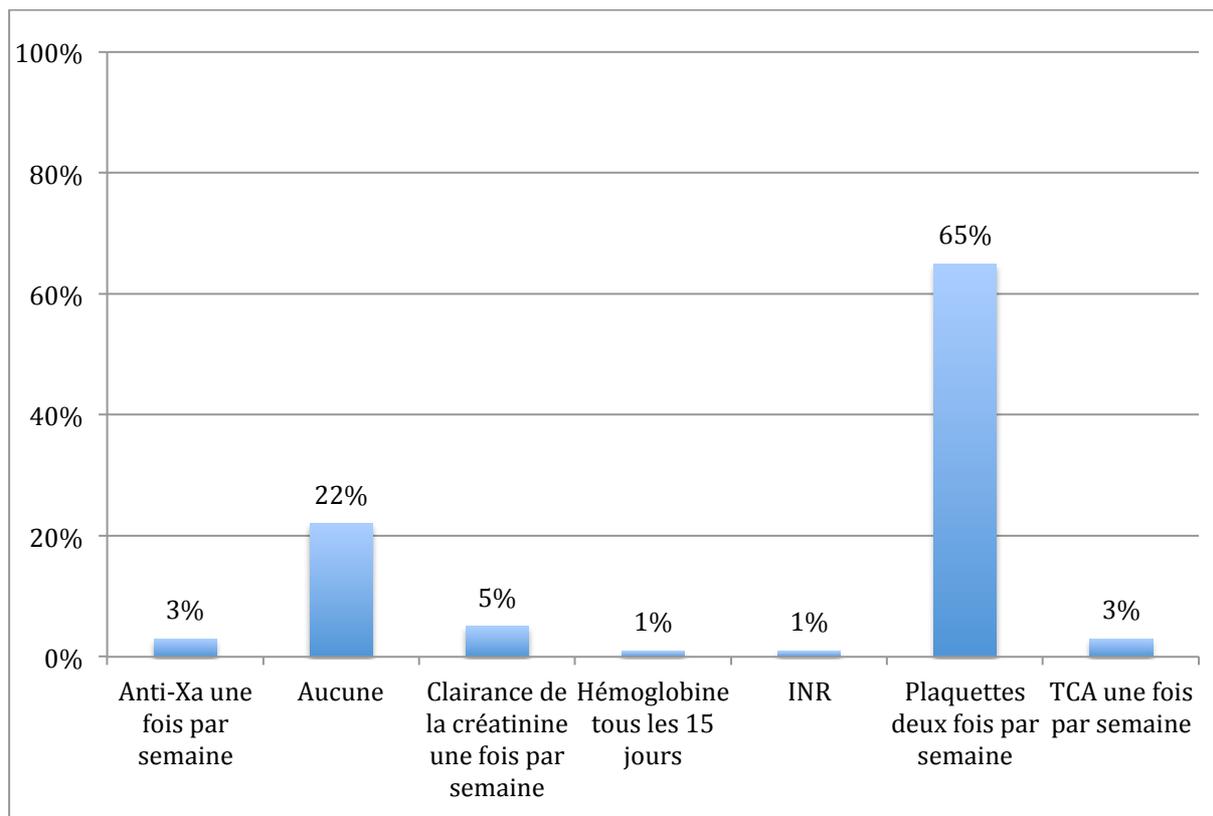


Figure 18 : Surveillance biologique mise en place pour ce traitement par l'ensemble des médecins de l'étude

### Médecins généralistes

De même, la grande majorité des médecins généralistes préconisent une surveillance plaquettaire deux fois par semaine (n=140, 71%). 15% ne mettent pas en place de surveillance particulière (n=29). Il est à noter qu'aucun des médecins généralistes ne contrôlent l'INR (n=0).

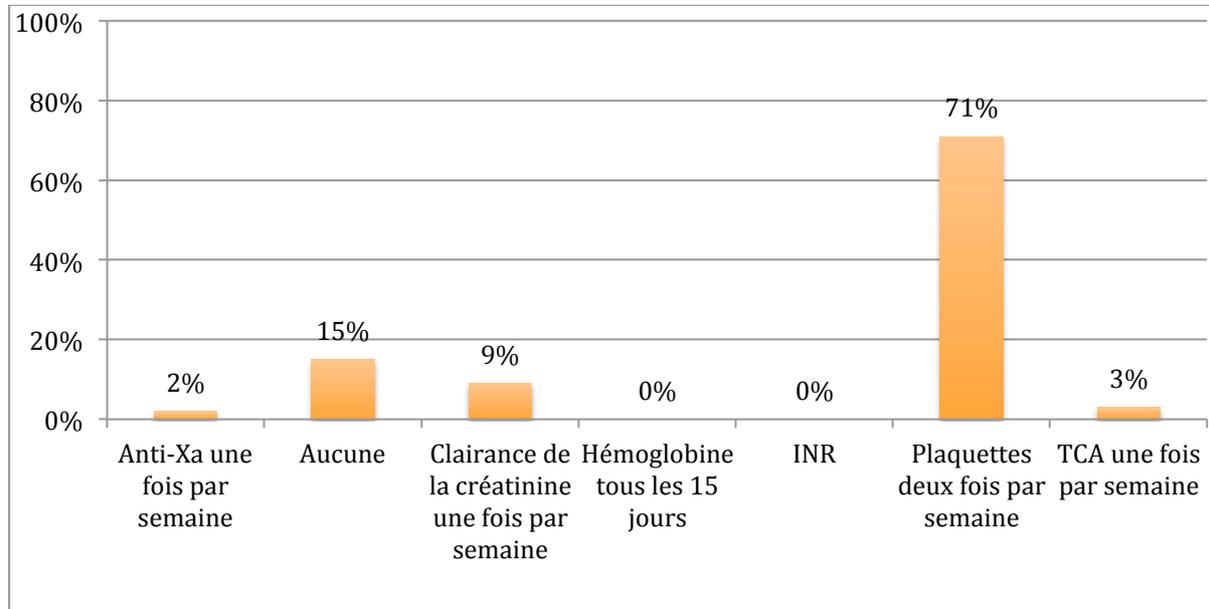


Figure 19 : Surveillance biologique mise en place pour ce traitement par les médecins généralistes

### Spécialités médicales

Plus de la moitié des médecins exerçant une spécialité médicale recommandent la surveillance des plaquettes (n=72, 56%). Un tiers d'entre eux ne met pas en place de surveillance biologique particulière (n=44, 34%).

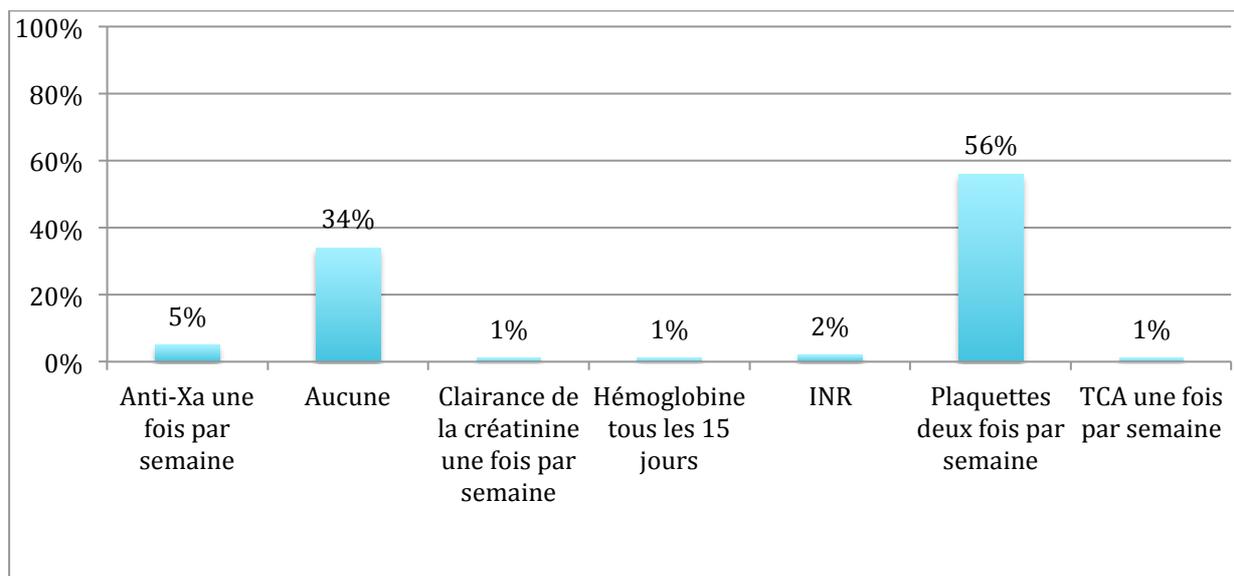


Figure 20 : Surveillance biologique mise en place pour ce traitement par les spécialités médicales

## Spécialités chirurgicales

Les trois quarts, soit la très grande majorité, des chirurgiens interrogés surveillent le taux de plaquettes deux fois par semaine (n=12, 75%). Seuls 12% d'entre eux n'instaurent aucune surveillance biologique (n=2).

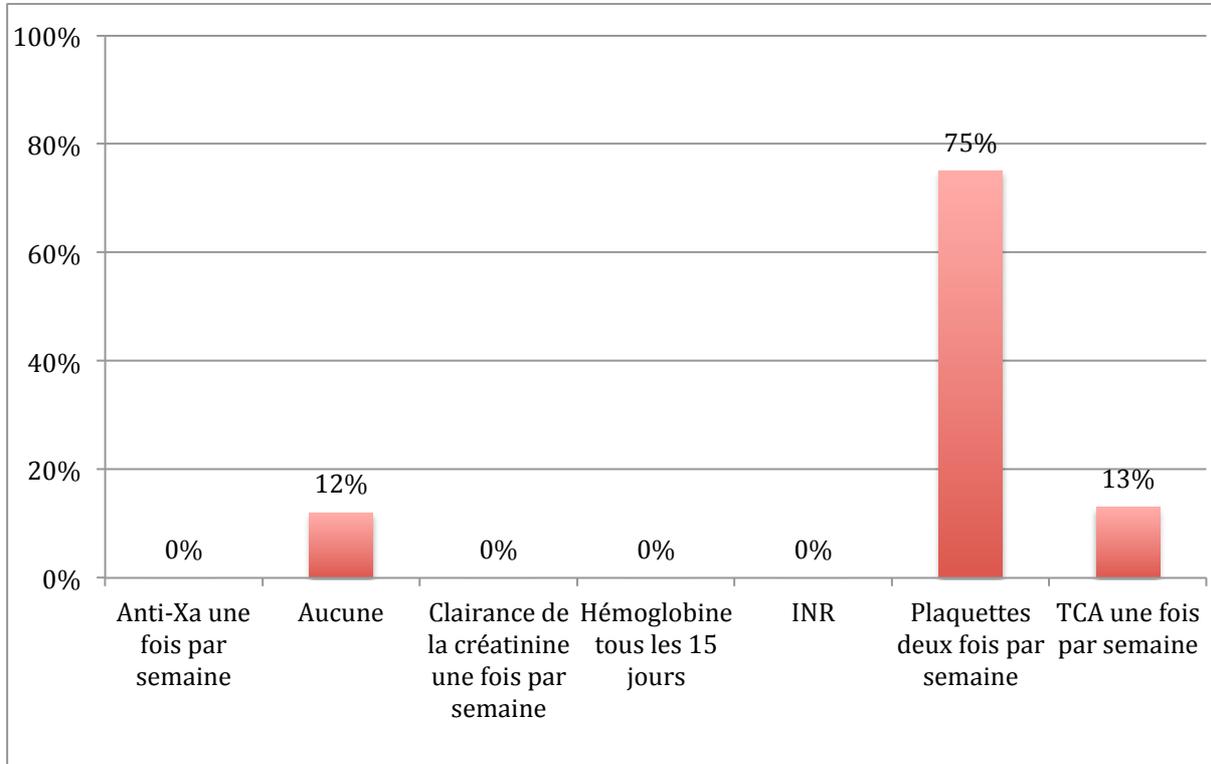


Figure 21 : Surveillance biologique mise en place pour ce traitement par les spécialités chirurgicales

### 3.3. Durée du traitement anticoagulant

Ensemble des médecins de l'étude

Un peu moins de la moitié des médecins de l'étude estiment que le traitement de la MTEV doit être poursuivi tant que le cancer n'est pas en rémission (n=158, 46%). Une part importante de l'ordre de 37% préconise un traitement de 6 mois (n=125).

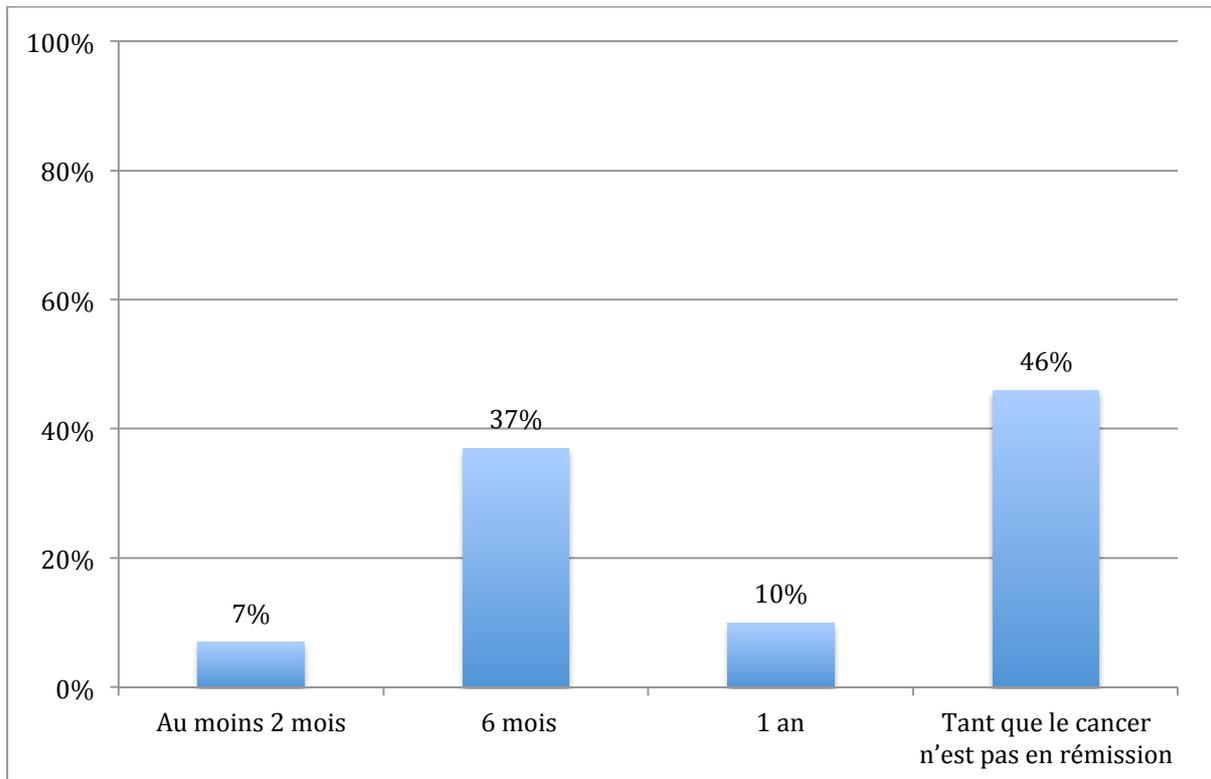


Figure 22 : Durée du traitement préconisée par l'ensemble des médecins de l'étude

### Médecins généralistes

Les médecins généralistes de l'étude choisissent en majorité et à part égale de poursuivre le traitement pour 6 mois (n=79, 40%) ou bien tant que le cancer n'est pas en rémission (n=78, 39%).

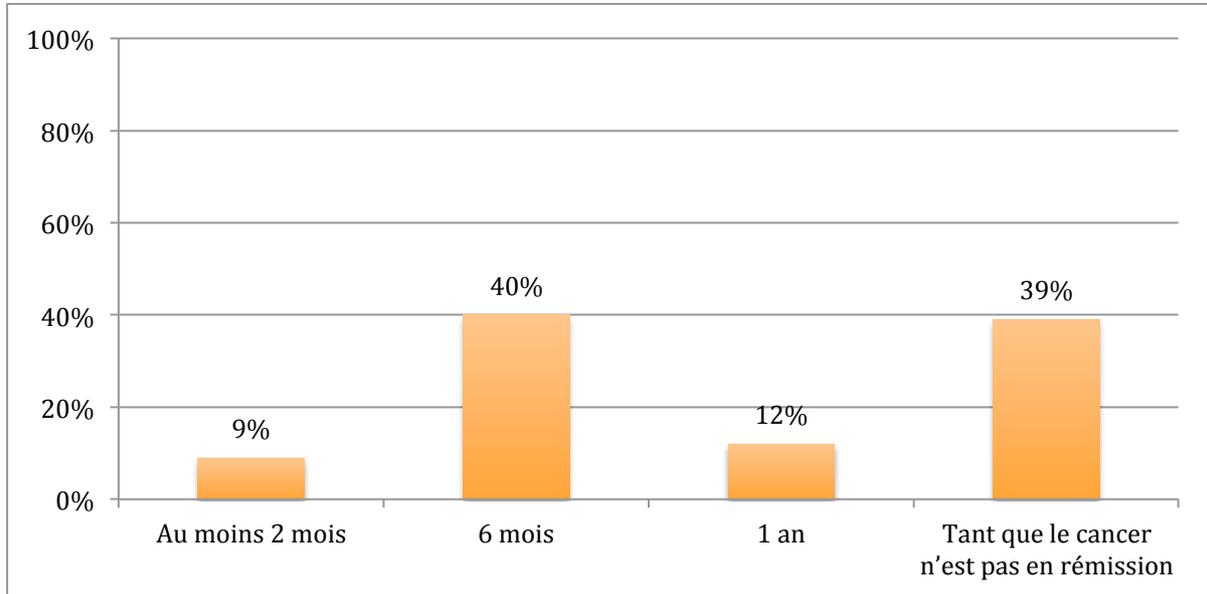


Figure 23 : Durée du traitement préconisé par les médecins généralistes

### Spécialités médicales

Selon la grande majorité des médecins exerçant une spécialité médicale, le traitement de la MTEV doit être poursuivi tant que le cancer n'est pas en rémission (n=78, 61%). Près d'un tiers d'entre eux préconise un traitement pendant 6 mois (n=38, 29%).

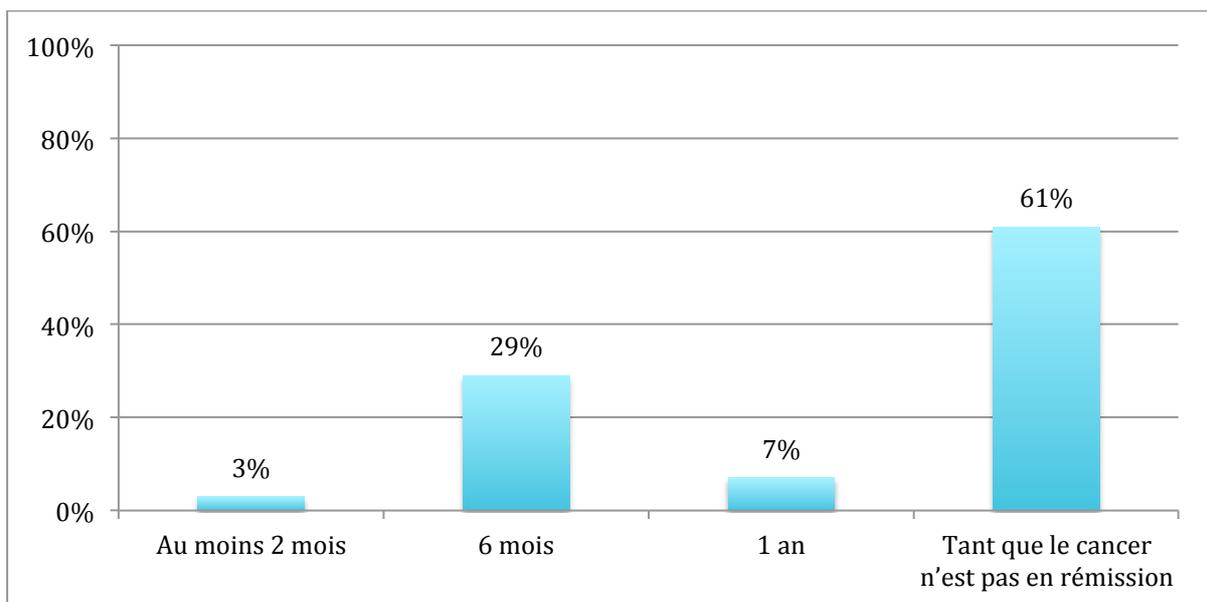


Figure 24 : Durée du traitement préconisé par les spécialités médicales

### Spécialités chirurgicales

La moitié des chirurgiens choisissent de traiter la MTEV pendant 6 mois (n=8, 50%), alors que seuls 12% d'entre eux (n=2) estiment que le traitement doit être poursuivi tant que le cancer n'est pas en rémission.

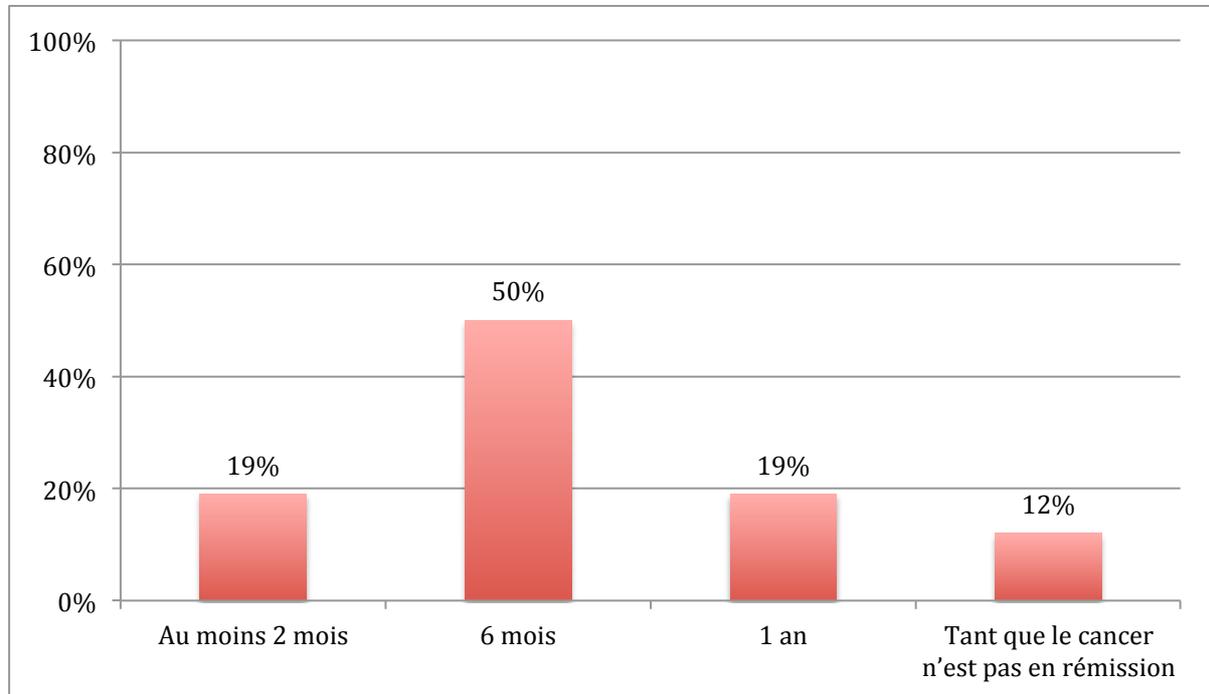


Figure 25 : Durée du traitement préconisée par les spécialités chirurgicales

### 3.4. Facteurs influençant la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique

Ensemble des médecins de l'étude

Pour l'ensemble des médecins de la population étudiée, le facteur influençant la durée du traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer le plus important est la rémission du cancer (n=249, 72,8%) suivi de la reperméabilisation (résolution) de la thrombose/embolie pulmonaire (n=213, 62,3%).

Pour cette question à choix multiple, l'ensemble des médecins de l'étude a donné 2,09 réponses.

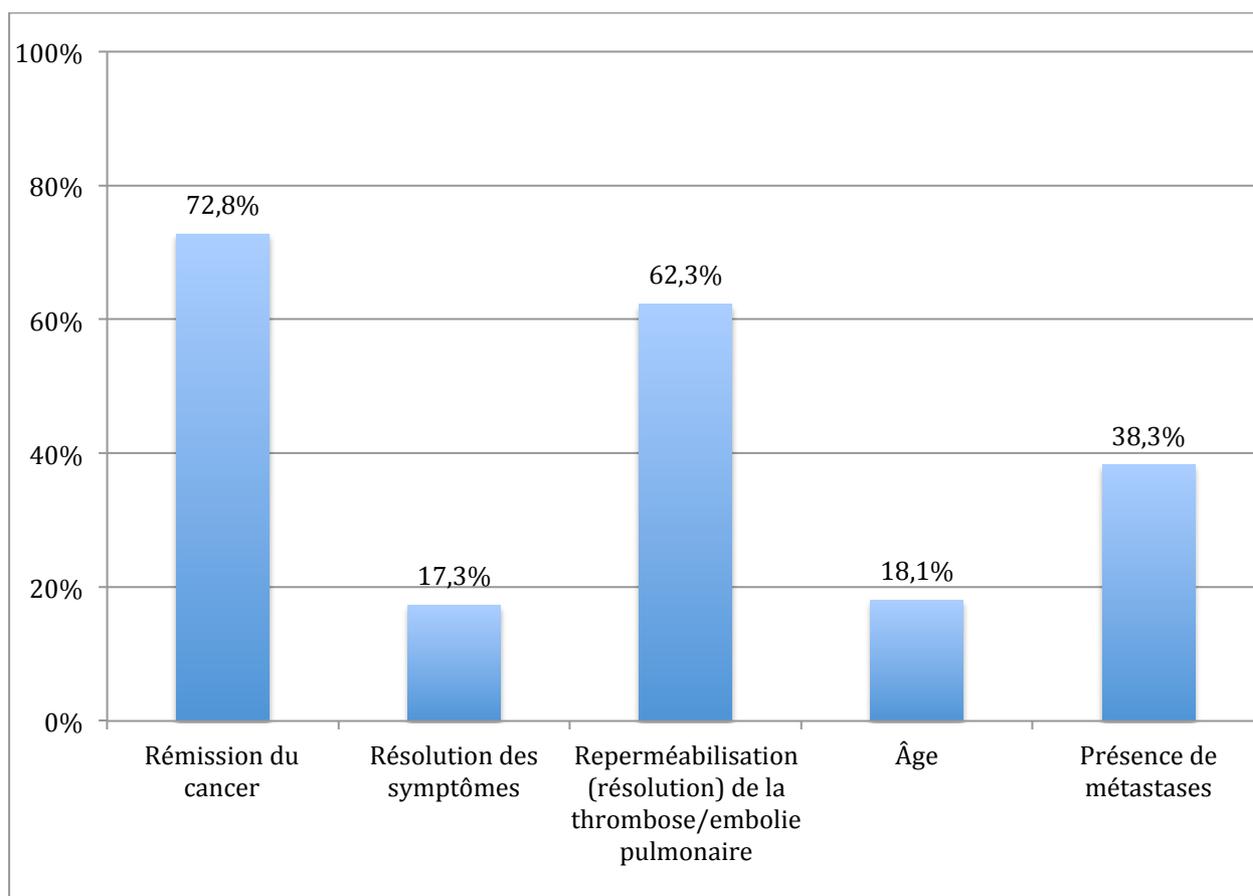


Figure 26 : Facteurs influençant la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique, selon l'ensemble des médecins de l'étude

## Médecins généralistes

Les médecins généralistes interrogés considèrent la reperméabilisation (résolution) de la thrombose/embolie pulmonaire comme le facteur prépondérant dans la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique (n=142, 72,1%). Ils estiment également que la rémission du cancer influence la durée de la thérapeutique (n=133, 67,5%).

Pour cette question à choix multiple, les médecins généralistes de l'étude ont donné 2,20 réponses.

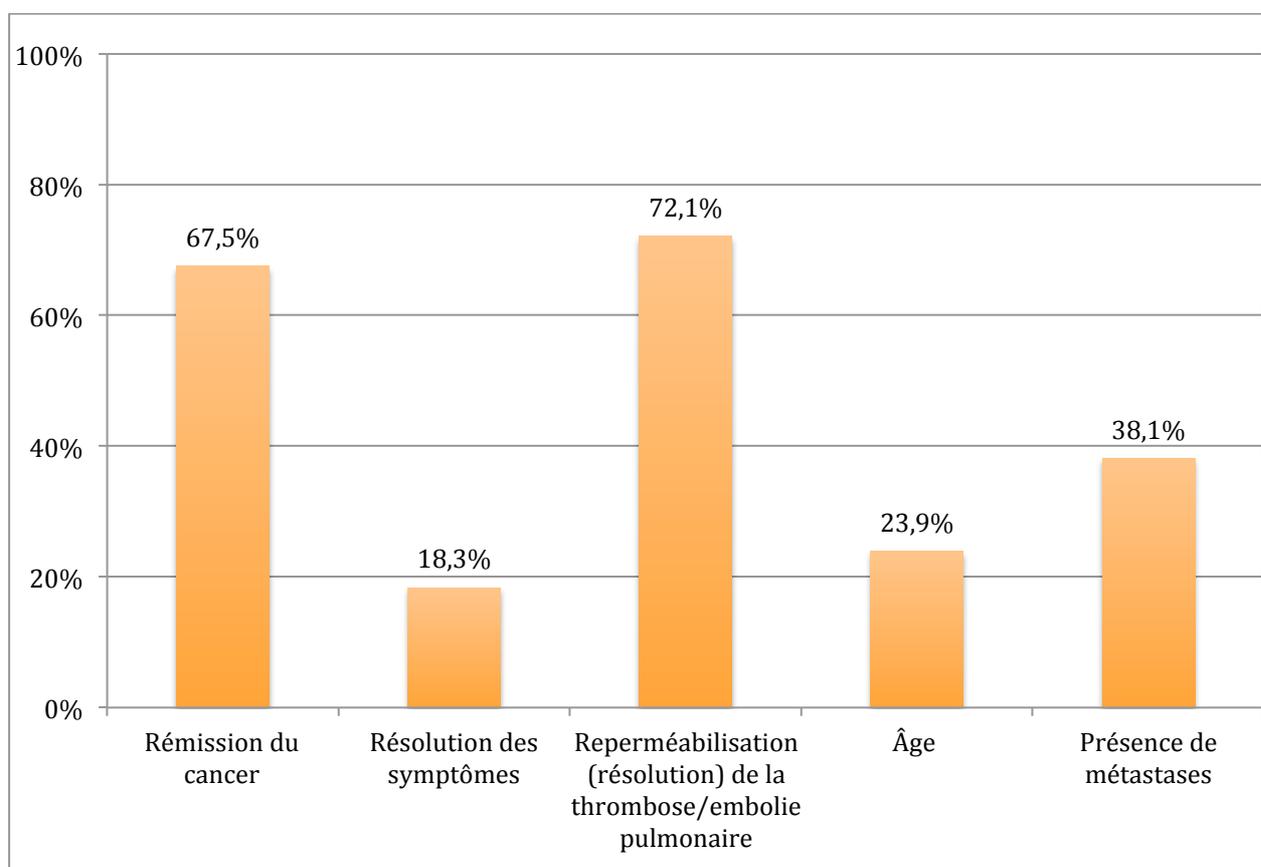
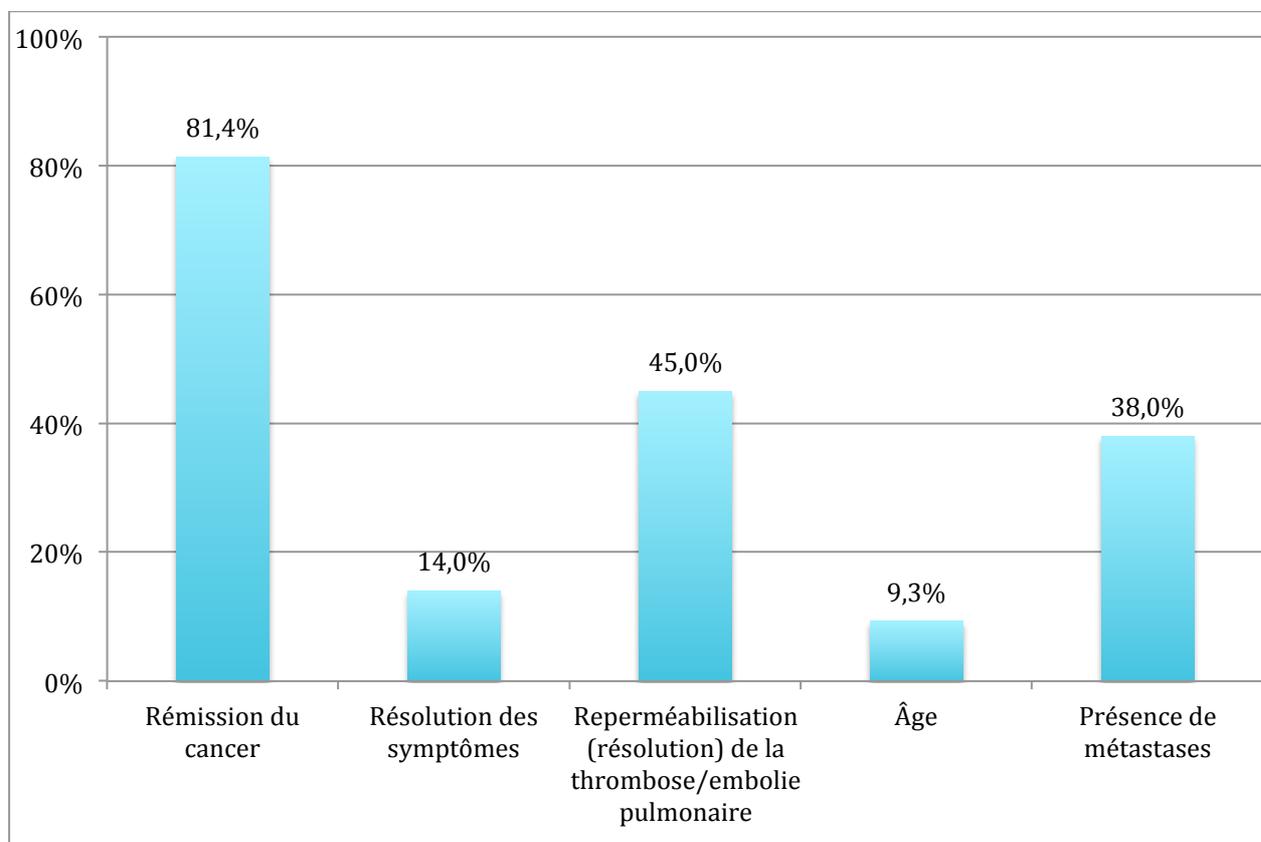


Figure 27 : Facteurs influençant la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique, selon les médecins généralistes

## Spécialités médicales

La résolution du cancer est en grande majorité plébiscité par les médecins exerçant une spécialité médicale comme facteur conditionnant la durée du traitement (n=105, 81,4%). 45% d'entre eux considèrent que la reperméabilisation (résolution) de la thrombose/embolie pulmonaire influence la durée du traitement curatif de la MTEV dans un contexte oncologique (n=58).

Pour cette question à choix multiple, les médecins de l'étude exerçant une spécialité médicale ont donné 1,88 réponses.

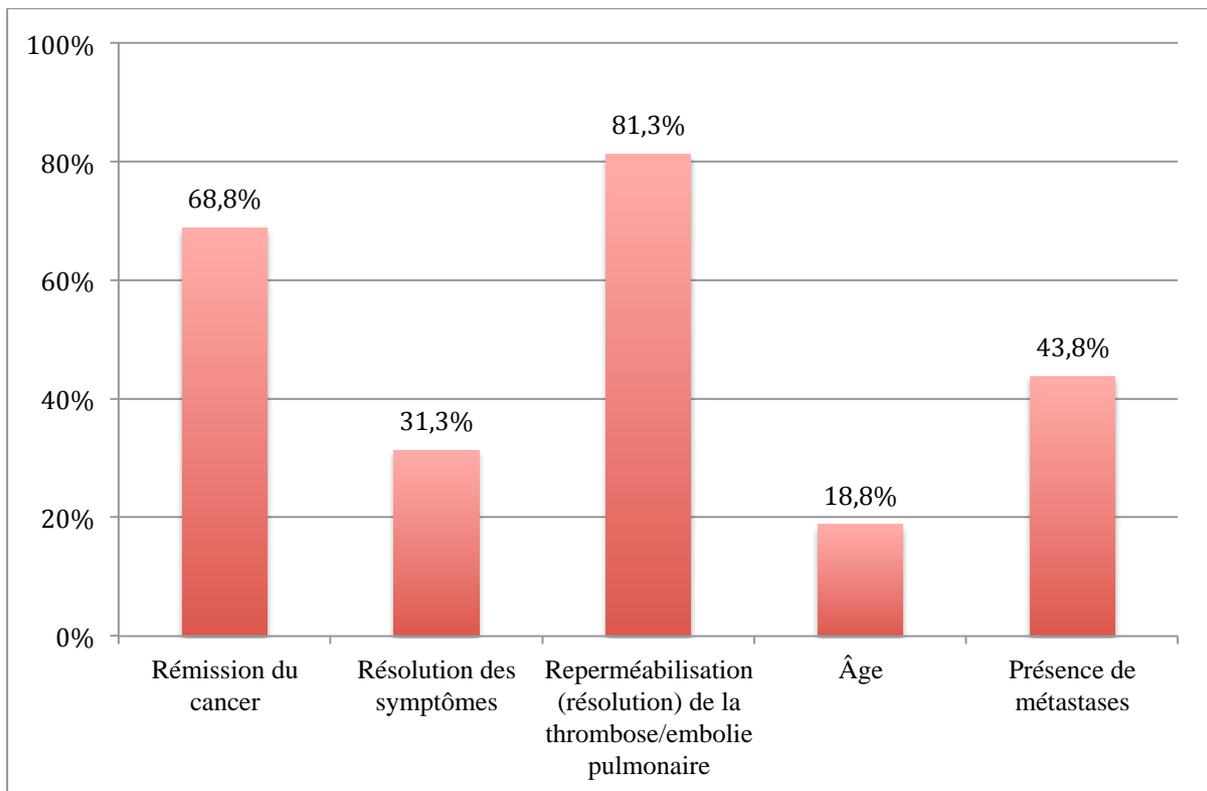


**Figure 28 : Facteurs influençant la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique, selon les spécialités médicales**

### Spécialités chirurgicales

Les chirurgiens interrogés considèrent la reperméabilisation (résolution) de la thrombose/embolie pulmonaire comme le facteur prépondérant dans la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique (n=13, 81,3%). Ils estiment également que la rémission du cancer influence la durée de la thérapeutique (n=11, 68,8%).

Pour cette question à choix multiple, les médecins de l'étude exerçant une spécialité chirurgicale ont donné 2,44 réponses.



**Figure 29 : Facteurs influençant la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique, selon les spécialités chirurgicales**

## DISCUSSION

La principale limite de notre étude est représentée par un faible taux de réponse (7,7% de réponses complètes). Cependant cela est conforme au taux moyen de réponses recueillies via un questionnaire par l'intermédiaire de l'URPS Midi-Pyrénées. Cela pourrait s'expliquer par une lassitude des médecins consécutive à une sollicitation fréquente à participer à ce type d'étude épidémiologique. Afin d'améliorer le taux de réponse, nous aurions pu effectuer une sélection aléatoire par tirage au sort d'un nombre fixe de médecins généralistes et spécialistes, ambulatoires et hospitaliers, de chaque département et les contacter personnellement afin d'obtenir leur accord avant l'envoi du questionnaire. Au contraire, nous avons fait le choix d'obtenir une plus large population d'étude possible. La deuxième limite de cette étude réside dans le faible effectif des médecins exerçant une spécialité chirurgicale (n=16). Les chirurgiens ne représentent que 4,68% de l'ensemble de la population de l'étude et les résultats du sous-groupe « spécialité chirurgicale » se basent sur un nombre de sujets insuffisant pour avoir une puissance statistique satisfaisante. Enfin, la répartition géographique inégale des médecins de l'étude constitue également une limite liée à un biais de sélection. En effet, les départements les plus représentés sont la Haute-Garonne et l'Aveyron. D'après les données du PMSI de la région Midi-Pyrénées en 2015, les établissements qui avaient la plus forte activité dans le domaine « Thrombose et Cancer » était le CHU Toulouse, le Centre Claudius Regaud (désormais IUCT-Oncopôle), la Clinique Pasteur à Toulouse et le CHG de Rodez (Annexe 1). Afin d'avoir une meilleure représentativité, nous avons retenu ces centres (universitaire et général, public et privé), localisés en Haute-Garonne et en Aveyron pour notre étude.

La force de notre étude réside dans son originalité. À notre connaissance, aucun travail n'a fait l'objet d'une publication concernant l'attitude thérapeutique vis-à-vis de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer des médecins, généralistes et spécialistes, en Midi-Pyrénées depuis les recommandations françaises « Standards, Options : Recommandations » publiées en 2008 sous l'égide de l'INCa, complétées par les recommandations de Bonne pratique de l'AFSSAPS de 2010. Nous avons retrouvé plusieurs publications sur ce sujet, celle de *Belhaj Chaidi et al* (16) en 2013, l'étude CARMEN (17) en 2014 et l'étude TROPIQUE (18) en 2016, mais l'évaluation concernait une pratique hospitalière uniquement et était menée auprès des patients. Un travail de thèse de 2013 a

évalué la prise en charge thérapeutique de la MTEV chez les patients atteints de cancer au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse mais il n'étudiait que le traitement à la phase aigüe de ces patients (81). L'autre force de notre étude tient dans le choix d'obtenir la plus large population d'étude possible en interrogeant l'ensemble des médecins généralistes et spécialistes de Midi-Pyrénées inscrits à l'URPS et l'ensemble des médecins exerçant l'une des spécialités sélectionnées pour cette étude dans de grandes structures telles que le CHU Toulouse, l'IUCT-Oncopôle, le CH de Rodez et la Clinique Pasteur. De plus, elle s'attache à décrire la pratique des médecins, généralistes et spécialistes, concernant une pathologie qui constitue un problème de santé publique (3)(82), quand on sait qu'ils assurent le suivi au long cours de ces patients.

D'après les données de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES), sous la dépendance du Ministère des Affaires sociales et de la Santé, la population étudiée semble assez représentative de la population médicale régionale concernant l'âge. En effet, on observe dans le rapport s'intéressant à la démographie médicale au 1er janvier 2015 un âge moyen de l'ensemble des médecins en Midi-Pyrénées de 51,8 ans (la tranche d'âge la plus représentée de notre étude est « 50-60 ans », 32,75%), dont un âge moyen de 51,9 ans chez les médecins généralistes d'âge (la tranche d'âge la plus représentée de notre étude est « 50-60 ans », 32,49%) et de 51,7 ans pour les médecins spécialistes d'âge (la tranche d'âge la plus représentée de notre étude est « 50-60 ans », 33,1%) (83). De même, les dernières données démographiques au 1er janvier 2016, en région Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées, suite au regroupement des régions, font état d'un âge moyen de l'ensemble des médecins de 51,7 ans, dont 52,1 ans pour les médecins généralistes et 51,4 ans pour les médecins spécialistes (84). En revanche, il existe une discordance concernant la population de médecins le plus jeune car dans notre étude, la tranche d'âge inférieure à 40 ans est représentée par 31 % de l'ensemble des médecins interrogés contre 20 % dans la population nationale au 1er janvier 2016. La faible représentativité des médecins de plus de 60 ans (15%) pourrait s'expliquer par un biais de sélection dans notre étude lié au mode d'envoi du questionnaire par voie électronique pour laquelle la frange de la population la plus jeune est peut être plus familiarisée et à l'inverse un peu moins pour les médecins les plus âgés. La spécialité d'exercice la plus représentée de notre étude est la médecine générale (57,60%) alors que sur le plan national en 2016 et en Midi-Pyrénées en 2015, les médecins spécialistes

sont les plus nombreux, respectivement 54,24% et 52,03%. Cela est en accord avec les taux de réponse de l'étude qui sont plus élevés chez les médecins généralistes (8,5% contre 7,2%).

La majorité des médecins de l'étude estiment que les patients atteints de cancer représentaient plus de 10 % de l'ensemble de leurs patients (39%), notamment avec des taux très importants auprès des spécialités médicales (49%) et chirurgicales (69%). Les données épidémiologiques du cancer en France publiées en 2015 et mises à jour en février 2016 par l'INCa, concernant la prévalence globale du cancer, font état d'un nombre de personnes de 15 ans et plus en vie en 2008 et ayant eu un cancer au cours de leur vie est de l'ordre de 3 millions (82). Rapportés aux données de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), ces patients représentent 5,5% de la population française de plus de 15 ans en 2008. On peut donc penser que les médecins de notre étude surestiment la part des patients atteints de cancer dans leur patientèle globale. Cela peut être expliqué par un biais de sélection lié au choix d'inclure dans l'étude des médecins spécialistes confrontés à la problématique « Thrombose et Cancer ». Cependant, ces chiffres de l'INCa ont aujourd'hui 8 ans, on sait aujourd'hui que la maladie cancéreuse progresse en France, en effet, en 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine était de 385 000.

La majorité des médecins de l'étude (48%) déclarent que les patients atteints de MTEV au cours du cancer représentent de 1 à 5 % de l'ensemble de leurs patients. On sait que 15 à 20% des patients atteints de cancer développent une MTEV (22). Nos résultats ne sont globalement pas en contradiction avec les données de la littérature mais ils ne peuvent pas être comparés, du fait de la formulation de la question et des tranches de pourcentages choisies.

Notre étude montre que l'instauration d'un traitement anticoagulant à dose curative pour les trois premiers mois n'est globalement pas conforme aux recommandations nationales de l'INCa concernant le traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints de cancer. Sur l'ensemble des médecins de la population étudiée, seuls 36% choisissent une HBPM en une injection par jour. Les médecins exerçant une spécialité médicale ont une meilleure adhésion aux recommandations avec plus de la moitié d'entre eux qui prescrivent le traitement préconisé. Nos résultats montrent une application moins optimale des référentiels que les données de la littérature. En effet, *Belhadj Chaidi et al* ont montré une conformité de 62,8% en terme de choix de molécule dans le traitement prolongé (> 10 jours) de la MTEV au cours du cancer

(16). De même dans l'étude CARMEN, 62% des traitements à moyen et long terme chez ce type de patients étaient optimaux (17). Enfin, en 2016, l'étude TROPIQUE a démontré que 55,3% des patients avaient reçu pendant au moins 3 mois le traitement conforme aux recommandations (18). Si l'on peut penser que cette mauvaise application des référentiels est liée à une méconnaissance des protocoles validés comme l'a montré une enquête de pratiques menée en Poitou Charentes en 2014 où la majorité des médecins interrogés n'avait pas connaissance des recommandations nationales sur la prise en charge de « Thrombose et Cancer » (78), elle ne peut être la seule cause. Le patient est lui-aussi acteur dans cette prise en charge comme l'a souligné l'étude de *Belhadj Chaidi et al.* où la lassitude, la mauvaise tolérance ou tout bonnement le refus du traitement de la part des patients sont des motifs d'arrêt précoce de celui-ci (16). Cependant, *Cimminiello et Anderson* ont montré que les praticiens sous-estiment la capacité des patients à accepter un traitement injectable comme alternative à la forme orale. De plus, cette étude suggère que les formes injectables peuvent être une alternative acceptable pour le patient, souvent préférée au traitement oral, notamment en cas de pathologie grave (73). De plus, l'étude TROPIQUE a montré que les attentes des patients concernant leur traitement par HBPM pour une MTEV survenant au cours du cancer sont hautes mais qu'il est perçu comme pratique et satisfaisant (18).

Il serait donc pertinent de comprendre pourquoi la pratique des médecins diffère des recommandations car si l'application des référentiels n'est pas optimale, cela ne signifie pas que ces patients soient mal soignés. Comprendre pourquoi le médecin choisit une autre thérapeutique qu'une HBPM injectable au long cours pourrait être le sujet d'une nouvelle étude afin d'avoir une évaluation de terrain pour décrire les critères du médecin, mais aussi du patient, qui entrent en compte dans la stratégie thérapeutique adoptée. Il serait également intéressant de suivre les patients ambulatoires qui n'ont pas reçu le traitement préconisé par l'INCa quand on sait que les recommandations ont été établies à partir de quatre études menées auprès de patients en milieu hospitalier.

La surveillance biologique n'est également pas conforme aux recommandations. La majorité des médecins préconisent encore une surveillance plaquettaire deux fois par semaine (65%). Hors en l'absence de situations particulières évoquées antérieurement, la surveillance systématique n'est plus la règle (12). Il est à souligner que le faible taux de réponse pour la surveillance de l'INR est en inadéquation avec traitement par une héparine injectable suivi d'un relai par AVK choisi par la majorité des médecins de l'étude. Cette discordance est

d'autant plus marquée chez les médecins généralistes et les chirurgiens où respectivement 38% et 50% plébiscitent un AVK mais 0% d'entre-eux ne surveille l'INR.

Notre étude montre que la durée du traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer est conforme aux recommandations. 83% de l'ensemble des médecins préconisent un traitement de longue durée (46% jusqu'à la rémission du cancer et 37% pendant 6 mois). La poursuite du traitement entre 3 et 6 mois a été validée par les études. Au-delà de 6 mois, en l'absence de données de la littérature et selon un consensus d'experts, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que la maladie cancéreuse est en progression ou en cours de traitement. Nos résultats concordent avec ceux de *Belhadj Chaidi et al* qui ont montré une conformité de 74,5% en terme de durée du traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer (16) et de l'étude TROPIQUE qui soulignait que 98% des patients qui recevaient le traitement recommandé étaient traités pendant  $6,27 \pm 0,15$  mois (18). On peut penser que si les médecins ne connaissent pas bien les recommandations en terme de choix de molécule, ils prescrivent un traitement de longue durée, considérant la MTEV au cours du cancer comme grave et de mauvais pronostic.

Notre étude montre le poids important que représente la rémission du cancer en terme de facteur influençant la durée du traitement. Ceci coïncide avec le choix des médecins interrogés de poursuivre l'anticoagulation curative à long terme. D'autre part, la reperméabilisation de la TVP/EP est un facteur également décisif, notamment pour les médecins généralistes et les chirurgiens (respectivement 72,1% et 81,3%). Ces résultats sont en accord avec ceux de *Belhadj et al* qui montraient que dans 7.5 % des cas, le traitement était arrêté car l'écho-doppler de contrôle montrait une reperméabilisation du réseau veineux initialement thrombosé (16). Cet élément pourrait être expliqué par une mauvaise connaissance des objectifs du traitement anticoagulant dans le cadre de MTEV en oncologie qui vise avant tout à éviter les complications, l'extension et la récurrence de la MTEV. Il souligne également une méconnaissance de la conduite à tenir en cas d'écho-doppler de contrôle normal chez les patients ayant un cancer actif.

Notre étude demeure malgré tout un travail original s'intéressant à une problématique fréquente et grave, désormais régie par des recommandations françaises et internationales, et touchant la grande majorité du corps médical.

## CONCLUSION

La survenue d'une MTEV chez les patients atteints de cancer est une situation fréquente et potentiellement grave qui nécessite une prise en charge rigoureuse et codifiée, ayant fait l'objet de nombreuses recommandations françaises et internationales. Les médecins, tant généralistes que spécialistes, sont les métronomes de cette prise en charge.

Les recommandations françaises (SOR) ont été publiées en 2008 sous l'égide de l'Institut National du Cancer et complétées par les Recommandations de Bonne Pratique de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé de 2010, mais notre étude a montré que la prise en charge de ces patients n'est globalement pas conforme à celles-ci. La mauvaise application des recommandations porte notamment sur le choix de la classe thérapeutique qui est encore trop souvent un relai par anti-vitamine K dans les trois premiers mois de traitement. De même, une surveillance plaquettaire deux fois par semaine reste largement prescrite alors qu'elle n'est plus la règle. Cependant, un traitement de longue durée est majoritairement préconisé par les médecins de l'étude, suggérant une amélioration des pratiques et une meilleure adhésion aux recommandations. Si la rémission du cancer apparaît comme le facteur principal influençant la durée du traitement, la reperméabilisation de la thrombose souligne une méconnaissance de la conduite à tenir en cas d'écho-doppler veineux de contrôle normal chez les patients ayant un cancer actif.

Toutes les stratégies visant à améliorer le suivi des recommandations doivent être envisagées. Cela passe par une meilleure information des médecins, des pharmaciens, des professionnels paramédicaux mais aussi des patients.

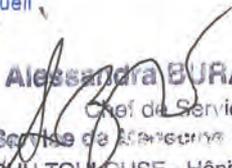
Dans la pratique courante, la prise en charge de patient atteint de MTEV au cours du cancer est complexe. La concertation pluridisciplinaire devient alors indispensable pour prendre les décisions thérapeutiques, en accord avec le souhait des patients, dans le respect des recommandations de bonne pratique. Il faut donc rester conscient que, dans sa pratique quotidienne, le médecin est confronté à une multitude de cas particuliers et difficiles, ce qui peut expliquer le choix de ne pas toujours appliquer les recommandations. Il serait donc pertinent de mener une étude afin de comprendre pourquoi la prise en charge de la MTEV chez les patients atteints de cancer par les médecins, généralistes et spéciales, diffère des

recommandations car si l'application des référentiels n'est pas optimale, cela ne signifie pas que ces patients soient mal soignés. Cela pourrait être le sujet d'une nouvelle étude qui déterminerait les critères du médecin, mais aussi du patient, qui influencent la stratégie thérapeutique adoptée vers une alternative thérapeutique à une HBPM injectable au long cours.

Mieux comprendre pour mieux informer et guider les médecins dans leur prise en charge est un défi dans la problématique « Thrombose et Cancer ».

Toulouse, le 22.09.2016

  
Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de médecine Rangueil  
Elie SERRANO

  
**Pr Alessandra BURA-RIVIERE**  
Chef de Service  
Service de Médecine Vasculaire  
CHU TOULOUSE - Hôpital Rangueil  
TSA 50032 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Trousseau A. Phlegmatia alba dolens. Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. Baillière JB et Fils. 1865;654-712.
2. Olié V, Chin F, Lamarche-Vadel A, De Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. Bull Epidemiol Hebd. 2013;(33-34):417-24. [Internet]. [cité 25 juin 2016]. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/beh/2013/33-34/2013\\_33-34\\_2.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2013/33-34/2013_33-34_2.html)
3. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2012;9(7):e1001275.
4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med. 27 mars 2000;160(6):809-15.
5. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med. 21 déc 2000;343(25):1846-50.
6. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost JTH. mars 2007;5(3):632-4.
7. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 12 août 2002;162(15):1729-35.
8. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 10 juill 2003;349(2):146-53.
9. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. Am J Med. déc 2006;119(12):1062-72.
10. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: A randomized clinical trial. JAMA. 18 août 2015;314(7):677-86.
11. Debourdeau P, Farge-Bancel D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D, Cajfinger F, Desmurs-

Clavel H, et al. [2008 Standards, Options: recommendations for venous thromboembolic events (VTE) treatment and central venous catheter thrombosis (CVCT) management in cancer patients]. *Bull Cancer (Paris)*. août 2008;95(7):750-61.

12. Mismetti P, Baud J-M, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, et al. [Guidelines for good clinical practice: prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients]. *J Mal Vasc*. juin 2010;35(3):127-36.

13. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost JTH*. janv 2013;11(1):56-70.

14. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. févr 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.

15. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. févr 2016;149(2):315-52.

16. Belhadj Chaidi R, Thollot C, Ferru A, Roblot P, Landron C. [Adherence to guidelines for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a retrospective analysis of 145 cases]. *J Mal Vasc*. mai 2013;38(3):185-92.

17. Sevestre M-A, Belizna C, Durant C, Bosson J-L, Vedrine L, Cajfinger F, et al. Compliance with recommendations of clinical practice in the management of venous thromboembolism in cancer: the CARMEN study. *J Mal Vasc*. mai 2014;39(3):161-8.

18. Cajfinger F, Debourdeau P, Lamblin A, Benatar V, Falvo N, Benhamou Y, et al. Low-molecular-weight heparins for cancer-associated thrombosis: Adherence to clinical practice guidelines and patient perception in TROPIQUE, a 409-patient prospective observational study. *Thromb Res*. 9 juin 2016;144:85-92.

19. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. mai 2000;83(5):657-60.

20. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. oct 2007;98(4):756-64.

21. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the

problem. *Best Pract Res Clin Haematol.* sept 2012;25(3):235-42.

22. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 27 févr 2006;166(4):458-64.

23. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 oct 2009;27(29):4839-47.

24. Kuderer NM, Ortel TL, Francis CW. Impact of Venous Thromboembolism and Anticoagulation on Cancer and Cancer Survival. *J Clin Oncol.* 10 oct 2009;27(29):4902-11.

25. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 15 nov 2002;100(10):3484-8.

26. Bullano MF, Willey V, Hauch O, Wygant G, Spyropoulos AC, Hoffman L. Longitudinal evaluation of health plan cost per venous thromboembolism or bleed event in patients with a prior venous thromboembolism event during hospitalization. *J Manag Care Pharm JMCP.* oct 2005;11(8):663-73.

27. Khorana AA, Dalal MR, Lin J, Connolly GC. Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States. *Clin Outcomes Res CEOR.* 2013;5:101-8.

28. Rickles FR, Falanga A. Activation of clotting factors in cancer. *Cancer Treat Res.* 2009;148:31-41.

29. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* juin 2005;6(6):401-10.

30. Elalamy I, Verdy E, Gerotziafas G, Hatmi M. [Pathogenesis of venous thromboembolic disease in cancer]. *Pathol Biol (Paris).* juin 2008;56(4):184-94.

31. Robert F. The potential benefits of low-molecular-weight heparins in cancer patients. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 2010;3:3.

32. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 15 sept 2007;110(6):1723-9.

33. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 15 nov 2007;110(10):2339-46.

34. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 15 mai

2008;111(10):4902-7.

35. Rodriguez AO, Wun T, Chew H, Zhou H, Harvey D, White RH. Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* juin 2007;105(3):784-90.
36. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J.* juill 1980;73(7):841-3.
37. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg.* janv 2006;243(1):89-95.
38. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 9 févr 2005;293(6):715-22.
39. Ramacciotti E, Wolosker N, Puech-Leao P, Zeratti EA, Gusson PR, del Giglio A, et al. Prevalence of factor V Leiden, FII G20210A, FXIII Val34Leu and MTHFR C677T polymorphisms in cancer patients with and without venous thrombosis. *Thromb Res.* 15 févr 2003;109(4):171-4.
40. Kennedy M, Andreescu ACM, Greenblatt MS, Jiang H, Thomas CA, Chassereau L, et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients. *Br J Haematol.* févr 2005;128(3):386-8.
41. Dentali F, Gianni M, Agnelli G, Ageno W. Association between inherited thrombophilic abnormalities and central venous catheter thrombosis in patients with cancer: a meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH.* janv 2008;6(1):70-5.
42. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost JTH.* oct 2004;2(10):1760-5.
43. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet Lond Engl.* 2 févr 2008;371(9610):387-94.
44. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer.* 1 févr 2013;119(3):648-55.
45. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res.* 2006;118(5):555-68.
46. Marinho FC de A, Takagaki TY. Hypercoagulability and lung cancer. *J Bras Pneumol*

47. Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH.* avr 2011;9(4):653-63.
48. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, Osanto S, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 1 mars 2006;4(3):529-35.
49. Seaman HE, Langley SEM, Farmer RDT, de Vries CS. Venous thromboembolism and cyproterone acetate in men with prostate cancer: a study using the General Practice Research Database. *BJU Int.* juin 2007;99(6):1398-403.
50. Walker AJ, West J, Card TR, Crooks C, Kirwan CC, Grainge MJ. When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English health care data. *Blood.* 18 févr 2016;127(7):849-857; quiz 953.
51. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2011;29(13):1757-64.
52. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 19 nov 2008;300(19):2277-85.
53. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 17 mai 2006;98(10):708-14.
54. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med.* 24 nov 2008;168(21):2377-81.
55. Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* févr 2006;17(2):297-303.
56. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2003;21(19):3665-75.

57. Lee AYY, Levine MN, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2006;24(9):1404-8.
58. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 15 déc 2005;104(12):2822-9.
59. Falanga A, Levine MN, Consonni R, Gritti G, Delaini F, Oldani E, et al. The effect of very-low-dose warfarin on markers of hypercoagulation in metastatic breast cancer: results from a randomized trial. *Thromb Haemost*. janv 1998;79(1):23-7.
60. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 1 oct 2008;112(7):2703-8.
61. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 9 déc 2010;116(24):5377-82.
62. Easaw JC, Shea-Budgell MA, Wu CMJ, Czaykowski PM, Kassis J, Kuehl B, et al. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 2: treatment. *Curr Oncol Tor Ont*. avr 2015;22(2):144-55.
63. ANSM. Rapport thématique. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. juill 2012;
64. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AYY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. déc 2014;134(6):1214-9.
65. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. févr 2015;147(2):475-83.
66. Bott-Kitslaar DM, Saadiq RA, McBane RD, Loprinzi CL, Ashrani AA, Ransone TR, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients with Venous Thromboembolism and Active Malignancy: A Single-Center Registry. *Am J Med*. juin 2016;129(6):615-9.
67. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse. Argumentaire. [Internet]. 2009 [cité 1 août 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5e0d9dde31597a32d4f5c315a7](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0d9dde31597a32d4f5c315a7)

690521.pdf

68. Haute Autorité de Santé. Bon usage des technologies de santé : La compression médicale dans les affections veineuses chroniques [Internet]. 2010 [cité 2 août 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche\\_de\\_bon\\_usage\\_-\\_compression\\_medicale\\_dans\\_les\\_affections\\_veineuses\\_chroniques.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_dans_les_affections_veineuses_chroniques.pdf)
69. Nou M, Laroche J-P. [Venous thrombo-embolic disease in cancer. Low molecular weight heparin indications]. *J Mal Vasc*. mai 2016;41(3):197-204.
70. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost JTH*. juin 2015;13(6):1028-35.
71. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2014;32(32):3607-12.
72. Noble S, Matzdorff A, Maraveyas A, Holm MV, Pisa G. Assessing patients' anticoagulation preferences for the treatment of cancer-associated thrombosis using conjoint methodology. *Haematologica*. nov 2015;100(11):1486-92.
73. Cimminiello C, Anderson FA. Physician and patient perceptions of the route of administration of venous thromboembolism prophylaxis: results from an international survey. *Thromb Res*. févr 2012;129(2):139-45.
74. Debourdeau P, Meuleman C, Dufaitre G, Laroche J-P, Slama B, Chebrek S, et al. [Methods of development of recommendations for clinical practice (RCP) and of setting-up of a platform cancer heart vessels (PTF-CHV) in the inter3C Vaucluse-Arles]. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2015;102(11):932-9.
75. Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost JTH*. sept 2006;4(9):1950-6.
76. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica*. févr 2008;93(2):273-8.
77. Farge D, Trujillo-Santos J, Debourdeau P, Bura-Riviere A, Rodriguez-Beltrán EM, Nieto JA, et al. Fatal Events in Cancer Patients Receiving Anticoagulant Therapy for Venous

Thromboembolism. *Medicine (Baltimore)*. août 2015;94(32):e1235.

78. Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique. Réunion Pluridisciplinaire Territoriales « Thrombose et Cancer » en Poitou Charentes [Internet]. 2014 [cité 3 août 2016]. Disponible sur: [https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/gallery\\_files/site/136/5131/5135/5219.pdf](https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/gallery_files/site/136/5131/5135/5219.pdf)

79. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Les anticoagulants en France en 2014 état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014 [cité 4 juin 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf)

80. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost JTH*. mai 2009;7(5):760-5.

81. Rougé B, Bura-Riviere A. La maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'un cancer au CHU de Toulouse : caractéristiques cliniques et prise en charge. [France]: Toulouse III - Paul Sabatier. Faculté de Médecine; 2013.

82. Institut national du cancer. Les cancers en France en 2016. L'essentiel des faits et chiffres. [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>

83. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. La démographie des médecins (RPPS) au 1er janvier 2015 [Internet]. 2015 [cité 15 août 2016]. Disponible sur: <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableViewer/tableView.aspx>

84. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. La démographie des médecins (RPPS) au 1er janvier 2016 [Internet]. 2016 [cité 15 août 2016]. Disponible

sur: <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableViewer/tableView.aspx?ReportId=2492>

# ANNEXES

## Annexe 1 : Extrait du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) de la région Midi-Pyrénées en 2015

				Total patients K	Total patients K cumulés	Total patients K cumulés (%)	Potentiel TVP/EP
Nom établissement	Statut	Ville	Dept.	Patients			Patients
C.H.U. TOULOUSE	pub	TOULOUSE	31	6 219	6 219	4%	225
C.L.C.C. CLAUDIUS REGAUD	pub	TOULOUSE	31	4 320	10 539	15%	128
CLIN. PASTEUR - TOULOUSE	priv	TOULOUSE	31	2 186	12 725	37%	92
C.H. RODEZ	pub	RODEZ	12	1 372	14 097	50%	49
CLIN. ST JEAN LANGUEDOC	priv	TOULOUSE	31	1 307	15 404	52%	44
NOUVELLE CLIN. DE L UNION	priv	ST JEAN	31	1 246	16 650	53%	46
CLIN. DES CEDRES - CORNEBARRIEU	priv	CORNEBARRIEU	31	1 232	17 882	54%	51
CLIN. DE L ORMEAU	priv	TARBES	65	1 114	18 996	57%	41
CLIN. CLAUDE BERNARD - ALBI	priv	ALBI	81	1 068	20 064	59%	41
CLIN. D OCCITANIE	priv	MURET	31	1 040	21 104	60%	40
CLIN. DU PONT DE CHAUME	priv	MONTAUBAN	82	1 014	22 118	62%	37
C.H.I. CASTRES-MAZAMET	pub	CASTRES	81	828	22 946	68%	34
C.H.I. DU VAL D ARIEGE	pub	FOIX	09	687	23 633	74%	30
CLIN. AMBROISE PARE - TOULOUSE	priv	TOULOUSE	31	677	24 310	74%	20
C.H. CAHORS	pub	CAHORS	46	628	24 938	77%	26
C.H. DE BIGORRE	pub	TARBES	65	571	25 509	78%	27
CLIN. ORMEAU PYRENEES	priv	TARBES	65	484	25 993	82%	18
CLIN. TOULOUSE LAUTREC	priv	ALBI	81	463	26 456	82%	15
POLYCLIN. DU SIDOBRE	priv	CASTRES	81	443	26 899	83%	15
C.H. AUCH	pub	AUCH	32	432	27 331	84%	20
C.H. MONTAUBAN	pub	MONTAUBAN	82	426	27 757	84%	20
C.H. ST-GAUDENS	pub	ST GAUDENS	31	394	28 151	86%	17
C.H. ALBI	pub	ALBI	81	367	28 518	87%	16
C.H. VILLEFRANCHE-DE-ROUERGUE	pub	VILLEFRANCHE DE ROUERGUE	12	365	28 883	87%	14
POLYCLIN. DU PARC - TOULOUSE	priv	TOULOUSE	31	335	29 218	88%	15
CLIN. SARRUS-TEINTURIERS	priv	TOULOUSE	31	291	29 509	91%	8
C.H. DE MILLAU	pub	MILLAU	12	281	29 790	91%	10
HOPITAL JOSEPH DUCUING	pub	TOULOUSE	31	238	30 028	93%	11
CLIN. DU DR CARLIER	priv	AUCH	32	233	30 261	93%	7
CLIN. CROIX ST MICHEL	priv	MONTAUBAN	82	225	30 486	94%	9
C.H. LOURDES	pub	LOURDES	65	205	30 691	94%	9
C.H. FIGEAC	pub	FIGEAC	46	195	30 886	95%	8
CLIN. DU COURS DILLON	priv	TOULOUSE	31	139	31 025	97%	4
CLIN. MONIE	priv	VILLEFRANCHE DE LAURAGAIS	31	124	31 149	97%	6

POLYCLIN. MEDICALE DE LA LEZE	priv	LAGARDELLE SUR LEZE	31	123	31 272	97%	6
C.H. ARIEGE COUSERANS	pub	ST GIRONS	09	119	31 391	97%	5
CLIN. FONT REDONDE	priv	FIGEAC	46	117	31 508	97%	5
C.H. DECAZEVILLE	pub	DECAZEVILLE	12	99	31 607	98%	4
C.H. LANNEMEZAN	pub	LANNEMEZAN	65	90	31 697	98%	3
CLIN. DU QUERCY	priv	CAHORS	46	74	31 771	99%	3
C.H. GOURDON	pub	GOURDON	46	64	31 835	99%	3
C.H. LAVAUUR	pub	LAVAUUR	81	63	31 898	99%	3
CLIN. DU DOCTEUR CAVE	priv	MONTAUBAN	82	62	31 960	99%	1
C.H.I. CASTELSARRASIN-MOISSAC	pub	MOISSAC	82	62	32 022	99%	3
C.H. EMILE BOREL	pub	ST AFFRIQUE	12	49	32 071	99%	2
POLYCLIN. STE BARBE	pub	CARMAUX	81	43	32 114	99%	2
ETB PUBLIC DE SANTE DE LOMAGNE	pub	FLEURANCE	32	42	32 156	99%	2
CHATEAU DE VERNHES	priv	BONDIGOUX	31	40	32 196	99%	2
C.H. GAILLAC	pub	GAILLAC	81	38	32 234	99%	2
H.L. LOMBEZ	pub	LOMBEZ	32	36	32 270	99%	2
C.H. DE LAVELANET	pub	LAVELANET	09	35	32 305	99%	2
H.L. GRAULHET	pub	GRAULHET	81	33	32 338	99%	1
C.H. ST-CERE	pub	ST CERE	46	28	32 366	99%	1
C.H. CONDOM	pub	CONDOM	32	27	32 393	100%	1
C.H. BAGNERES-DE-BIGORRE	pub	BAGNERES DE BIGORRE	65	22	32 415	100%	1
CLIN. NEPHRO. ST EXUPERY	priv	TOULOUSE	31	20	32 435	100%	1
H.L. ESPALION	pub	ESPALION	12	17	32 452	100%	1
H.L.GRAMAT	pub	GRAMAT	46	13	32 465	100%	1
C.H. ST-GENIEZ- D OLT	pub	ST GENIEZ D OLT	12	12	32 477	100%	1
H.L. MAUVEZIN	pub	MAUVEZIN	32	11	32 488	100%	1
CLIN. DES PYRENEES	priv	COLOMIERS	31	6	32 494	100%	0
CLIN. ST-NICOLAS	priv	TOULOUSE	31	4	32 498	100%	0
H.L. REVEL	pub	REVEL	31	4	32 502	100%	0
H.L. DE MURET	pub	MURET	31	4	32 506	100%	0

## Annexe 2 : Questionnaire envoyé aux médecins

### Caractéristiques de la population

- **Vous êtes :**  
 une femme  un homme
- **Votre âge :**  
 < 40 ans  de 40 à 50 ans  de 50 à 60 ans  > à 60 ans
- **Quel est votre département d'exercice :**  
 09  12  31  32  46  65  81  82
- **Votre spécialité :**
- **Votre établissement d'exercice :**  
 CHU – IUCT-Oncopôle  CHG  Clinique  Cabinet libéral

### Évaluation épidémiologique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer

- **Selon vous, quel est la part approximative de patients atteints de cancer en cours de traitement dans votre service / patientèle ?**  
 0  de 1 à 5 %  de 6 à 10 %  > à 10 %  NSP
- **Selon vous, quel est la part approximative de patients atteints de cancer et de maladie thromboembolique veineuse en cours de traitement dans votre service / patientèle ?**  
 0  de 1 à 5 %  de 6 à 10 %  > 10%  NSP

### Cas clinique

Mme X, âgée de 67 ans, suivie depuis 3 mois pour un cancer non métastatique et actuellement en cours de chimiothérapie, présente depuis 48 heures un essoufflement et une douleur du mollet gauche.

Un angioscanner confirme une embolie pulmonaire proximale bilatérale.

Une échographie doppler veineuse retrouve une thrombose tibiale postérieure et poplitée gauche, sans extension fémorale superficielle.

L'échographie cardiaque est normale.

A l'examen clinique et au bilan biologique, il n'y a pas de signe de gravité de l'embolie pulmonaire.

Il s'agit du premier épisode de thrombose de cette patiente qui n'a jamais été exposée aux anticoagulants et n'a pas de risque hémorragique majeur.

La clairance de la créatinémie est de 101 ml/min, l'hémoglobine est à 12.8 g/dl, les leucocytes à 6 800/mm<sup>3</sup>, les plaquettes à 253 000/mm<sup>3</sup>, la CRP à 19 mg/l. Les bilans d'hémostase et hépatique sont normaux.

Vous décidez de traiter cette patiente.

- **Question 1 : Quel type de traitement préconisez-vous durant les 3 premiers mois ?** (une seule réponse)
  - Héparine injectable (HNF/ HBPM) avec relais anti-vitamine K.
  - Nouveaux anticoagulants oraux (anticoagulants oraux directs)
  - Héparine de bas poids moléculaire en une injection par jour.
  - Héparine de bas poids moléculaire en deux injections par jour.
  - Héparine de bas poids moléculaire pendant un mois, puis aspirine 150 mg.
  
- **Question 2 : Quelle surveillance biologique mettez-vous en place pour ce traitement ?** (une seule réponse)
  - Clairance de la créatinémie une fois par semaine.
  - Hémoglobine tous les 15 jours.
  - Plaquettes deux fois par semaine.
  - Anti-Xa une fois par semaine
  - TCA une fois par semaine
  - Aucune
  
- **Question 3 : Quelle est la durée du traitement anti thrombotique chez cette patiente ?** (une seule réponse)
  - Le traitement doit être poursuivi pour un minimum de 2 mois
  - Le traitement doit être poursuivi pour 6 mois
  - Le traitement doit être poursuivi tant que le cancer n'est pas en rémission
  - Le traitement doit être poursuivi pendant 1 an
  
- **Question 4 : Quel(s) élément(s) a (ont) un impact sur la durée de l'anticoagulation dans ce contexte oncologique ?** (plusieurs réponses possibles)
  - la rémission du cancer
  - La résolution des symptômes
  - La reperméabilisation (résolution) de la thrombose/embolie pulmonaire
  - L'âge de la patiente
  - La présence de métastases

### Annexe 3 : Résumé en français

**Introduction :** La survenue d'une maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer est une situation fréquente et potentiellement grave nécessitant une prise en charge spécifique, ayant fait l'objet de recommandations françaises et internationales.

**Objectif :** Décrire la pratique des médecins généralistes et spécialistes, ambulatoires et hospitaliers, concernant la prise en charge thérapeutique curative de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer.

**Matériel et Méthode :** Étude épidémiologique observationnelle descriptive auprès des médecins généralistes et spécialistes, ambulatoires et hospitaliers, de la région Midi-Pyrénées. Le recueil des données a été effectué du 6 novembre 2015 au 11 juillet 2016 par l'intermédiaire d'un questionnaire anonyme en les interrogeant sur l'épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse et du cancer dans leur patientèle et la prise en charge thérapeutique préconisée chez ces patients.

**Résultats :** Sur les 4433 médecins, 203 ont répondu (taux de réponses : 7,9 %). La majorité des médecins estime que plus de 10 % de leurs patients sont atteints de cancer (39 %) et considère que 1 à 5 % sont atteints de maladie thromboembolique veineuse et cancer (48 %). Un traitement par héparine injectable suivi d'un relais par anti-vitamine K est le plus souvent prescrit (38 %) avec une surveillance plaquettaire deux fois par semaine (65 %). Il est poursuivi pendant 6 mois (37 %) ou tant que le cancer n'est pas en rémission (46 %). La reperméabilisation de la thrombose (62,3 %) et la rémission du cancer (72,8 %) sont les facteurs prépondérants dans la durée du traitement de la MTEV dans un contexte oncologique.

**Discussion et Conclusion :** Cette étude montre que si l'application des recommandations n'est pas optimale sur la classe thérapeutique et la surveillance biologique, un traitement de longue durée est majoritairement préconisé par les médecins en Midi-Pyrénées, suggérant une amélioration des pratiques et une meilleure adhésion aux recommandations.

## Annexe 4 : Résumé en anglais

**Title :** Management of venous thromboembolism in cancer patients : Assessment practices in Midi-Pyrenees.

**Background :** The occurrence of venous thromboembolism in cancer patients is a common and potentially serious situation requiring specific care, having been French and international recommendations.

**Objective :** Describe the practice of general practitioners and specialists, hospital and liberal doctors, on the curative therapeutic management of venous thromboembolism in patients with cancer.

**Matériel and méthodes :** A descriptive observational epidemiological study among general practitioners and specialists, hospital and liberal doctors, in the Midi-Pyrenees region conducted November 6, 2015 to July 11, 2016.

**Results :** Of the 4433 doctors surveyed, 203 responded (response rate: 7.9%). The majority of physicians estimated that more than 10% of their patients with cancer (39%) and considers that 1-5% of them are suffering from cancer and venous thromboembolism (48%). An injectable heparin treatment followed by a vitamin K antagonist relay is most often prescribed (38%) with platelets monitoring twice a week (65%). It continued for 6 months (37%) or as long as the cancer is not in remission (46%). Recanalization of thrombosis (62.3%) and cancer remission (72.8%) are the predominant factors in the duration of treatment of VTE in oncological context.

**Discussion and Conclusion:** This study shows that if the recommendations are not optimal for the therapeutic class and biological monitoring, a long-term treatment is mostly recommended by doctors in Midi-Pyrenees, suggesting improved practices and better adherence to recommendations

**PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE  
THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LES PATIENTS  
ATTEINTS DE CANCER :  
EVALUATION DES PRATIQUES EN MIDI-PYRENEES**

---

**RESUME:**

**Introduction :** La survenue d'une maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer est une situation fréquente et potentiellement grave nécessitant une prise en charge spécifique, ayant fait l'objet de recommandations françaises et internationales.

**Objectif :** Décrire la pratique des médecins généralistes et spécialistes, ambulatoires et hospitaliers, concernant la prise en charge thérapeutique curative de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer.

**Matériel et Méthode :** Étude épidémiologique observationnelle descriptive auprès des médecins généralistes et spécialistes, ambulatoires et hospitaliers, de la région Midi-Pyrénées menée du 6 novembre 2015 au 11 juillet 2016.

**Résultats :** Sur les 4433 médecins interrogés, 350 ont répondu (taux de réponses : 7,9%). La majorité des médecins estime que plus de 10 % de leurs patients sont atteints de cancer (39%) et considère que 1 à 5 % d'entre eux sont atteints de maladie thromboembolique veineuse et de cancer (48%). Un traitement par héparine injectable suivi d'un relais par anti-vitamine K est le plus souvent prescrit (38%) avec une surveillance plaquettaire deux fois par semaine (65%). Il est poursuivi pendant 6 mois (37%) ou tant que le cancer n'est pas en rémission (46%). La reperméabilisation de la thrombose (62,3%) et la rémission du cancer (72,8 %) sont les facteurs prépondérants dans la durée du traitement de la maladie thromboembolique veineuse dans un contexte oncologique.

**Discussion et Conclusion :** Cette étude montre que si l'application des recommandations n'est pas optimale pour la classe thérapeutique et la surveillance biologique, un traitement de longue durée est majoritairement préconisé par les médecins en Midi-Pyrénées, suggérant une amélioration des pratiques et une meilleure adhésion aux recommandations

---

**TITLE : Management of venous thromboembolism in cancer patients : Assessment practices in Midi-Pyrenees.**

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine Générale**

---

**MOTS-CLÉS : maladie thromboembolique veineuse, cancer, héparine de bas poids moléculaire, recommandations**

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Rangueil - 118, route de Narbonne 31062 Toulouse Cedex 04

---

**Directeur de thèse : Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE**