

UNIVERSITE TOULOUSE III-PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2017

THESE 2017/TOU3/2005

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Brice Lignereux

**Application des recommandations dans la prise en charge
de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient
cancereux en Midi-Pyrénées**

2016

Directeur de thèse : Docteur Florent Puisset

JURY

Président : Professeur Brigitte Sallerin

1^{er} assesseur : Docteur Florent Puisset

2^{ème} assesseur : Monsieur Bernard Champanet

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2016

Professeurs Émérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme AYYOUB M	Immunologie
Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	Mme BON C	Biophysique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAÈVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. Olichon A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique

REMERCIEMENTS :

Aux membres du jury :

Au Docteur Florent Puisset,

Directeur de thèse, Pharmacien Hospitalier à l'IUCT-Oncopole et Maître de conférences en Pharmacie Clinique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse. Je vous remercie très sincèrement d'avoir encadré ma thèse. Depuis vos cours de 4^{ème} année et les stages que j'ai réalisés à Claudius-Regaud et l'Oncopole, j'ai été intéressé par le thème du cancer et c'est pour moi un honneur de terminer mes études sous votre direction.

Au Professeur Brigitte Sallerin,

Présidente du jury, Pharmacien Hospitalier au CHU de Rangueil et Professeur de Pharmacie clinique à la Faculté des sciences Pharmaceutiques de Toulouse. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être présidente de mon jury, vous m'avez aidé et remotivé au moment où j'en avais le plus besoin. J'espère que ce travail vous donnera satisfaction. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

A Monsieur Bernard Champanet,

Pharmacien titulaire de la pharmacie Champanet à Albi et président du Syndicat des Pharmaciens du Tarn. Merci de m'avoir présenté ce sujet passionnant, de m'avoir accompagné pendant ces années en me conseillant sur mon travail. Vous êtes un exemple pour les jeunes pharmaciens d'officine. J'espère devenir un pharmacien aussi impliqué et intéressant que vous.

Je tiens à remercier également pour son aide et sa gentillesse :

Michel Buors, Directeur des Relations Institutionnelles Territoriales des Laboratoires LEO Pharma. Merci de m'avoir accompagné depuis le début du projet en Midi-Pyrénées, et de m'avoir donné accès aux documents qui m'ont été très utiles pour la rédaction de la thèse.

A 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 toute la gratitude que je vous porte. Vous avez su me donner la motivation, mais surtout un foyer aimant et apaisant, une vie heureuse et comblée. Je vous dois tout et vous dédie ce travail. J'espère vous rendre heureux et fiers !

A Mémé,

Je pense fort à toi, je sais que tu es fière moi.

A Mamie,

Merci infiniment pour ton soutien et tes encouragements, j'espère que tu es fier de moi.

A Sophie, ma petite chérie,

Merci d'être là tous les jours à côté de moi, pour tout ce que tu es, pour ton amour, ta tendresse, pour toutes les choses que l'on va faire dans notre vie à deux. Je t'aime

A ma sœur Margaux,

Merci d'avoir été ma colocataire pendant les premières années de fac où tu m'as motivé pour réussir le concours ! Je suis très fier de toi, tu vas réussir tout ce que va entreprendre !!!

A mon frère Quentin,

Merci d'être un super partenaire de gaming, j'espère que tu vas continuer de me faire progresser ! Pour le reste, fier de toi je suis et tes projets d'entreprise tu réussiras !

A ma belle-famille, Mamée, Papé, Jacqueline, Didier, Olivier et Marie,

Merci pour vos encouragements, votre soutien et votre accueil chaleureux que ce soit à Juillian, à Montauban ou à Nîmes. Merci à Olivier d'avoir relu ma thèse, même si cela n'était pas nécessaire :) !

A Benjamin,

Mon Jacki !! Voilà j'ai fini ! On a eu des moments super avec la musique et à Rodez, et bientôt les prochains ! Gros bisous à toi et Julie !

A Joffrey,

Mon poulet, on a partagé tellement de choses durant ces études... Seulement deux vrais chefs externes comme nous auraient pu les vivre. Gros bisous à toi et Laure !!

A Johanna,

Ma jojo, les années de fac n'auraient pas pu être aussi drôle sans toi. Tu es le meilleur pharmacien d'entre nous. Il sera toujours fourchette-couteau pour moi !

A Sophie Bex,

Bexou ! On aura bien rigolé, notamment avec des parties de scrabbles endiablées aux Angles et de civilisation ! Maow !

A Anne Charlotte, David,

Mes loulous, merci pour vos encouragements et tous ces super moments passés avec vous ! J'espère que l'on ne sera pas loin de vous pour voir votre petite Louise grandir !

A Martine et Françoise,

Merci de m'avoir formé, d'avoir eu confiance en moi et de m'avoir donné ma chance. J'espère devenir un pharmacien aussi accompli que vous !

Table des matières

Abréviations.....	8
Introduction.....	9
I. Maladie Thromboembolique Veineuse et Cancer	10
1. Physiopathologie de la MTEV	10
1) Rappels sur la coagulation.....	10
2) Formation du caillot.....	12
3) Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs	14
4) Embolie Pulmonaire	16
2. Epidémiologie Thrombose et Cancer	17
1) Epidémiologie de la MTEV	17
2) Epidémiologie de la MTEV en présence d'un cancer	17
3. Facteurs de risque.....	19
4. Traitements	22
1) Les Anti-Vitamines K.....	22
2) Les Héparines non fractionnées.....	23
3) Les Héparines de bas poids moléculaires.....	24
4) Le Fondaparinux	25
5) Les Anticoagulants oraux directs	26
6) Les Fibrinolytiques	27
5. Stratégie	28
1) Stratégie thérapeutique dans la population générale	28
2) Stratégie thérapeutique de la MTEV chez le patient cancéreux	34
II. Application des recommandations en pratique courante dans la littérature	44
1) Applications des recommandations en Champagne-Ardenne.....	44
2) Applications des recommandations en Poitou-Charentes	46
3) Pratique relevée en Midi-Pyrénées en 2004	51
4) Evaluation des actions en France	53

III. Applications des recommandations en Midi-Pyrénées	54
1. Population et Méthode.....	54
1) Population	54
2) Méthode	55
2. Résultats	57
1) Enquête infirmiers	57
2) Enquête pharmaciens	65
3) Enquête médecins.....	75
3. Plan d'action suite à l'enquête	82
Discussion	85
Conclusion.....	94
Bibliographie.....	96
Annexes.....	101
Résumés	117

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

AOD : Anticoagulant Oraux Direct

ARS : Agence Régionale de Santé

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

EP : Embolie Pulmonaire

ETE : Événement ThromboEmbolique

HBPM : Héparine Bas Poids Moléculaires

HNF : Héparine Non Fractionné

HTA : Hypertension Artérielle

IDM : Infarctus Du Myocarde

INCa : Institut National du Cancer

INR : International Normalized Ratio

MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse

NACO : Nouveaux Anti-Coagulants Oraux

PdS : Professionnel de Santé

SOR : Standards, Options, Recommandations

TCA : Temps de Céphaline activateur

T-PA : Plasminogen Activator

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

Introduction

En 1865, Armand Trousseau décrit pour la première fois la relation entre le cancer et la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). L'association des deux entraîne un risque augmenté d'épisode thrombotique ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic. De ce fait, la thrombose est devenue, après le cancer, la deuxième cause de mortalité chez les personnes atteintes d'un cancer. Ces patients nécessitent donc une prise en charge spécifique par rapport à la population générale. Des recommandations ont été mise en place par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Dans la littérature, il a été démontré la supériorité des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en traitement curatif prolongé de 3 à 6 mois par rapport à la stratégie thérapeutique utilisée dans la population générale. Depuis quelques années, des études ayant pour objectif de déterminer l'application de ces recommandations ont mise en évidence la nécessité d'améliorer la prise en charge curative de la MTEV chez le patient cancéreux.

Nous allons d'abord étudier la maladie thromboembolique veineuse, sa physiopathologie et son épidémiologie puis comparer les modalités de prise en charge de cette maladie selon la présence ou non de cancer. Ensuite nous allons aborder l'application des recommandations concernant thrombose et cancer dans la littérature. Enfin nous observerons l'évaluation de ces applications dans la région Midi-Pyrénées.

I. Maladie Thromboembolique Veineuse et Cancer

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie divisée en deux entités : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP).

La thrombose veineuse profonde se traduit par l'oblitération plus ou moins complète d'une veine profonde par un thrombus résultant d'une coagulation intravasculaire localisée. Cette pathologie est indissociable de sa complication immédiate : l'embolie pulmonaire où le thrombus se déplace dans une artère pulmonaire ou l'une de ses branches. L'EP présente un risque immédiat mettant en jeu le pronostic vital. [1]

1. Physiopathologie de la MTEV

1) *Rappels sur la coagulation*

La coagulation fait partie du phénomène que l'on appelle hémostasie qui constitue l'ensemble des mécanismes qui permettent de maintenir le sang dans un état fluide dans les vaisseaux sanguins. L'hémostasie se déroule en trois périodes distinctes initiées simultanément dès déclenchement du processus d'hémostasie à savoir :

L'hémostasie primaire qui est immédiatement déclenchée après lésion d'un vaisseau sanguin. L'action des facteurs plaquettaires va entraîner la formation d'un thrombus blanc qui devra être consolidé.

La coagulation qui permet de fortifier l'action de l'hémostasie primaire en formant un réseau de fibrine emprisonnant les globules rouges. Ce réseau de fibrine est contrôlé par l'intermédiaire de facteurs de coagulation qui sont fabriqués dans les hépatocytes. Ces différents facteurs sont présentés dans le tableau 1 :

Tableau I: Les facteurs de coagulation

N° Facteur	Nom	Particularité	Demi-vie	Taux minimum nécessaire
Facteur I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jours	0,5 à 1 g/l
Facteur II	Prothrombine	Vit K dépendant	3-4 jours	40 % < 5 % dans sérum
Facteur V	Proaccélérine	Absent du sérum	12-36 h	10-15 %
Facteur VII	Proconvertine	Vit K dépendant	4-6 h	5-10 %
Facteur VIII	Anti-hémoph A	Absent du sérum	10-16 h	30-40%
Facteur IX	Anti-hémoph B	Vit K dépendant	24 h	30-40%
Facteur X	Stuart	Vit K dépendant	1-2 jours	10-20%
Facteur XI	Rosenthal		1-2 jours	30%
Facteur XII	Hageman		2-3 jours	0% ?
Facteur XIII	Stabilisant fibrine		3-7 jours	2%

Tableau 1 Tableau présentant les facteurs de coagulation

On remarque sur ce tableau que certains facteurs sont dit vitamine K dépendant. Ces facteurs seront impactés lors de traitement par anti-vitamine K (AVK). Pour chacun de ces facteurs, il existe une forme non active (exemple : facteur II ou Prothrombine) et une forme dite active (exemple facteur IIa ou Thrombine). A partir du facteur tissulaire (FT), chaque facteur activé entrainera soit l'activation d'autres facteurs qui déclencheront certaines protéines impliquées dans la coagulation. Ceci est démontré par la figure ci-dessous présentant la cascade de déclenchement lors d'une coagulation in vivo et le rôle de la thrombine :

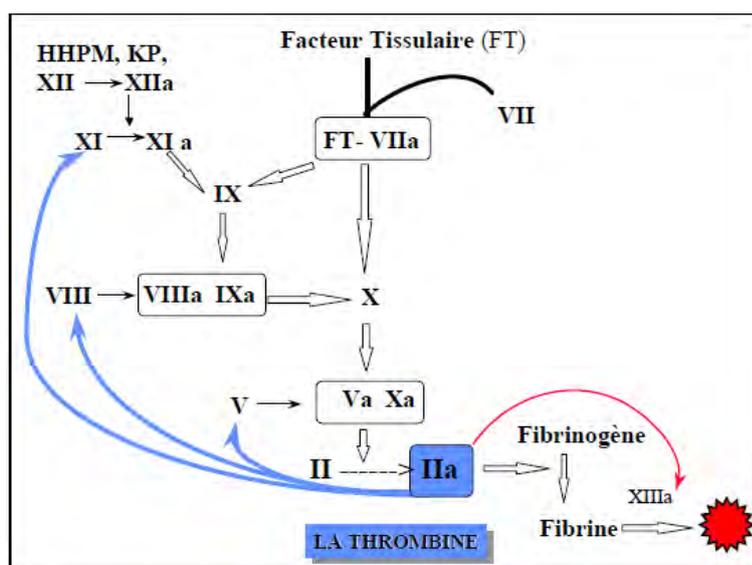


Figure 1 Coagulation In Vivo et rôle de la thrombine

Dans la figure 1, on observe la cascade de déclenchement des différents facteurs de coagulation à partir du facteur tissulaire conduisant à l'activation de la prothrombine en thrombine qui entrainera la fabrication de fibrine. On remarque aussi que la thrombine aura un rôle de rétroactivation au niveau des facteurs XI, VIII et V. Elle activera aussi le facteur XIII qui favorisera la stabilisation du caillot.

La fibrinolyse qui permet la destruction du caillot et limite son extension. Elle fait intervenir le plasminogène qui est présent sous forme inactive dans le plasma. Ce plasminogène sera transformé en plasmine grâce à certains facteurs et permettra de détruire le réseau de fibrine.

L'hémostase est donc un système en équilibre entre l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse mais un système fragile. [6]

2) *Formation du caillot*

Les thromboses veineuses débutent par l'apparition d'un caillot sanguin. Ils se forment lorsqu'il y a lésion de la paroi vasculaire et qu'il faut arrêter un saignement. Ils sont ensuite résorbés. Inversement, un caillot ne devrait pas se former en présence d'une paroi vasculaire saine. Cependant, lors de certaines circonstances, un caillot peut apparaître là où il n'est pas nécessaire. Cette apparition veineuse survient dans des conditions de stase, de débit réduit, de faibles forces de cisaillement et d'hypercoagulabilité. Ces facteurs induisent la thrombose et forment la triade de Virchow qui se compose de :

L'altération de la paroi veineuse qui reste un facteur mineur, sauf dans certaines situations (cathéter veineux central, foyer septique local...)

La stase veineuse produit un ralentissement de la circulation veineuse au niveau des membres inférieurs. Ce ralentissement peut-être lié à l'alitement, à l'immobilisation prolongée (hospitalisation longue durée etc...), à l'insuffisance veineuse chronique, aux compressions extrinsèques (adénopathies, cancers digestifs ou pelviens), mais aussi à la sténose mitrale.

L'activation des facteurs de la coagulation est due à un déséquilibre acquis ou héréditaire, des facteurs régulant la coagulation. Cette activation est responsable d'un risque accru de thromboses favorisée par les traumatismes, l'accouchement, la chirurgie, les déficits acquis ou congénitaux en certains facteurs protecteurs.

La majorité des thromboses débute dans les membres inférieurs qui sont plus immobilisés que les membres supérieurs, notamment lors d'hospitalisation de longue durée ou chez les patients à mobilité réduite. Cela est dû au fait que la pression sanguine existante au niveau des veines est faible. La fonction aspirante de la pompe cardiaque ne suffit donc pas pour faire remonter le sang du bas des jambes vers le haut. [3]

Le thrombus prend naissance en général au niveau des veines du mollet, est asymptomatique et peut le rester plusieurs jours. Lorsque les capacités de lyse physiologique du patient sont dépassées, il y a un risque d'extension du thrombus qui se fait à la fois en amont et surtout en aval avec un thrombus non adhérent à la paroi qui entraîne un risque important de détachement pouvant conduire notamment à une embolie pulmonaire. [2]

Ce thrombus peut :

- Se dissoudre et disparaître par fibrinolyse naturelle grâce à un processus enzymatique
- Se détacher de son lieu de naissance et migrer dans le sens du courant sanguin jusqu'à ce qu'il soit bloqué, formant une embolie
- En changeant de structure : des cellules fibroblastiques l'envahissent le transformant en une pelote fibreuse après dégradation des cellules sanguines
- Se calcifier

La maladie thromboembolique peut se manifester par :

- Thromboses veineuses profondes des membres inférieurs
- Embolie pulmonaire

3) *Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs*

Les signes cliniques proviennent de deux facteurs : la réaction inflammatoire et l'obstruction due au caillot. Ces signes ne sont pas présents à chaque diagnostic et sont considérés comme non fiables. La qualité du diagnostic sera améliorée par la prise en compte simultanée de l'ensemble des signes cliniques et du terrain [3] [11] [12]. On observe donc généralement chez ces patients :

- Une douleur qui est le signe clinique le plus fréquent et le plus important, elle est présente dans 60 % des cas. Elle est la conséquence de la stase, le spasme et l'inflammation de la veine. Elle peut être spontanée, minime ou absente, et elle doit être provoquée par la palpation le long des trajets veineux, ou la compression manuelle du mollet : c'est le signe de Homans qui n'est pas spécifique et peut aussi s'observer dans certaines atteintes musculotendineuses ou articulaires.
- Un œdème qui n'est présent que lorsque la thrombose entraîne une gêne au retour veineux comme c'est le cas lorsqu'elle est occlusive et siège au niveau poplité, fémorale et /ou iliaque. Il est dur résistant et ne prend pas le godet, la peau est de couleur blanche luisante avec une augmentation de la température locale et une dilatation des veines superficielles. Selon la localisation de l'obstruction il est soit limité à la jambe soit s'étend à tout le membre inférieur.
- Des signes généraux qui sont généralement peu intenses avec une fièvre peu élevée de l'ordre de 38°C, pouls classiquement accéléré de façon progressive et angoisse.

Il y a plusieurs types de thrombose :

Phlegmatia alba dolens (« *phlébite blanche* ») C'est la forme typique de TVP d'un membre inférieur [3]. Le tableau clinique associe :

- Des antécédents personnels de TVP qui est en faveur du diagnostic face à une douleur inexplicable d'un membre inférieur
- Une douleur du mollet ou de la cuisse, très fréquente, plus ou moins permanente, majorée par la pression.
- A l'inspection : un œdème du membre, une pâleur cutanée, une dilatation du lacis veineux superficiel avec parfois une circulation collatérale et parfois des phlyctènes.
- A la palpation, on note souvent une chaleur cutanée, avec diminution du ballotement du mollet. La provocation de la douleur du mollet (signe de Homans) constitue une information assez sensible et peu spécifique de TVP du mollet. La présence d'une douleur à la pression sur le trajet de la veine fémorale à la face antéro-interne de la cuisse est un signe assez spécifique. Une hydarthrose du genou peut se voir rarement.
- Un fébricule, inconstant, accompagné d'une accélération de la fréquence cardiaque au-delà de ce qui est attendu pour la température atteinte

Phlegmatia coerulea dolens : « *phlébite bleue* » où le membre inférieur est cyanosé en raison d'une ischémie associée à la TVP ce qui lui donne cette couleur bleue. La compression de la circulation artérielle est inhérente à un œdème massif et brutal dû à l'occlusion d'une grande partie du réseau veineux du membre. La phlébite bleue est rare et grave car souvent associée à un cancer et pouvant être à l'origine d'une amputation. Elle constitue une urgence vitale. Elle nécessite une intervention chirurgicale de thrombectomie.

4) *Embolie Pulmonaire*

L'embolie pulmonaire est définie par la migration dans l'arbre artériel pulmonaire d'un embole responsable d'une oblitération brusque, totale ou partielle, du tronc ou d'une ou plusieurs branches de l'artère pulmonaire [12] [13].

L'EP est une affection fréquente, grave, mettant en jeu le pronostic vital, constituant une urgence cardiologique. Elle est souvent méconnue en raison des nombreuses formes que peuvent avoir ses manifestations. Sa prévention, son diagnostic et son traitement ont récemment beaucoup progressés du fait d'innovations techniques.

Les signes cliniques sont dépendant de la gravité de l'embolie pulmonaire :

- Sur le plan respiratoire : polypnée (augmentation du rythme respiratoire et respiration plus superficielle) en rapport avec l'hypoxie (baisse de la concentration d'oxygène dans le sang), des râles bronchiques à l'auscultation pulmonaire.
- Sur le plan cardiaque : augmentation du rythme cardiaque (tachycardie) qui s'accompagne d'une chute de la pression artérielle dans les formes graves d'embolie pulmonaire.

Dans les embolies pulmonaires massives, on observe des signes de défaillance cardiaque droite tel que : augmentation du volume du foie et douleur à la palpation, veines turgescents au niveau du cou et reflux hépato jugulaire, état de choc, essoufflement et cyanose.

2. Epidémiologie Thrombose et Cancer

1) *Epidémiologie de la MTEV*

En France l'incidence annuelle de la MTEV est de l'ordre de 50 à 100 000 cas responsables de 5 à 10 000 décès [12] [13]. Depuis plusieurs années, on observe une augmentation régulière de l'incidence de la MTEV notamment en milieu médical. Cette augmentation est liée à la fois à la proportion de plus en plus importante de sujets âgés dans les services de médecine ainsi qu'aux pathologies pro-thrombotiques tel que le cancer et traitements pro-thrombotiques. En 2010, 55 000 patients ont été hospitalisés pour une maladie thromboembolique veineuse. Sur ces patients, 21 000 ont été traités pour une thrombose veineuse profonde et 34 000 pour une embolie pulmonaire.

La femme jeune a un risque plus élevé de thrombose veineuse que l'homme jeune en raison de la prévalence plus élevée des varices, de la contraception oestro-progestative, des grossesses (Les périodes les plus thrombogènes sont le dernier trimestre et le premier mois suivant l'accouchement (1 mois)). L'incidence de MTEV s'inverse à partir de l'âge de 45 ans où le taux d'hospitalisation pour MTEV augmente chez l'homme par rapport à celui de la femme.

La MTEV est considéré comme une pathologie d'accompagnement, c'est-à-dire qu'elle vient le plus souvent compliquer l'évolution d'une autre pathologie ou un geste chirurgical. Il s'agit donc d'une pathologie acquise très fréquemment en milieu hospitalier. 50% patients présentant une MTEV ont une espérance de vie de l'ordre de 1 an, la mortalité étant essentiellement liée à la pathologie initiale. La mortalité d'une MTEV non traitée est de l'ordre de 30%.

2) *Epidémiologie de la MTEV en présence d'un cancer*

La relation entre thrombose et cancer est clairement établie. Chez le patient cancéreux, l'incidence de thrombose est 4 à 6 fois plus fréquente. Environ 15 à 20 % des patients cancéreux qui présenteront un épisode thromboembolique.

Cette incidence est par ailleurs aggravée en cas de facteurs de risques de maladie cardio-vasculaire associés tels que l'âge, l'hypertension artérielle (HTA), l'obésité, le tabac, l'hypercholestérolémie et les antécédents cardio-vasculaires familiaux [14]. La MTEV est la deuxième cause de mortalité chez le patient atteint de cancer et considéré comme un facteur de mauvais pronostic [26]. La présence de MTEV chez le patient atteint de cancer est d'ailleurs en augmentation comme le montre la figure 2 :

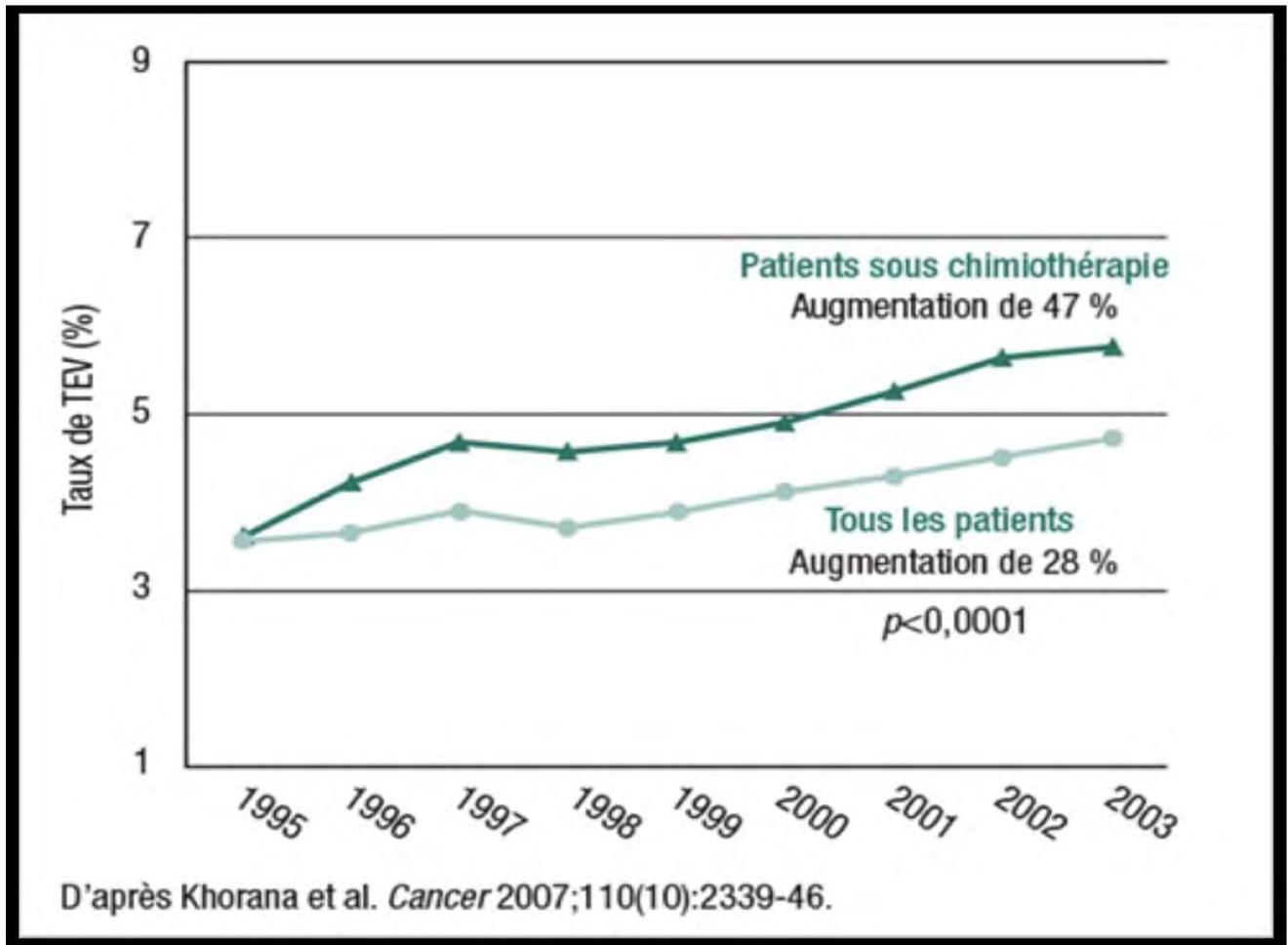
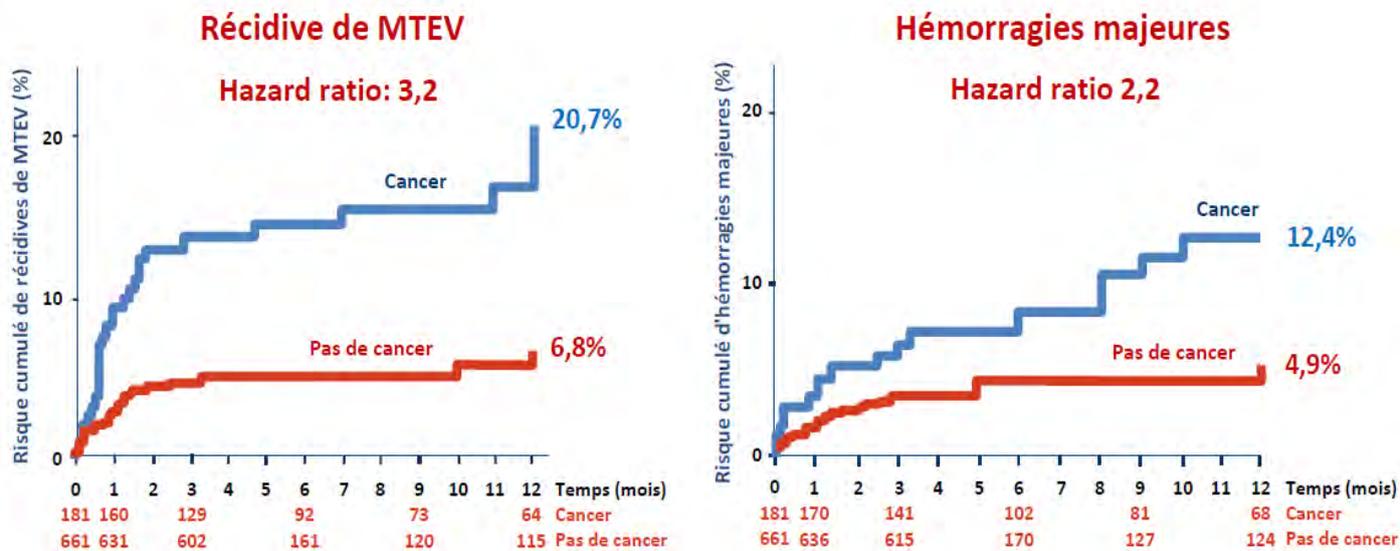


Figure 2 présentant le taux d'évènement thromboembolique chez le patient atteint de cancer [26]

On observe que le taux de thrombose embolique veineuse chez les patients sous chimiothérapie a augmenté de 47% entre 1995 et 2003, alors que dans la population générale cette augmentation est de 28%. Aux Etats-Unis, une étude a démontré 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] [31].

3. Facteurs de risque

Certains facteurs de risques sont associés au cancer. Le cancer est lui-même un facteur de risque d'apparition de MTEV comme le montre la figure 3 :



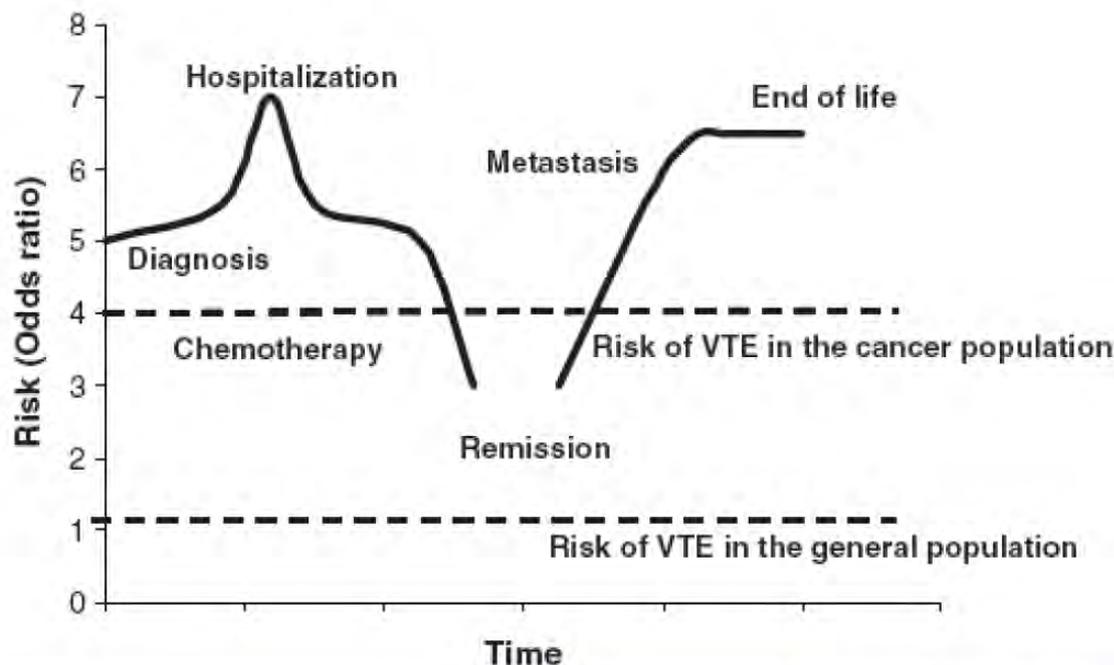
Prandoni et al. Blood 2002;100:3484-8.

Figure 3 Tableau présentant les récurrences de MTEV et les Hémorragies majeures [29]

On observe clairement que la récurrence de MTEV et l'apparition d'hémorragies majeures sont influencés par le cancer. Le risque de récurrence de MTEV est de 20.7% [IC95% : 15,6%-25,8%] chez un patient atteint de cancer et de 6.8% [IC95% : 3,9%-9,7%] chez un patient non atteint de cancer. L'apparition d'hémorragie majeure a mis en évidence un risque de 12.4% [IC95% : 6,5%-18,2%] chez le patient cancéreux et de 4,9% [IC95% : 2,5%-7,4%] lorsqu'il n'y a pas de cancer.

Il a été déterminé dans la littérature que le stade du cancer, le type de cancer et l'évolution du cancer étaient des facteurs influençant l'apparition de thrombose.

Un facteur de risque influençant le risque de thrombose est le stade du cancer comme le montre la figure 4 :



Rao et al., in Cancer-Associated Thrombosis. (Khorana and Francis, Eds) 2007

Figure 4 Incidence de thrombose en fonction du stade du cancer [26]

On observe une fréquence plus élevée de thrombose au début du traitement, notamment lors d'une hospitalisation, cet état de fait peut notamment être dû à une chirurgie (ce qui paraît normal car l'hospitalisation est un facteur de risque de thrombose à cause de la chirurgie et de l'alitement). Le risque de thrombose est diminué lors de la rémission puis réaugmenté lors de l'apparition de métastases et lors de la fin de vie (ce qui correspond à une nouvelle période d'hospitalisation)

L'incidence de thrombose diffère en fonction du type de cancer et de la localisation :

- Exprimés en événements thromboemboliques par 100 patients-année, la plus forte incidence de la thromboembolie est observée au cours de la première année avec le cancer du pancréas au stade métastatique (20), viennent ensuite les cancers de l'estomac (10,7), de la vessie (7,9), de l'utérus (6,4), rénale (6,0) et du poumon (5,0) [14]. L'incidence de la thromboembolie veineuse varie avec le type de cancer et est plus élevée chez les patients initialement diagnostiqués avec une maladie au stade métastatique (risque

multiplié par 20 à 30 fois). Le taux de thromboembolie est plus fort lors de la première année et diminue au fil du temps.

- Les cancers agressifs (espérance de vie courte et dissémination métastatique rapide) sont associés à un risque plus important d'évènements thrombotiques [30].
- Les tumeurs cérébrales primitives ou secondaires sont aussi à haut risque de MTEV à tous les stades de leur prise en charge.

Il existe aussi des facteurs de risque propres aux patients autres que le cancer, à savoir notamment [13] [14] [5] :

- Adénopathie régionale responsable d'une compression vasculaire,
- Hypercoagulabilité familiale et/ou acquise,
- Comorbidités médicales : infection, maladie rénale, maladie pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive, thrombose artérielle,
- Age avancé,
- Numération plaquettaire $300000/\text{mm}^3$,
- Hémoglobine $< 10\text{g/dl}$,
- Globules blancs $> 11000/\text{mm}^3$,
- L'usage de stimulateur de l'érythropoïétine,
- Un indice de masse corporel $> 35\text{kg/m}^2$,
- Des facteurs de risque dit modifiable tel que l'obésité le tabagisme ou le manque d'activité physique.

Enfin, certains traitements peuvent être facteur de risque d'apparition de MTEV chez le patient atteint de cancer :

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

4. Traitements

Les anti-coagulants sont les médicaments clés de la prévention et du traitement des maladies thromboemboliques. Utilisés depuis plus de 60 ans, ils ont un rapport bénéfice-risque bien établi et sont prescrits dans de nombreux cas cliniques, dans une population de plus en plus large impliquant des personnes fragiles et souvent âgées. Les épisodes thromboemboliques sont connus pour leur surmortalité et pour les séquelles fonctionnelles qu'ils peuvent entraîner.

Lié à leur mode d'action pharmacologique, l'effet indésirable majeur de cette classe de médicaments est l'hémorragie. En conséquence, la plus grande prudence sera importante pour les patients fragiles et donc à risque d'hémorragie élevé tels que les personnes âgées, les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques, et être particulièrement vigilant concernant les interactions médicamenteuses.

Les classes pharmacologiques représentant les anti-coagulants sont :

- Les Anti-Vitamines K (per os)
- Les Héparines (injectables)
- Le Fondaparinux (injectable)
- Les Anticoagulants Oraux Direct (AOD) (per os)

Le bon usage de ces médicaments contribue à répondre à un double enjeu :

- traiter et prévenir de façon efficace les événements thromboemboliques (ETE)
- réduire au maximum le risque hémorragique. [4] [5]

1) *Les Anti-Vitamines K*

Les AVK sont des anticoagulants d'action différée, ils inhibent la gammacarboxylation hépatique de facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation (protéines C et S) [Dorosz 2011].

Les AVK sont divisés en deux sous classes :

- Les dérivés coumariniques
 - o Coumadine Warfarine® 2 ou 5 mg,
 - o Acenocoumarol Sintrom® 4 mg et Minisintrom® 1 mg
- Les dérivés de l'indane-dione
 - o Fluindione Previscan® 20 mg.

Ils nécessitent une surveillance biologique (mensuelle une fois le traitement bien établi) par International Normalized Ratio (INR) qui doit se situer entre 2 et 4,5 (plus précisément entre 2 et 3 en général et entre 3 et 4,5 dans quelques cas spécifiques).

Les AVK sont indiqués pour :

- Prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, présence de prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués, en relais de l'héparine : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.

2) *Les Héparines non fractionnées*

Les Héparines Non Fractionnées (HNF) combinent une activité anti-IIa et une activité anti-Xa équivalentes. L'héparine sodique (Héparine Choay® et Héparine sodique Panpharma®) s'administre par voie intraveineuse. L'héparine calcique (Calciparine®) s'administre par voie sous-cutanée.

Elles sont indiquées dans :

- Le traitement curatif en phase aiguë des thromboses veineuses profondes constituées, des embolies pulmonaires, des IDM et angors instables et des embolies artérielles extra cérébrales. L'héparine sodique est également indiquée en traitement curatif de certains cas de coagulopathie.

- Le traitement préventif des accidents thrombo-emboliques veineux et/ou artériels en milieu chirurgical y compris la chirurgie vasculaire artérielle, en cas d'affection médicale aiguë, ou de cardiopathie emboligène. L'héparine sodique est également utilisée lors de thérapies comprenant des circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extra-rénale.

3) Les Héparines de bas poids moléculaires

Cette famille est caractérisée par une activité anti-Xa supérieure à l'activité anti-IIa ou antithrombinique [7]. En France, il existe sur le marché 4 molécules (nadroparine, daltéparine, enoxaparine et tinzaparine) commercialisées sous la forme de 5 produits différents. Elles sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous :

Principe actif	Dénomination	Présentations existantes
Nadroparine	FRAXIPARINE	6 dosages en seringue pré-remplie
Nadroparine	FRAXODI	3 dosages en seringue pré-remplie
Tinzaparine	INNOHEP	Préventif : 3 dosages en seringue pré-remplie Curatif : 3 dosages en seringue pré-remplie
Enoxaparine	LOVENOX	5 dosages en seringue pré-remplie 1 dosage en flacon multidose
Daltéparine	FRAGMINE	4 dosages en seringue pré-remplie 1 dosage en ampoule

Tableau 2 Spécialités commercialisées classées en fonction du principe actif et des présentations existantes

Ces molécules sont indiquées dans :

- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé, en chirurgie oncologique, chez les patients alités pour une affection médicale aiguë, et dans l'anticoagulation des circuits en hémodialyse.
- Le traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, des embolies pulmonaires, de l'angor instable et de l'Infarctus du myocarde à la phase aiguë.

En dehors de l'indication en hémodialyse, les Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM) s'administrent par voie sous-cutanée.

4) *Le Fondaparinux*

Le fondaparinux vendu sous le nom d'Arixtra est un inhibiteur sélectif du facteur Xa qui est administré en sous cutané. Il est le seul représentant de sa famille, c'est un petit polysaccharide dérivé de la portion de l'héparine se liant à l'antithrombine. Il est indiqué dans :

- La prévention des événements thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte (fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou),
- La prévention des ETE en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thrombo-emboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale en raison d'un cancer,
- La prévention des ETE chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alités pour une affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque/trouble respiratoire aigu/maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës),
- Le traitement de l'angor instable ou de l'Infarctus du Myocarde (IDM) sans sus-décalage du segment ST chez les adultes pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée) en urgence (< 120 mn) n'est pas indiqué,
- Le traitement de l'IDM avec sus décalage du segment ST chez les adultes soit pris en charge par un traitement thrombolytique, soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion,
- Le traitement des thromboses veineuses profondes aiguës et des embolies pulmonaires aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire,
- Le traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée,

5) Les Anticoagulants oraux directs

Depuis 2009, une nouvelle classe de médicaments qui inhibent la thrombine ou le facteur X activé sont arrivés sur le marché. Ils sont dits anticoagulants oraux directs par opposition aux AVK et héparines qui sont des inhibiteurs indirects des facteurs de la coagulation.

Il existe deux familles d'AOD :

- Inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) :
 - o Le dabigatran ou Pradaxa® qui est commercialisé depuis 2009. Il s'administre par voie orale.
- Inhibiteurs directs du facteur Xa (anti Xa) :
 - o Le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) sont des inhibiteurs sélectifs du facteur Xa s'administrant par voie orale. Le rivaroxaban est commercialisé depuis 2009, l'apixaban depuis 2012.

Le tableau 3 présente les indications des différents AOD commercialisés :

DCI	NOM COMMERCIAL		INDICATIONS
Dabigatran	Pradaxa	75 mg 110 mg	Prévention des événements thromboemboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
Rivaroxaban	Xarelto	10 mg	
Apixaban	Eliquis	2.5 mg	
Dabigatran	Pradaxa	110 mg 150 mg	Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque
Rivaroxaban	Xarelto	15 mg 20 mg	
Apixaban	Eliquis	2.5 mg 5 mg	
Rivaroxaban	Xarelto	15 mg 20 mg	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte

Rivaroxaban	Xarelto	2.5 mg	Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine : prévention des événements athérothrombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques
	Dosage non disponible à ce jour en France		

Tableau 3 Indications des AODs en fonction de l'anticoagulant et de son dosage

Le grand avantage des AOD par rapport aux AVK est qu'ils ne nécessitent pas de surveillance biologique. Ils n'ont pas d'interaction avec l'alimentation et moins d'interactions médicamenteuses.

6) Les Fibrinolytiques

Les fibrinolytiques sont des molécules qui agissent directement ou indirectement sur le plasminogène pour le transformer en plasmine, la plasmine dégradant à son tour la fibrine, constituant fondamental du thrombus. Ce phénomène conduira à la destruction de caillots présents dans le sang. Parmi les fibrinolytiques, on distingue :

- La streptokinase et ses dérivés, formant un complexe avec le plasminogène, complexe capable d'activer d'autres molécules de plasminogène,
- L'urokinase qui agit directement sur le plasminogène,
- Les dérivés du tissu-type Plasminogen Activator (t-PA) obtenus par recombinaison génétique, qui vont transformer directement le plasminogène en plasmine en mimant l'action du t-PA. Il s'agit du rt-PA (alteplase), du r-PA (reteplase) et du TNK-PA (tenecteplase).

Ces fibrinolytiques ne sont utilisés que dans des situations d'urgence où le pronostic vital est engagé car ils présentent un risque hémorragique extrêmement élevé. [10]

5. Stratégie

1) Stratégie thérapeutique dans la population générale

a. Traitement des thromboses veineuses profonde

Les objectifs du traitement des thromboses veineuses profondes sont dans l'ordre d'empêcher l'extension du caillot, de diminuer le risque d'embolie pulmonaire, de réduire les symptômes et prévenir la récurrence. Pour cela, les anticoagulants sont au centre de la stratégie de traitement. On va distinguer le traitement anticoagulant en phase initial suivi par un relais et l'association d'autres stratégies. [4][5][8]

1) Traitement de la phase initiale (jusqu'à 10 jours)

Les héparines font partie de la base du traitement en phase aiguë de la thrombose veineuse. Héparine de bas poids moléculaires et héparine non fractionnées ont chacune de qualité et des défauts :

- Les HBPM ont une efficacité semblable aux héparines standards, elles ont l'avantage d'une plus grande stabilité de leur effet et d'une meilleure absorption. Elles sont administrées en sous cutané, à une dose de 70 à 100 UI/kg/12h en fonction de la molécule. Un traitement en une seule injection par jour est possible chez certaines HBPM. Elles sont éliminées par voie rénale, ce qui entrainera un suivi pour éviter l'accumulation de molécules au niveau rénal, notamment chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. On devra donc mesurer la clairance de la créatinine (mesurée par la formule de Cockcroft). En cas de clairance inférieure à 70 ml/min, une surveillance de l'activité anti-Xa sera mise en place, de même chez l'obèse et la personne âgée de plus de 80 ans. Cette surveillance est réalisée 3 heures après l'injection d'héparine, au pic d'héparinémie. L'activité anti-Xa devra être inférieure au seuil de surdosage de l'HBPM utilisée. Chez une personne ayant une clairance <30 ml/min, l'HBPM sera contre-indiqué et l'on pourra utiliser une héparine non fractionnée.
- Le traitement par héparine non fractionnée commence par un bolus de 100 UI/Kg suivi par un traitement par pousse seringue avec une posologie initiale

de 500 UI/Kg/jour qui sera adaptée en fonction du temps de céphaline activée, évaluée 2 à 4 heures après le début du traitement, puis quotidiennement. Quelle que soit l'héparine utilisée, une surveillance de la numération plaquettaire deux fois par semaine sera mise en place compte tenu du risque de thrombopénie inhérent au traitement.

En remplacement de l'héparinothérapie, il y a la possibilité d'utiliser les pentasaccharides. Ils sont représentés par le fondaparinux (Arixtra) qui a une efficacité et une sécurité d'emploi semblable aux HBPM sans toutefois nécessiter une surveillance des plaquettes et sans risque de complication en thrombopénie induite par héparine. Chez les patients insuffisants rénaux, le fondaparinux est contre-indiqué en traitement curatif si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/mn, et en traitement préventif si la clairance est inférieure à 20 ml/mn. En traitement curatif, la posologie recommandée est de 7,5 mg une fois par jour (pour tous les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg) administré par injection sous cutanée (posologie recommandée = 5mg si poids < 50 kg, 10 mg si poids > 100 kg). Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

La durée du traitement dépend de l'équilibre entre le risque de récurrence et le risque hémorragique.

Dans la phase aiguë, une alternative per os est possible avec l'utilisation des AOD notamment avec l'utilisation de Xarelto à 15 ou 20 mg. La posologie recommandée est de 1 à 2 comprimés de 15 mg pendant 21 jours puis un comprimé de 20 mg par jour à J22. Si le risque hémorragique est trop élevé, un seul comprimé de 15 mg par jour sera prescrit après J22. [13]

2) Relais

Après cette phase de traitement initial, le traitement va s'orienter vers des médicaments per os (tel que la fluindione qui est le principal AVK utilisé en France (80 % des utilisateurs d'AVK en 2013) [4] qui seront plus faciles à prendre au long cours pour le patient. Ces médicaments seront utilisés pour prévenir l'apparition de nouvelles thromboses et embolies pulmonaires.

Pour éviter tout risque de sur-anticoagulation (risque hémorragique) ou de sous anticoagulation (risque thrombotique), il y a plusieurs types de relais qui peuvent être mis en place après ce traitement initial ou lors de situations particulières :

Héparine vers AVK

Les anticoagulants oraux (anti-vitamine K) sont généralement utilisés en relais du traitement par héparines ou fondaparinux. [4][8] En suivant le schéma de la figure 5 :

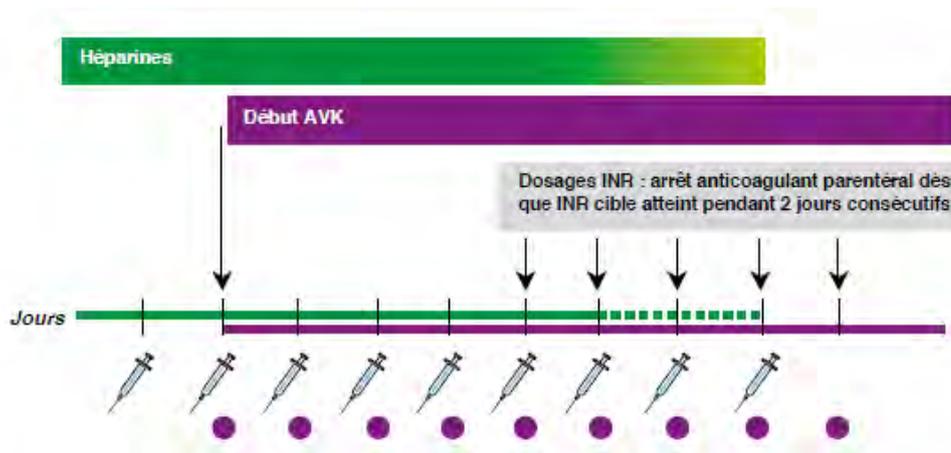


Figure 5 Schéma présentant le relais entre Héparine vers AVK [4]

Les AVK sont instaurés dès les premiers jours de traitement conjointement à l'héparinothérapie, en cas d'absence de contre-indication. Après introduction de l'AVK, l'héparine doit être maintenue à dose inchangée pendant toute la durée nécessaire, au moins 5 jours. L'héparinothérapie devra se poursuivre jusqu'à l'obtention d'un INR entre 2 et 3 à 2 contrôles successifs à au moins 24 heures d'intervalle. Il est recommandé d'utiliser des AVK de demi-vie longue (warfarine : Coumadine®, fluindione : Préviscan®). La motivation et l'éducation du patient ainsi que la collaboration du médecin seront indispensables pour une efficacité optimale du traitement. Une surveillance au moins mensuelle de cet INR est indispensable.

AOD vers AVK

Dans le cas d'un relais AOD par AVK, le schéma du relais est présenté dans la figure 6 :

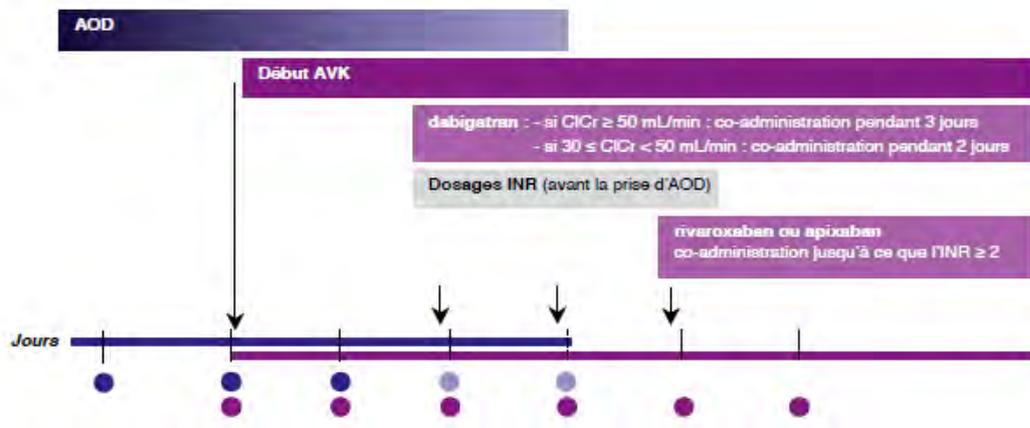


Figure 6 présentant le relais AOD par AVK [4]

Cette situation est observée lorsque le patient présente une insuffisance rénale par exemple. Ainsi les AVK seront commencés avant l'arrêt complet de l'AOD. Le dabigatran (Pradaxa®) sera continué pendant 3 jours (si la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min) ou 2 jours (si la clairance de la créatinine est entre 30 et 50 ml/min) après le début du traitement par AVK. Pour le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) la co-administration AOD-AVK sera réalisée jusqu'à ce que le dosage de l'INR soit supérieur à 2. Ce dosage devra être réalisé avant la prise d'AOD car celle-ci perturbe les résultats de l'INR dont les résultats deviennent non interprétables.

3) Autres traitements

Contention élastique

La contention élastique fait partie intégrante du traitement des TVP. Elle est portée 24 h sur 24 pendant les premiers jours puis dans la journée et sera utilisée pour prévenir des récives. Elle permet d'obtenir une amélioration rapide des symptômes et limite le risque de maladie post-thrombotique. On utilise soit une contention par bandes élastiques (plus facile à adapter en cas d'œdème initial) soit par bas de classe 2 (pression entre 15,1 et 20 mmHg) ou parfois de classe 3 (pression entre 20,1 et 36 mmHg).

Rééducation vasculaire

Elle a pour objectif d'améliorer le fonctionnement de la pompe musculo-veineuse du mollet. [4] [5] [8]

b. *Traitement de l'embolie pulmonaire*

Il faut distinguer les embolies pulmonaires graves mettant immédiatement en jeu le pronostic vital et les embolies non immédiatement graves. Les bonnes attitudes thérapeutiques vont différées en fonction de la sévérité de l'embolie, du risque hémorragique, du pronostic vital, etc...

Pour une embolie pulmonaire considérée comme non grave, une héparine de bas poids moléculaire pourra être utilisé conformément à son Autorisation de mise sur le Marché (AMM) : La Tinzaparine (Innohep ®) en une seule fois par jour en sous-cutané. La dose standard est de 175 UI/Kg/j, correspondant à 0,6 ml pour un poids de 70kg. Une surveillance de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire sauf en cas de très faible ou de très fort poids du malade ou d'insuffisance rénale modérée. Cette surveillance se fera à partir du second jour de traitement 6 à 7 heures après une injection sous-cutanée. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn), les HBPM sont contre-indiquées en curatif. Dans ce cas l'héparine non fractionnée sera utilisée a une dose adaptée au poids du patient. La durée du traitement dépend de l'équilibre entre le risque de récurrence et le risque hémorragique.

Puis comme avec le traitement de la thrombose, un relais par AVK sera envisagé de manière à prévenir un nouvel accident. [9]

Pour une embolie pulmonaire considérée comme grave et mettant le pronostic vital du patient directement en jeu, le patient est mis sous :

- Oxygène nasal ou masque,
- Inotropes en cas de dysfonction ventriculaire droite sévère, ou en cas de collapsus,
- Catécholamine si nécessaire,

Cependant, lorsque que la situation devient critique pour le pronostic vital du patient, il faut savoir envisager une reperméabilisation rapide le plus souvent par recours aux fibrinolytiques, qui à la différence des héparines, vont avoir pour but de dissoudre une partie ou la totalité des caillots présents dans les artères pulmonaires et donc de diminuer la pression pulmonaire.

Le protocole de référence est à base de rtPA (ACTILYSE®), le plus souvent utilisé actuellement et le plus rapidement efficace :

- 10 mg en bolus intraveineux puis 90 mg en perfusion sur 2 h,
- Héparine reprise dès la fin de la cure, dès que Temps de Céphaline activateur (TCa) < 3 fois le témoin,

Il existe d'autres protocoles classiques, un peu moins rapidement efficaces. Tous ces fibrinolytiques ont comme contre-indications :

- Absolues : Hémorragies interne active ou récente, antécédent d'hémorragie cérébrale, affection intracrânienne ou médullaire évolutive, intervention neurochirurgicale ou traumatisme crânien récent.
- Relatives : Chirurgie de moins de 10 jours, Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique de moins d'un an, hypertension artérielle (HTA) sévère et non contrôlée, grossesse.

Dans certains cas, le médecin pourra recommander une intervention chirurgicale pour traiter une embolie pulmonaire consistant à :

- Éliminer par chirurgie un caillot très important chez un patient en état de choc. Le chirurgien enfile un cathéter dans les vaisseaux sanguins pulmonaire pour aspirer le caillot. Cette chirurgie est cependant associée d'une lourde morbi-mortalité.
- Utiliser un filtre à veine d'un cathéter qui capte les caillots de sang se déplaçant vers les poumons. [9] [10]

2) Stratégie thérapeutique de la MTEV chez le patient cancéreux

a. Stratégie thérapeutique appliquant les recommandations en France :

Cette stratégie est basée sur quatre études qui ont permis la mise en place de recommandations concernant le traitement d'une MTEV chez le patient cancéreux.

Dès 2002, l'étude CANTHANOX [17] a mis en évidence un intérêt dans l'utilisation des héparines de bas poids moléculaires au cours d'une maladie thromboembolique veineuse chez un patient cancéreux. Cette étude multicentrique incluait 146 patients atteints d'un cancer avec une TVP et/ou une EP. L'âge moyen des patients était de 65,5 ans. L'étude comprenait :

- Un bras contrôle où les patients étaient traités par Enoxaparine en sous cutané à 1,5mg/kg/jour puis relais par warfarine pendant 3 mois avec ajustement de la dose pour atteindre un INR entre 2 et 3.
- Un bras où les patients étaient traités par Enoxaparine en sous cutané à la dose de 1,5mg/kg/jour pendant 3 mois.

On observe dans les figures ci-dessous les résultats sur la survie du patient en fonction du traitement (figure 7) et les récurrences de MTEV (figure 8) ou d'hémorragie:

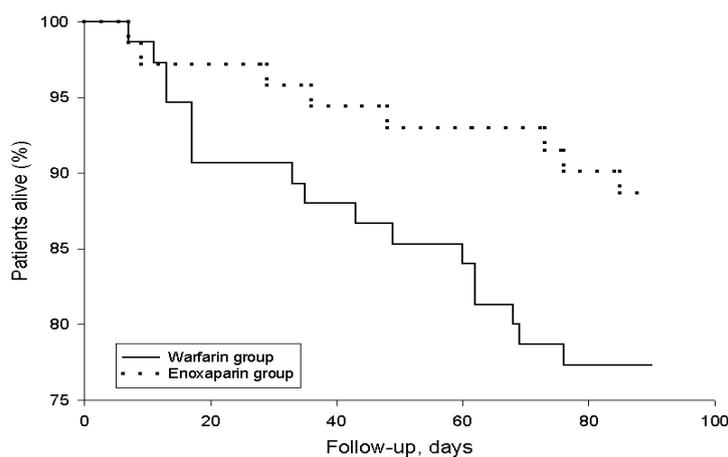


Figure 7 Etude CANTHANOX Survie des patients en fonction du traitement

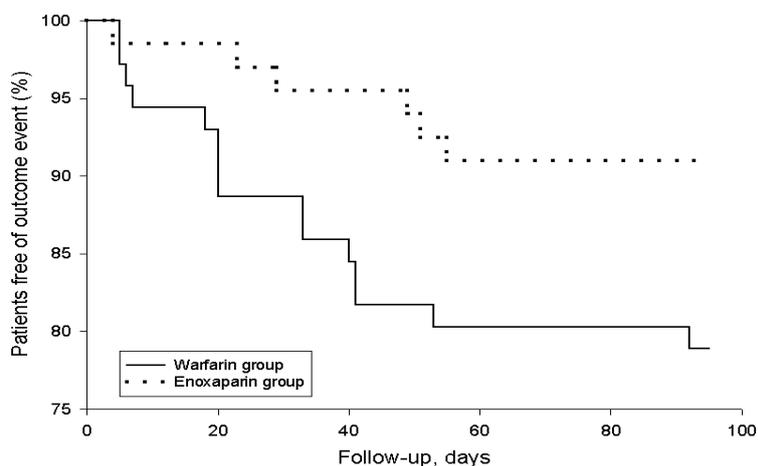


Figure 8 Etude CANTHANOX Récidive de MTEV ou d'hémorragie en fonction du traitement

Ces figures montrent un taux de survie plus élevé et un taux de récurrence de MTEV et d'hémorragie plus faible chez les patients traités par Enoxaparine pendant 3 mois. En termes de chiffre, on observe un taux de récurrence de MTEV de l'ordre de 6% dans le bras contrôle et de 3% dans le bras Enoxaparine pendant 3 mois. Le bras contrôle a présenté 16% de complications hémorragiques [IC95 : 8,6%-26,3%] contre 7% dans le bras Enoxaparine [IC95 : 2,3%-15,7%]. Il y a eu 8% de décès dus à une hémorragie dans le bras warfarine [IC95 : 3,0%-16,6%] contre 0% dans le bras Enoxaparine [IC95 : 0,5%-1%]. Enfin, pendant cette étude 22,7% des patients du bras warfarine sont décédés [IC95 : 13,8%-33,8%] contre 11,3% dans le bras héparine [IC95 : 5,0%-21,0%].

La seconde étude a été publiée en 2003. Appelée CLOT[18], cette étude multicentrique a regroupé plus de 676 patients atteints d'un cancer avec TVP et/ou EP séparés en deux bras :

- Un bras contrôle avec Daltéparine à 200UI/kg/jour pendant 5 à 7 jours plus un relais par warfarine ou acenocoumarol per os.
- Un bras avec Daltéparine 200UI/kg/jour en sous cutanée puis 150UI/kg/jour pendant 5 mois.

Les figures ci-dessous présentent la comparaison des deux bras de l'étude sur la probabilité d'avoir une récurrence de MTEV (figure 9) et sur la probabilité de décès (figure 10) lors de l'étude :

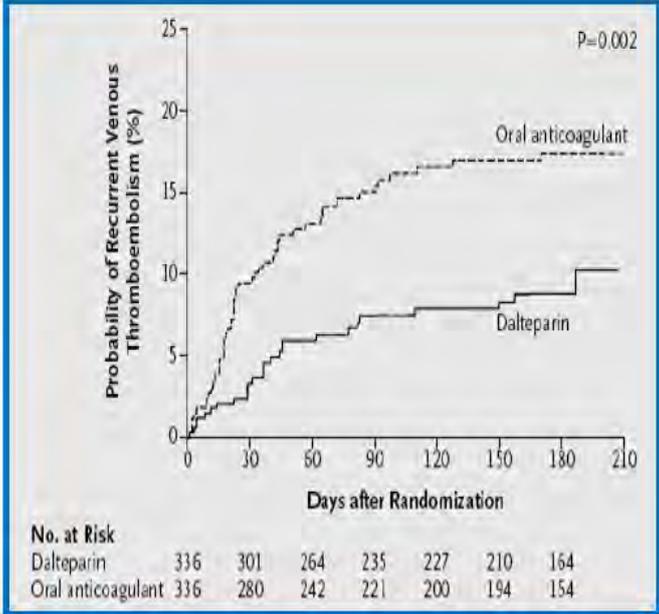


Figure 9 présentant la probabilité d'avoir une récurrence de MTEV en fonction du traitement

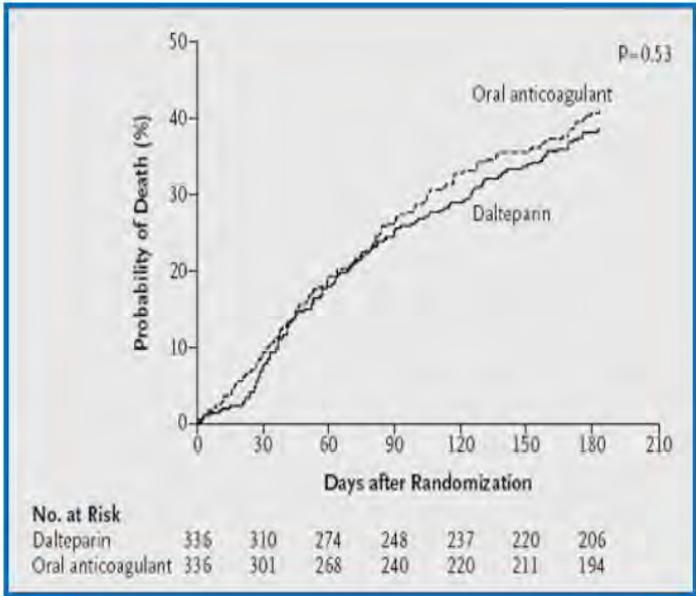


Figure 10 présentant la probabilité de décès en fonction du traitement

Les résultats mettent en valeur une diminution significative du risque de récurrence de maladie thromboembolique veineuse de plus de 52% [HR=0,48 ; IC95:0,30%-0,77%] avec la Daltéparine en sous cutané pendant 6 mois.

Les résultats ne permettent cependant pas de statuer sur une efficacité de la Daltéparine en termes de réduction du risque d'hémorragie et décès.

La troisième étude intitulée LITE [19] et publiée en 2006 présentait deux bras de 100 patients :

- Un bras avec un traitement par warfarine avec un INR cible entre 2 et 3 pendant 12 mois.
- Un bras avec un traitement par Tinzaparine à 175UI/kg/jour pendant 12 mois.

Les résultats ont mis en évidence une diminution du risque de récurrence de 56% chez les patients traités par Tinzaparine [RR=0,44, IC95% : -21,7%-0,7% ; p=0,044].

La dernière étude publiée en 2015 et nommée CATCH[20]. Elle est multicentrique et a été réalisée sur plusieurs continents. Elle compare :

- Un bras avec Tinzaparine à 175UI/kg/jour pendant 5 à 10 jours, puis warfarine pendant 6 mois à dose ajustée pour maintien d'un INR entre 2 et 3 (451 patients).
- Un bras avec Tinzaparine à 175UI/kg/jour pendant 6 mois (449 patients)

Au niveau de la récurrence d'évènements thromboemboliques, les résultats ont mis en évidence des ETE chez 31 patients traités par Tinzaparine pendant 6 mois et chez 45 patients traités par la warfarine. Cette différence entre les deux bras n'est pas significative [RR : 0,65 ; IC 95% : 0,41-1,03 ; p=0,07]. Il n'y a pas de différence entre les deux bras de l'étude en termes d'hémorragie majeure et de mortalité. Cependant, on observe une réduction significative des hémorragies non majeures chez les patients traités par Tinzaparine [HR, 0.58 [95% CI, 0,40-0,84] ; P = 0,004].

En résumé, les études CANTHANOX, CLOT, LITE et CATCH montrent dans l'ensemble la supériorité des HBPM au long cours dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse par rapport au traitement héparine puis relais AVK utilisé dans la population générale.

Les recommandations mise en place en France publiés en 2008 sous la direction de l'INCa mettent en avant l'utilisation d'une HBPM comme stratégie thérapeutique de référence dans le traitement curatif de la MTEV chez le patient cancéreux.

Les posologies recommandées sont celles qui ont été évaluées dans les études précédemment présentées :

- 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
- Enoxaparine 150 UI/kg une fois par jour

En France, seule la Daltéparine et la Tinzaparine ont une AMM dans cette indication. [21][24]. La durée de traitement idéale doit être comprise entre 3 à 6 mois en fonction de la tolérance et de l'évolution du cancer. Dans la mesure du possible, le traitement doit être prolongé tant que le cancer est actif.

Concernant la surveillance biologique à réaliser :

La surveillance des plaquettes est non systématique dans le cadre de la prescription d'une HBPM chez le patient cancéreux. Ce contrôle de la numération plaquettaire est généralement réalisé lors du traitement du cancer, notamment avec la chimiothérapie. Le contrôle plaquettaire sera utilisé en cas d'apparition de situations particulières telles que : chirurgie, réactions cutanées douloureuses au site d'injection, hémorragies, évolutivité de la maladie thrombotique ...

La surveillance de la créatinémie sera réalisée avant l'instauration du traitement par HBPM. Si l'insuffisance rénale apparaît comme sévère, les HBPM devront être remplacé, généralement par une HNF avec un relais précoce par AVK. Une surveillance régulière sera donc effectuée. La fréquence dépendra des traitements et des pathologies associés qui peuvent entraîner ou potentialiser une insuffisance rénale.

Une surveillance du poids du patient sera indispensable compte tenu du fait que la posologie de l'HBPM doit être adaptée en fonction de ce paramètre. De plus, la variation pondérale est un facteur généralement présent lors d'un traitement de cancer.

Pour la surveillance de l'activité anti-Xa, la surveillance ne devra pas être systématique, notamment lorsque la posologie prescrite a été adaptée au poids. Cette surveillance sera envisagée en cas de poids extrême, d'insuffisance rénale légère à modérée ou bien de risque hémorragique.

En résumé, on observe que les recommandations concernant la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie sont différentes de celles en population générale. Elles mettent au centre de la stratégie thérapeutique les héparines de bas poids moléculaires qui ont montré leur supériorité lors de la présence concomitante d'un cancer. Elles mettent aussi en valeur l'importance de continuer ce traitement au long cours, ce qui n'est pas observé dans la population générale où un relais par un traitement per os est préconisé, notamment pour le confort du patient.

b. *Traitement en cas d'échec ou de récurrence*

Il se peut que le traitement par HBPM ne soit pas assez efficace et qu'il apparaisse des récurrences de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire [22]. Dans ces cas, plusieurs solutions sont proposées :

- Solution 1 : augmentation de dose de 20 % ;
- Solution 2 : pose d'un filtre cave ;
- Solution 3 : Changement d'HBPM ;

c. *Tolérance des HBPM au long cours*

Les injections d'héparine au long cours peuvent être contraignantes pour le patient et peuvent entraîner le désir d'arrêt de traitement avant la période conseillée par les recommandations. La tolérance des HBPM peut être rendue difficile par :

- Des douleurs et hématomes au site d'injection,
- Des douleurs lors de l'injection mais qui sont améliorées en injectant plus lentement,
- Des saignements, notamment au niveau des gencives.

Il faudra donc éduquer le patient de manière à ce qu'il soit vigilant aux traumatismes ou blessures éventuelles (éviter les sports violents de type rugby ou sports de combat...et être vigilant dans le cadre du bricolage...), qu'il signale à son médecin s'il y a des saignements gencives, de nez, dans les urines, des selles noires (melæna), des ecchymoses ou tous autres saignements. Il faudra qu'il ait l'accord du médecin pour des extractions dentaires, des infiltrations ou des soins de pédicure (et à en informer le dentiste ou le pédicure du traitement). Il devra surtout faire attention à l'automédication et demander conseil à son pharmacien (comme préférer le paracétamol à l'aspirine et ne pas modifier ou interrompre le traitement sans avis médical).

Il pourra aussi apprendre à réaliser les piqûres en variant les points d'injection de manière à avoir moins mal.

En résumé, voici une figure 11, sous forme d'un arbre décisionnel concernant la stratégie thérapeutique chez ce patient cancéreux atteint de MTEV :

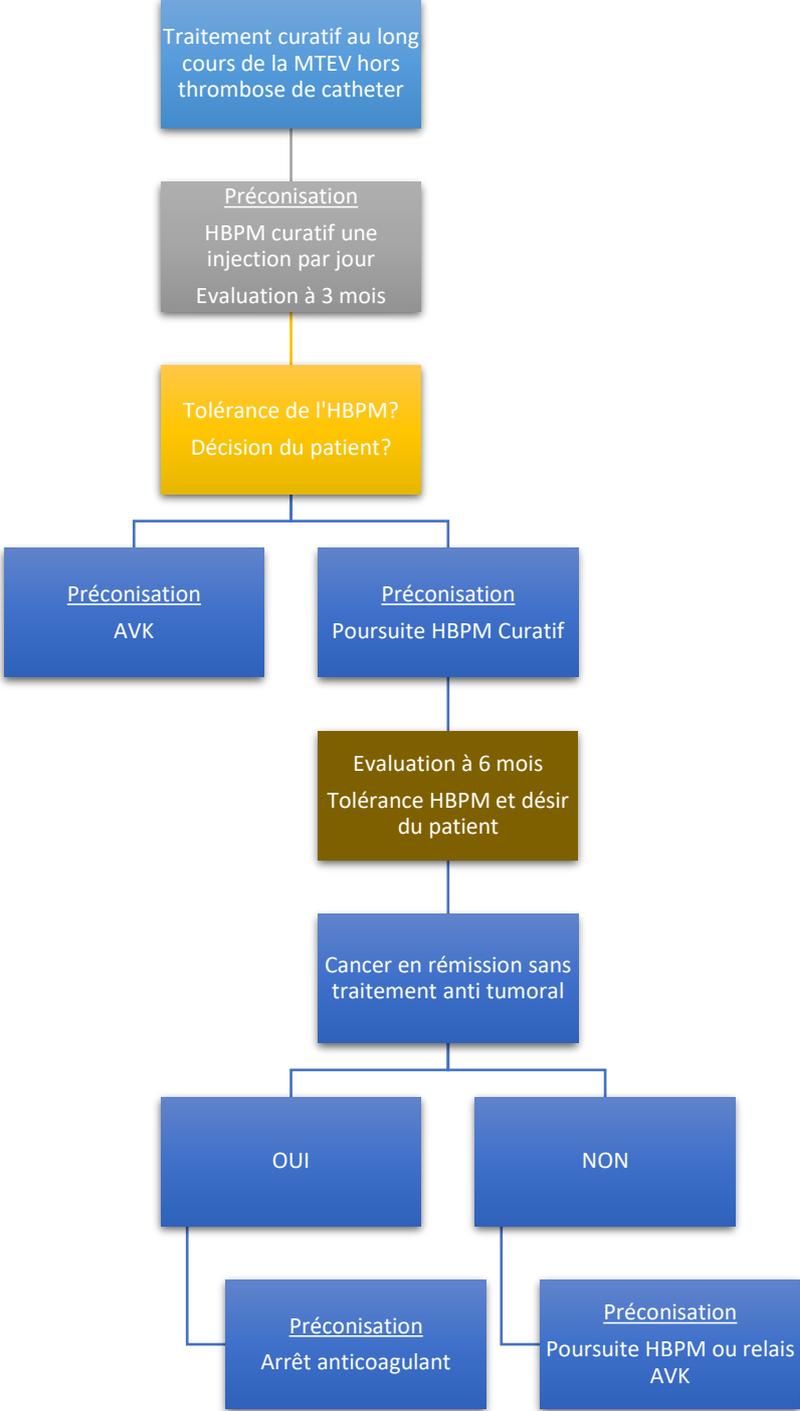


Figure 11 Schéma thérapeutique Traitement thrombose au long cours chez un patient cancéreux

d. *Cas des AODs*

L'arrivée des AODs sur le marché en 2009 a déclenché un grand nombre d'études pour déterminer leur efficacité pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient cancéreux [23]. La figure 11 présente les résultats d'une méta-analyse sur le risque de récurrence de MTEV en fonction du traitement :

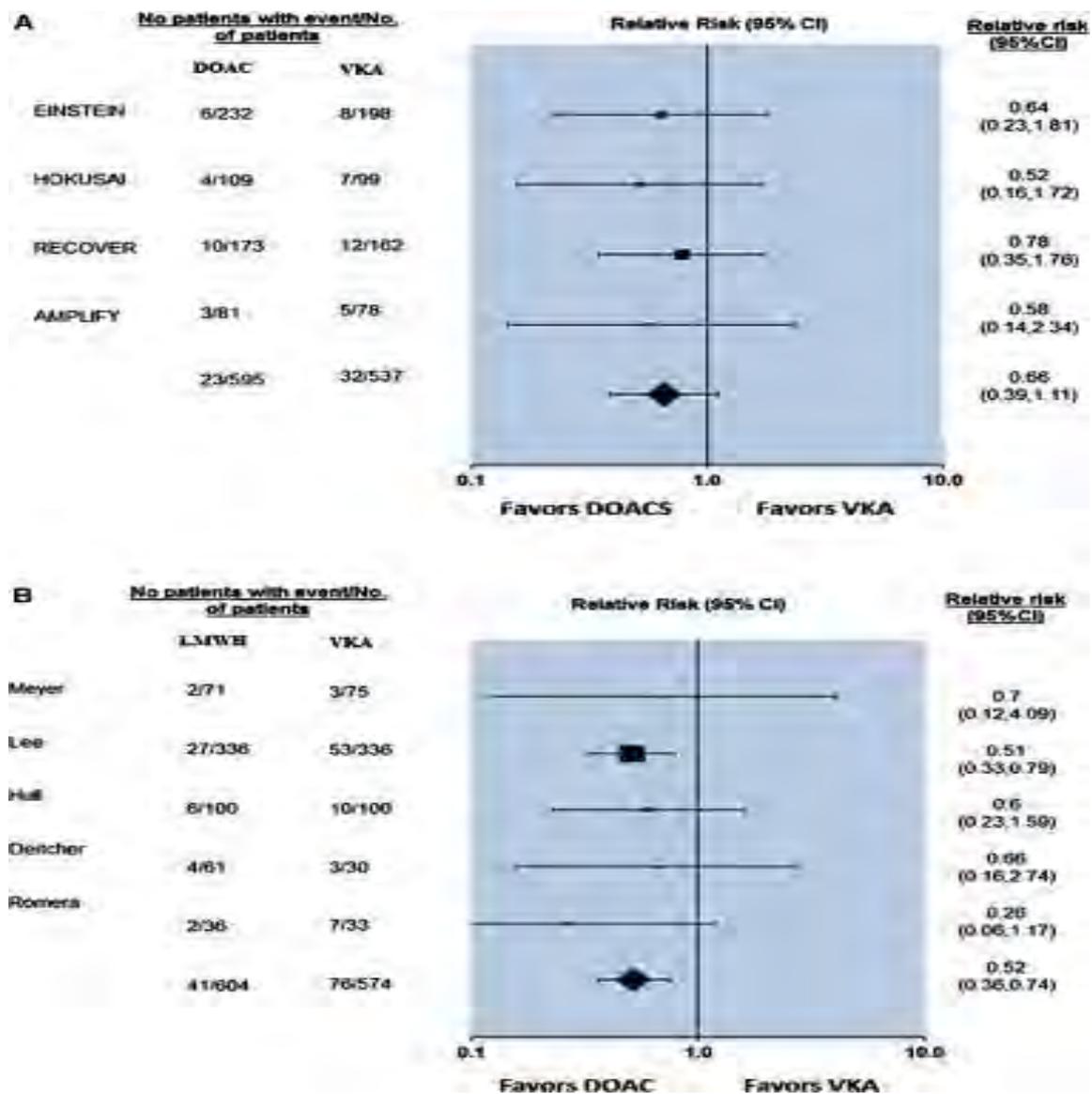


Figure 12 Risque de récurrence en fonction du type de traitement

Cette méta analyse concernait 9 études randomisées. Elle contenait 2310 patients qui présentait une TVP et un cancer. L'objectif principal consistait en une comparaison entre AOD et AVK dans le traitement de la MTEV et le cancer.

On a observé qu'au niveau des récurrences, on a moins de récurrence avec les AOD qu'avec les AVK [RR=0,66 ; [IC 95 : 0.39-1.11]] mais le résultat n'est pas significatif.

Il faudra donc attendre les résultats des études à long terme sur la récurrence et le risque hémorragique en comparant AOD et HBPM. De plus dans cette méta-analyse, le cancer n'était pas présent de façon prédominante et c'est dans les conditions où le cancer est actif que le traitement de la thrombose au cours du cancer est important.
[23]

Pour l'instant les AOD ne possèdent pas d'autorisation de mise sur le marché ni de recommandations dans le cancer. De plus les AOD possèdent des interactions potentielles médicamenteuses avec des nombreuses molécules qui utilisent les voies de CYP 450 et de PgP (vincristine, doxorubicine, dexaméthasone, etc.).

II. Application des recommandations en pratique courante dans la littérature

En France, depuis plusieurs années ont été entreprise des séries d'actions ayant deux axes stratégiques dominant : l'uniformisation de la connaissance des recommandations par les professionnels de santé et l'optimisation de la coordination pluriprofessionnels entre médecins, pharmaciens et infirmiers des secteurs hospitaliers et libéraux. Ce travail a déjà été réalisé dans deux régions : Champagne-Ardenne et Poitou-Charentes et l'ai actuellement en Midi-Pyrénées Franche-Comté, Pays-de-Loire et Bretagne.

1) *Applications des recommandations en Champagne-Ardenne*

L'étude lancée en 2013 dans la région Champagne-Ardenne avait un groupe de travail réunissant des membres de l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) des Pharmaciens de Champagne Ardenne, le réseau national de cancérologie, les facultés de médecine et de pharmacie de Reims, le Centre Hospitalo-universitaire (CHU) de Reims, l'institut Jean Godinot (Uni-cancer), l'association Actions croisées (association de soutien aux patients atteints de cancer) et l'Omedit de Champagne Ardenne. Il s'agissait d'une enquête descriptive menée à l'aide d'un questionnaire envoyer par mail courriel de façon hebdomadaire auprès des pharmaciens de Champagne Ardenne, du 12 octobre au 15 novembre 2013. Ce questionnaire était présenté sous forme de choix multiples avec des espaces pour des commentaires libres. Il abordait 5 aspects :

- Lieu et mode d'exercice,
- Organisation de la prise en charge de patients atteints de cancer à l'officine : pharmacien dédié à la cancérologie ? Pharmacien dédié aux soins de support ? Mise en place d'entretiens pharmaceutiques ? Personnel formé à l'ETP ?
- Perception de la situation du patient par l'équipe officinal : comment le pharmacien est-il informé du diagnostic de cancer ? Estimation du nombre de patients atteints de cancer ? Estimation du nombre de patients atteints de

cancer et d'une MTEV ? Traitements prescrits à ces patients atteints de cancer et MTEV ?

- Connaissance et application pratique des référentiels et recommandations concernant la prise en charge de la MTEV chez le patient atteint de cancer,
- Illustration par un cas clinique.

Ces questionnaires ont mis en valeur plusieurs informations :

- Sur l'ensemble des pharmaciens à qui les questionnaires ont été envoyés, environ 32% ont envoyés une réponse, il s'agit majoritairement des pharmaciens présents dans les milieux ruraux
- La découverte du cancer par le pharmacien se fait le plus souvent par l'entourage du patient (55%) ou par déduction par rapport à l'ordonnance que le patient amène à la pharmacie (41%) ;
- Sur toutes les pharmacies ayant répondu au questionnaire 4.5% des pharmaciens déclaraient connaître l'existence de recommandations sur la prise en charge des MTEV chez les patients atteints de cancer. Ils les retrouvaient la plupart du temps sur internet (Sites INCA, Thrombose et cancer, ANSM, Afsos...)
- Au sujet du cas clinique présent dans le questionnaire, la majorité ont cité la bonne classe thérapeutique (voir figure ci-dessous) mais seulement 8% ont cité la bonne durée de traitement. [25]

La figure 13 présente le type de traitement préconisé par les pharmaciens pour le traitement de la MTEV chez le patient atteint de cancer :

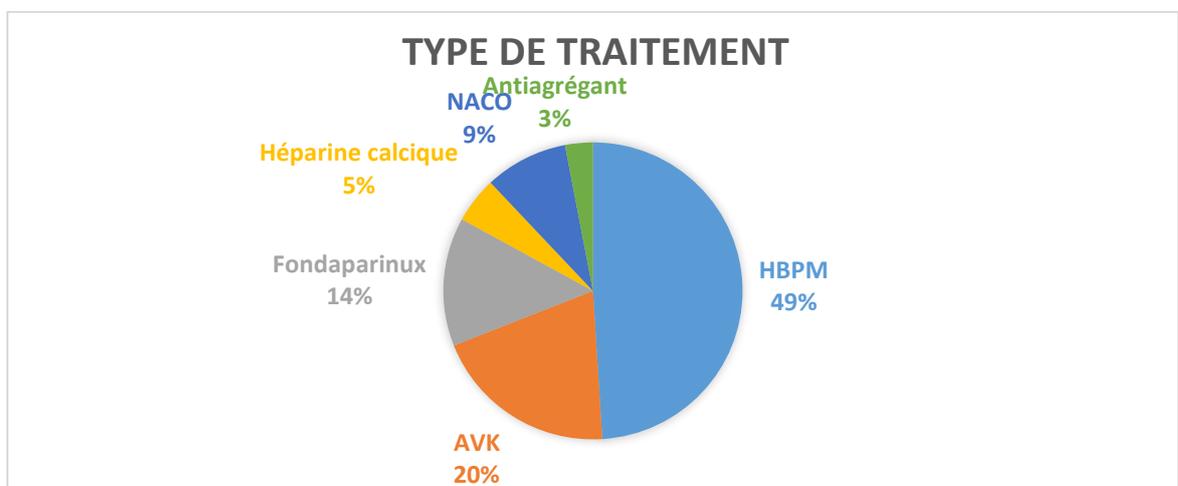


Figure 13 Type de traitement pour traiter la MTEV chez un patient cancéreux

Pour conclure, cette étude a révélé que malgré la participation des pharmaciens (31.6%) qui peut être considéré comme satisfaisante, on observe que la connaissance des recommandations dans la prise en charge de la thrombose chez les patients atteints de cancer n'est pas optimale et peut être améliorée.

En 2014, suite aux résultats dans cette région, il a été mis en place des réunions de formations regroupant 280 pharmaciens de la région, un slide kit de formation et un atelier thrombose et cancer au congrès national des pharmaciens de Reims en 2015, un document d'information patients par une interne de pharmacie qui a été édité à 50 000 exemplaires et remis par aux réseaux de visite médicale. Des communications sur le sujet ont été émises dans les congrès ASCO PAL, MASCC, AFSOS. Enfin, il a été publié dans le journal de pharmacie clinique et une en anglais dans Journal of oncology practice. Il a aussi été décidé la création d'outils pratiques pour le pharmacien « derrière le comptoir » et pour les patients. [55]

2) Applications des recommandations en Poitou-Charentes

L'étude lancée en 2014 dans la région Poitou-Charentes a permis de regrouper les différents professionnels au cours de cinq réunions sur le thème Thrombose et Cancer. Ces réunions ont été mise en place à l'initiative de l'Agence Régionale de Santé (ARS), par le biais du Dr Lechuga (Directeur de la Santé Publique à l'ARS) en collaboration avec la fondation Leo Pharma, les URPS infirmiers libéraux, pharmaciens et médecins du Poitou-Charentes, le réseau régional de cancérologie de Poitou-Charentes, l'OMEDIT de Poitou-Charentes et deux médecins experts : un oncologue et un médecin vasculaire.

Pour déterminer la connaissance des recommandations chez les différents professionnels de santé (PdS) et de mieux identifier les pratiques, une enquête internet a été réalisée en février 2014 sous forme d'un questionnaire qui comme celui préparé en Champagne-Ardenne abordait plusieurs aspects :

- Le métier du professionnel de santé, sa spécialité et son statut,
- Sa localisation,
- Le nombre approximatif de patients atteints de cancer en cours de traitement par semaine,

- Comment sont traités pour une MTEV les patients atteints de cancer dans le service (pour les médecins) ou dans la patientèle (pharmaciens et infirmiers) ?
- Par qui ont-ils appris le diagnostic de cancer en dehors de leur propre diagnostic ?
- La connaissance des recommandations concernant thrombose et cancer.
- Un cas clinique pour déterminer quel est le traitement adéquat et sa durée.

La figure 14 présente le moyen par lequel les professionnels de santé connaissent le diagnostic de cancer :

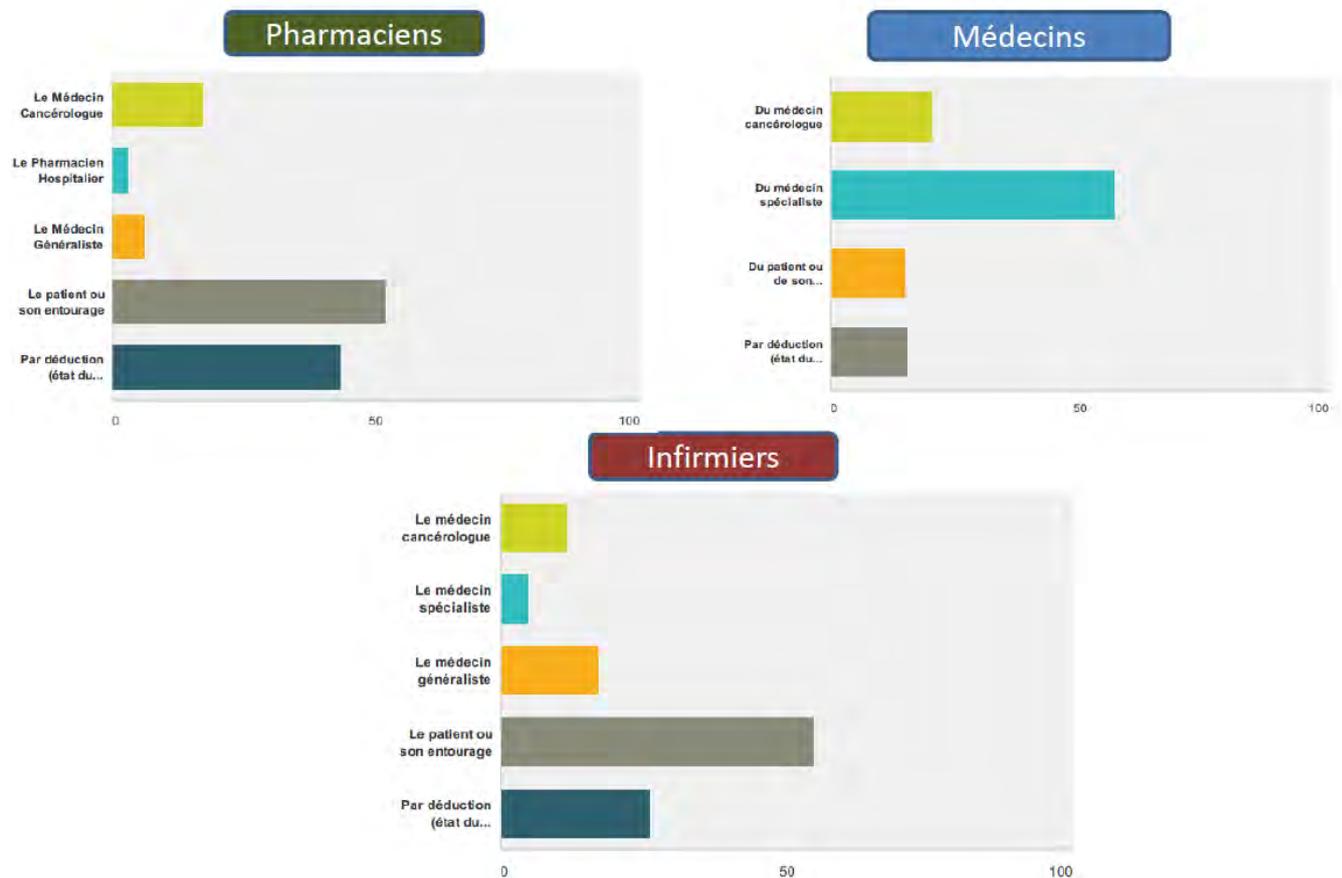


Figure 14 présentant le moyen par lequel le professionnel de santé a appris le diagnostic de cancer

On observe que la connaissance du diagnostic de cancer change énormément en fonction de la profession de santé. Chez le médecin, la majeure partie reçoit l'information du médecin spécialiste alors que chez les infirmiers et les pharmaciens, ils le découvrent par déduction ou par le patient ou son entourage. Cela met en évidence un manque de communication entre l'hôpital où le diagnostic est donné et la ville où les pharmaciens qui délivrent les médicaments et les infirmiers qui réalisent des soins ne reçoivent pas l'information.

La figure 15 présente la réponse des professionnels de santé à la question « Connaissez-vous les recommandations concernant thrombose et cancer ? »

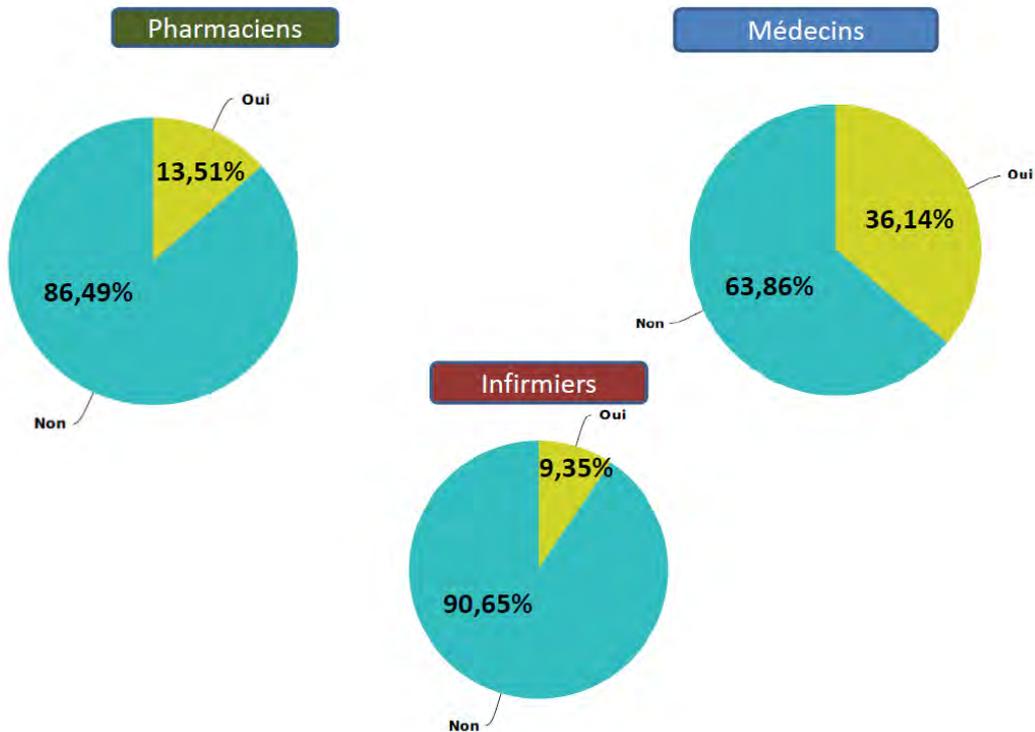


Figure 15 présentant le pourcentage de professionnel de santé connaissant les recommandations concernant thrombose et cancer

On note que les recommandations sont globalement peu connues : 13,51% des pharmaciens, 36,14% des médecins, 9,35% des infirmiers affirment connaître ces recommandations.

La figure 16 présente le traitement utilisé par les professionnels de santé pour traiter la MTEV en présence de cancer :

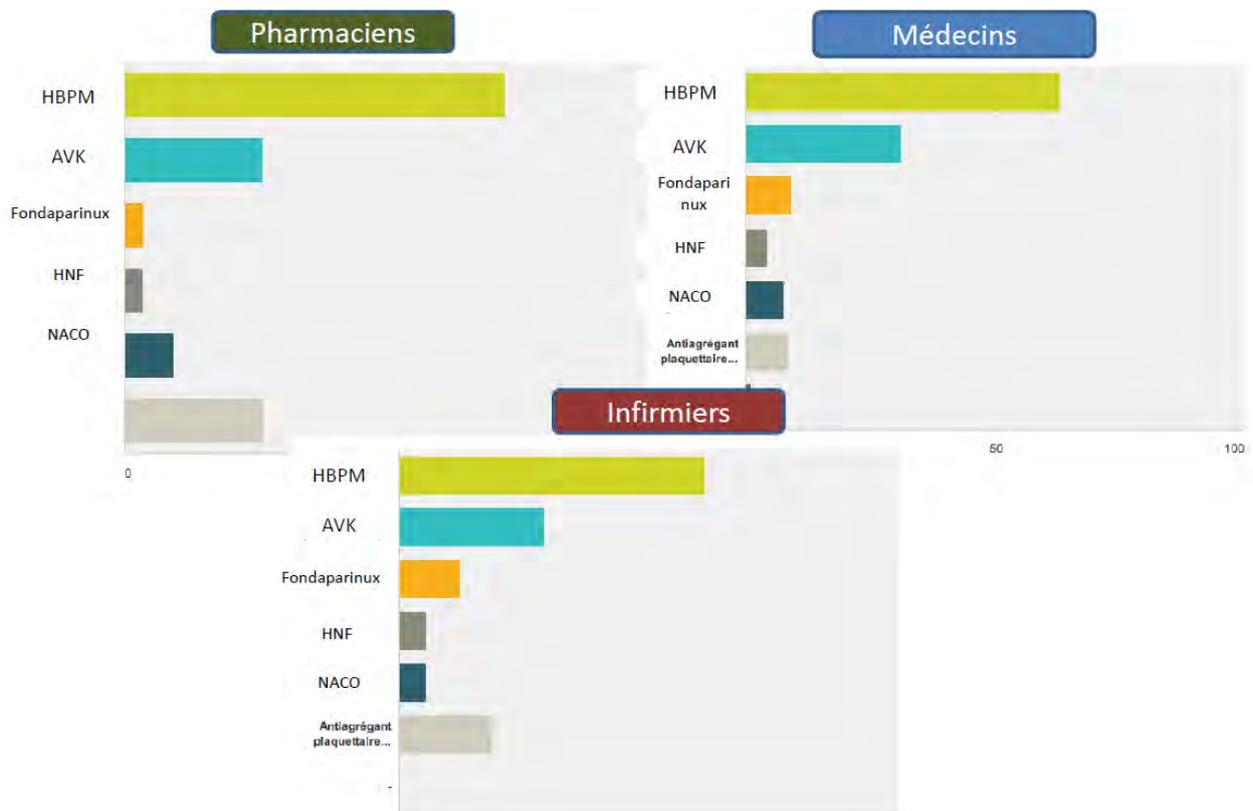


Figure 16 présentant les réponses pour la question : quel traitement est utilisé pour traiter les patients atteints d'une MTEV et d'un cancer dans votre patientèle ?

On remarque que le traitement par HBPM est le plus plébiscité par l'ensemble des professionnels de santé. Les AVK viennent en deuxième. Et on note également un nombre non négligeable de pharmaciens, infirmiers et médecins qui instaurent un traitement avec un antiagregant plaquettaire. Cela confirme que les recommandations ne sont pas connues malgré le fait que les HBPM soient choisis dans la majorité des cas.

La figure 17 présente les réponses à la question « Quel est à votre avis le traitement à poursuivre après 10 jours d'HBPM ? » :

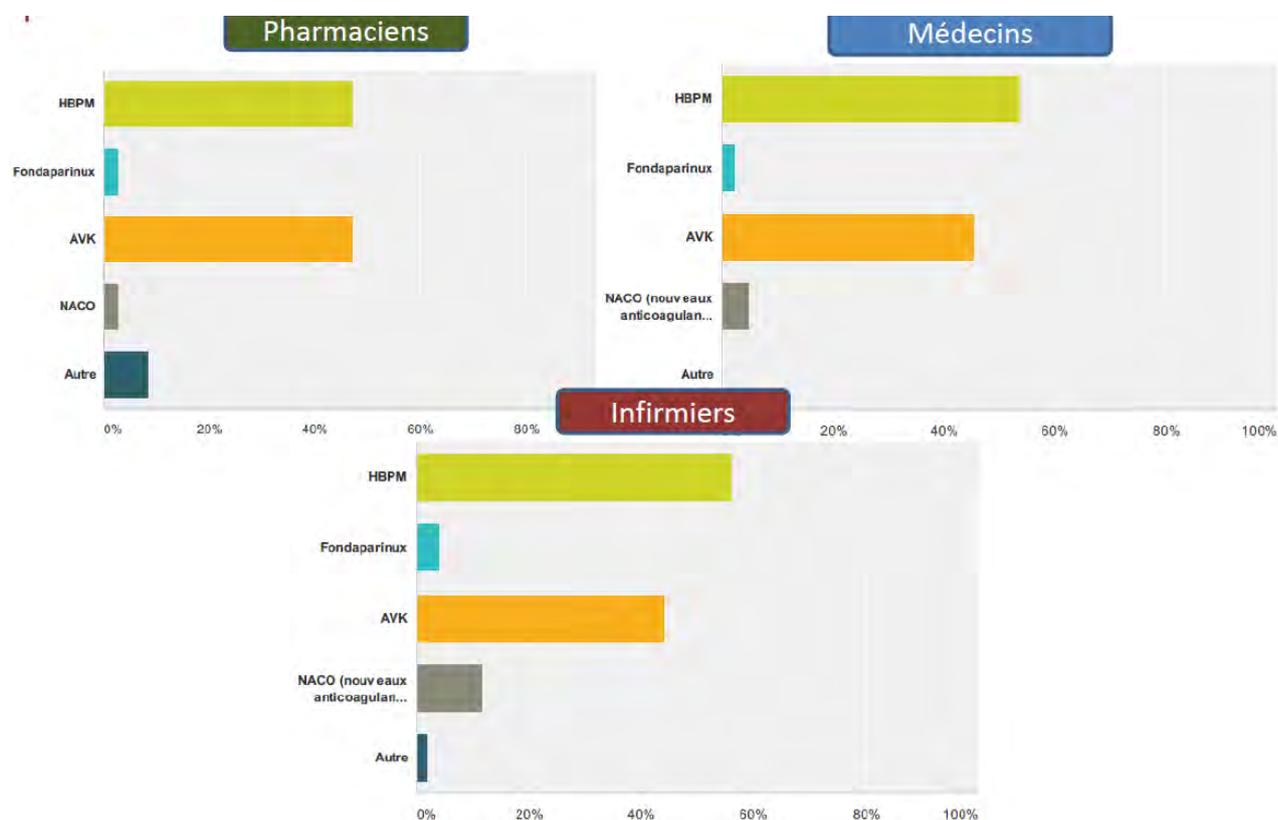


Figure 17 présentant les réponses à la question : quel est à votre avis le traitement à poursuivre après 10 jours d'HBPM ?

On observe qu'il y a chez chaque corps de métier deux réponses qui émergent : HBPM et AVK. Cela nous permet de déterminer que les recommandations d'une HBPM au long cours chez le patient cancéreux présentant une MTEV ne sont pas connues ou respectées car la moitié des professionnels de santé ont le réflexe du relais par AVK après 10 jours de traitement.

Pour conclure sur cette étude en Poitou-Charentes, on observe que médecins, pharmaciens et infirmiers ne connaissent pas bien les recommandations (à peine 13.51 % des pharmaciens) et que cette connaissance peut être améliorée.

En Poitou-Charentes, des actions sur différents supports ont été mises en place dont :

- Un module e-learning Thrombose et Cancer où était observé le nombre de connections mensuelles,
- L'impression de plaquettes d'information
- Communication externe sur :
 - o Lettre d'information ARS,
 - o Site de l'OMEDIT,
 - o Site du réseau régional de cancérologie,
 - o Site des URPS Médecins-Pharmaciens-Infirmiers,
- Des réunions pluridisciplinaires territoriales qui ont eu lieu à Poitiers en mars 2014, à Angoulême, Parthenay et La Rochelle en avril et à Royan en mai. Ces réunions étaient divisées en trois parties :
 - o 1^{ère} partie sur la liaison entre thrombose et cancer, une
 - o 2^{ème} partie sur le respect des recommandations, le résultat de l'enquête en Poitou-Charentes
 - o 3^{ème} partie comprenant des questions/réponses et une table ronde.
- Un poster au congrès national des réseaux de cancérologie 2015
- Une publication qui est en cours

3) Pratique relevée en Midi-Pyrénées en 2004

Avant l'enquête réalisée de fin 2015 à début 2016, une étude avait déjà été réalisée à l'hôpital Rangueil. Elle a été réalisée pour les besoins d'une thèse de médecine sur le CHU de Toulouse par l'équipe du docteur Bura-Rivière. [32]

Cette étude avait pour but d'observer les caractéristiques cliniques de patients atteints d'un cancer actif présentant une MTEV constituée et à évaluer la prise en charge par rapport aux dernières recommandations internationales.

Dans cette étude, il y a eu 200 patients inclus, (57,5% d'hommes, âge moyen 66,7 ans) qui présentaient une embolie pulmonaire (pour 99 d'entre eux) ou une thrombose veineuse profonde isolée (101 patients). Les facteurs de risque de MTEV les plus représentés en dehors du cancer actif étaient l'âge > 60 ans (68,5%) et l'immobilisation prolongée (36,5%). Les cancers les plus représentés étaient ceux du

système digestif (23%), les hémopathies malignes (19,5%) et les carcinomes pulmonaires (18%).

Le cancer était au stade métastatique chez 52 % des patients et une chimiothérapie avait été administrée dans le mois précédant la survenue de thrombose chez 37 % des patients.

Concernant la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse, la figure 18 présente un tableau récapitulatif des traitements utilisés :

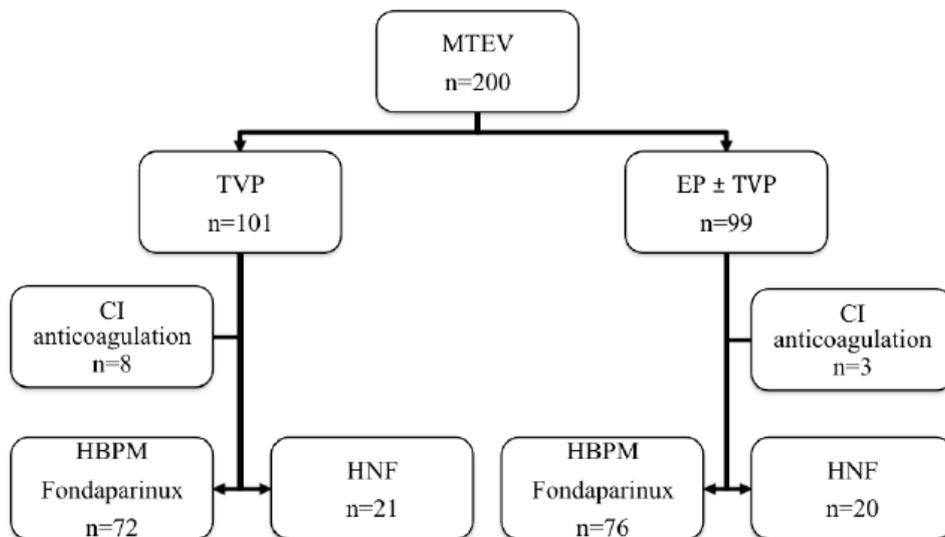


Figure 18 Traitements utilisés lors de cette étude

L'anticoagulation à dose curative lors de la phase aiguë concernait 189 patients ; 148 (78%) par HBPM ou fondaparinux et 41 (22%) par HNF. Un relais par AVK a été effectué chez 27 patients (13,5%). Une embolectomie chirurgicale cave inférieure ou rénale a été effectuée chez 5 patients qui présentaient une thrombose veineuse profonde. Ils étaient tous atteints d'un carcinome rénal.

En résumé, la prise en charge était conforme chez 85,7% des patients. La molécule anticoagulante utilisée initialement était adaptée : HBPM ou fondaparinux (78%), HNF (22%). Un faible pourcentage de relais par AVK (13,5%) a été effectué pendant l'hospitalisation.

4) Evaluation des actions en France

En 2015 en Champagne-Ardenne a eu lieu une deuxième enquête consistant à observer et déterminer l'efficacité des actions mises en place.

Les résultats ont mis en évidence que les pharmaciens avaient multiplié par 7 leur connaissance des recommandations concernant le sujet thrombose et cancer. En effet, en 2013 seulement 4% des pharmaciens les connaissaient contre 28.4% en 2015. Ce résultat a été aussi confirmé par leur réponse à la question du traitement adéquat à utiliser comme on le voit dans la figure 19 :

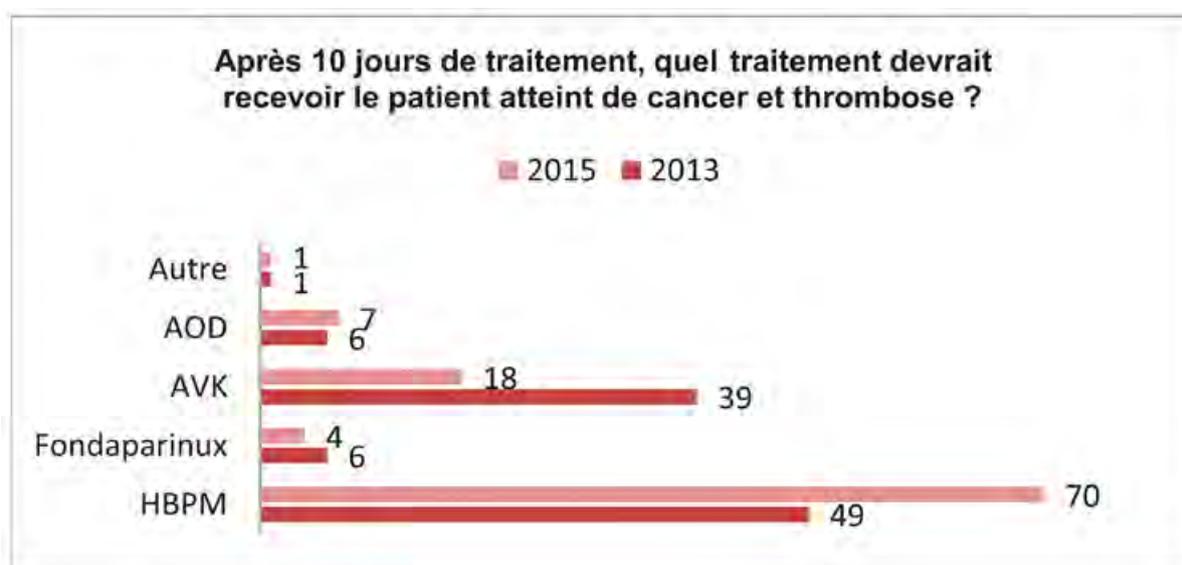


Figure 19 présentant une comparaison des réponses à la question du traitement que le patient cancéreux devrait recevoir pour une thrombose entre 2013 et 2015

On observe que les HBPM sont beaucoup plus souvent cités en 2015 qu'en 2013 ce qui montre bien une amélioration de la connaissance des pharmaciens. On remarque cependant qu'il y a encore des réponses par AOD, AVK ou fondaparinux ce qui met en évidence la nécessité de poursuivre les actions.

III.Applications des recommandations en Midi-Pyrénées

En juin 2015, un projet a été lancé dans la région avec le soutien institutionnel du laboratoire LEO Pharma. Ce projet s'inscrit dans la thématique « Thrombose et Cancer ». Pour gérer ce projet régional, un groupe réunissant plusieurs représentants des différentes professions de santé s'est réuni régulièrement dans les locaux d'ONCOMIP le réseau régional de cancérologie en Midi-Pyrénées. L'objectif de ce projet était d'évaluer l'application des recommandations concernant la pratique et la prise en charge pour la maladie thromboembolique veineuse chez le patient cancéreux par les différents professionnels de santé (infirmiers, pharmaciens et médecins) et d'apporter des actions correctrices si nécessaire.

1. Population et Méthode

1) Population

La population étudiée correspondait aux infirmiers libéraux, aux pharmaciens d'officine et aux médecins généralistes et spécialistes, exerçant une activité libérale ou hospitalière, en Midi-Pyrénées.

La population cible des infirmiers correspondait à l'ensemble des infirmiers inscrits à l'union régionale des professionnels de santé (URPS) des infirmiers de Midi-Pyrénées. La population cible des pharmaciens correspondait à l'ensemble des officinaux inscrits à l'URPS des pharmaciens de Midi-Pyrénées.

Après concertation du groupe, la population cible des médecins regroupait :

- Les médecins généralistes contactés par l'intermédiaire de l'URPS des médecins de la région Midi-Pyrénées
- Les médecins spécialistes concernés par le thème « Thrombose et Cancer » qui sont les médecins vasculaires, oncologue-hématologues, cardiologues, pneumologues, médecins interne, gériatres, hépato-gastro-entérologues, urologues, gynécologue, anesthésistes et les médecins urgentistes. Ces médecins spécialistes travaillent dans toute la région, que ce soit dans les établissements publics tel que les CHU ou les cliniques privées.

2) Méthode

a. Type d'étude

Pour cela, une enquête épidémiologique a été envoyée sous forme de questionnaire élaboré par le groupe de travail régional évaluant :

- Les caractéristiques de la population tel que la localisation, l'âge, le sexe, le département d'exercice, etc...
- L'épidémiologie de la maladie thromboembolique chez le patient cancéreux dans les différentes professions de santé,
- Un cas clinique spécifique en fonction de la profession de santé ciblée qui avait pour but d'évaluer la prise en charge thérapeutique de la MTEV chez les patients atteints de cancer,
- L'avis des professionnels de santé sur les actions à réaliser pour améliorer la connaissance des recommandations (pour les enquêtes infirmiers et pharmaciens).

Pour les infirmiers, le cas clinique était le suivant : « Une de vos patientes, âgée de 67 ans, suivie depuis 3 mois pour un cancer du sein et en cours de chimiothérapie vous appelle pour une série d'injection quotidienne à réaliser à son domicile. L'ordonnance de l'hôpital indique une injection d'anticoagulant sous cutanée par jour pendant 6 mois. Vous en déduisez ou la patiente vous indique une Thrombose. »

Pour les pharmaciens, le cas clinique était le suivant : « Madame X vient renouveler son ordonnance de Tamoxifene à la pharmacie. Elle a cependant une deuxième ordonnance avec un traitement antithrombotique pour un mois renouvelable deux fois, suite à une hospitalisation pour une Maladie Thromboembolique Veineuse (Thrombose Veineuse Profonde ou Embolie Pulmonaire). »

Pour les médecins, le cas clinique était le suivant : « 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/mm³, les plaquettes à 253 000/mm³, la CRP à 19 mg/l. Les bilans d'hémostase et hépatique sont normaux. Vous décidez de traiter cette patiente. »

Tous ces questionnaires ont été validés par le groupe de travail multi professionnels.

b. *Diffusion*

Pour les pharmaciens et les infirmiers, les questionnaires ont été diffusés par courriel par l'intermédiaire des URPS en fin d'année 2015.

Pour les médecins l'envoi a été séparé en fonction des différents établissements cible :

- Pour les médecins généralistes et les médecins spécialistes libéraux, l'envoi a été réalisé par l'intermédiaire de l'URPS en novembre 2015,
- Au CHU de Toulouse, l'envoi a été fait par le secrétariat du service de médecine vasculaire de Toulouse,
- A l'IUCT-Oncopole, l'envoi a été réalisé par le réseau ONCOMIP,
- A la clinique Pasteur, le questionnaire a été envoyé par l'intermédiaire de la messagerie interne du Professeur Leger.

Le courriel envoyé aux médecins contenait une courte présentation du travail de thèse qu'a réalisé une interne en médecine sur l'enquête médecins.

2. Résultats

1) Enquête infirmiers

a. Caractéristiques de la population

Il y a eu 243 infirmiers (sur les 3500 soit 6,94% des infirmiers de la région) dont 222 femmes qui ont répondu à l'enquête.

La majorité des réponses est venue du département de Haute Garonne comme on peut l'observer dans la figure 20 :

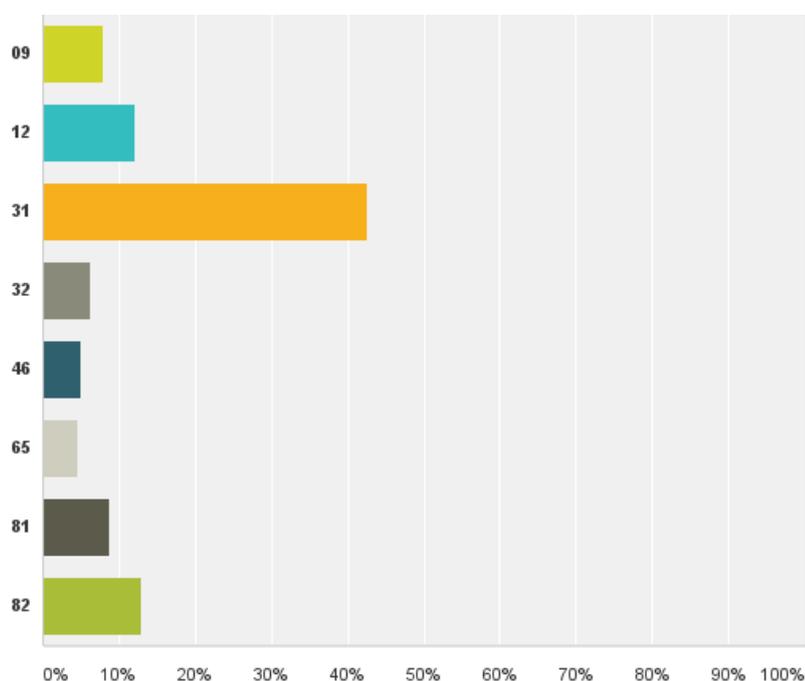


Figure 20 Résultats concernant le département d'exercice des infirmiers

Plus de 42 % des infirmiers exercent dans le département de Haute Garonne, suivi par le Tarn et Garonne qui est le second département le plus représenté avec 12,92%. Le troisième département est l'Aveyron avec 12,08% des infirmiers de la région.

Tous les départements sont représentés.

Une légère majorité des infirmiers exercent leur métier en milieu rural (pour 53,75% d'entre eux). Le reste d'entre eux est réparti entre la ville pour 30,42% et la zone périurbaine 15,83%.

Dans leur cabinet d'infirmiers, une compétence en éducation thérapeutique est décrite chez 27,08% des réponses.

Une grande majorité des infirmiers (89,08%) déclarent ne pas faire partie d'un réseau territorial de cancérologie.

b. *Epidémiologie de la MTEV chez le patient cancéreux*

Les résultats à la question concernant le nombre de patient cancéreux en cours de traitement dans leur patientèle sont présentés dans la figure 21 :

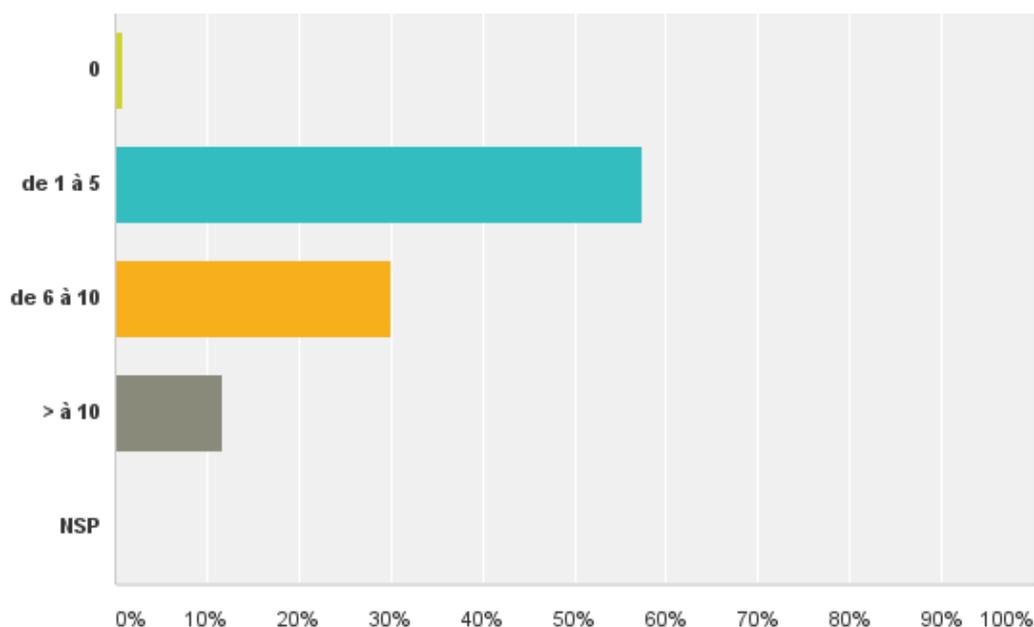


Figure 21 Résultats à la question concernant le nombre de patient cancéreux en cours de traitement dans la patientèle de l'infirmier

57,50% des infirmiers interrogés affirment que le nombre de patient atteint de cancer en cours de traitement est de 1 à 5 patients. 30 % estiment avoir 6 à 10 de ces patients et 11,67% plus de 10. A noter que deux infirmiers ont répondu n'avoir aucun patient atteint de cancer en cours de traitement.

Le nombre de patients atteint de cancer et de MTEV a aussi été évalué et a donné les résultats présentés dans la figure 22 :

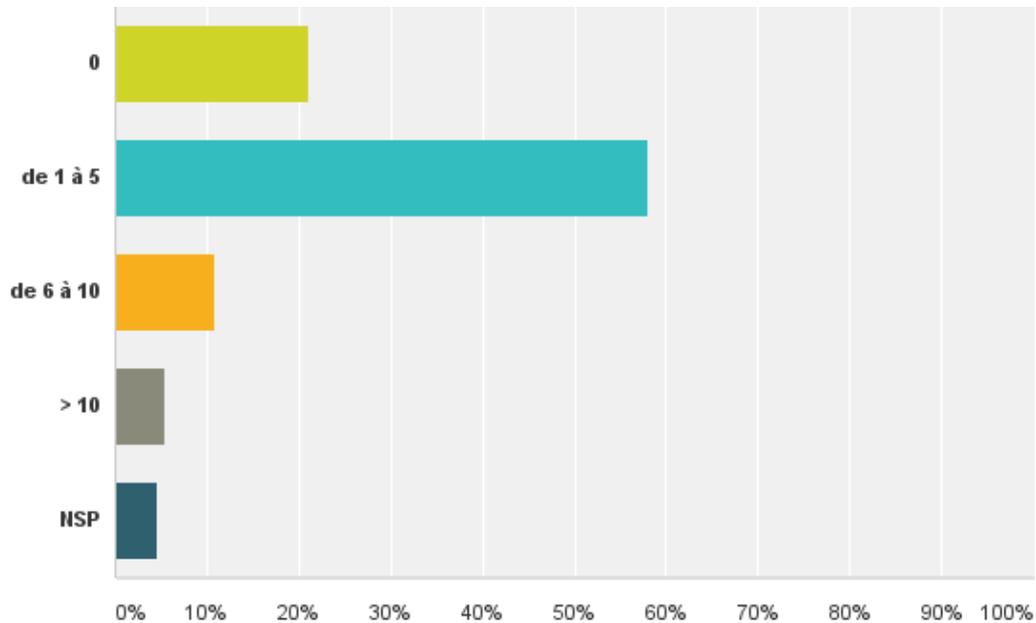


Figure 22 Résultat présentant le nombre de patient atteint de cancer et de MTEV dans la patientèle infirmier

Plus de 21 % des infirmiers interrogés déclarent ne pas avoir de patient atteint de cancer et de MTEV. Une majorité de 58 % déclarent avoir de 1 à 5 de ces patients dans leur patientèle. Plus de 10% des infirmiers affirment en avoir plus de 10.

c. *Evaluation de la prise en charge de la MTEV chez le patient cancéreux*

A la première question du cas clinique concernant la connaissance de la relation entre thrombose et cancer, une courte majorité de 55,42% estiment connaître cette relation contre 44,58% qui déclarent que non.

La connaissance des recommandations concernant ces deux pathologies est déterminée par la question suivante « Connaissez-vous les recommandations de l'INCa ou autres sur cette thématique ? » dont les résultats sont présentés dans la figure 23 :

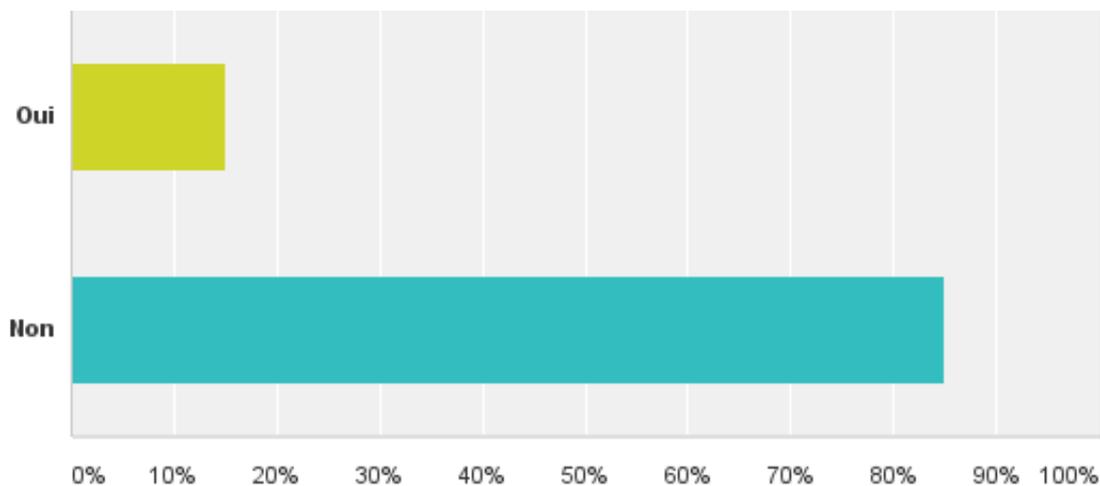


Figure 23 Réponse à la question : Connaissez-vous les recommandations de l'INCa ou autres sur cette thématique ?

On observe que plus de 85 % des infirmiers ayant répondu au questionnaire déclarent ne pas connaître les recommandations mise en place pour ces deux pathologies.

La figure 24 présente les résultats concernant la question « Concernant la durée de traitement mentionnée sur l'ordonnance, quelle est votre 1ère réaction ? » :

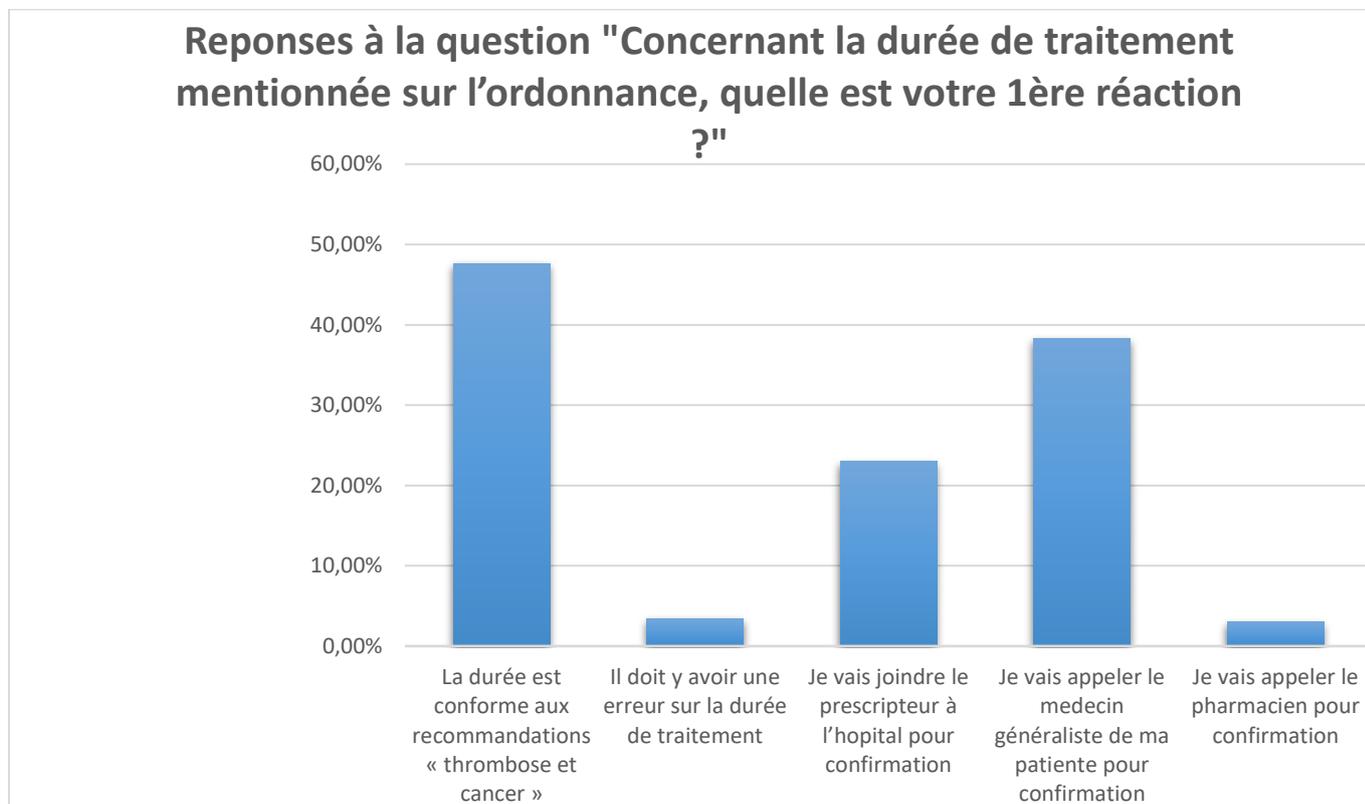


Figure 24 Graphique présentant les réponses à la question "Concernant la durée de traitement mentionnée sur l'ordonnance, quelle est votre 1ère réaction ?"

La réaction des infirmiers par rapport à la durée de traitement mentionnée sur l'ordonnance a été analysée et il a été déterminé que 47,66 % des infirmiers estimaient que 6 mois est la durée conforme aux recommandations concernant thrombose et cancer. 38,30% d'entre eux vont appeler le médecin généraliste de la patiente pour confirmation et 22,98% vont contacter le prescripteur à l'hôpital. On peut noter que seulement 2,98% des infirmiers veulent contacter le pharmacien.

La figure 25 présente les résultats concernant la surveillance biologique à réaliser selon les infirmiers :

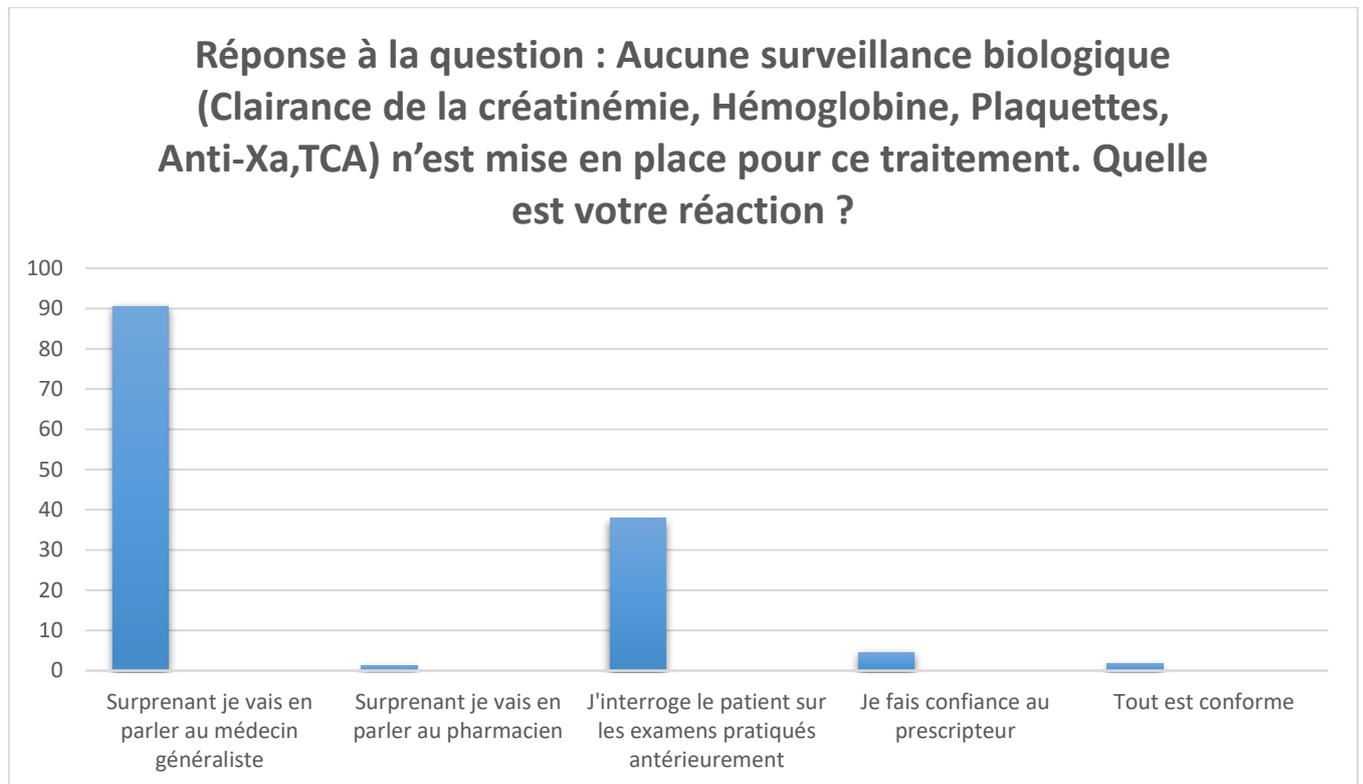


Figure 25 Graphique présentant les réponses à la question : Aucune surveillance biologique (Clairance de la créatinémie, Hémoglobine, Plaquettes, Anti-Xa,TCA) n'est mise en place pour ce traitement. Quelle est votre réaction ?

Au niveau de la surveillance biologique, les infirmiers estiment que dans ce cas clinique, l'absence de surveillance est surprenante et qu'ils vont en parler au médecin généraliste pour 90,53% d'entre eux. 37,86% des infirmiers interrogent le patient sur les examens pratiqués antérieurement. 4,53% font confiance au prescripteur et seulement 1,65% estiment que tout est conforme. On peut aussi remarquer que seulement 1,23% des infirmiers parlent de l'absence de surveillance aux pharmaciens.

A la question « Au bout de quelques semaines le patient se lasse de l'injection quotidienne et demande s'il n'y a pas d'autres voies d'administration possible. Quelle est votre attitude ? » Les réponses sont plus mitigées comme le décrit la figure 26 :

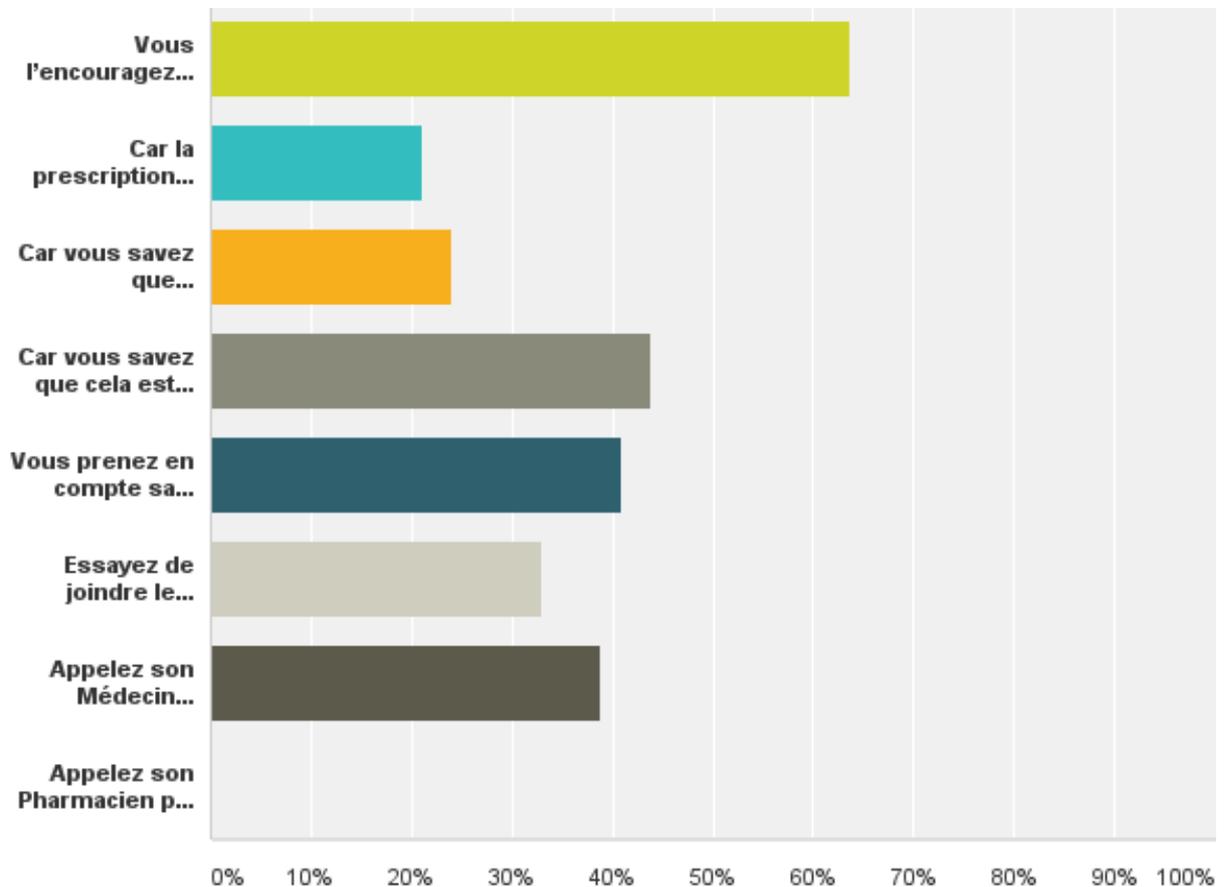


Figure 26 présentant les résultats à la question : « Au bout de quelques semaines le patient se lasse de l'injection quotidienne et demande s'il n'y a pas d'autres voies d'administration possible. Quelle est votre attitude ? »

63,64% des infirmiers estiment qu'il faut encourager la patiente à continuer son traitement par injection. Cette décision est motivée par la prescription qui doit être respecté (21,07%), par le fait que l'injectable ne provoquera pas d'interaction avec la chimiothérapie (23,97%) ou par le fait que cela est important pour sa pathologie (43,80%).

40,91% des infirmiers prennent en compte la demande du patient. 33,06% d'entre eux essaye de joindre le prescripteur hospitalier et 38,84% essaye de joindre le médecin généraliste pour savoir s'il est possible de modifier le traitement. On remarque qu'aucun infirmier ne contacte les pharmaciens pour prendre conseil.

On observe chez les infirmiers une très forte demande d'informations sur le sujet thrombose et cancer puisque 99,59% souhaitent avoir un complément d'information sur ce thème.

Ils se sont aussi prononcés sur la forme que devrait prendre ces informations. 58,16 % souhaitent l'intégration du thème thrombose et cancer lors d'une réunion professionnelle, 34,73% dans un leaflet d'information, 54,39% désirent avoir ces informations sur le site de l'URPS et enfin 10,88% souhaitent d'autres formes pour ces informations.

Enfin, les infirmiers ont émis le souhait que des informations complémentaires sur le patient soit données de la part du prescripteur de l'ordonnance pour 99,55%, de la part des pharmaciens pour 3,14% et de la part d'une autre personne pour 2,69% comme cela est présenté dans la figure 27 :

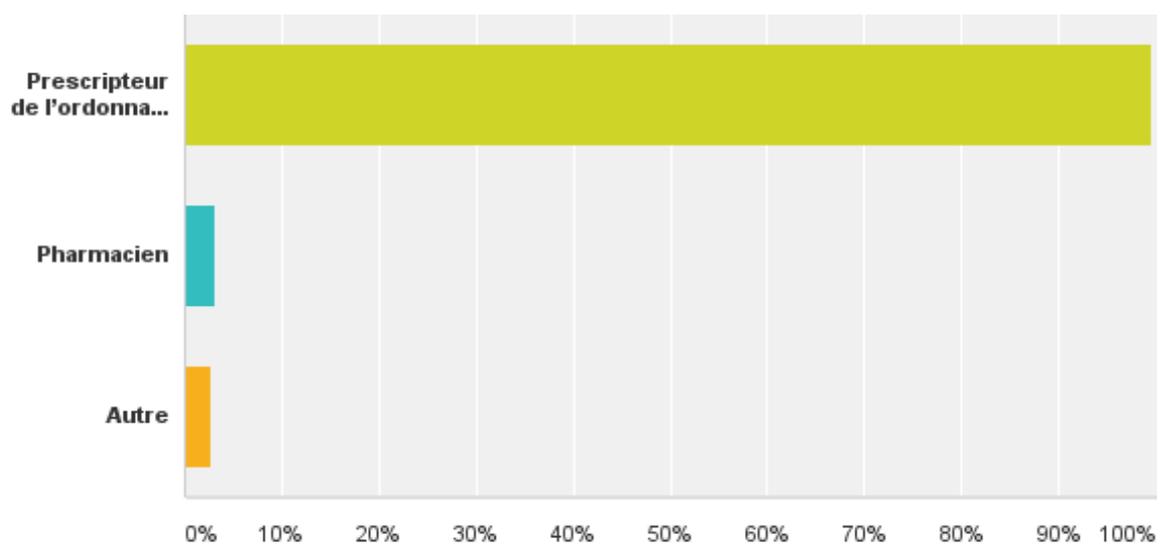


Figure 27 présentant les résultats à la question concernant l'envoi d'informations complémentaire à l'infirmier

2) Enquête pharmaciens

a. Caractéristiques de la population

Dans la région Midi-Pyrénées, il y a eu 53 pharmaciens sur 980 (5,4 % des pharmaciens de la région) qui ont répondu au questionnaire. Parmi eux, il y avait plus de femmes (65,91%) que d'hommes (34,09%).

La répartition des pharmaciens en fonction de l'âge est présentée par la figure 28 :

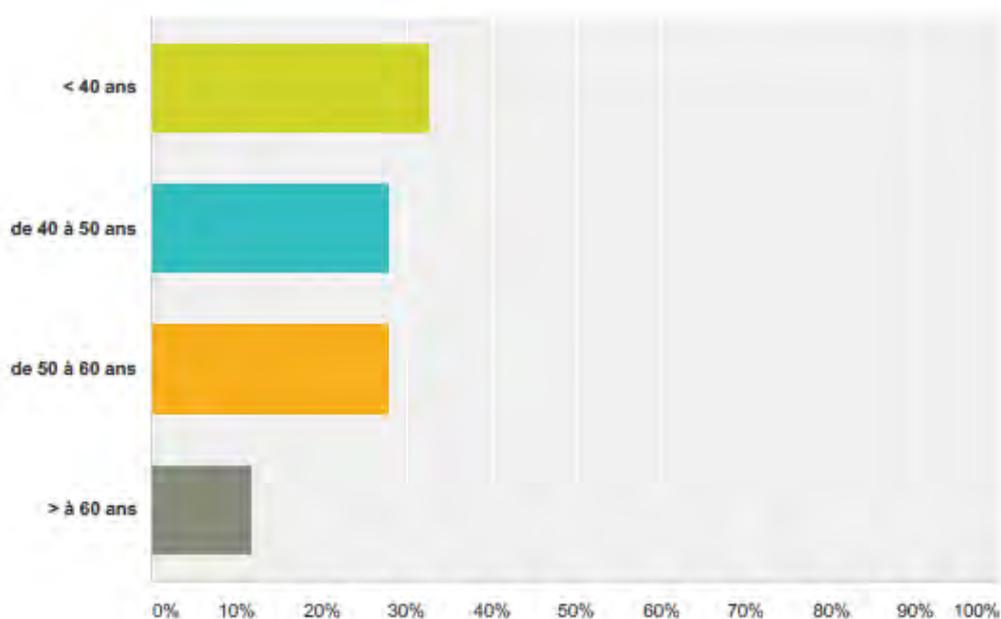


Figure 28 présentant la répartition des pharmaciens en fonction de l'âge

On observe que près d'un tiers des pharmaciens ayant répondu au questionnaire ont moins de 40 ans (32,56%). Les pharmaciens entre 40-50 ans représentent plus d'un quart des participants (27,91%). De même pour les pharmaciens entre 50-60 ans (27,91). Enfin, il y a 11,63% de pharmaciens de plus de 60 ans qui ont participé.

Des pharmaciens de toute la région Midi-Pyrénées ont répondu à l'étude. 18,60 % des officinaux proviennent de la Haute-Garonne. Le même pourcentage est retrouvé dans le département du Gers. Suivent ex-aequo les départements de l'Ariège, l'Aveyron et le Tarn avec 16,28%. Enfin, 13,95% des pharmaciens répondants exercent dans le département du Lot. Toutefois on remarque qu'aucuns pharmaciens de Hautes-Pyrénées et de Tarn-et-Garonne n'ont répondu au questionnaire.

Les officines de ces pharmaciens sont situées dans près de 61,90% des cas en milieu rural. Les pharmacies de ville et de quartier composent chacune 14,29% des réponses. Pour finir, 9,52% des pharmacies étaient situées en zone péri-urbaine.

Pour déterminer si ces officines possèdent des pharmaciens spécialisés ou dédiés en cancérologie ou en soin de support, une question a été posée dont les résultats sont indiqués dans le tableau de la figure 29 :

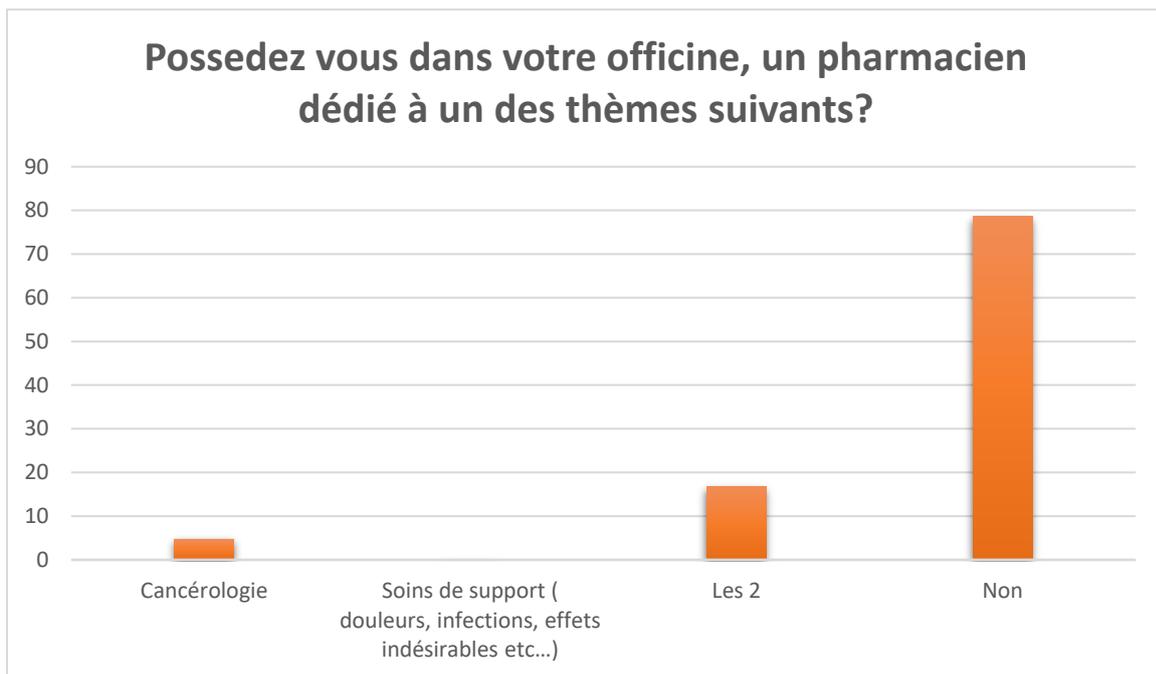


Figure 29 Graphique présentant les résultats à la question : Possédez-vous dans votre officine, un pharmacien dédié à un des thèmes suivants ?

On observe que dans 78,57% des pharmacies, il n'y a pas de pharmaciens dédiés. On trouve un pharmacien dédié dans 4,76% des officines. 16,67 % des pharmaciens déclarent avoir un pharmacien spécialisé en cancérologie et en soins de support dans leur officine.

Dans ces pharmacies, 71,43% déclarent avoir mis en place l'entretien pharmaceutique.

Cependant, une compétence en éducation thérapeutique a été indiquée uniquement dans 35,71% des pharmaciens.

b. *Epidémiologie de la MTEV chez le patient cancéreux*

Les résultats à la question concernant le nombre de patient cancéreux en cours de traitement dans leur patientèle sont présentés dans la figure 30 :

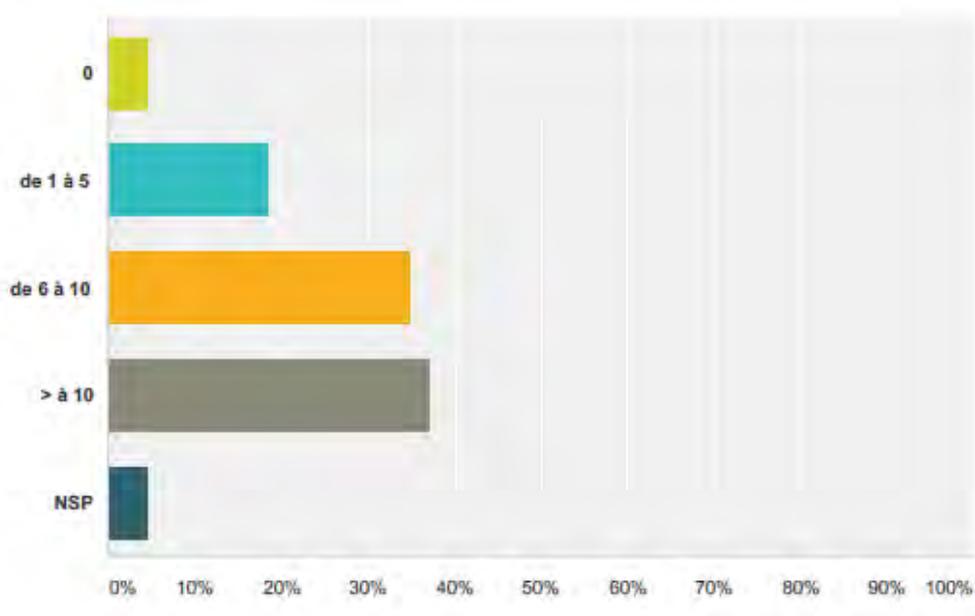


Figure 30 présentant le nombre de patient atteint de cancer actif dans la patientèle de la pharmacie

Plus de 37,21% des pharmaciens déclarent avoir dans leur patientèle plus de dix patients atteints de cancer en cours de traitement. 34,88 % estiment en avoir entre 6 à 10. Près de 18,60% des officinaux en ont de 1 à 5. Enfin, 4,65% affirment ne pas avoir de patients cancéreux en cours de traitement et 4,65% ne se prononcent pas.

La figure 31 représente le nombre approximatif de patients atteints de cancer et de MTEV dans la patientèle des pharmacies :

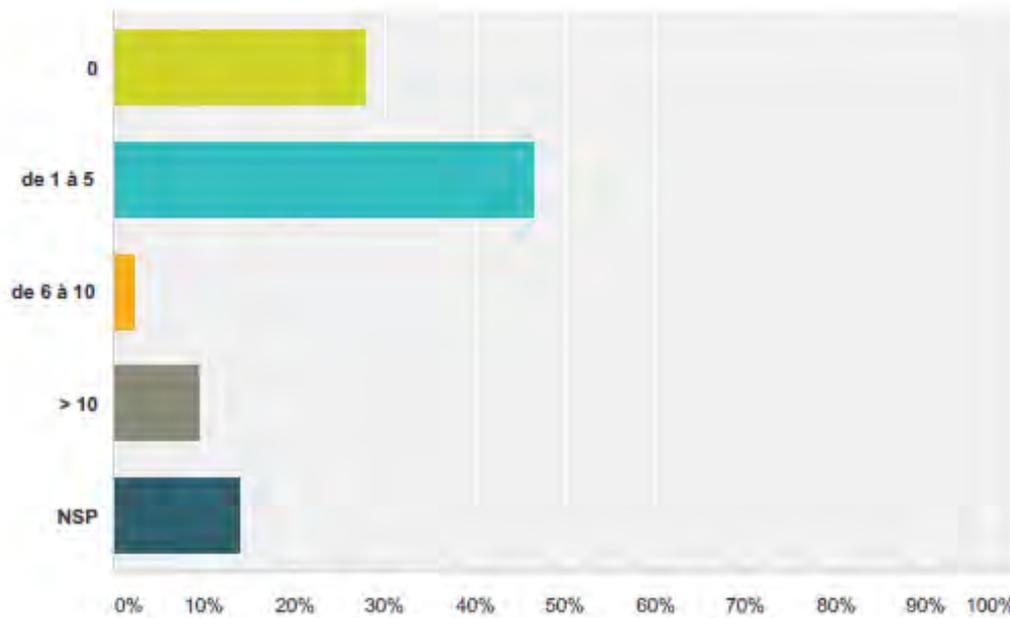


Figure 31 présentant le nombre de patient atteint de MTEV et cancer dans la patientèle du pharmacien

Presque la moitié des pharmaciens (46,51%) estiment que dans leur patientèle, ils ont 1 à 5 patients présentant un cancer actif et une MTEV. En second, 27,91% déclarent ne pas avoir ce type de patient dans leur patientèle. 9,30 % des pharmaciens affirment avoir plus de 10 de ces patients. Enfin, 13,95% des officinaux ne se savent pas combien ils ont de patients atteints de ces deux pathologies.

c. *Evaluation de la prise en charge de la MTEV chez le patient cancéreux*

A la première question du cas clinique concernant le traitement recommandé dans la situation présentée, les résultats sont présentés dans la figure 32 :

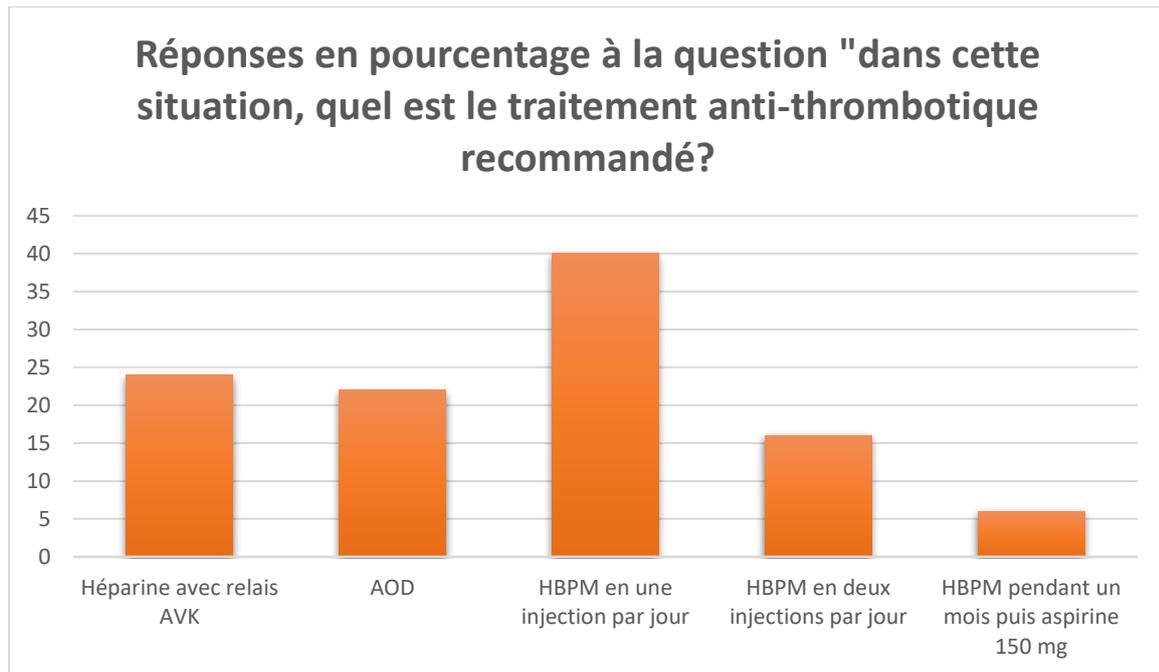


Figure 32 Réponses en pourcentage à la question "dans cette situation, quel est le traitement anti-thrombotique recommandé ?

On observe que plus de 40 % des pharmaciens affirment que l'injection d'HBPM une fois par jour est le traitement recommandé. 24% déclarent qu'il faut faire une héparine avec relais AVK. 22% proposent les AOD. 16% des pharmaciens donnent pour traitement recommandé deux injections par jour d'HBPM. Enfin, 6% proposent une HBPM pendant un mois puis aspirine 150 mg.

La seconde question du cas clinique étudie les paramètres biologiques que les pharmaciens estiment pertinent à suivre. Les réponses à cette question sont présentées dans la figure 33 :

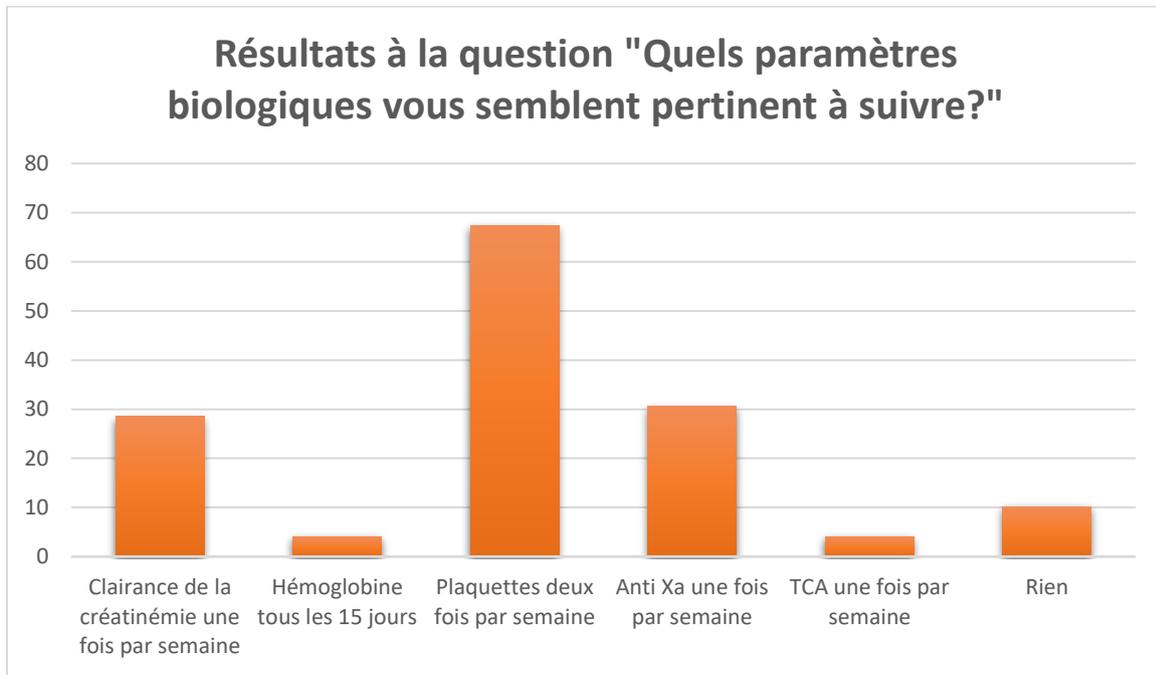


Figure 33 Résultats à la question "Quels paramètres biologiques vous semblent pertinent à suivre?"

La grande majorité des pharmaciens (67,35%) déclarent qu'il est pertinent de réaliser une surveillance plaquettaire deux fois par semaine. 30,61% veulent un contrôle de l'activité Anti-Xa une fois par semaine. La troisième réponse la plus donnée est la clairance de la créatinémie une fois par semaine avec 28,57% des résultats. 10,20% des pharmaciens déclarent qu'une surveillance des paramètres biologiques n'est pas nécessaire. Enfin 4,08% ont affirmés qu'il est important de doser l'hémoglobine tous les 15 jours et la TCA une fois par semaine.

A la question « Au vu de l'alourdissement du traitement de votre patiente, vous lui donnez des conseils sur les interactions médicamenteuses possibles avec d'autres traitements. Quelles sont les interactions médicamenteuses à prendre en compte ? » les résultats sont présentés dans la figure 34 :

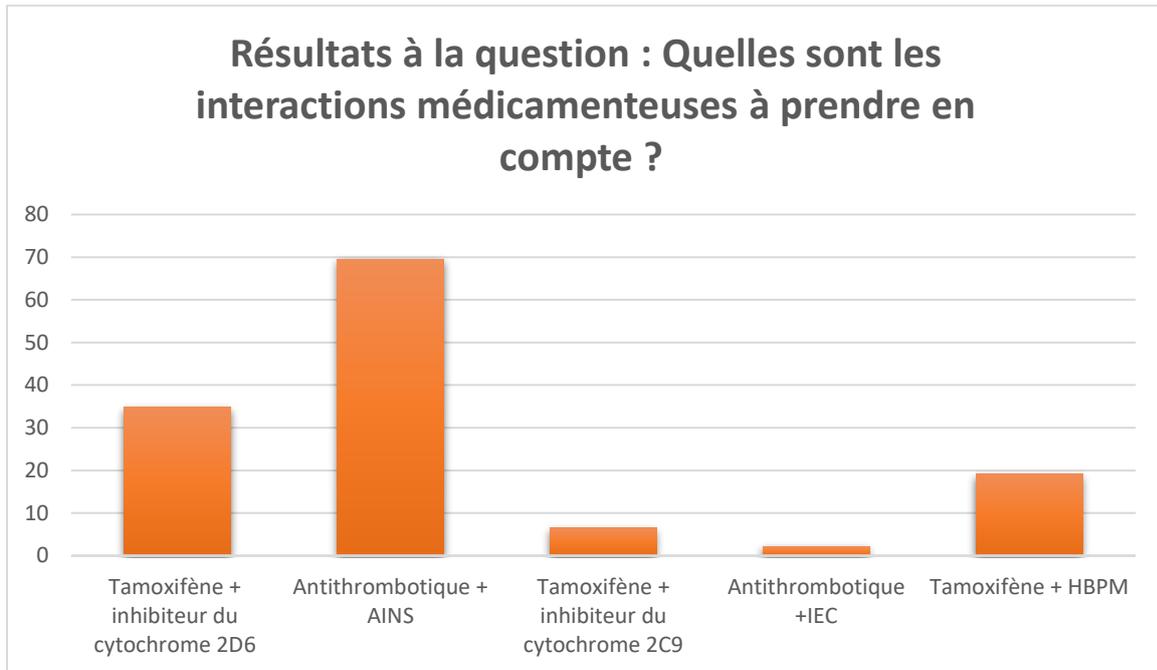


Figure 34 Résultats à la question : Quelles sont les interactions médicamenteuses à prendre en compte ?

Près de 70% des pharmaciens (69,57%) déclarent que l'interaction antithrombotique + AINS et une interaction à prendre en compte. La deuxième réponse la plus retenue est Tamoxifène + inhibiteur du CYP2D6 avec 34,78%. Ensuite, 19,57% des pharmaciens affirment qu'il faut prendre en compte l'interaction Tamoxifène + HBPM. 6,52% donnent pour réponse Tamoxifène + inhibiteur du CYP 2C9. Enfin, 2,17% choisissent l'interaction Antithrombotique + IEC.

La connaissance des recommandations nationales sur la prise en charge de la double pathologie « Thrombose et cancer » a été évaluée et présentée dans la figure 35 :

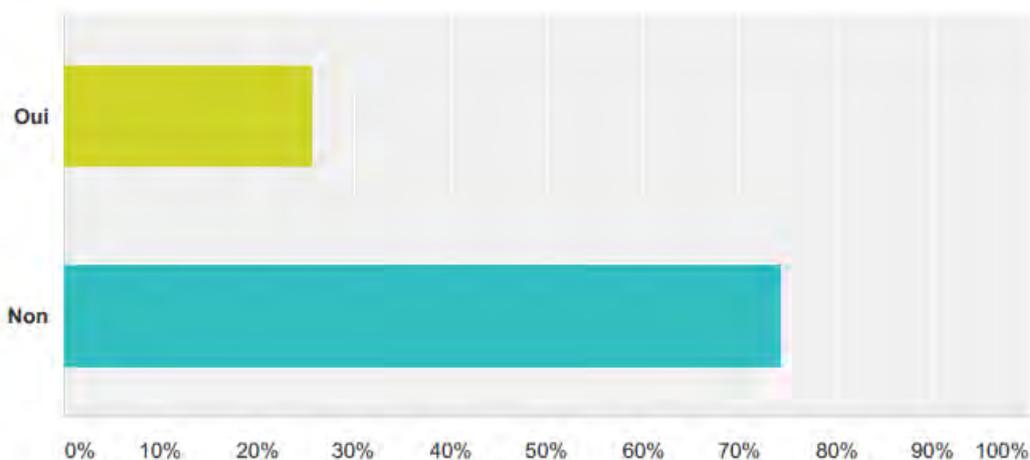


Figure 35 présentant les résultats à la question "Avez-vous connaissance de recommandations nationales sur la prise en charge de la double pathologie "thrombose et cancer ? »

On observe que près de $\frac{3}{4}$ des pharmaciens (74,42%) ne connaissent pas les recommandations concernant le traitement des thromboses veineuses chez les patients atteints de cancer.

La connaissance du diagnostic de cancer par le pharmacien provient de différentes sources comme le présente la figure 36 :

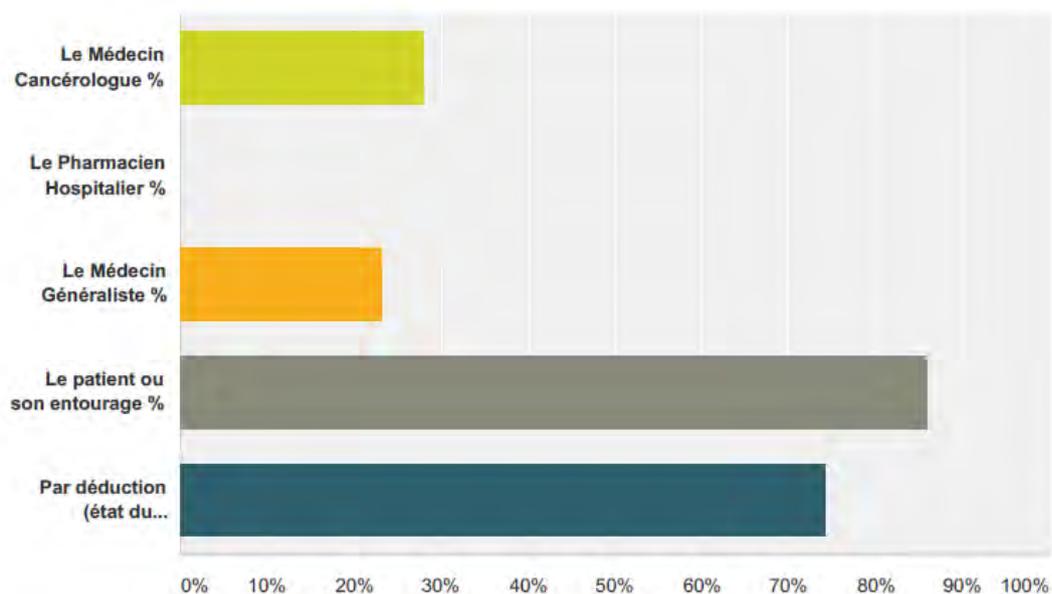


Figure 36 présentant les sources de la connaissance du diagnostic de cancer

Dans plus de 86% des réponses, le diagnostic de cancer est appris par le pharmacien par l'intermédiaire du patient ou de son entourage. 74,42% déclarent le découvrir par déduction selon l'état du patient ou d'un médicament spécifique sur une ordonnance. Ensuite, 27,91% des pharmaciens reçoivent l'information du médecin oncologue. Enfin 23,26% ont l'information du médecin généraliste. On peut noter qu'aucun des officinaux n'a déclaré recevoir cette information des pharmaciens hospitaliers.

A la question « Medimail (messagerie sécurisée) vous semble-t-il indispensable ? », plus de $\frac{3}{4}$ des pharmaciens (78,57%) estiment que oui.

La question 16 nous indique que 55,81% des pharmaciens n'alimentent pas le dossier patient avec les médicaments d'auto-médication.

A la question « Lors de la délivrance de l'anticoagulant, prenez-vous en compte les traitements concomitants ? », presque la totalité des pharmaciens (95,24%) déclarent que oui.

93,02% des pharmaciens affirment faire le lien entre alimentation et anticoagulant. 90,70% donnent des conseils aux patients pour l'alimentation.

La totalité des pharmaciens insiste auprès du patient sur l'indispensable nécessité de son observance-adhésion au traitement.

A la question « Pensez-vous à demander régulièrement à votre patient s'il a dans son portefeuille la description de son traitement (dentiste, utilisateur de véhicule ou de machines-outils...) ? », les réponses sont plus mitigées avec 34,88% de oui et 65,12% de non.

A la question « Comment qualifieriez-vous votre facilité de joindre le praticien hospitalier (médecin ou pharmacien) pour tout questionnement ? », les réponses nous montrent que la moitié des pharmaciens estiment que cette facilité de joindre le praticien est moyenne. 47,62% ont déclarés que cela reste à améliorer et seulement 2,38% estiment qu'il est facile de contacter ce praticien.

Enfin, 80,43% des pharmaciens seraient favorable à la mise en place d'actions de formations pluridisciplinaires. 17,39% d'entre eux affirment que leur avis dépendra des actions.

3) *Enquête médecins*

L'étude épidémiologique pour les médecins a été confiée par le Professeur Bura-Rivière à une interne Madame Sarah Bruni qui a regroupé et analysé les résultats.

a. *Caractéristiques de la population*

4433 médecins ont été interrogés (2400 Médecins généralistes et 2033 Spécialistes) et 350 réponses ont été obtenues dont 342 complètes (ce qui correspond à 7,7%). Chez les médecins qui ont répondu, il y a eu : 197 médecins généralistes (8,2% des médecins généralistes contactés par l'URPS), 129 médecins spécialistes (7,2% des médecins spécialistes de la région contactés) et 16 chirurgiens.

Parmi les médecins ayant répondu au questionnaire, le nombre de femmes est de 154 soit 45,03% et le nombre d'homme est de 188 soit 54,97%.

Les médecins entre 50 et 60 ans sont les plus représentés avec 32,49% des réponses. 30,99% ont moins de 40 ans. 21,05% des médecins ont entre 40 et 50 ans. Enfin la tranche d'âge la moins représentée est celle supérieur à 60 ans avec 15,20%.

Les médecins répondants à l'enquête travaillent pour plus de la moitié en Haute-Garonne avec 52,3% des réponses. Le second département représenté est l'Aveyron avec 12,57% et le moins représenté est le Gers avec 4,09%.

Dans les résultats tous les départements sont représentés.

Chez les médecins spécialistes, la spécialité la plus représentée est la médecine vasculaire avec 17,05%. La seconde spécialité la plus présente est celle des médecins urgentistes avec 14,73% puis les oncologues avec 13,18%.

Chez les chirurgiens, la spécialité la plus représentée est la gynécologie obstétrique avec 43,75%.

b. *Epidémiologie de la MTEV et cancer*

On a évalué le pourcentage de patients atteints de cancer dans le service/patientèle des médecins généralistes, spécialistes et chirurgiens. Les résultats sont présentés dans la figure 37 :

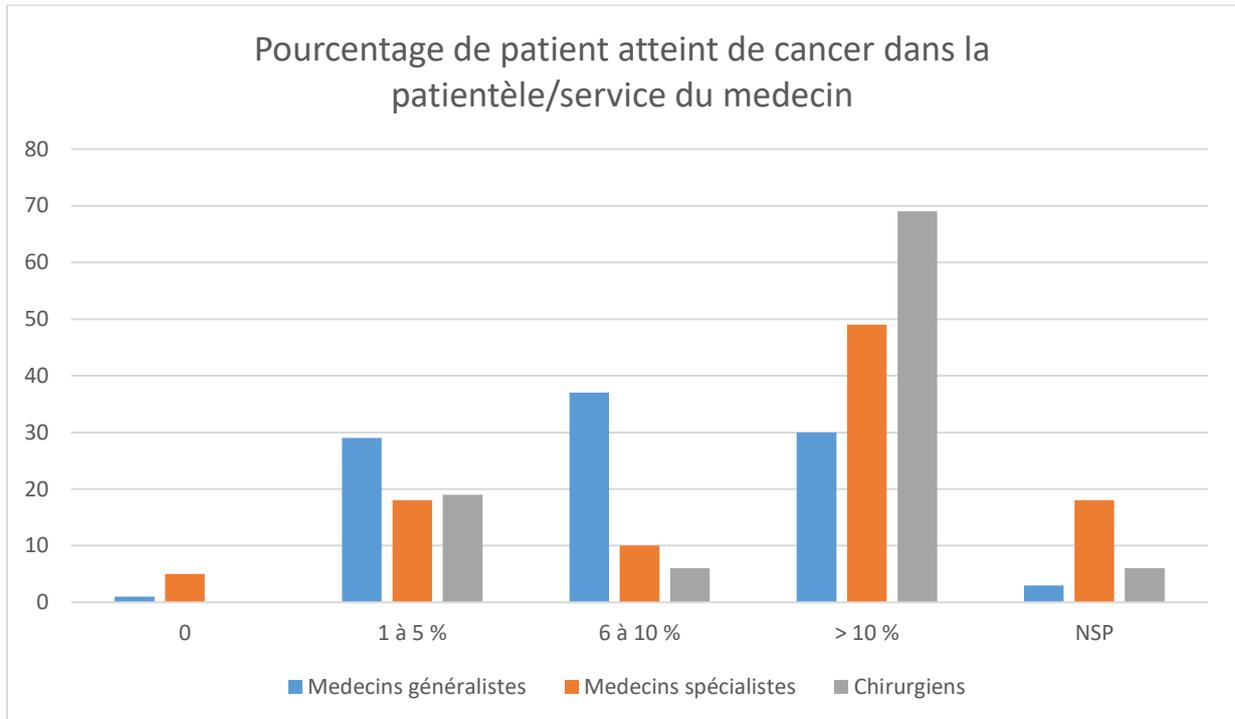


Figure 37 présentant le pourcentage de patient atteint de cancer dans la patientèle en fonction de la spécialité des médecins

Une courte majorité des médecins généralistes soit 37% déclarent que 6 à 10% de leur patientèle sont atteints de cancer. 29% considèrent qu'ils en ont 1 à 5% et 30% affirment en avoir plus de 10%. Seulement 1% affirment n'en avoir aucun dans leur patientèle.

Pour les médecins spécialistes, près de la moitié (49%) des répondants déclarent avoir plus de 10% de patients atteints de cancer. 18% estiment avoir 1 à 5% de patients. 10% déclarent avoir 6 à 10% des patients. Enfin 5 % des spécialistes affirment ne pas avoir ce type de patient dans leur patientèle.

Chez les chirurgiens, une forte majorité déclarent avoir plus de 10% de patients atteints de cancer (69%). Tous les chirurgiens ont au moins un patient atteint de cancer dans leur service.

On a aussi évalué le pourcentage de patient atteint de MTEV et cancer dans la patientèle/service des médecins. Les résultats sont présentés dans la figure 38 :

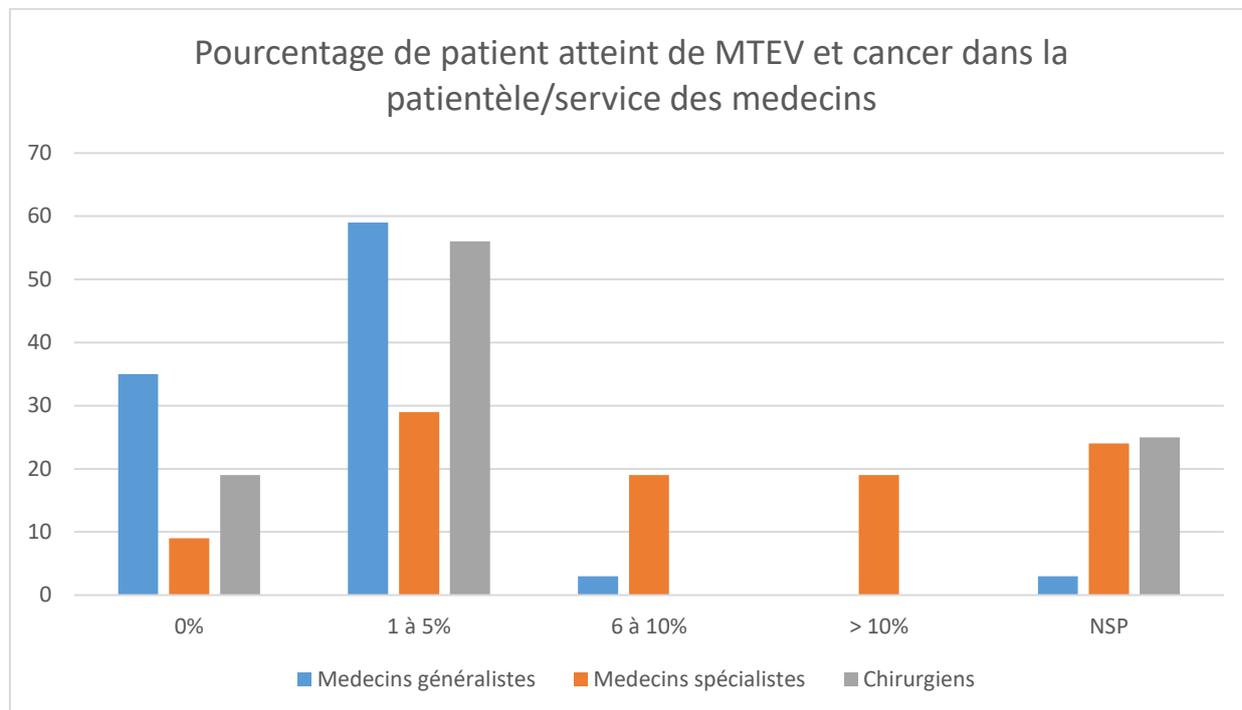


Figure 38 présentant le pourcentage de patient atteint de MTEV et cancer dans les patientèles/services des médecins

Les résultats nous montrent qu'une majorité de médecins généralistes (59%) déclarent que 1 à 5% de leur patientèle a l'association de MTEV et cancer. 35% estiment ne pas avoir ce type de patient dans sa patientèle.

Pour les médecins spécialistes, 29% affirment avoir 1 à 5% de patient présentant MTEV et cancer. A part égale, 19% estiment en avoir 6 à 10% et plus de 10%. 9% déclarent ne pas avoir ce type de patient et une quantité non négligeable de spécialistes ne se prononcent pas (24%).

La majorité des chirurgiens (58%) estiment avoir 1 à 5% de patient dans leur service atteint de MTEV et cancer. 19% déclarent ne pas avoir ce type de patient. On peut noter qu'un quart des chirurgiens ne se prononcent pas.

c. *Evaluation de la prise en charge*

A la question « Quel type de traitement préconisez-vous durant les 3 premiers mois ? », les réponses données par les médecins généralistes, spécialistes et chirurgiens sont présentées dans la figure 39 :

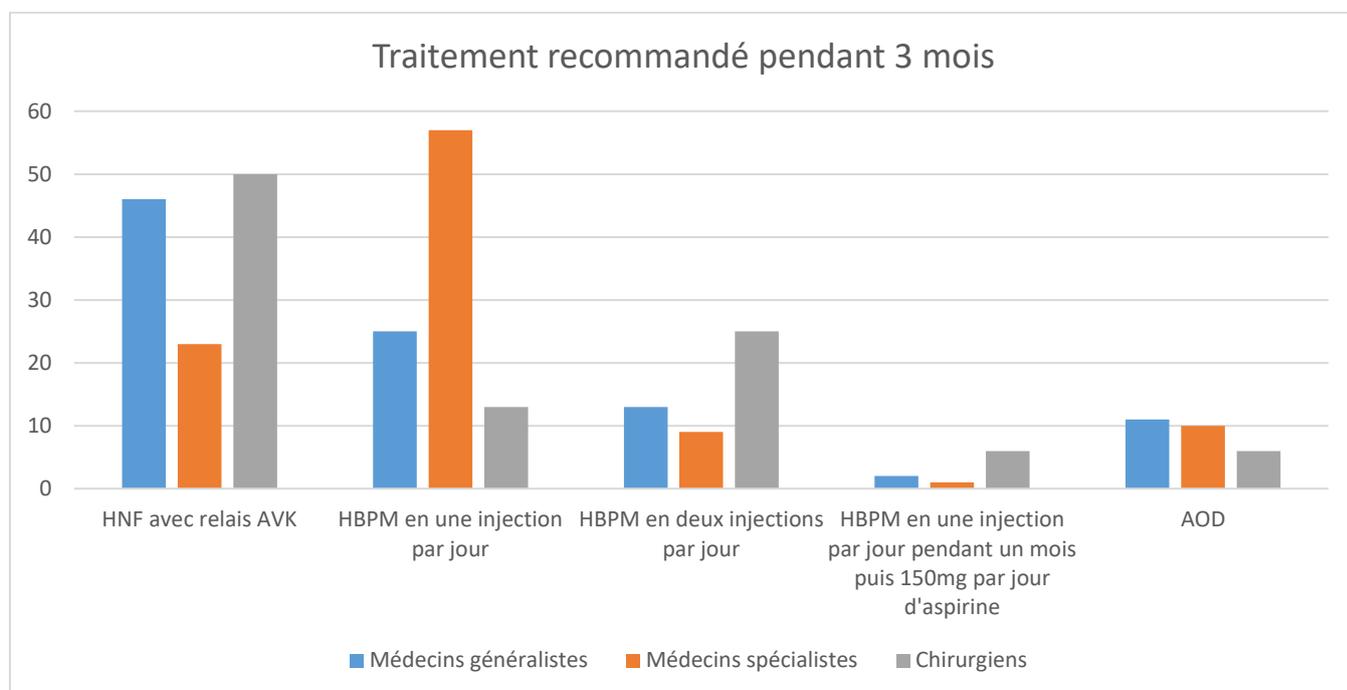


Figure 39 présentant les résultats à la question "Quel type de traitement préconisez-vous durant les 3 premiers mois ?"

On observe que près de la moitié des médecins généralistes (46%) choisissent l'injection d'une HNF avec relais avec AVK. Un quart d'entre eux proposent la thérapeutique avec l'injection HBPM en une fois par jour. Les autres thérapeutiques sont moins proposées et représentent un tiers des réponses (11% pour les AOD, 13% pour HBPM en deux injections, et 2% pour HBPM puis 150mg d'aspirine).

Chez les médecins spécialistes, la majorité (57%) instaure un traitement par HBPM en une seule injection par jour pendant les 3 premiers mois de traitement. 23% d'entre eux proposent un traitement par HNF avec relais AVK.

Chez les chirurgiens, 50% des réponses sont pour l'HNF avec relais AVK. 25% des chirurgiens prescrivent une HBPM en deux injections par jour. Enfin, 13% d'entre eux instaurent un traitement par HBPM en une injection par jour.

Concernant la surveillance biologique à instaurer avec ce traitement, les réponses des différentes catégories de médecins sont présentées dans la figure 40 :

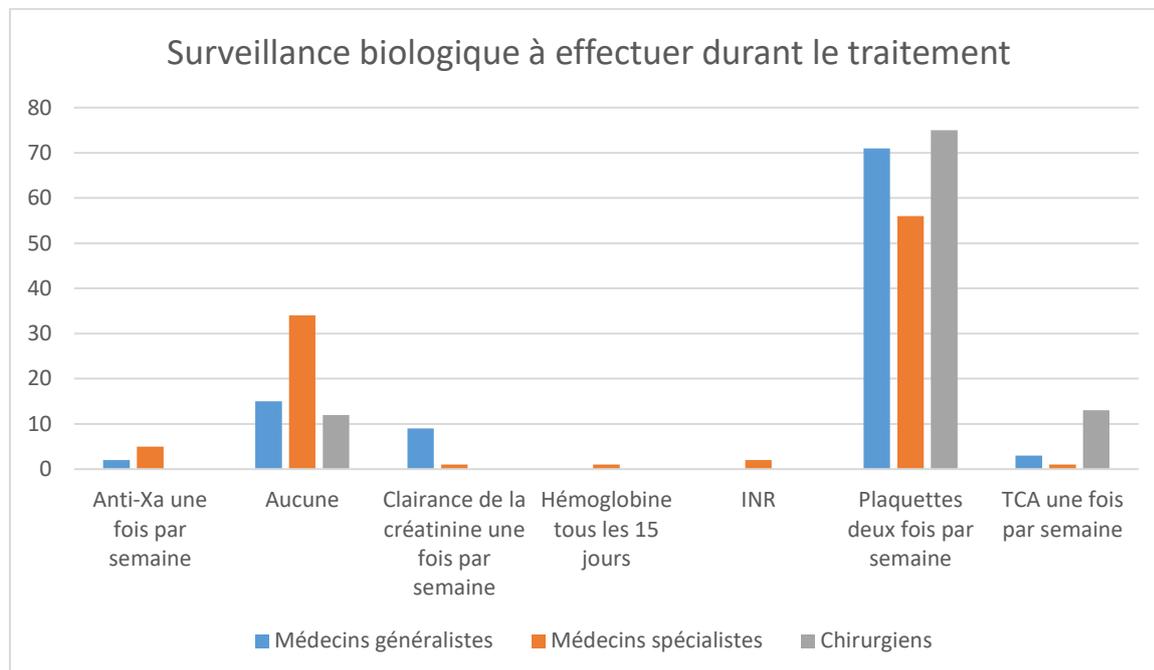


Figure 40 présentant les résultats concernant la surveillance biologique mise en place pour ce traitement par les médecins

Pour les médecins généralistes, la grande majorité (71%) instaure une surveillance des plaquettes deux fois par semaine. 15 % des généralistes ne font aucune surveillance. Il faut noter qu'aucun médecin généraliste ne fait un contrôle de l'INR.

Chez les médecins spécialistes, plus de la moitié des réponses (56%) vont pour la surveillance des plaquettes deux fois par semaine. 34% ne font aucune surveillance biologique.

Pour les chirurgiens, $\frac{3}{4}$ surveillent les plaquettes deux fois par semaine. 13% des praticiens interrogés font une surveillance du TCA une fois par semaine. Enfin, 12% ne font aucune surveillance biologique.

A la question « Quelle est la durée du traitement anti thrombotique chez cette patiente ? », les résultats sont présentés dans la figure 41 :

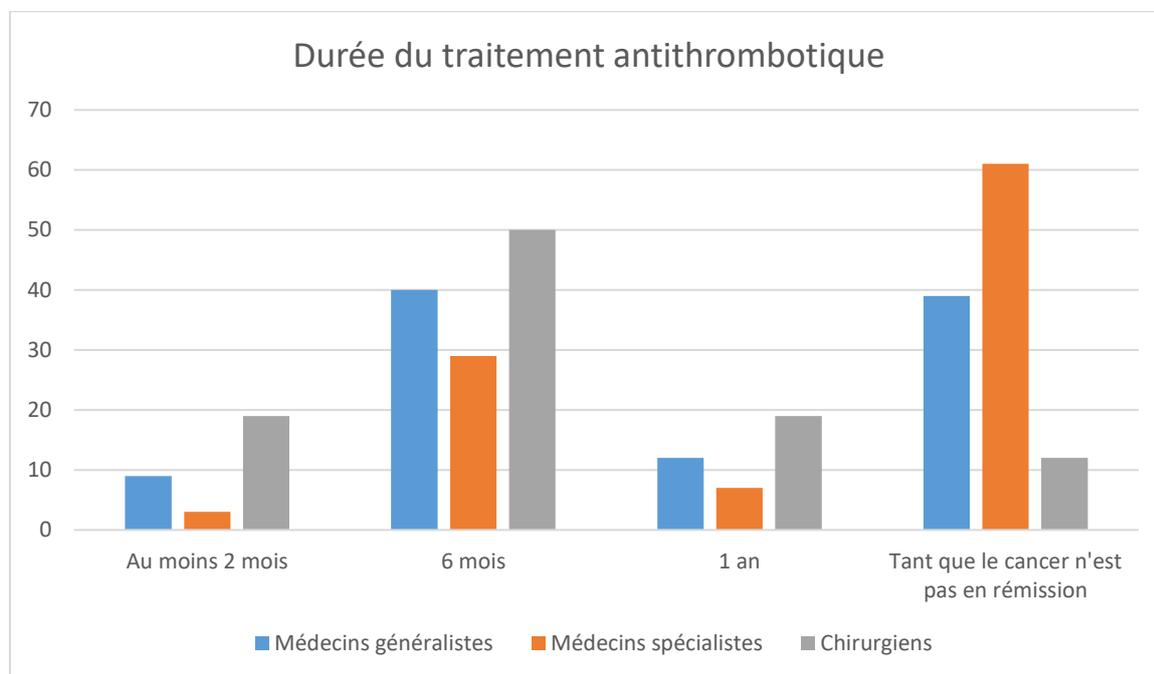


Figure 41 présentant les résultats concernant la durée de traitement antithrombotique

Les médecins généralistes ont choisi à part égale les réponses : un traitement de 6 mois (40%) et tant que le cancer n'est pas en rémission (39%).

Chez les médecins spécialistes, 61% affirment que le traitement doit durer tant que le cancer n'est pas en rémission. 29% déclarent que le traitement doit durer 6 mois. 7% estiment qu'il doit durer 1 an.

Pour les chirurgiens, la moitié déclare que le traitement doit être continué pendant 6 mois. 19 % choisissent les réponses au moins 2 mois et 1 an. Enfin, seulement 12 % affirment que le traitement doit continuer tant que le cancer n'est pas en rémission.

Pour les médecins, les facteurs de risque influençant la durée de traitement de la MTEV sont présentés dans la figure 42 :

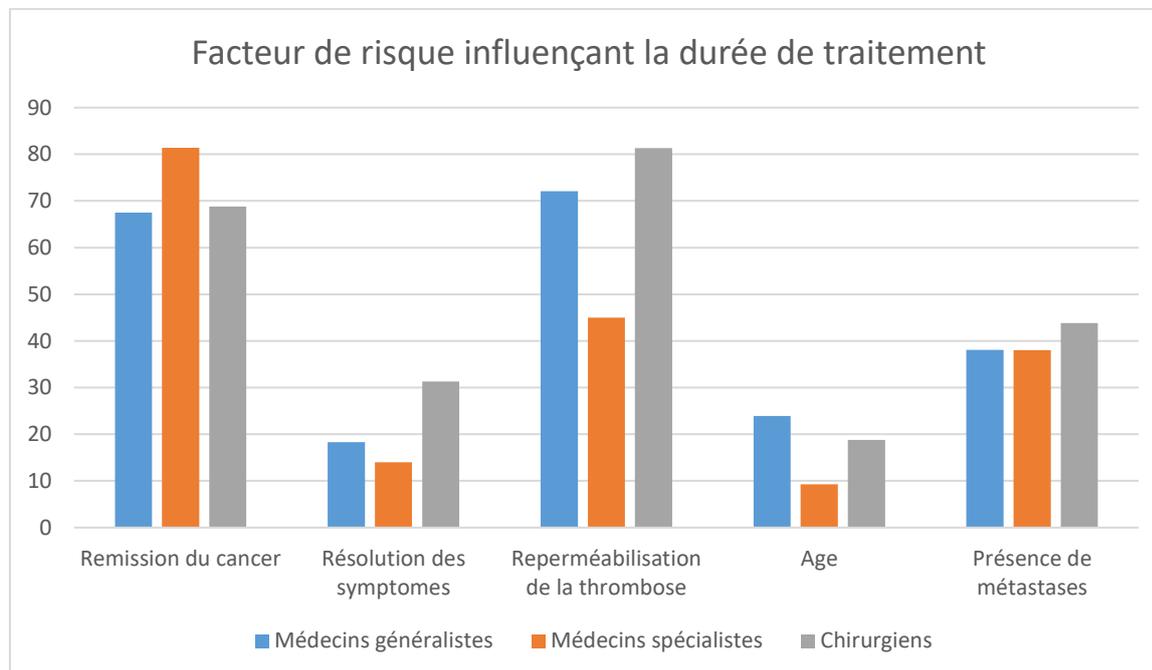


Figure 42 présentant les résultats concernant les facteurs de risque influençant la durée du traitement

La grande majorité (72,1%) des médecins généralistes déclare que la reperméabilisation de la thrombose est le facteur de risque déterminant influençant la durée du traitement. 67,5% des réponses vont au facteur de risque « rémission du cancer ». 38,1% ont choisi la présence de métastases.

Chez les médecins spécialistes, la rémission du cancer est le facteur de risque le plus influençant pour la durée du traitement avec 81,4% des réponses. La seconde réponse la plus donnée est la reperméabilisation de la thrombose avec 45%.

Pour les chirurgiens, le facteur de risque influençant la durée de traitement est pour 81,3% des réponses la reperméabilisation de la thrombose. 68,8% déclarent que la rémission du cancer influence aussi la durée du traitement. 43,8% ont choisi la présence de métastases.

3. Plan d'action suite à l'enquête

Les résultats ont montré que les recommandations concernant la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient atteint de cancer n'était pas bien connues. Ce constat a entraîné la mise en place d'actions dont la principale est la création de plaquettes ayant pour cible les patients et les professionnels de santé.

Ces plaquettes ont été imprimées et présentées au groupe de travail en septembre 2016. Les canaux de diffusion préconisés ont été :

Oncomip	URPS et Conseil de l'ordre (médecins, infirmières, pharmaciens)	Associations régionales
<ul style="list-style-type: none">› Mail ciblé vers les 3C et pros des Ets› Site internet et newsletter› LinkedIn› Réunions régionales thématiques	<ul style="list-style-type: none">› Mail ciblé à leurs membres› Sites internet› Revues périodiques› Réunions professionnelles et /ou formation	<ul style="list-style-type: none">› Cardiologie : Philippe Léger› Médecine vasculaire et pneumo : Alessandra Bura-Rivière

Les plaquettes seront envoyées avec un courrier d'accompagnement de manière à présenter le document suite à une demande des URPS pharmaciens et infirmiers. L'envoi sera réalisé au début de l'année 2017.

« La plaquette patient » présente une explication du traitement de thrombose. En effet il est apparu que bien souvent, le patient n'entend que le mot « cancer » et il ne sait pas pourquoi il est sous anticoagulant. La plaquette répond à cet objectif.

Elle s'intitule « mon traitement anticoagulant » et contient une définition de la thrombose et plusieurs rubriques définies par des questions :

- Quel type de traitement m'est prescrit ?
- Quels sont les objectifs du traitement ?
- Comment le traitement est-il administré ?
- Mon traitement anticoagulant : Précautions

Le patient pourra découper la plaquette de manière à en faire une carte qu'il pourra mettre dans son portefeuille. Sur ce document figureront ses coordonnées, le nom de son traitement et la posologie et enfin son équipe de soins (médecin, pharmacien et infirmier).

A l'arrière de la plaquette, un encart blanc est prévu afin de laisser au médecin spécialiste qui suit le patient, le soin d'apposer son tampon ou celui de son établissement.

« La plaquette professionnel de santé » se présente en plusieurs rubriques permettant aux médecins pharmaciens et infirmiers d'avoir les informations principales pour une bonne utilisation de l'antithrombotique. Ces rubriques sont :

- Une présentation de l'association entre thrombose et cancer qui nécessite une prise en charge spécifique,
- Un schéma sur la durée de traitement optimal (il s'agit d'un des points de l'enquête où les professionnels de santé ont exprimés le plus de mauvaises réponses),
- Un résumé des recommandations en traitement initial de 10 jours, au-delà de 10 jours puis au-delà de 3 à 6 mois,
- Points de vigilance quant au risque d'erreurs médicamenteuses aux niveaux de la prescription même,
- Points de vigilance à propos de l'injection (exemple : ne pas purger la seringue, ajuster la dose vers le bas etc...)
- Contrôle plaquettaire qui ne doit pas être systématique et uniquement fait lors de situations particulières qui sont décrites,
- Surveillance du poids qui est indispensable pour l'injection de l'HBPM,
- Surveillance de la fonction rénale car les HBPM sont contre-indiqués en dessous d'une clairance de 30ml/min,
- Surveillance de l'activité anti-Xa,
- Surveillance des traitements associés.

Et enfin une partie « Pour vos patients » qui regroupent des conseils pour optimiser l'adhésion du patient à son traitement et des conseils pour mesures associées.

A l'arrière de la plaquette figure comme sur « la plaquette patient » un encart blanc prévu pour le médecin spécialiste de manière à faciliter le contact entre professionnels de santé.

Lors des réunions, plusieurs autres actions ont été évoquées :

- La possibilité d'utiliser le système de Télémédecine de l'Université Paul Sabatier pour une réunion de Formation Pharmaceutique Continue (agrée Développement Professionnel Continue) sur le thème Thrombose et Cancer
- Le réseau ONCOMIP travaille actuellement à l'élaboration d'un projet de réunions territoriales ayant pour thème les soins de support. Le thème « Thrombose et Cancer » pourrait être intégré à ce projet.

Discussion

Cette étude épidémiologique présente plusieurs limites dont la principale reste le faible taux de participation aux enquêtes réalisées. Cela pourrait s'expliquer par le grand nombre de questionnaires reçus que les pharmaciens, infirmiers et médecins reçoivent, engendrant sans doute une lassitude à participer à ce type d'étude épidémiologique. Dans le cas des pharmaciens, le mode de prise de contact par courriel semble inadapté : les adresses mails ne sont pas mises à jour dans la base de données) ou pas utilisées et les mails peuvent être effacés sans avoir été regardés. Un envoi par courrier aux différentes pharmacies ou une enquête téléphonique par tirage au sort pour déterminer un panel large de pharmaciens en fonction des régions, de la localisation, de l'âge du titulaire aurait pu être lancé pour améliorer le taux de réponses. Le problème qui demeure est le coût de telles méthodes.

Cette enquête a souffert d'un certain nombre de limites communes aux différentes populations de professionnels de santé à savoir :

- Au niveau de la répartition départementale : l'étude est biaisée par la répartition inégale dans la région des PdS de l'étude :
 - Sur les 243 infirmiers ayant répondu à l'enquête, le département le plus représenté est celui de Haute-Garonne avec 42%, les autres départements recueillent beaucoup moins de réponses (sachant que le deuxième département le plus représenté est le Tarn et Garonne avec 12,92%).
 - Des pharmacies de toute la région ont répondu au questionnaire, notamment la Haute-Garonne avec 18,60%, mais nous notons l'absence de réponses dans les départements du Tarn-et-Garonne et des Hautes-Pyrénées.
 - Pour les médecins, plus de la moitié des réponses provient de Haute-Garonne (52,3%). Le second département est l'Aveyron avec 12,57% des réponses

- Au niveau de la catégorie d'âge des PdS. Les plus de 60 ans ont dans chaque enquête le plus faible taux de participation. Cela peut s'expliquer par la méthode de diffusion du questionnaire, à savoir le courriel qui peut être un outil moins familier aux personnes âgées qu'aux jeunes :
 - Chez les pharmaciens, toutes les classes d'âge sont représentées sachant que les pharmaciens de moins de 40 ans sont ceux ayant plus répondu à l'enquête (32,56%). La plus faible participation est pour la catégorie des plus de 60 ans (11,63%)
 - Les médecins de 50 à 60 ans sont les plus représentés avec 32,49% des réponses. Les moins représentés sont les médecins âgés de plus de 60 ans avec 15,20%
- Au niveau de la localisation du cabinet infirmier ou de l'officine. Les cabinets et pharmacies qui ont le moins répondu sont ceux situés en ville ou en zone péri-urbaine, ce qui peut entraîner un biais de sélection causé par une répartition inégale des zones de travail :
 - 15.83% des infirmiers ont leur cabinet en zone péri-urbaine, 30.42% en ville et la majorité travaille en milieu rural avec 53.75%
 - Plus de la majorité des pharmaciens soit 61,90% ont leur officine en zone rurale. Les pharmacies de ville et de quartier composent chacune 14.29% des réponses. Pour finir, 9.52% des pharmacies étaient situées en zone péri-urbaine.

Dans le cas de l'enquête infirmier, on observe qu'ils possèdent une compétence en éducation thérapeutique pour 27% et 89 % d'entre eux et ne font pas parti d'un réseau de cancérologie. Cela correspond aux valeurs retrouvées en Poitou-Charentes avec 25,51% d'infirmiers possédant une compétence en éducation thérapeutique et 71% ne faisant pas partie d'un réseau de cancérologie. Malgré tout, cela nous montre la nécessité d'amélioration de ces réseaux et de la mise en place d'infirmiers ayant une compétence en éducation thérapeutique.

Au niveau épidémiologique du cancer, on retrouve des résultats semblables à ceux retrouvés en France lors des précédentes études. Ainsi 57,50% des infirmiers déclarent avoir dans leur patientèle 1 à 5 patients atteints de cancer et 30% affirment en avoir de 6 à 10. Le nombre de patients atteints de cancer et MTEV est lui aussi conforme à ce qu'on retrouve dans les autres régions : une majorité d'infirmier qui déclare avec 1 à 5 patients atteints de ces deux pathologies.

Des résultats semblables ont été retrouvés dans les autres régions déjà sondées dont la Poitou-Charentes avec 35.36% des infirmiers qui déclarent avoir de 6 à 10 patients atteints de cancer et 65.31% des infirmiers affirment avoir 1 à 5 patients atteints de MTEV et cancer.

Une courte majorité affirme connaître la relation entre la thrombose et le cancer mais seulement 15% des infirmiers affirment connaître les recommandations concernant ces deux pathologies. Ce résultat est en accord avec celui de Poitou-Charentes où seulement 9.35% des infirmiers connaissent les recommandations. Cela montre la nécessité de formation pour cette profession qui ne connaît pas les recommandations à appliquer dans ce cas particulier.

Lors du cas clinique, 47,66% déclarent que le traitement HBPM pendant 6 mois est conforme aux recommandations même si avant d'injecter le traitement, 38,30% appellent le médecin pour confirmation. Les infirmiers sont surpris pour plus de 90% par l'absence de surveillance et vont en parler au médecin. Cela confirme que les infirmiers ne connaissent pas les recommandations concernant la surveillance biologique. Cela nous permet d'affirmer que le travail d'analyse et de vérification du traitement prescrit par le médecin est bien réalisé dans un traitement qui leur paraît spécial.

L'attitude de l'infirmier vis-à-vis des questions que peut se poser le patient est analysée. Il apparaît que 63,64% des infirmiers encouragent le patient à continuer son traitement par injection car ils affirment dans 43,80% que c'est important pour sa pathologie. 40,91% prennent en compte la demande du patient d'arrêt des injections et essaient de contacter le prescripteur hospitalier (33,06%) ou le médecin généraliste pour 38,84%. Aucun infirmier ne va contacter le pharmacien.

Tous ces résultats évoquent la difficulté de l'infirmier à inciter son patient à continuer un traitement qui est pourtant important. Le questionnaire met aussi en lumière le désir des infirmiers d'avoir un complément d'information sur le patient : 99,55% désirent que ces informations soient fournies par l'intermédiaire du médecin et seulement 3,14% par le pharmacien.

Dans l'ensemble, on observe que les infirmiers se dirigent vers les médecins et non les pharmaciens pour une question sur le traitement. Cela doit entraîner une interrogation chez les pharmaciens pour comprendre pourquoi ils préfèrent se diriger vers les médecins.

L'intérêt des infirmiers pour ce sujet est maximal puisque 99,59% désirent des formations sur la thématique thrombose et cancer, notamment par l'organisation de réunion professionnelle sur le sujet (58,16%) et par des informations affichées sur le site de l'URPS (54,39%).

En résumé, nous observons un grand intérêt des infirmiers pour ce sujet, car étant au contact du patient tous les jours pour les injections d'HBPM, ils ont besoin d'être informés sur les recommandations et les conduites à tenir chez ces patients atteints de MTEV et cancer. La nécessité d'un passage d'information entre les différentes professions de santé apparaît comme devant ou pouvant être améliorée dans le cas des infirmiers.

Dans le cadre de l'enquête pharmacien, il y a eu 54 réponses ce qui correspond à 5,4% de la population des pharmaciens interrogés. Cela constitue le plus faible pourcentage de réponses entre les trois professions de santé. Ces résultats sont clairement plus faibles que ceux retrouvés en Champagne-Ardenne où 32% des pharmaciens ont répondu. Cela peut s'expliquer par le fait que l'étude dans cette région était exclusivement réservée à la population des pharmaciens.

Dans ces pharmacies, il y a peu de professionnels ayant une spécialisation en oncologie ou en soins de support (absents dans plus de 78,57% des cas). En Poitou-Charentes, 89% des pharmaciens n'ont pas de spécialisation en oncologie ou soins de support.

Ces spécialisations sont moins choisies par les pharmaciens par rapport à d'autres qu'ils peuvent trouver plus utile dans leur pratique professionnelle telles que le maintien à domicile, l'orthopédie ou bien la phytothérapie.

71,43% des pharmaciens ont mis en place l'entretien pharmaceutique. Seulement 35,71% d'entre eux ont une compétence en éducation thérapeutique. L'entretien pharmaceutique nous paraît déjà bien ancré en pharmacie notamment en Poitou-Charentes où 86,25% des pharmacies l'ont mis en place. La compétence en éducation doit être améliorée. C'est une compétence que doit avoir chaque pharmacien pour optimiser la prise en charge et l'adhésion au traitement du patient.

En termes d'épidémiologie, on retrouve plus de 10 patients atteints de cancer dans la patientèle chez 37,21% des officines, 6 à 10 patients dans 34,88% et 1 à 5 chez 18,60% des pharmacies. Les résultats sont semblables à ceux de la région Poitou-Charentes, où 36,84% des pharmaciens ont de 6 à 10 patients atteints de cancer, 28,95% ont entre 11 et 15 patients et 7,89% estiment en avoir entre 1 à 5.

Les patients atteints de MTEV et de cancer sont de 1 à 5 dans presque la moitié (46,51%) des réponses de pharmaciens. Cela correspond aux études réalisées dans les autres régions où 44,74% des pharmaciens de Poitou-Charentes déclarent avoir de 1 à 5 patients atteint de MTEV et cancer.

Pour les pharmaciens, le traitement recommandé dans le cas clinique l'HBPM est dans plus de 40% des réponses en une injection par jour. Ces résultats sont semblables à ceux trouver en Poitou-Charentes et Champagne-Ardenne où presque 50% des pharmaciens choisissent ce traitement. Le traitement héparine avec relais AVK est choisi dans 24% des cas. Nous pouvons en déduire que les pharmaciens ne connaissent pas les recommandations concernant thrombose et cancer. Cela est confirmé d'ailleurs par la question concernant les recommandations où nous observons que 74,42% des pharmaciens ne les connaissent pas. En Poitou-Charentes, les recommandations sont encore moins connues puisque seulement 13,51% des pharmaciens les connaissent. En Champagne-Ardenne, seul 4,5% des pharmaciens déclaraient les connaître.

Au niveau de la surveillance biologique, seulement 10,20% des pharmaciens affirment qu'il ne faut pas de surveillance biologique systématique. La proposition la plus citée est la surveillance des plaquettes deux fois par semaine chez 67,35%

d'entre eux. L'attitude du pharmacien par rapport à la surveillance biologique n'est pas conforme aux recommandations.

Les pharmaciens connaissent les interactions à retenir puisque 69,57% d'entre eux prennent en compte l'interaction Antithrombotique + AINS lors de leur délivrance. 54,35% des officinaux étudient les interactions avec le Tamoxifene. Le travail d'analyse de l'ordonnance est bien réalisé par le pharmacien puisque 95,24% des sondés vérifient les traitements concomitants au traitement de la MTEV. 93,02% des officinaux font le lien entre alimentation et anticoagulant et 90,70% donnent des conseils sur l'alimentation. De plus, 100% des pharmaciens insistent sur l'indispensable nécessité de l'observance-adhésion au traitement. D'un point de vue statistique, on peut en conclure que le travail d'analyse et de conseil du pharmacien est très bien réalisé.

Nous observons que le pharmacien apprend le diagnostic de cancer majoritairement au contact du patient au comptoir (86%) ou par déduction lors d'une réception d'ordonnance (74,42%). Ces résultats mettent en exergue un manque voire une absence de communication entre hôpital et ville. Cela est aussi mis en évidence par la question « comment qualifieriez-vous votre facilité de joindre le praticien hospitalier pour tout questionnement ? » à laquelle les pharmaciens répondent qu'il est moyennement facile (50%) de les joindre et que cela nécessite une amélioration (47,62%).

Il apparaît que les pharmaciens sont intéressés par le thème Thrombose et cancer et qu'ils aimeraient qu'il y ait des actions concernant ce thème qui, bien que ne concernant qu'un faible pourcentage de leur patientèle, leur paraît être important et un thème d'avenir.

[Dans le cadre de l'enquête médecin](#), les 342 réponses complètes ont été séparées en fonction des différentes spécialités des médecins. Ainsi, il y a des réponses de 197 médecins généralistes, 129 médecins spécialistes et seulement 16 chirurgiens ce qui constitue une limite pour cette étude étant donné le faible nombre de ces praticiens.

La majorité des médecins de l'étude déclarent avoir plus de 10% de patients atteints de cancer dans leur patientèle/service. On observe notamment ce phénomène chez les médecins spécialistes (49%) et chez les chirurgiens (69%). Ce pourcentage de patient est plus élevé que dans la population générale. Cela peut s'expliquer par le fait que ces médecins sont plus souvent en contact avec ce type de patient, notamment dans le cadre de cette enquête où les populations de médecins spécialistes et chirurgiens choisies sont proches du thème du cancer. Les médecins affirment pour la majorité que 1 à 5% de leurs patients sont atteints de MTEV et de cancer. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature (72.29% des médecins généralistes de Poitou-Charentes donnent cette réponse).

Sur l'ensemble des médecins, seulement 36% choisissent le traitement par HBPM en une seule injection par jour ce qui nous fait déduire que les recommandations ne sont globalement pas respectées. Ces résultats sont semblables à ceux retrouvés chez les médecins généralistes de Poitou-Charentes avec 36,14 %. Nous observons que les médecins spécialistes sont ceux qui ont le mieux répondu puisque 57% d'entre eux prescrivent le traitement recommandé. Chez les chirurgiens seulement 13% conseillent le traitement recommandé. Cela peut être expliqué par le fait qu'ils ne voient les patients que pour une courte période et que la base du traitement de la MTEV pendant le cancer est une HBPM pour une durée de 6 mois.

La surveillance biologique n'est pas conforme aux recommandations. En effet, la majorité des médecins conseillent une surveillance plaquettaire deux fois par semaine (71% chez les médecins généralistes, 56% chez les spécialistes et 75% chez les chirurgiens) ce qui n'est pas conforme aux recommandations établissant qu'une surveillance systématique n'était nécessaire que lors de situations particulières. Nous pouvons aussi remarquer un problème entre les médecins généralistes et chirurgiens qui proposent pour 46% et 50% un relais héparine AVK mais qui ne proposent pas de surveillance de l'INR.

Les réponses concernant la durée du traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer sont conformes aux recommandations chez plus de 83% des médecins qui prescrivent le traitement pendant une longue durée. 39% des généralistes, 61% des spécialistes et 12% des chirurgiens affirment que le traitement doit continuer tant que le cancer est actif. Nous pouvons voir que malgré le fait que

les médecins ne connaissent pas bien la molécule adéquate pour respecter les recommandations, ils prescrivent un traitement de longue durée.

Pour conclure, les mauvais résultats concernant les recommandations sur le sujet thrombose et cancer chez les médecins sont dus à plusieurs causes : la mauvaise connaissance des recommandations (notamment chez les chirurgiens et les médecins généralistes), le patient qui peut refuser ou ne pas supporter un traitement injectable pendant un temps aussi important, la sévérité du cancer, etc...

Dans le cadre du plan d'action suivant les résultats présentés et analysés précédemment, des initiatives ont été prise par le groupe de travail. La première initiative a consisté en la mise en place et la fabrication de plaquettes. C'est une action qui est facile et rapide à mettre en place, qui permet d'informer de manière claire et précise sur les recommandations concernant thrombose et cancer. Ces plaquettes disposent d'un encart blanc qui permet au médecin ayant prescrit l'HBPM de donner ses coordonnées. Celles-ci pourront être utilisées par les professionnels de santé de ville pour le contacter plus facilement. De plus, les coordonnées du médecin généraliste, pharmacien et infirmier peuvent être indiquées dans la plaquette réservée au patient. Ces zones prévues sur les plaquettes permettent une meilleure connexion entre ville et hôpital ce qui ne peut être que bénéfique.

Ces plaquettes ont pour cible les patients atteints de MTEV et de cancer et les professionnels de santé susceptibles de rencontrer ce cas dans leurs services ou patientèles. Le fait de créer deux types de plaquettes est une bonne démarche, car le patient doit aussi être informé sur la pathologie dont il est atteint. Un patient qui connaît son traitement est un patient qui a une meilleure adhésion et qui prend son traitement de façon optimale.

Concernant la plaquette réservée aux PdS, les informations leur permettant une bonne utilisation de l'HBPM chez le patient atteint de cancer sont indiquées sous forme de rubrique. Elles permettent aussi de répondre aux interrogations que peuvent se poser les PdS notamment par rapport à la surveillance biologique. Dans l'ensemble, ces plaquettes constituent une bonne base pour améliorer la connaissance des recommandations chez les médecins, pharmaciens et infirmiers.

L'envoi de ces plaquettes prévu au cours de l'année 2017 devra donc être évalué pour pouvoir apprécier l'amélioration des connaissances de ces recommandations.

La limite principale de ce mode d'action est que le PdS risque de passer à côté de ces plaquettes compte tenu du grand nombre de prospectus qu'il reçoit chaque semaine. Il devra prendre le temps de la lire et penser à donner la plaquette patient lors d'un entretien avec celui-ci préalable à la mise en place du traitement par HBPM.

D'autres actions ont été proposées tel que la possibilité d'utiliser le système de Télémédecine de l'Université Paul Sabatier pour des réunions d'information tel que lors de la Formation Pharmaceutique Continue (agrée DPC) sur le thème Thrombose et Cancer pour les pharmaciens. Cela est une bonne idée, car ces réunions de formation représentent une source importante d'information pour les PdS. La télémédecine et l'E-learning permettent l'accès à une formation à des professionnels qui peuvent habiter loin de Toulouse et qui ne peuvent pas se déplacer. Une publication dans les différents journaux professionnels pourra aussi être réalisée telle que celle parue lors de l'enquête en Champagne-Ardenne.

Différentes problématiques apparaissent en fonction des professionnels de santé, que ce soient les difficultés globales de connaissance des recommandations chez les infirmiers, pharmaciens et médecins ou les difficultés à contacter le prescripteur ou encore de relais efficace entre l'hôpital et la ville. La nécessité d'une amélioration de la prise en charge de ces patients atteints de MTEV et cancer et la présence autour du patient de multiples intervenants est primordiale. Le professionnel de santé a pour devoir de s'informer sur les nouveautés thérapeutiques ainsi que les recommandations mis en place dans son pays. Il doit être impliqué et participer à des réunions de formation pour améliorer la prise en charge des patients dont il s'occupe. Pour les aider dans cette tâche, il faudra diversifier les moyens de communications mis en place pour diffuser au plus grand nombre de professionnels les informations nécessaires.

Conclusion

L'apparition d'une MTEV chez un patient atteint de cancer est un phénomène fréquent et pouvant entraîner un danger supplémentaire ce qui nécessite une prise en charge sérieuse et respectant les recommandations qui ont été publiés en 2008 sous la direction l'INCa.

Notre étude épidémiologique a démontré que globalement ces recommandations n'étaient pas respectées et que les professionnels de santé avaient notamment choisi le schéma thérapeutique avec un relais par AVK dans les 3 premiers mois de traitement. On a aussi remarqué que la surveillance biologique était globalement mal appréhendée. Dans l'ensemble, les professionnels de santé de ville (médecins généralistes, infirmiers et pharmaciens) connaissent moins les recommandations que les médecins spécialistes qui réalisent la primo-prescription d'anti-coagulants, ce qui montre la nécessité d'une connexion entre l'hôpital et la ville... Le passage de l'information est souvent difficile et l'arrivée du dossier médical partagé pourrait être une grande avancée dans ce domaine, et améliorera la prise en charge du patient qui sera plus complète. Les réseaux tel qu'ONCOMIP pour le cancer où des professionnels de santé de ville et d'hôpital sont représentés, sont aussi une perspective importante à développer à l'avenir.

En attendant, le groupe d'étude crée dans la région Midi-Pyrénées a mis en place des plaquettes patients et professionnels de santé qui permettront la diffusion au maximum de personnes de l'information concernant le thème Thrombose et Cancer. Ces plaquettes comportent toutes les informations importantes pour la bonne compréhension de la thrombose par le patient, et pour une prescription, délivrance et injection dans le respect des recommandations pour les professionnels de santé. Il serait d'ailleurs important d'observer l'impact qu'auront eu ces plaquettes sur la connaissance des professionnels de santé. D'autres réunions vont être organiser par le groupe de travail pour définir d'autres actions et notamment dans un ou deux ans, une mesure du chemin parcouru.

Tout cela est fait pour le patient, qui doit être au centre de l'attention notamment lors d'un cancer, maladie la plus mortelle en France, qui doit être traité avec le plus grand sérieux et respect des recommandations.

A l'officine, ce patient devra avoir de nombreux conseils pour pouvoir traiter de la plus efficace des manières cette maladie. Le pharmacien doit donc pouvoir apporter à ce patient les réponses qu'il attend et développer un conseil pour les questions qu'il ne s'est pas encore posées. Les interactions médicamenteuses, la mauvaise utilisation des traitements entraînent encore un trop grand nombre d'hospitalisation qui coûtent à la société beaucoup plus d'argent que si le patient était traité sans erreur. La vigilance et le professionnalisme du pharmacien, dernier maillon de la chaîne du médicament doit donc rester irréprochable, notamment dans le thème « Thrombose et Cancer ».

Bibliographie

1. La thrombose veineuse | Fédération Française de Cardiologie. [en ligne]. [Consulté le 24 avril 2016]. Disponible à l'adresse : <http://www.fedecardio.org/votre-coeur/maladies/la-thrombose-veineuse>
2. Thrombose veineuse (phlébite). [en ligne]. [Consulté le 24 avril 2016]. Disponible à l'adresse : <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/thrombose-veineuse-phlebite>
3. Cours: Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. [en ligne]. [Consulté le 24 avril 2016]. Disponible à l'adresse : <http://www.besancon-cardio.org/cours/26-thrombose.php>
4. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance ANSM
5. UNIVERSITÉ MÉDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE. Item 135 : Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire - cours.pdf. [Consulté le 15 décembre 2016]. Disponible à l'adresse : http://campus.cerimes.fr/medecinevasculaire/enseignement/vasculaire_135/site/html/cours.pdf
6. UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER. Physiologie de l'hémostase. Disponible à l'adresse : http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/modbase/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf [Consulté le 15 décembre 2016]
7. AFSSAPS. Héparines de bas poids moléculaire/Schéma commun - . [Consulté le 15 décembre 2016] Disponible à l'adresse : <http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/rcphbpm.pdf>
8. AFSSAPS. PREVENTION ET TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE EN MEDECINE. Disponible à l'adresse : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0d9dde31597a32d4f5c315a7690521.pdf [Consulté le 15 décembre 2016]

9. E FERRARI. SERVICE DE CARDIOLOGIE. CHU NICE. EMBOLIE PULMONAIRE Cours de Mr Ferrari, service de cardiologie au CHU de Nice. [en ligne]. [Consulté le 1 février 2016]. Disponible à l'adresse : http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec_mv/135b1.pdf
10. DR F BOUKERCHE SERVICE DE CARDIOLOGIE CHU ORAN. Module de cardiologie 2014-2015 Anticoagulants et thrombolytiques. [en ligne]. [Consulté le 25 septembre 2016]. Disponible à l'adresse : http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/cardio31-anticoagulants_thrombolytiques.pdf
11. Pathologie cardiovasculaire » Thrombose veineuse profonde. [en ligne]. [Consulté le 29 novembre 2016]. Disponible à l'adresse : <https://pathologie-cardiovasculaire.edu.umontpellier.fr/archives-et-documents/semiologie-cardio-vasculaire/troubles-veineux-des-membres-inferieurs/thrombose-veineuse-profonde-aigue/>
12. DJIANE PIERRE, ALEC VAHANIAN. Diagnostic positif Thromboses veineuse profondes. [en ligne]. [Consulté le 29 novembre 2016]. Disponible à l'adresse : http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec_mv/135a.pdf
13. DOMINICE DAO MELISSA, Righini Marc. Thrombose veineuse. [en ligne]. [Consulté le 29 novembre 2016]. Disponible à l'adresse : http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/thrombose_veineuse_arce.pdf Département de médecine communautaire de premier recours et des urgences
14. CHEW HK, WUN T, HARVEY D, ZHOU H et WHITE RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archives of Internal Medicine*. 27 février 2006. Vol. 166, n° 4, pp. 458-464. DOI 10.1001/archinte.166.4.458.
15. SØRENSEN, Henrik Toft, MELLEMKJÆR, Lene, OLSEN, Jørgen H. et BARON, John A. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 21 décembre 2000. Vol. 343, n° 25, pp. 1846-1850. DOI 10.1056/NEJM200012213432504

16. MANDALÀ, M., FALANGA, A., ROILA, F. et GROUP, On behalf of the ESMO Guidelines Working. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Annals of Oncology*. 5 janvier 2010. Vol. 21, n° suppl 5, pp. v274-v276. DOI 10.1093/annonc/mdq199. PMID: 20555096
17. 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.
18. LEE AYY, LEVINE MN, BAKER RI, BOWDEN C, KAKKAR AK, PRINS M, et al. Lowmolecular-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.
19. HULL RD, PINEO GF, BRANT RF, MAH AF, BURKE N, DEAR R, et al. Long-term lowmolecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. déc 2006;119(12):1062-72.
20. 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.
21. DEBOURDEAU P, FARGE-BANCEL D, BOSQUET L, KASSAB-CHABMI D, CAJFINGER F, DESMURS87 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.
22. 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.

23. KEY, Nigel S., KHORANA, Alok A., MACKMAN, Nigel, MCCARTY, Owen J. T., WHITE, Gilbert C., FRANCIS, Charles W., MCCRAE, Keith R., PALUMBO, Joseph S., RASKOB, Gary E., CHAN, Andrew T. et SOOD, Anil K. Thrombosis in Cancer: Research Priorities Identified by a National Cancer Institute/National Heart, Lung, and Blood Institute Strategic Working Group. *Cancer Research*. 1 juillet 2016. Vol. 76, n° 13, pp. 3671-3675. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-15-3100.
24. MISMETTI P, BAUD J-M, BECKER F, BELMADHI 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.
25. Journal de Pharmacie Clinique - Prise en charge de la maladie thromboembolique (MTEV) à l'officine : état des lieux en Champagne-Ardenne. [en ligne]. [Consulté le 11 octobre 2016]. Disponible à l'adresse : http://www.jle.com/fr/revues/jpc/edocs/prise_en_charge_de_la_maladie_thromboembolique_mtev_a_lofficine_etat_des_lieux_en_champagne_ardenne_302453/article.phtml
26. KHORANA AA, FRANCIS CW, CULAKIVA E, KUDERER NM, LYMAN GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007 Mar;5(3):632-4. PubMed PMID: 17319909.
27. KHORANA, Alok A. et CONNOLLY, GREGORY C. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 10 octobre 2009. Vol. 27, n° 29, pp. 4839-4847. DOI 10.1200/JCO.2009.22.3271.PMID: 19720906 PMCID: PMC2764392
28. 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.
29. PRANDONI P, LENSING AW, BULLER HR, CARTA M, COGO A, VIGO M et al. Comparison of subcutaneous low-molecularweight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992;339(8791):441-5.
30. WUN T, WHITE RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009 Mar;22(1):9-23.

31. HEIT JA, SILVERSTEIN MD, MOHR DN, PETERSON 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.
32. BURA, A., CAILLEUX, N., BIENVENU, B., LÉGER, P., BISSERY, A., BOCCALON, H., FIESSINGER, J.-N., LEVESQUE, H. et EMMERICH J. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 1 mars 2004. Vol. 2, n° 3, pp. 441-444. DOI 10.1111/j.1538-7933.2004.00619.x

Annexes

Annexe n°1 : Questionnaire infirmiers :

Vous êtes :

- Un homme
- Une femme

Quel est votre département d'exercice ?

- 09
- 12
- 31
- 32
- 46
- 65
- 81
- 82

Votre cabinet est situé :

- En ville
- En zone rurale
- En zone périurbaine

Dans votre cabinet, avez une compétence en Education Thérapeutique du Patient ?

- Oui
- Non

Faites-vous partie d'un réseau territorial en Cancérologie ?

- Oui
- Non

Selon vous, quel est le nombre approximatif de patients atteints de cancer en cours de traitement dans votre patientèle ?

- 0
- 1 à 5
- De 6 à 10
- Plus de 10
- NSP

Selon vous, quel est le nombre approximatif de patients atteints de Cancer et de Maladie ThromboEmbolique Veineuse (MTEV) en cours de traitement dans votre patientèle ?

- 0
- 1 à 5
- De 6 à 10
- Plus de 10
- NSP

Une de vos patientes, âgée de 67 ans, suivie depuis 3 mois pour un cancer du sein et en cours de chimiothérapie vous appelle pour une série d'injection quotidienne à réaliser à son domicile. L'ordonnance de l'hôpital indique une injection d'anticoagulant sous cutanée par jour pendant 6 mois. Vous en déduisez ou la patiente vous indique une Thrombose. Connaissez-vous la relation entre le cancer et la thrombose ?

- Oui
- Non

Connaissez-vous les recommandations de l'INCa OU AUTRES sur cette thématique ?

- Oui
- Non

Concernant la durée de traitement mentionnée sur l'ordonnance, quelle est votre 1ère réaction ?

- La durée est conforme aux recommandations « thrombose et cancer »
- Il doit y avoir une erreur sur la durée de traitement
- Je vais joindre le prescripteur à l'hôpital pour confirmation
- Je vais appeler le médecin généraliste de ma patiente pour confirmation
- Je vais appeler le pharmacien pour confirmation

Aucune surveillance biologique (Clairance de la créatinémie, Hémoglobine, Plaquettes, Anti-Xa, TCA) n'est mise en place pour ce traitement. Quelle est votre réaction ?

- Tout est conforme
- C'est surprenant, je vais en parler au médecin généraliste
- C'est surprenant, je vais en parler au pharmacien
- Je fais confiance au prescripteur
- J'interroge le patient sur les examens pratiqués antérieurement

Au bout de quelques semaines le patient se lasse de l'injection quotidienne et demande s'il n'y a pas d'autres voies d'administration possible. Quelle est votre attitude ?

- Vous l'encourager à continuer les injections
- Car la prescription doit être respectée
- Car vous savez que l'injectable ne provoquera pas d'interaction avec la chimiothérapie
- Car vous savez que c'est important par rapport à sa pathologie
- Vous prenez sa demande en compte et :
- Essayez de joindre le prescripteur à l'hôpital pour savoir s'il est possible de modifier le traitement
- Appelez son médecin généraliste pour savoir s'il est possible de modifier le traitement
- Appelez son pharmacien pour prendre conseil

Souhaiteriez-vous des informations sur la thématique « Thrombose et Cancer » ?

- Oui
- Non

Si oui, sous quelles formes ?

- Intégration de cette thématique lors de réunion professionnelle
- Leaflet d'information
- Information sur le site de l'URPS
- Autre

Souhaiteriez-vous des informations complémentaires sur votre patient de la part du ?

- Prescripteur de l'ordonnance
- Pharmacien
- Autre

Annexe n°2 : Questionnaire pharmacien :

Madame X vient renouveler son ordonnance de Tamoxifene à la pharmacie. Elle a cependant une deuxième ordonnance avec un traitement anti-thrombotique pour un mois renouvelable deux fois, suite à une hospitalisation pour une Maladie Thrombo embolique Veineuse (Thrombose Veineuse Profonde ou Embolie Pulmonaire)

1. Dans cette situation quel traitement anti-thrombotique est recommandé ?

- Héparine injectable avec relais anti-vitamine K
- Nouveaux Anticoagulants Oraux ou Anticoagulant Oral Direct (NACO ou AOD)
- Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) en une injection par jour
- HBPM en deux injections par jour
- HBPM pendant un mois, puis aspirine 150mg

2. Quels paramètres biologiques vous semble t-il pertinent de suivre ?

- 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 (Temps de Céphaline Activateur) une fois par semaine
- Rien

3. Au vu de l'alourdissement du traitement de votre patiente, vous lui donnez des conseils sur les interactions médicamenteuses possibles avec d'autres traitements.

Quelles sont les interactions médicamenteuses à prendre en compte ?

- Tamoxifene + inhibiteurs du cytochrome 2D6
- Anti-thrombotique + AINS (Anti Inflammatoire Non Stéroïdien)
- Tamoxifene + inhibiteurs du cytochrome 2C9
- Anti-thrombotique + IEC (Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion)
- Tamoxifene + HBPM

4. Vous êtes :

- Une Femme
- Un Homme

5. Votre âge

- <40 ans
- de 40 à 50 ans
- de 50 à 60 ans
- > à 60 ans

6. Quel est votre département d'exercice :

- 09
- 12
- 31
- 32
- 46
- 65
- 81
- 82

7. Votre officine est située :

- En milieu rural
- En centre-ville
- En quartier
- En zone périurbaine

8. Au sein de votre officine y a-t-il un pharmacien dédié (ou plus spécialisé) en :

- Cancérologie
- Soins de support (douleurs, infections, MTEV, effets indésirables, syndrome mains pieds, accompagnement psychologique...)
- Les 2
- Non

9. Avez-vous mis en place l'entretien pharmaceutique ?

- Oui
- Non

10. Avez-vous une compétence en Éducation Thérapeutique du Patient (ETP)?

- Oui
- Non

11. Selon vous, quel est le nombre approximatif de patients atteints de cancer en cours de traitement dans votre patientèle ?

- 0
- De 1 à 5
- De 6 à 10
- > à 10
- NSP

12. Selon vous, quel est le nombre approximatif de patients atteints de cancer et de Maladie ThromboEmbolique Veineuse (MTEV) en cours de traitement dans votre patientèle ?

- 0
- De 1 à 5
- De 6 à 10
- >10
- NSP

13. Avez-vous connaissance de recommandations nationales (ou internationales) sur la prise en charge de la double pathologie « Thrombose et Cancer » ?

- Oui
- Non

14. Comment connaissez-vous le diagnostic de cancer de vos patients à l'officine ?
(Merci d'indiquer vos 3 sources principales)

- Le Médecin Cancérologue %
- Le Pharmacien Hospitalier %

- Le Médecin Généraliste %
- Le patient ou son entourage %
- Par déduction (état du patient, médicament spécifique) %

15. Médimail (messagerie sécurisée) vous semble t-il indispensable?

- Oui
- Non

16. Alimentez-vous le DP avec des médicaments d'auto-médication ?

- Oui
- Non

17. Lors de la délivrance de l'anticoagulant, prenez-vous en compte les traitements concomitants ?

- Oui
- Non

18. Faites-vous le lien entre alimentation et anticoagulant ?

- Oui
- Non

19. Donnez-vous à vos patients des conseils sur l'alimentation ?

- Oui
- Non

20. Lors de la dispensation de l'anticoagulant, insistez-vous auprès de votre patient sur l'indispensable nécessité de son observance-adhésion au traitement ?

- Oui
- Non

21. Pensez-vous à demander régulièrement à votre patient s'il a dans son portefeuille la description de son traitement (dentiste, utilisateur de véhicule ou de machines-outils...)

- Oui
- Non

22. Comment qualifieriez-vous votre facilité de joindre le praticien hospitalier (médecin ou pharmacien) pour tout questionnement ?

- A développer
- Moyen
- Bon

24. Dans le cadre du parcours de soins du patient, seriez-vous favorable à la mise en place d'actions de formations pluri professionnelles ?

- Oui
- Non
- Ça dépend des actions

Annexe n°3 : Questionnaire Médecin :

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

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/mm³, les plaquettes à 253 000/mm³, 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)

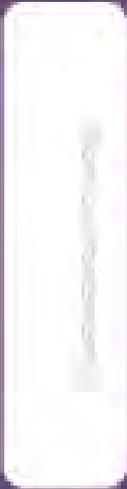
- Clairance de la créatinémie une fois par semaine.
- Hémoglobine tous les 15 jours.
- Plaquettes deux fois par semaine.
- Anti-Xa une fois par semaine
- TCA une fois par semaine
- Aucune

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

<p>Information Patient</p>  <p>Ce document a été réalisé en collaboration avec: - l'Oncoopiq, le Réseau Régional de Cancérologie de Midi-Pyrénées - l'Université Paul Sabatier - l'Union Régionale des Professionnels de Santé Médecins, Pharmaciens, Infirmières</p>	<p>Mon traitement anticoagulant</p> 
<p>Carte de mon traitement anticoagulant</p>	<p></p>



votre médecin a diagnostiqué une thrombose veineuse profonde (aussi appelée phlébite) ou embolie pulmonaire. Il s'agit d'un caillot qui peut se former dans toutes les veines de l'organisme et se déplacer jusque dans la circulation pulmonaire.

Quel type de traitement m'est prescrit ?

En cas de cancer, le traitement de la thrombose / embolie pulmonaire n'est pas le même que pour la population générale.

Il s'agit d'un traitement anticoagulant injectable, administré pour une durée de 3 à 6 mois, voire plus, en fonction des traitements associés et de l'évolution de la maladie.

Quels sont les objectifs du traitement ?

- ▶ Améliorer les symptômes liés à la présence du caillot
- ▶ Prévenir la formation d'un nouveau caillot et/ou d'une embolie pulmonaire
- ▶ Réduire le caillot

Comment le traitement est-il administré ?

- ▶ Une seule injection quotidienne, en sous-cutané (en variant les sites d'injection), à heure régulière
- ▶ Réalisée par une infirmière à domicile ou par vous-même après une courte éducation
- ▶ Dosage adapté en fonction de votre poids
- ▶ Surveillance biologique non systématique



Mon traitement anticoagulant : précautions

Ne jamais interrompre votre traitement anticoagulant sans l'avis de votre médecin : en cas de difficultés n'hésitez pas à lui en parler.

- ▶ Ce traitement peut provoquer des saignements : dans ce cas, contactez rapidement votre médecin
- ▶ Évitez l'automédication sans conseil
- ▶ Évitez de prendre de vous-même aspirine ou anti-inflammatoires
- ▶ Signalez que vous avez un traitement anticoagulant à tous les professionnels de santé et en particulier avant tout geste médical ou chirurgical (soins dentaires, fibroscopies, coloscopie, irrigation...)

Dans ces situations, le traitement anticoagulant pourra être temporairement arrêté. Le médecin vous indiquera les modalités d'arrêt et de reprise du traitement anticoagulant.



Les seringues ne doivent pas être jetées avec les déchets ménagers : après utilisation, vous devez les mettre dans un mini-collecteur (boîte jaune) que vous confierez à votre pharmacien si vous êtes en auto-injection.

Mon équipe de soins

- ▶ Médecin généraliste :
- ▶ Médecin spécialiste :
- ▶ Pharmacien :
- ▶ Infirmier (ère) :



Mes coordonnées

- ▶ Nom et prénom :
- ▶ Date de naissance :
- ▶ Personne à contacter en cas de problème :
- ▶ Nom du traitement :
- ▶ Dosage :
- ▶ Date de début du traitement :

Surveillance

Points de vigilance!

- ▶ L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner la survenue d'hématomes au point d'injection surtout en cas de non-respect de la technique d'injection
 - ▶ Attention : ne pas purger la seringue
 - ▶ Ajuster la dose seringue vers le bas
 - ▶ Des nodules fermes, cutanés liés à un phénomène inflammatoire peuvent apparaître :
 - ▶ Varier les sites d'injection
- Ces réactions ne sont pas un motif d'arrêt de traitement.**

Contrôle plaquettaire

- ▶ Mon systématique pour situations particulières :
 - ▶ Contexte chirurgical
 - ▶ Réactions cutanées douloureuses au site d'injection
 - ▶ Hémorragies
 - ▶ Évolution de la maladie thrombotique
- ▶ En cas de thrombopénie inexpliquée, contacter le service spécialisé pour la conduite à tenir.

Surveillance du poids

Absolument nécessaire. La posologie des HBPM doit être adaptée en fonction de la variation pondérale.

Surveillance de la fonction rénale

Les HBPM sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min selon formule de Gault et Cockcroft). Une surveillance régulière est nécessaire. La fréquence dépend des traitements et des pathologies associées.

Surveillance de l'activité anti-Xa

Pas de surveillance systématique.

Surveillance des traitements associés

- ▶ Prévenir le patient des risques d'automédication (AINS, aspirine à dose antiplaquet...) :
- ▶ Pas d'injection en intramusculaire sans avis médical

Pour vos patients

Optimiser l'adhésion au traitement

- ▶ Informer le patient sur sa maladie
- ▶ Expliquer les avantages et les inconvénients du traitement : un traitement bien compris est mieux accepté
- ▶ Expliquer les modalités de traitement :
 - ▶ une injection quotidienne
 - ▶ à heure régulière
 - ▶ sous forme d'une seringue préremplie
 - ▶ en sous-cutané (en variant les sites d'injection)
- ▶ L'injection peut être faite par une infirmière à domicile ou par le patient après une éducation
- ▶ une surveillance biologique adaptée

Conseiller des mesures associées

- ▶ Le risque de thrombose peut être réduit de différentes manières en dehors du traitement anticoagulant :
 - ▶ Port de bas de contention
 - ▶ lors des voyages et des vols en avion : réaliser des mouvements de flexion-extension des chevilles et marcher régulièrement

Informations pour les professionnels de santé

Prise charge de la maladie thromboembolique veineuse survenant chez un patient atteint de cancer

Conseils et recommandations



Ce document a été réalisé en collaboration avec :

- ▶ Oncocinjo, le Réseau Régional de Cancérologie de Midi-Pyrénées
- ▶ Université Paul Sabatier
- ▶ Union Régionale des Professionnels de Santé : Médecins, Pharmaciens, Infirmiers

Date de publication : Juin 2016



Thrombose et cancer

Le patient atteint de cancer présente un risque majoré de développer une maladie thrombo-embolique veineuse. L'incidence est de 15 % et varie en fonction du stade du cancer, du type de cancer et des traitements anticancéreux.

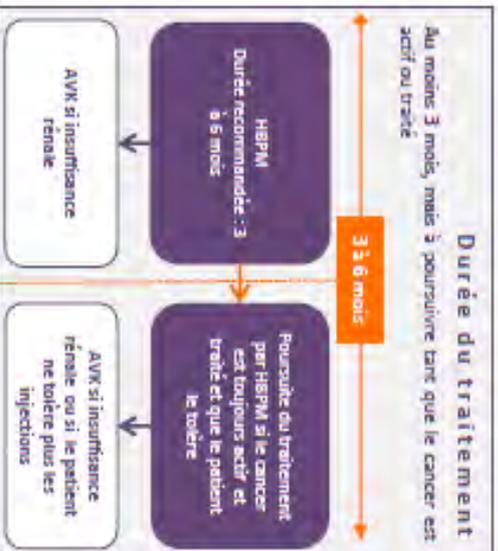


Maladie Thrombo-Embolique Veineuse (MTEV)
Thrombose veineuse, embolie pulmonaire, thrombose veineuse sur cathéter

La MTEV est un facteur de mauvais pronostic représentant la seconde cause de décès chez les patients atteints de cancer : **une prise en charge optimale est indispensable.**

La prise en charge de la MTEV chez le patient atteint de cancer est spécifique. C'est pourquoi il est important que tous les professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins disposent des informations essentielles à cette prise en charge.

Cette prise en charge repose sur des recommandations clairement établies :



Recommandations

Résumé des Standards-Options-Recommandations
(SOR 2008, www.sciencancer.fr)

En traitement initial jusqu'à 10 jours

STANDARD

Il n'y a pas de spécificités pour le patient atteint de cancer et toutes les molécules ayant l'AMM peuvent être utilisées (HBPM, héparine non fractionnée (HNF), Fondaparinux, danaparouïde).

Au-delà des 10 premiers jours

STANDARD

Le traitement de la MTEV chez le patient atteint de cancer doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant une durée optimale de 6 mois et à défaut 3 mois minimum. Deux molécules validées dans la littérature ont l'AMM en France aux posologies suivantes :

- ▷ Dalteparine (FRAGMIN®) 200 UI/kg / jour pendant un mois puis 150 UI/kg / jour
- ▷ Tinzaparine (INNOHEP®) 125 UI/kg une fois par jour

STANDARD

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30ml/min selon la formule de Cockcroft) : Le traitement doit reposer sur l'utilisation d'HNF avec relais précoce (possible dès J1) par anti-vitamine K (AVK).

En cas de MTEV chez un patient atteint de tumeur cérébrale, les indications et les modalités du traitement de la MTEV sont les mêmes que chez les patients cancéreux ayant une localisation tumorale non cérébrale.

Au-delà de 3 à 6 mois

OPTION

Le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que le cancer est présent ou traité. Le choix entre HBPM et AVK dépend de la balance bénéfice-risque et de l'acceptabilité du traitement

STANDARD

Cas des thromboses sur cathéter ou dispositif intraveineux de longue durée
Le traitement repose sur l'utilisation prolongée d'HBPM. Le maintien du cathéter nécessaire qu'il soit utile, bien positionné, non infecté et fonctionnel (...). Le traitement anticoagulant doit être maintenu tant que le cathéter est en place.

Points de vigilance !

Pour minimiser le risque d'erreurs médicamenteuses, l'ANSM attire l'attention des professionnels de santé et les invite à être vigilants devant toute prescription d'HBPM. Plus particulièrement, il est recommandé

- ▶ Aux prescripteurs
 - ▷ de rédiger leurs prescriptions en mentionnant la dénomination complète de la spécialité d'HBPM ; nom de la spécialité avec la quantité totale en unité anti-Xa et le volume total en mL contenus dans la seringue, en fonction des indications préventives ou curatives,
 - ▷ de préciser la posologie soit en mL/jour soit en UI/jour,
 - ▷ de respecter les recommandations posologiques mentionnées dans les autorisations de mise sur le marché (AMM)
- ▶ Aux infirmiers et pharmaciens
 - ▷ de se rapprocher du prescripteur en cas de prescription incomplète, ne mentionnant pas l'intégralité de la dénomination de la spécialité prescrite (incluant la quantité totale en unité anti-Xa et le volume total en mL contenus dans la seringue).

Résumés

Résumé en français

L'apparition d'une maladie thromboembolique chez un patient atteint de cancer est un problème de plus en plus fréquent. Cette maladie est la deuxième cause de mortalité après le cancer. Des recommandations ont été mises en place de manière à améliorer la prise en charge spécifique de ces patients. Cette prise en charge basée sur la littérature consiste en l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire au long cours. Dans le but de vérifier l'état des connaissances concernant ces recommandations, une enquête régionale a été lancée en juin 2015 avec pour cible les infirmiers, médecins et pharmaciens. Chez les pharmaciens, 5.4% des officinaux de la région ont répondu à l'enquête et 74,4% d'entre eux ont déclarés ne pas connaître les recommandations, même si plus de 40% d'entre eux choisissent le traitement adéquat. Cette enquête montre que l'application et la connaissance des recommandations chez les professionnels de santé n'est pas optimal et doit être amélioré, notamment grâce aux actions mise en place dans la région Midi-Pyrénées tel que des plaquettes d'informations ou prochainement des réunions de formations.

Résumé en anglais

The occurrence of thromboembolic disease in a patient with cancer is a frequent and potentially serious problem. This disease is the second cause of death after cancer. To improve the quality of the treatment, recommendations have been written. They consist in the use of low molecular weight heparin for 6 months. In order to verify the state of knowledge concerning these recommendations, a regional survey was launched in June 2015 with a population of nurses, doctors and pharmacists. In the pharmacist survey, 5.4% of pharmacies in Midi-Pyrenees responded to the survey, 74.4% declared they did not know the recommendations, even though more than 40% chose the right treatment. This survey shows that the application and knowledge of the recommendations is not optimal and needs to be improved. Actions have been implemented in the Midi-Pyrénées such as information brochures or in the near future, information meetings.

AUTEUR : Brice LIGNEREUX

TITRE : Application des recommandations dans la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient cancéreux en Midi-Pyrénées.

DIRECTEUR DE THESE : Florent PUISSET

RESUME en français :

L'apparition d'une maladie thromboembolique chez un patient atteint de cancer est un problème de plus en plus fréquent. Cette maladie est la deuxième cause de mortalité après le cancer. Des recommandations ont été mises en place de manière à améliorer la prise en charge spécifique de ces patients. Cette prise en charge basée sur la littérature consiste en l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire au long cours. Dans le but de vérifier l'état des connaissances concernant ces recommandations, une enquête régionale a été lancée en juin 2015 avec pour cible les infirmiers, médecins et pharmaciens. Chez les pharmaciens, 5.4% des officinaux de la région ont répondu à l'enquête et 74,4% d'entre eux ont déclarés ne pas connaître les recommandations, même si plus de 40% d'entre eux choisissent le traitement adéquat. Cette enquête montre que l'application et la connaissance des recommandations chez les professionnels de santé ne sont pas optimales et doivent être améliorées, notamment grâce aux actions mise en place dans la région Midi-Pyrénées telles que des plaquettes d'informations ou prochainement des réunions de formations.

TITRE ET RESUME en Anglais :

Voir au recto de la dernière page de la thèse.

DISCIPLINE administrative : Cancérologie, Pharmacologie, Sémiologie, Hématologie.

MOTS-CLES : Cancer, Thrombose, Prise en Charge, Enquête, Midi-Pyrénées.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III
35 rue des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX