

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2017

THESES 2017 TOU3 2041

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

FIEFFE Marin

**THROMBOSE ET CANCER : EVALUATION D'UN OUTIL D'ACCOMPAGNEMENT
DES PATIENTS À L'OFFICINE**

Date de soutenance :

7 Juillet 2017

Directeurs de thèse :

Docteur PUISSET Florent et Professeur SALLERIN Brigitte

JURY

Président : Professeur SALLERIN Brigitte

1er assesseur : Docteur PUISSET Florent

2ème assesseur : Monsieur CHAMPANET Bernard

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 17 février 2017

Professeurs Emérites

| | |
|------------------|----------------------|
| 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

| | |
|--------------------------|----------------------|
| M. CESTAC P. | Pharmacie Clinique |
| Mme DE MAS MANSAT V. (*) | Hématologie |
| Mme GANDIA-MAILLY P. (*) | Pharmacologie |
| Mme JUILLARD-CONDAT B. | Droit Pharmaceutique |
| M. PUISSET F. | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C. | Pharmacie Clinique |
| Mme SÉRONIE-VIVIEN S. | Biochimie |
| Mme THOMAS F. (*) | Pharmacologie |

Universitaires

| | |
|-----------------------------|---------------------------|
| Mme ARÉLLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme AUTHIER H. | Parasitologie |
| M. BERGÉ M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C. | Biophysique |
| M. BOUJILA J. (*) | Chimie analytique |
| Mme BOUTET E. (*) | Toxicologie - Sémiologie |
| M. BROUILLET F. | Pharmacie Galénique |
| Mme CABOU C. | Physiologie |
| Mme CAZALBOU S. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CHAPUY-REGAUD S. | Bactériologie - Virologie |
| Mme COLACIOS-VIATGE C. | Immunologie |
| 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 MONFERRAN S. | Biochimie |
| M. OLICHON A. | Biochimie |
| PEM. 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 |

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 17 février 2017)

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Au Professeur Brigitte Sallerin,

Présidente du jury et co-directrice de thèse, Pharmacien Hospitalier au CHU de Rangueil et Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse. Je vous remercie de présider ce jury et d'avoir co-dirigé ce travail de thèse. Merci également pour votre accueil au sein des différents services lors de mes stages hospitaliers, ce fut très intéressant et épanouissant.

Au Docteur Florent Puisset,

Co-directeur de thèse, Pharmacien Hospitalier à l'IUCT-Oncopole et Maître de conférence de Pharmacie clinique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse. Je vous remercie d'avoir encadré cette thèse et d'avoir amené le sujet plus loin que ma première approche. Je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements, ce fut un plaisir de vous avoir comme professeur.

A Monsieur Bernard Champanet,

Pharmacien titulaire de la Pharmacie Champanet à Albi, Président du Syndicat des Pharmaciens du Tarn et Vice-président de l'URPS des Pharmaciens de la région Occitanie. Je vous remercie de m'avoir accompagné sur ce sujet et aux différentes réunions thromboses et cancers auxquelles nous avons participé. Je vous remercie également de participer à ce jury et de juger mon travail. Je tiens à vous remercier pour toutes ces années, de m'avoir donné une chance de travailler en 3^{ème} année ou d'autres demandent de l'expérience, de m'avoir tant appris, ce fut un plaisir de faire mon stage de fin d'étude et de travailler chez vous par la suite pour tout cela je vous en suis énormément reconnaissant. Merci aussi de vous battre pour la profession depuis toutes ces années et d'avoir toujours une vision vers l'avenir en replaçant notre rôle de pharmacien au centre de la santé publique, j'espère que notre génération sera capable de prendre la suite et de continuer à faire évoluer les choses dans ce sens.

A mes parents,

Je vous remercie pour tout, c'est grâce à vous que j'en suis arrivé là, merci de m'avoir accompagné tout au long de ces années. Ce fut pas toujours évident surtout au début merci d'avoir été là, je vous en serais éternellement reconnaissant. Merci aussi pour tout ce que vous nous avez apporté à Romain et à moi, je vous aime.

A Laurie,

Bientôt 6 années que tu partages ma vie, cela passe tellement vite. Merci d'avoir été là dans les bons moments comme dans les plus dur. Merci pour tout nos voyages, nos week-ends, j'en garde de très bons souvenirs et j'espère qu'il y aura pleins d'autres. Nos études se terminent, une étape de plus, une nouvelle vie nous attend bientôt, j'espère que notre route sera encore longue. Je t'aime Laurie.

A mon frère, Romain,

Merci d'avoir été présent dans les moments importants, je garderai toujours de bons souvenirs de tous ces étés sur les chantiers même si c'était pas toujours facile, j'étais content d'être là. Je suis très fier de toi et de tout ce que tu as accompli, sache que tu pourra toujours compter sur moi, ne change rien on t'aime comme tu es.

A tout le reste de la famille, à mes grands parents, à mon parrain, à mon oncle, à mes tantes, à tous les cousins,

Je vous remercie pour tout, pour tous ces bons moments passés en famille, les repas, les week-ends cousins. C'est un réel plaisir de voir la famille s'agrandir et j'espère que ce n'est qu'un début.

A ma belle sœur, Mélanie,

Tu fais partie de la famille maintenant, je suis vraiment heureux que tu partages la vie de mon frère, je sais pas s'il pouvait trouver plus belle chaussure à son pied. Je vous souhaite beaucoup de bonheur.

A Christine, et Julien,

Merci pour votre accueil et votre gentillesse depuis toutes ces années je vous en suis vraiment reconnaissant.

A Pierre André,

Tant de chemin parcouru depuis la seconde, les cours de maths du lundi matin sont loin derrière nous. Nous avons partagé tant de choses, les études, le sport, les vacances, les sorties. J'espère que ce n'est qu'un début et que nous en partagerons encore énormément peut être professionnellement maintenant. En tout cas je suis fier de t'avoir comme meilleur ami.

Merci à tes parents pour leur accueil et leur générosité depuis toutes ces années.

A Jean-Baptiste,

Je me rappellerai toujours la première fois que l'on ta vu en salle 26 où Pierre-André t'a appelé Monsieur. Malgré tes années corporatistes nous avons réussi à être amis. Je suis heureux de voir que tu t'épanouis dans tes nouvelles fonctions. En tout cas je suis content de te compter parmi mes plus proches amis, tu es vraiment quelqu'un de bien.

A Thibault J,

Tu es une des premières personnes que j'ai rencontré à la fac, nos racines tarnaises nous ont sûrement rapproché. Je sais que tu es un ami sur lequel on peut toujours compter et on passe toujours de bons moments en ta présence.

A Quentin,

Les bancs de la P1 sont loin et si proche à la fois, nous n'avons pas passé les moments les plus faciles ensemble mais il faut croire que cela forge une amitié. Même si nous avons pris des routes différentes nous sommes toujours restés en contact depuis et cela fait vraiment plaisir.

A Claire,

Aux bons moments passés tous ensemble, aux voyages passés et futurs (Edinbourg 2017), au Pampryl, à ta bonne humeur, à ta capacité de persuasion pour sortir comme hier soir encore au Black Lion, merci change rien surtout.

Au reste de la NASA, à Florian, à Nicolas, à Théo, à Anouk,

Merci pour tout les bons moments passés ensemble, surtout ces dernières années, à la fac, au ski, à Barcelone, à Limoges, au pic du midi, (Oui Théo j'y étais, c'était moi le chauffeur du bus), et à tous ceux qui viendront, je suis vraiment très content de vous avoir rencontré. J'espère aussi que notre Florian national reviendra en un seul morceau et qu'il ramènera aucune comorienne avec lui.

Aux Porcins,

Guillaume L, Benoît, Clément, Alexis, Thibaut M, Patchou, Vincent, à tous les anciens, et à tous ceux que je n'ai pas cité. Ce fut un plaisir et un honneur de porter le maillot du PORC avec vous. Que ce soit sur le terrain ou en dehors on s'est vraiment régalés.

A tous les copains et copines de la fac,

Théo, Matthieu, Gwen, Guillaume B, Seb, Lénaïc, Hakim, Léa, Charlotte L, Charlotte V, Soline, Les Paulines, Julia, Amélie, cela me fait très plaisir d'avoir fait votre connaissance j'espère que l'on aura l'occasion de se croiser à de nombreuses reprises pour se remémorer toutes ces années.

A tous les membres de la pharmacie Champanet,

La famille Champanet, Carole, Gaëlle, Élodie, Geneviève, Mina, Chantal, Élisabeth, Roselyne, je vous remercie pour votre accueil depuis toutes ces années, vous m'avez beaucoup appris et j'ai toujours apprécié venir travailler à la pharmacie avec vous.

A tous ceux ou celles que que je n'ai pas cité,

Je vous remercie pour tout.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| Introduction..... | 14 |
| 1.1. Définitions..... | 16 |
| 1.2. Rappels sur L'hémostase..... | 16 |
| 1.2.1. Hémostase primaire :..... | 16 |
| 1.2.2. La coagulation plasmatique..... | 17 |
| 1.2.3. La fibrinolyse..... | 19 |
| 1.3. Physiopathologie de la Maladie thrombo-embolique veineuse..... | 19 |
| 1.3.1. Mécanismes de formation..... | 19 |
| 1.3.2. Facteurs de risque..... | 20 |
| 1.3.3. Signes cliniques..... | 21 |
| 1.3.4. Diagnostic | 22 |
| 1.3.4.1. Diagnostic biologique et radiologique..... | 22 |
| 1.3.4.2. Diagnostic étiologique..... | 25 |
| 1.3.5. Complications..... | 25 |
| 1.3.5.1. L'embolie pulmonaire..... | 25 |
| 1.3.5.2. Le syndrome post-thrombotique (SPT)..... | 28 |
| 1.3.5.3. Les récives..... | 30 |
| 1.4. Épidémiologie..... | 30 |
| 1.5. Physiopathologie de la MTEV en oncologie..... | 34 |
| 1.5.1. Thrombose, cancer et inflammation..... | 36 |
| 1.5.2. Acteurs procoagulants et cancer..... | 37 |
| 1.5.3. Déséquilibre de la fibrinolyse et cancer | 39 |
| 1.5.4. Hypercoagulabilité iatrogène et cancer..... | 39 |
| 1.6. Prise en charge de la MTEV en oncologie | 40 |
| 1.6.1. Recommandations de la prise en charge | 40 |
| 1.6.2. Cas des récives..... | 41 |
| 1.6.3. Les traitements anticoagulants..... | 42 |
| 1.6.2.1. Les Héparines non fractionnées (HNF)..... | 43 |
| 1.6.2.2. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM)..... | 45 |
| 1.6.2.3. Le fondaparinux (ARIXTRA®) | 48 |
| 1.6.2.4. Les anti-vitamine K (AVK)..... | 49 |
| 1.6.2.5. Les anticoagulants oraux direct (AOD)..... | 52 |

| | |
|--|-----|
| 1.6.4. Études comparatives HBPM/AVK..... | 55 |
| 1.6.4.1. L'étude CLOT..... | 55 |
| 1.6.4.2. Étude LITE..... | 56 |
| 1.6.4.3. Étude CANTHECOX..... | 58 |
| 1.6.4.4. Discussions..... | 59 |
| 1.6.5. Application des recommandations..... | 61 |
| 2.1. Objectifs de l'étude..... | 64 |
| 2.2. Patients et méthodes..... | 64 |
| 2.2.1. Patients..... | 64 |
| 2.2.2. Entretiens..... | 65 |
| 2.2.3. Support..... | 65 |
| 2.2.4. Situations choisies..... | 67 |
| 2.3. Réalisation des entretiens..... | 68 |
| 2.3.1. Entretiens courts..... | 68 |
| 2.3.2. Entretien long..... | 70 |
| 2.4. Résultats de l'enquête..... | 71 |
| 2.4.1. Patients..... | 71 |
| 2.4.2. Entretiens..... | 73 |
| 2.4.3. Réponses aux questions..... | 73 |
| 2.4.3.1. Cas sur la thrombose..... | 73 |
| 2.4.3.2. Cas sur la neutropénie fébrile..... | 80 |
| 2.4.3.3. Résultats entretiens longs..... | 81 |
| 2.5. Discussions..... | 81 |
| Conclusion..... | 86 |
| Annexes..... | 92 |
| Titre et résumé en Anglais : | 101 |

ABREVIATIONS

AFSOS : Association francophone pour les soins oncologiques de supports

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur la marché

AOD : Anticoagulant oraux direct

AT : Anti-thrombine

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Anti-vitamine K

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay

EP : Embolie pulmonaire

ETT : Échographie cardiaque trans-thoracique

FOLFOX : Oxaliplatine + 5-FU + acide folinique

FT : Facteur tissulaire

HAS : Haute autorité de santé

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HNF : Héparine non fractionnée

IC : Intervalle de confiance

IL-1 : Interleukine 1

INR : International normalized ratio

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IUCT : Institut universitaire du cancer de Toulouse

IV : Intraveineuse

MI : Membre inférieur

MTE : Maladie thrombo-embolique

MTEV : Maladie thrombo-embolique veineuse

NSP : Ne se prononce pas

ONCOMIP : Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées

PAI-1 : Inhibiteurs de l'activation du plasminogène

PAR : Protéase activated receptor

Pca : Protéine c activée

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PSA : Prostate specific antigen
PSGL-1 : P-selectine glycoprotein ligand-1
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SAMU : Service d'aide médicale urgente
SC : Sous-cutanée
SPT : Syndrome post-thrombotique
TCA : Temps de céphaline activée
TIH : Thrombopénie induite par les héparines
TNF α : Tumor necrosis factor α
TP : Taux de prothrombine
T-PA : Activateur de type tissulaire
TV : Thrombose veineuse
TVP : Thrombose veineuse profonde
U-PA : Activateur de type urinaire
VCAM-1 : Vascular cell adhesion molecule-1
VD : Ventriculaire droite
VEGF : Vascular endothelial growth factor

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des Figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Cascade de la coagulation..... | 18 |
| Figure 2 : Mise en évidence d'un thrombus à l'écho-Doppler d'une veine fémorale..... | 24 |
| Figure 3 : Stratégie diagnostique de la TVP..... | 24 |
| Figure 4 : Prise en charge de l'EP sans choc ni hypotension | 27 |
| Figure 5 : Prise en charge de l'EP avec choc ou hypotension..... | 27 |
| Figure 6 : Principales données d'incidence de la MTEV..... | 31 |
| Figure 7 : Distribution des causes initiales de décès pour lesquelles la maladie veineuse thrombo-embolique est déclarée en causes multiples, France, 2010..... | 33 |
| Figure 8 : Triade de Virchow appliqué au cancer..... | 35 |
| Figure 9 : La P-sélectine : lien des hétérocomplexes cellulaires procoagulants..... | 37 |
| Figure 10 : Facteurs pro-coagulants du cancer..... | 38 |
| Figure 11 : Recommandations de prise en charge au delà du 10 ^{ème} jour dans la MTEV au cours du cancer..... | 41 |
| Figure 12 : Recommandations de la prise en charge en cas de récurrences de la MTEV au cours du cancer..... | 42 |
| Figure 13 : Taux de récurrence d'un événement thrombo-embolique veineux entre le groupe dalteparine et les AVK..... | 56 |
| Figure 14 : Taux de récurrence d'un événement thrombo-embolique veineux entre le groupe Tinzaparine et le groupe warfarine..... | 57 |
| Figure 15 : Taux de récurrence d'un événement thrombo-embolique ou d'un événement hémorragique majeur..... | 59 |
| Figure 16 : Meta-analyse des études CLOT, LITE, CANTHENOX, ONCENOX sur les récurrences des événements thrombo-emboliques et des hémorragies entre les groupes HBPM et les groupes AVK..... | 60 |
| Figure 17 : Exemple d'une situation pour un entretien de format long | 66 |
| Figure 18 : Exemple de fiche support pour les entretiens courts..... | 67 |
| Figure 19 : Entretien court sur le thème de la fièvre..... | 70 |
| Figure 20 : Répartition des traitements des patients..... | 71 |
| Figure 21 : Patients avec des antécédents thrombo-emboliques | 72 |
| Figure 22 : Reconnaissance des signes évocateurs de la thrombose | 73 |

| | |
|---|----|
| Figure 23 : Attitude des patients dans le cas de la thrombose | 75 |
| Figure 24 : Population n'ayant pas reconnu les signes évocateurs de la thrombose..... | 77 |
| Figure 25 : Population ayant reconnu les signes évocateurs de la thrombose | 77 |
| Figure 26 : Avis sur l'évolution du risque thrombo-embolique au cours du cancer et du traitement anti-cancéreux..... | 78 |
| Figure 27 : Conduite des patients face à une situation de fièvre supérieure ou égale à 38,5°C..... | 80 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Facteurs de risque de la MTEV 1..... | 20 |
| Tableau 2 : Facteurs de risque de la MTEV 2..... | 21 |
| Tableau 3 : Présomption clinique selon le score de Wells..... | 23 |
| Tableau 4 : Critères de diagnostic du SPT..... | 29 |
| Tableau 5 : Symptômes et signes cliniques du SPT..... | 30 |
| Tableau 6 : Patients hospitalisés pour maladie thrombo-embolique en France en 2010..... | 32 |
| Tableau 7 : Effectifs, taux bruts et standardisés de mortalité par la MTEV en fonction du sexe..... | 32 |
| Tableau 8 : Incidence de la MTEV en fonction du site et du stade..... | 34 |
| Tableau 9 : Propriétés des anti-coagulants injectables..... | 43 |
| Tableau 10 : Principales caractéristiques des AVK..... | 50 |
| Tableau 11 : Valeurs cibles de l'INR en fonction de l'indication..... | 51 |
| Tableau 12 : Conduites à tenir chez les moins de 75 ans en fonction du résultat de l'INR..... | 52 |
| Tableau 13 : Conduites à tenir chez les plus de 75 ans en fonction du résultat de l'INR..... | 52 |
| Tableau 14 : Reconnaissance des signes évocateurs de la thrombose dans les différentes sous-populations de l'enquête..... | 74 |
| Tableau 15 : Attitudes des patients en fonction des différentes sous-populations de l'enquête..... | 76 |
| Tableau 16 : Connaissance sur l'évolution du risque thrombo-embolique au cours du cancer et du traitement anti-cancéreux pour les différentes sous- populations de l'enquête..... | 79 |

INTRODUCTION

La Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) et le cancer sont deux pathologies étroitement liées. Ce lien est établi depuis de nombreuses années notamment par les travaux de Armand Trousseau au cours du XIX^{ème} siècle, qui est un des premiers à l'avoir mis en évidence. De nos jours, nous savons que les patients avec des antécédents de MTEV ont plus de risques de développer un cancer.

A l'inverse le cancer est un facteur de risque de la maladie thrombo-embolique veineuse via de multiples voies, mais aussi à cause des différentes thérapeutiques utilisées : la chirurgie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées et la radiothérapie.

Ce contexte clinique particulier implique une prise en charge différente de la maladie thrombo-embolique veineuse par rapport à la population générale. Devant la complexité de cette situation, les patients nécessitent, un traitement anti-cancéreux, un traitement anti-coagulant et souvent des soins de supports. Cette multiplication des traitements est lourde pour le patient. Un accompagnement est nécessaire pour s'assurer d'une bonne compréhension des différentes thérapeutiques et surtout des conséquences qu'elles peuvent engendrer.

Tout d'abord une première partie traitera de la maladie thrombo-embolique en général puis de la maladie thrombo-embolique dans le contexte oncologique. Ensuite une deuxième partie étudiera la faisabilité et la pertinence de l'utilisation d'un outil d'accompagnement des patients atteints de thrombose et cancer.

PARTIE I :
LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE
VEINEUSE EN ONCOLOGIE

1.1. Définitions

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) regroupe deux pathologies, la thrombose veineuse profonde (TVP) qui se complique dans 70 à 90% des cas en embolie pulmonaire (EP). La TVP correspond à la formation d'un caillot ou thrombus au niveau du réseau veineux. Ce caillot peut migrer au niveau des artères pulmonaires en passant par le cœur pour aboutir à la formation de l'EP. L'obstruction de l'artère par le thrombus entraîne une ischémie au niveau du poumon. La MTEV est une pathologie multifactorielle dont les complications peuvent être sévères, voire mortelles.

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules, liée à un échappement aux mécanismes de régulation qui assurent le développement harmonieux de notre organisme.

En se multipliant de façon anarchique, les cellules cancéreuses donnent naissance à des tumeurs de plus en plus grosses, qui se développent en envahissant puis détruisant les zones qui les entourent. Les cellules cancéreuses peuvent également essaimer à distance d'un organe pour former une nouvelle tumeur, ou circuler sous forme libre. [1]

1.2. Rappels sur L'hémostase

L'hémostase correspond à l'ensemble des mécanismes qui permettent de maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux.

Elle est constituée de trois étapes:

- L'hémostase primaire qui ferme la brèche vasculaire par un clou plaquettaire.
- La coagulation qui consolide le thrombus en formant un réseau de fibrine.
- La fibrinolyse qui permet la destruction du caillot ou la limitation de son extension.

1.2.1. Hémostase primaire :

Au cours de la première étape de l'hémostase primaire, le sang est mis au contact du sous-endothélium lors d'une blessure vasculaire. Il y a d'abord l'adhésion d'une monocouche de plaquettes au sous-endothélium, puis une agrégation des plaquettes en couches successives aboutissant à la consolidation de cet agrégat plaquettaire par un réseau de fibrine.

La mise à nu du collagène et des protéoglycanes du sous-endothélium permet de fixer le facteur de Willebrand plasmatique. Ce qui le rend réactif vis à vis d'un premier récepteur plaquettaire, la glycoprotéine Ib. Cette interaction active la plaquette et en particulier un second récepteur plaquettaire, l'intégrine IIb-IIIa, pour le facteur Willebrand. Cette nouvelle interaction renforce l'attachement des plaquettes à la brèche vasculaire.

La deuxième étape consiste à l'activation des premières plaquettes qui conduit à la libération de médiateurs solubles au voisinage immédiat de la brèche contribuant à l'hémostase, selon des mécanismes différents. Certains d'entre eux ont des propriétés vasoactives comme les thromboxanes A₂ conduisant à la réduction du calibre artériel et donc du débit sanguin. Les plaquettes passant au voisinage de la brèche sont donc activées et recrutées pour participer à la réaction d'hémostase. La taille de l'amas plaquettaire croît et celui-ci finit par obstruer complètement la brèche vasculaire. Les plaquettes en périphérie de l'agrégat sont faiblement activées et donc peu réactives ce qui explique l'arrêt de croissance du thrombus.

La troisième étape consiste à la consolidation de cet agrégat plaquettaire qui est riche en facteur de la coagulation sécrétés, en phospholipides procoagulants issus des membranes et en microvésicules plaquettaires. La thrombine formée transforme le fibrinogène soluble en un réseau de fibrine qui stabilise l'amas. Le thrombus plaquettaire va persister jusqu'à ce qu'un processus de lyse du réseau de fibrinogène se déclenche. Le délai de résorption du thrombus est de quelques jours, avant que la brèche vasculaire soit réparée.

1.2.2. La coagulation plasmatique

La coagulation plasmatique résulte de la transformation du fibrinogène de la forme soluble à la forme insoluble : la fibrine. Cette transformation est permise grâce à une enzyme, la thrombine.

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques protéolytiques illustrée par la figure 1. Un substrat de la cascade de coagulation subit un changement de conformation et devient à son tour une enzyme active pour un autre substrat de la cascade. Pour que la réaction fonctionne, l'enzyme a besoin d'une surface procoagulante, d'un substrat et d'un cofacteur.

L'initiation de la coagulation est caractérisée par l'exposition par certaines cellules d'un récepteur au facteur VII, le facteur tissulaire. La liaison du facteur

tissulaire à son récepteur permet d'activer le facteur X plasmatique qui génère des traces de thrombine à partir de la prothrombine plasmatique, mettant ainsi en place les conditions nécessaires à la coagulation.

L'amplification de la coagulation est permise par l'activation d'une surface de coagulation, l'activation de nombreux facteurs comme le V, VIII, XI, et par la formation de complexes d'activation ($IXa + VIIIa \rightarrow Xa$ et $Xa + Va \rightarrow IIa$)

L'étape suivante est la stabilisation du caillot de fibrine, la thrombine excise les peptides N terminaux des chaînes α et β du fibrinogène. Une fois débarrassée de ces peptides la molécule de fibrinogène devient un monomère de fibrine qui va polymériser pour former un gel peu stable maintenu par des liaisons de nature électrostatiques. Secondairement, ce gel va se stabiliser en formant un caillot maintenu par des liaisons covalentes grâce à l'action d'une transpeptidase le facteur XIIIa activé par la thrombine.

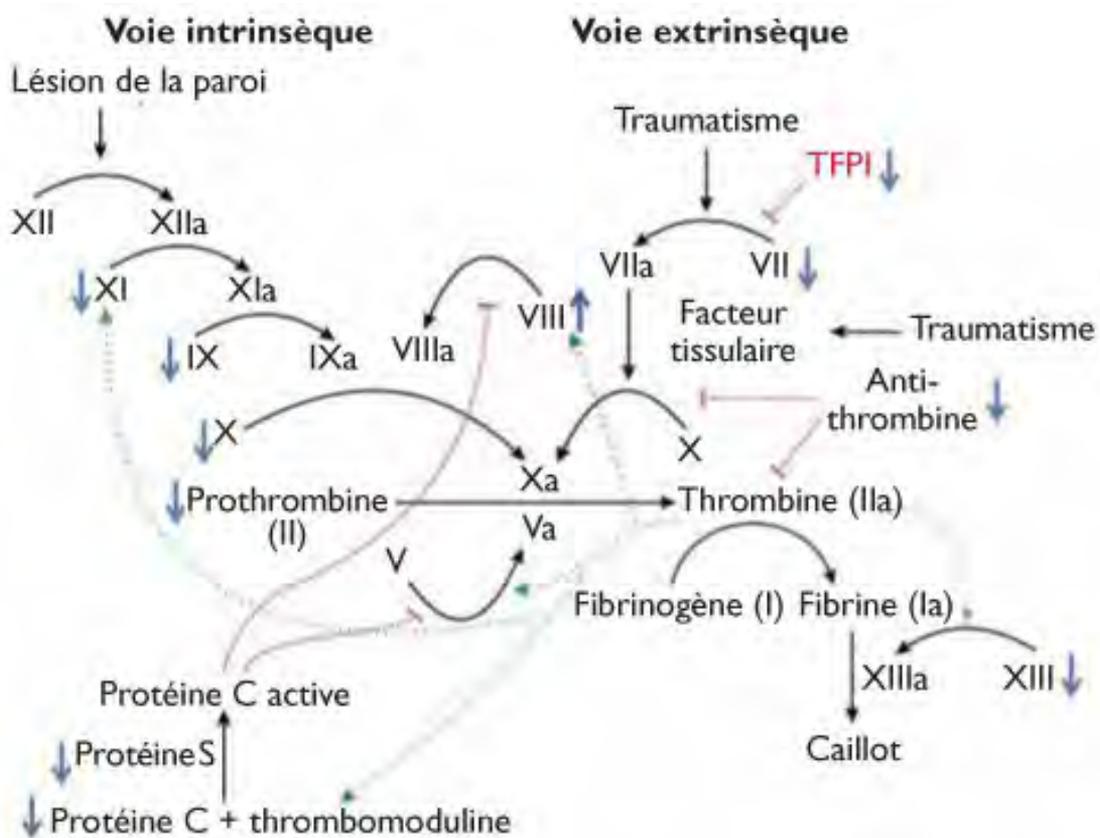


Figure 1 : Cascade de la coagulation. [2]

1.2.3. La fibrinolyse

La destruction du caillot est assurée par une enzyme, la plasmine. La fibrinolyse correspond à l'ensemble des réactions qui permettent la formation de plasmine selon un processus contrôlé. La destruction du caillot survient une fois la brèche vasculaire réparée (6 à 8 jours). La plasmine est formée par l'activation du plasminogène, elle a une affinité pour la fibrine sur laquelle elle va agir en clivant des liens peptidiques. Deux enzymes permettent la formation de la plasmine, l'activateur de type tissulaire (t-PA) produit par l'endothélium vasculaire et l'activateur dit urinaire (u-PA) produit par les cellules de l'arbre génito-urinaire mais également par d'autres cellules de l'organisme. Cette fibrinolyse reste localisée à la surface du caillot et ne s'étend pas au delà. [3]

1.3. Physiopathologie de la Maladie thrombo-embolique veineuse

1.3.1. Mécanismes de formation

Pour voir la constitution d'un thrombus il faut que certaines conditions soient réunies. Ces conditions se manifestent sous la forme d'une triade décrite par Virchow associant une stase veineuse, la lésion de la paroi d'une veine et une anomalie de l'hémostase. L'origine de la localisation du thrombus est souvent distale puis par la suite peut s'étendre en amont, voir même atteindre la circulation pulmonaire et l'obstruer provoquant une embolie pulmonaire.

Classiquement la TVP a pour origine une veine du mollet. Cette origine distale peut s'expliquer par le ralentissement des flux au niveau des veines soléaires, des valvules et de l'abouchement de collatérales. Le caillot peut aussi se fragmenter et disparaître s'il est peu volumineux ou si le facteur étiologique disparaît. La TVP est deux fois plus fréquente après une chirurgie orthopédique lourde et se situe trois fois sur quatre sur le membre opéré. Après l'opération le risque est maximal pendant les deux premières semaines mais persiste jusqu'à trois mois.

Si le facteur favorisant persiste ou si le thrombus est volumineux, le risque de migration est plus important. Les TVP distales sont souvent asymptomatiques et rarement responsables d'une EP. Par contre une TVP distale peut devenir proximale dans 25% des cas, se manifestant par des symptômes dans 80% des cas. Cette TVP proximale a une forte probabilité de former une EP qui est asymptomatique

dans 50% de cas. [4]

1.3.2. Facteurs de risque

Il existe de multiples facteurs de risque pouvant amener cette triade de Virchow. La stase veineuse se caractérise par une diminution du retour veineux qui peut être due à une immobilisation, une compression extrinsèque ou à des séquelles post-thrombotiques. Les lésions endothéliales peuvent être induites suite à des traumatismes opératoires ou à des cathéters veineux. Les anomalies de l'hémostase se manifestant par une hypercoagulabilité, peuvent être d'origine héréditaire, ou acquise avec l'âge, suite à une grossesse ou à la prise d'œstroprogestatifs. Les tableaux ci dessous résument l'ensemble des facteurs de risque de la MTEV. [5]

| T3 - Facteurs étiologiques de la maladie thrombo-embolique veineuse | |
|--|---|
| b - Facteurs permanents (liés au sujet) | |
| • | Âge : risque progressivement croissant |
| • | Thrombophilies constitutionnelles : <ul style="list-style-type: none"> • Déficiences en antithrombine, protéine C et protéine S • Mutation Leiden du facteur V • Mutation 20210 du gène de la prothrombine • Élévation facteur VIII coagulant • Hyperhomocystéinémie • Antécédent familial de MTE |
| • | Thrombophilies acquises : <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome des antiphospholipides • Syndrome néphrotique • Antécédent personnel de MTE |
| • | Cancers et leucémies, syndromes myéloprolifératifs, dysglobulinémies |
| • | Maladies inflammatoires : <ul style="list-style-type: none"> • Infections chroniques • Entéropathies inflammatoires • Behçet - Lupus - Buerger |
| • | Médicaments : <ul style="list-style-type: none"> • Œstroprogestatifs • Syndrome d'hyperstimulation ovarienne • Traitement hormonal substitutif de la ménopause • Nolvadex® • Chimiothérapies |
| • | Maladies cardio-vasculaires : <ul style="list-style-type: none"> • Infarctus du myocarde • insuffisance cardiaque • cœur pulmonaire chronique • Artériopathie décompensée • Moignon d'amputation • insuffisance veineuse chronique |
| • | Compression veineuse : <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Cockett • Syndrome du soléaire • Obésité (IMC > 30) |

Tableau 1 : Facteurs de risque de la MTEV 1. [5]

| T2 - Facteurs étiologiques de la maladie thrombo-embolique veineuse | |
|--|--|
| a - Facteurs transitoires (situations à risque) | |
| • Chirurgie : | <ul style="list-style-type: none"> • Orthopédie • Arthroscopie du genou • Abdominale lourde • Neurochirurgie |
| • Traumatologie : | <ul style="list-style-type: none"> • Fractures, contusions, entorses |
| • Obstétrique : | <ul style="list-style-type: none"> • Grossesse • Accouchement • Césarienne • Post-partum • Avortement |
| • Immobilisation : | <ul style="list-style-type: none"> • Alitement • Paralysie • Immobilisation plâtrée • Voyage |

Tableau 2 : Facteurs de risque de la MTEV 2. [5]

1.3.3. Signes cliniques

Les signes cliniques de la TVP résultent de deux facteurs, la réaction inflammatoire et l'obstruction de la veine à cause du thrombus. La symptomatologie dépend de l'importance de ces deux facteurs. En effet si le caillot est non occlusif sans phénomène inflammatoire la thrombose peut être asymptomatique. Au contraire si l'occlusion est totale et l'inflammation importante, les signes cliniques seront évocateurs. Mais attention, les signes à eux seuls ne suffisent pas à affirmer le diagnostic devant leur manque de sensibilité et de spécificité. L'examen clinique est une étape préliminaire avant la prescription d'examens complémentaires.

Ces signes se manifestent par une douleur qui est un signe d'appel dans 60% des cas. Cette douleur est due à la stase, au spasme et à l'inflammation de la veine. Elle peut être spontanée, minime ou absente, majorée ou provoquée par la palpation, le ballotement, la compression manuelle ou la dorsiflexion du pied, c'est le signe de Homans que l'on peut observer également dans certaines pathologies musculotendineuses ou articulaires.

L'autre signe clinique est l'œdème qui survient quand la thrombose empêche le

retour veineux dans ce cas là on observe une augmentation de la température locale et une rougeur qui fait suite à la dilatation des veines superficielles. En fonction de la localisation du thrombus, l'œdème est limité à la jambe si la thrombose est poplitée ou alors s'étend à tout le membre si la thrombose est fémoro-iliaque, dans ce cas là on peut retrouver la tableau clinique d'une phlébite blanche associée à une hydarthrose du genou et des adénopathies inguinales. Si l'œdème est massif et brutal par le blocage des veines saphéno-fémoro-iliaques la mise en tension sous-aponévrotique entraîne une compression de la circulation artérielle, on parle dans ce cas de phlébite bleu.

La non-spécificité de ces signes cliniques peut faire évoquer d'autres pathologies. Les diagnostics différentiels sont multiples, ils peuvent évoquer la rupture d'un kyste synovial de Baker, un hématome intramusculaire, un erysipèle, une lymphangite, de la cellulite inflammatoire, un lymphoedème ou lipoedème, une maladie post-phlébitique, une compression extrinsèque (adénopathies, tumeur, utérus gravide), une sciatique tronquée, ou bien encore une insuffisance cardiaque droite. [4]

1.3.4. Diagnostic

1.3.4.1. Diagnostic biologique et radiologique

Les signes cliniques ne permettant pas à eux seuls d'affirmer le diagnostic, il faut réaliser des examens complémentaires. Si le patient à moins de 80 ans, pas de cancer et pas de chirurgie récente (< 30 jours) dans ce cas là on réalise un dosage des D-dimères. Si le dosage est supérieur à 500µg/L ou si le patient présente un des trois critères précédents, il faut estimer la probabilité clinique de la thrombose. Par contre si le dosage est inférieur à 500µg/L dans ce cas là on cherche un diagnostic différentiel.

La méthode ELISA va permettre de doser les produits de dégradation de la fibrine. La valeur prédictive positive du test est faible car d'autres pathologies peuvent être responsable d'une élévation des D-dimères (âge, cancer, inflammation, infection, nécrose, dissection aortique, grossesse). Par contre sa valeur prédictive négative est importante (>95%) donc le diagnostic de MTEV est très peu probable si le taux est normal. Ce dosage est plutôt un diagnostic d'exclusion chez les personnes qui ont une probabilité clinique faible ou intermédiaire.

Pour calculer la probabilité clinique, le score de Wells est utilisé pour la classer selon

trois niveaux: faible, intermédiaire, ou forte. Différents facteurs interviennent partant des facteurs prédisposants allant aux signes cliniques. Le tableau suivant montre comment calculer le score de Wells.

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

Tableau 3 : Présomption clinique selon le score de Wells. [4]

En fonction du score, une anticoagulation curative est mise en place le plus souvent avec des Héparines de bas poids moléculaires (HBPM) si la probabilité est intermédiaire ou forte. Dans tout les cas une contention élastique est mise en place et un écho-Doppler veineux est réalisé systématiquement dans les 24-48h ou si possible en urgence.

Avec cet examen l'axe veineux est observé en coupe transversale puis longitudinale. Les critères d'une veine normale sont l'absence de matériel endoluminal, la possibilité de la comprimer avec la sonde et la perception du signal Doppler rythmé par la respiration et augmenté par la chasse veineuse manuelle. La mise en évidence du thrombus peut se faire avec l'image directe de celui-ci qui est un signe fréquent et spécifique. L'incompressibilité de la veine à la pression sous la sonde est un signe recherché par certaines équipes ce qui rend l'examen plus rapide et plus facile. La modification du signal Doppler, du calibre veineux, de la cinétique de la paroi veineuse, des valvules et l'existence d'une circulation collatérale sont d'autres signes pouvant être recherchés par cet examen.

Si l'écho-Doppler confirme le diagnostic, l'anti-coagulation et la contention misent en

place précédemment sont poursuivies. La figure suivante met en évidence un thrombus à l'écho-Doppler et la figure 3 présente la stratégie diagnostique de la TVP [4]

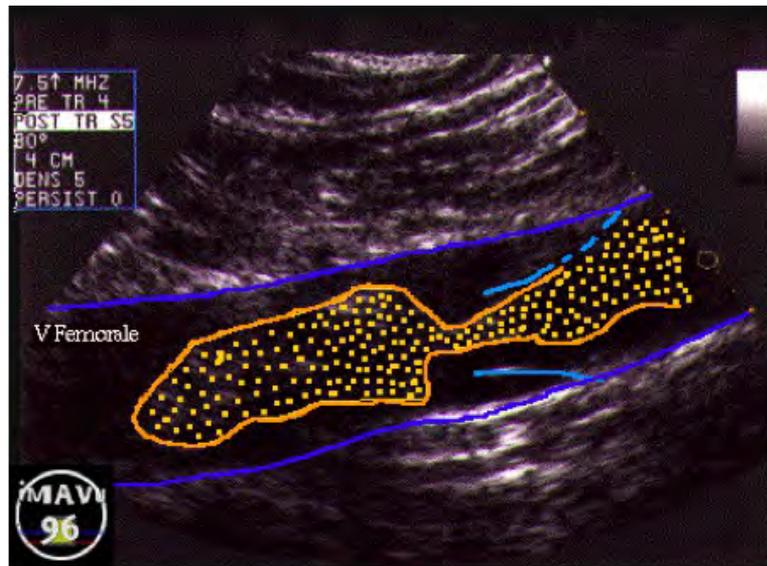


Figure 2 : Mise en évidence d'un thrombus à l'écho-Doppler d'une veine fémorale. [6]

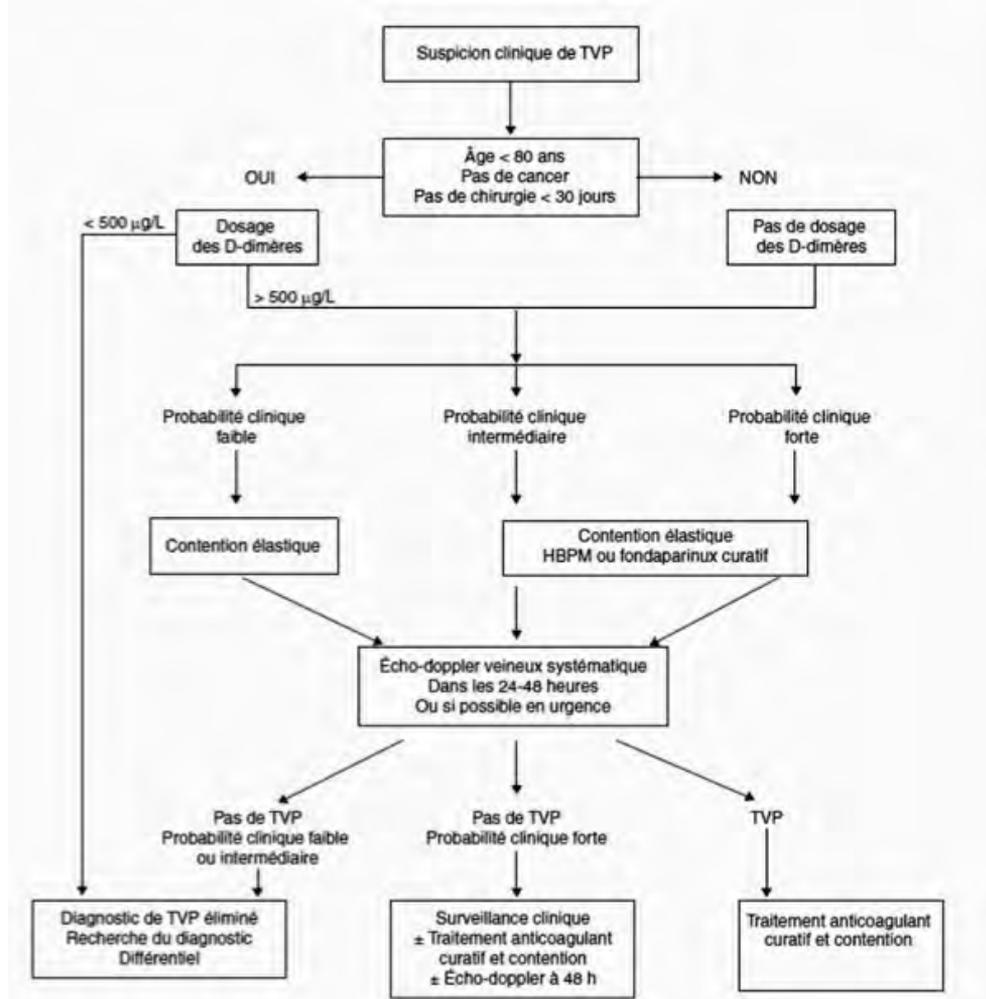


Figure 3 : Stratégie diagnostique de la TVP. [4]

1.3.4.2. Diagnostic étiologique

Devant le diagnostic d'une MTEV, le diagnostic étiologique est important, cela peut provenir d'un facteur déclenchant transitoire, d'une thrombophilie ou d'une origine néoplasique.

Les facteurs transitoires peuvent être une chirurgie, une fracture de membres inférieurs datant de moins de 3 mois, ou une immobilisation de plus de 3 jours. Dans ce cas là, la TVP est secondaire ou provoquée mais en l'absence de ces causes elle est dite idiopathique ou non provoquée, spontanée ou ambulatoire. Il est alors nécessaire de réaliser un bilan étiologique.

Une thrombophilie peut être recherchée, c'est une anomalie biologique exposant à un risque thrombotique veineux. Elle peut être d'origine constitutionnelle par la mutation du facteur V ou du facteur II de type de Leiden, par déficit en protéine C ou S ou en antithrombine III, par élévation du facteur VII ou bien par hyperhomocystéinémie. Elle peut également être d'origine acquise (anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipines, par exemple). Cette recherche de thrombophilie est indiquée chez les sujets de moins de 60 ans en cas de premier épisode non provoqué de TVP proximale ou d'EP, de premier épisode provoqué ou non de TVP proximale ou d'EP chez la femme en âge de procréer, de récurrence provoquée ou non de TVP proximale ou d'EP, ou bien de récurrence de TVP distale non provoquée. Par contre ce bilan de thrombophilie doit être réalisé à distance de l'épisode aigu et au moins 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement anticoagulant.

L'autre recherche étiologique qui peut être réalisée est celle du cancer. En effet l'incidence du cancer est plus élevée chez les personnes ayant une TVP idiopathique ou récidivante. Ce dépistage est proposé après 40 ans ou si le bilan de thrombophilie est négatif. Il comporte un dosage des PSA chez l'homme, un examen gynécologique avec mammographie et échographie pelvienne chez la femme, une recherche de sang dans les selles et une radiographie du thorax. [4]

1.3.5. Complications

1.3.5.1. L'embolie pulmonaire

Généralités

La complication directe de la thrombose est l'embolie pulmonaire. Dans 70%

des cas l'EP est secondaire à la TVP. Le risque de récurrence ou de décès est plus important après une EP, en effet près de 10% des EP sont mortelles dans l'heure qui suit sa formation, c'est une urgence vitale. Elle se complique dans 5 à 10% des cas en choc et en une dysfonction ventriculaire droite une fois sur deux. Les facteurs de risque de l'EP sont les mêmes que ceux de la TVP.

Signes cliniques de l'EP

Dans le tableau clinique de l'embolie pulmonaire on retrouve une dyspnée qui peut être soudaine ou progressive sur plusieurs semaines. L'EP doit être suspectée devant une aggravation soudaine d'une dyspnée pré-existante. La douleur thoracique est un autre signe clinique retrouvé fréquemment. Dans de rares cas, si la réduction du flux sanguin est importante, une syncope peut avoir lieu. Les autres symptômes potentiellement rencontrés sont des précordialgies, une toux, une hémoptysie noirâtre, une tachypnée, une tachycardie, une cyanose, de la fièvre.

Diagnostic

Pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire, différents examens peuvent être réalisés :

- Le dosage des D-dimères,
- L'échographie-doppler veineuse,
- La scintigraphie pulmonaire de ventilation – perfusion,
- L'angioscanner pulmonaire qui est l'examen le plus souvent utilisé, et dont la spécificité et la sensibilité sont importantes jusqu'aux artères segmentaires et sous-segmentaires. Des précautions sont à prendre car il faut utiliser de l'iode comme produit de contraste. Un angioscanner pulmonaire multicoups négatif avec un score de probabilité faible ou intermédiaire permet d'exclure le diagnostic d'EP. Par contre si le score diagnostique est élevé et l'examen négatif, un autre examen doit être réalisé.
- L'angiographie pulmonaire a les mêmes précautions que l'angioscanner. Elle permet d'éliminer le diagnostic d'EP mais c'est un examen invasif avec l'utilisation d'un cathéter dans l'artère pulmonaire donc c'est un examen de dernière intention mais dont le pronostic diagnostique est très fiable.

- L'échographie cardiaque transthoracique (ETT) permet d'évaluer une dilatation, un septum paradoxal ou une élévation des pressions pulmonaires. L'ETT est réalisée en cas de forte probabilité, en état de choc, ou chez une personne présentant une hypotension artérielle. Une ETT normale permet d'exclure le diagnostic d'EP.

Les deux schémas suivants présentent respectivement la prise en charge de l'EP sans hypotension ni choc et avec hypotension ou choc.

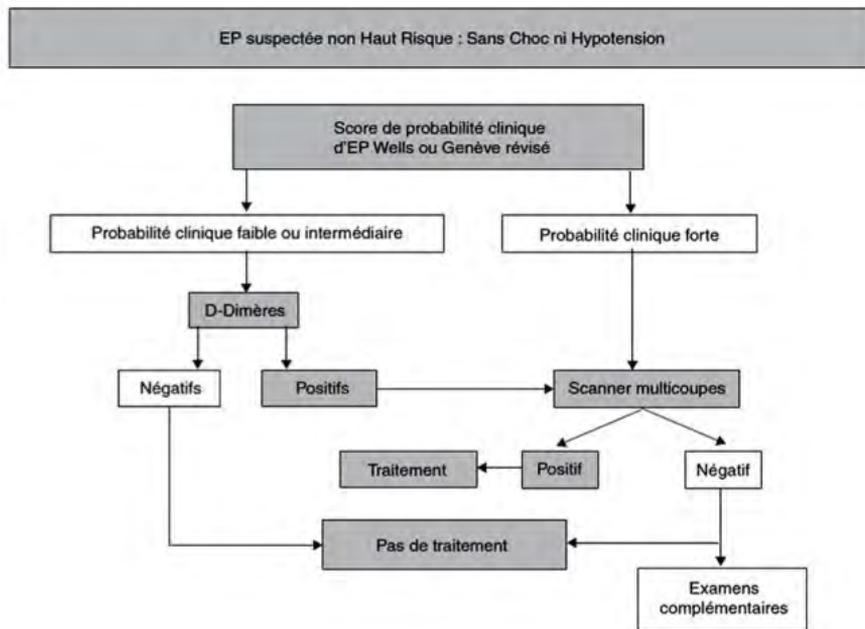


Figure 4 : Prise en charge de l'EP sans choc ni hypotension. [4]

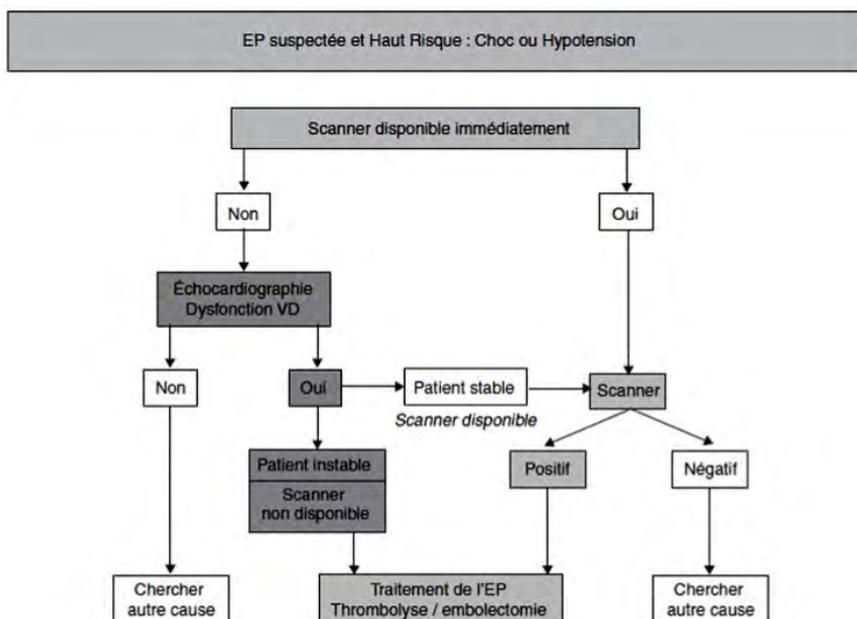


Figure 5 : Prise en charge de l'EP avec choc ou hypotension. [4]

Conséquences de l'embolie pulmonaire

La conséquence hémodynamique est la première conséquence de l'EP. On constate une augmentation du volume du ventricule droit et l'inversion de la cinétique du septum interventriculaire, qui induit une diminution du débit cardiaque entraînant une dysfonction systolique ventriculaire gauche. La perfusion pulmonaire peut être maintenue malgré tout, par la stimulation du système sympathique, en l'absence d'insuffisance ventriculaire droite. Cette stimulation permet également d'éviter l'hypotension artérielle systémique. Par contre si la pression artérielle n'est pas maintenue cela peut causer un hypodébit coronaire avec une dysfonction ventriculaire gauche ischémique pouvant aboutir au décès. Les sujets avec des cardiopathies pré-existantes seront les plus à risque de décès car leurs capacités de compensation seront moins importantes.

Les autres conséquences de l'embolie pulmonaire sont les conséquences respiratoires. L'hypoxémie fait suite aux changements hémodynamiques. Elle est secondaire à la modification du rapport ventilation-perfusion, à la baisse du débit cardiaque et à l'ouverture possible d'un foramen ovale perméable, à cause de l'hyperpression dans l'oreillette droite formant ainsi un shunt droite – gauche.

Des embolies distales de petites tailles peuvent causer des hémorragies intra-alvéolaires avec pour conséquence des hémoptysies. Elles peuvent être également responsables d'un épanchement pleural souvent douloureux, voir même d'un infarctus pulmonaire. [4]

1.3.5.2. Le syndrome post-thrombotique (SPT)

Généralités

Ce syndrome se caractérise par une insuffisance veineuse chronique à la suite d'une TVP. La physiopathologie est mal établie mais l'hyperpression veineuse au niveau des veines distales des membres inférieurs semble en cause. En effet il est possible que des valves veineuses soit endommagées et deviennent non fonctionnelles. Dans ce cas là, la résorption du thrombus est parfois incomplète, pouvant donner un syndrome obstructif. Des anomalies microcirculatoires peuvent apparaître amenant par la suite à des troubles trophiques.

L'incidence est variable, la majorité des cas sont mis en évidence dans les deux ans

qui suivent le diagnostic de TVP. L'incidence cumulée sur les deux ans est estimée entre 20 et 50%. Sur le long terme des études ont mis en évidence un taux d'ulcères veineux en augmentation progressive après une TVP.

Signes cliniques et diagnostic du SPT

Les signes cliniques sont variables d'une personne à l'autre. Ils sont aggravés en fin de journée, en période chaude ou suite à une station debout prolongée. Au contraire, la marche, le décubitus ou la surélévation des jambes permettent d'améliorer les signes cliniques. Les symptômes et les signes cliniques du syndrome post-thrombotique sont résumés dans le tableau 5.

Il n'existe pas d'examen paraclinique permettant de poser le diagnostic avec certitude. L'écho-Doppler peut être utilisée quand un SPT est suspecté. Cependant des scores cliniques peuvent être employés pour faciliter le diagnostic et évaluer la sévérité comme présenté dans le tableau 4. [7]

| | Absent | Léger | Modéré | Sévère |
|---|--------|-------|--------|---------|
| Symptômes | | | | |
| Douleurs | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Crampes | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Lourdeurs | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Paresthésies | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Prurit | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Signes | | | | |
| Œdème pré tibial | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Induration cutanée | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Dermite ocre | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Rougeur | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Varices | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Douleurs à la compression du mollet | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Ulcère veineux | Absent | | | Présent |
| Chaque symptôme et signe clinique est évalué sur une échelle allant de 0 à 3. Le score est ensuite calculé en faisant la somme des différents items pour obtenir un score total: 0-4 points, SPT absent; 5-9 points, SPT léger; 10-14 points, SPT modéré; 15 et plus ou présence d'un ulcère, SPT sévère. | | | | |

Tableau 4 : Critères de diagnostic du SPT. [7]

| Symptômes | Signes |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs • Tuméfaction • Lourdeur • Prurit • Crampes • Claudication veineuse | <ul style="list-style-type: none"> • Télangiectasies • Varices • Œdème • Dermite ocre • Atrophie blanche • Lipodermatosclérose • Ulcère actif ou guéri |

Tableau 5 : Symptômes et signes cliniques du SPT. [7]

1.3.5.3. Les récives

Devant une maladie thrombo-embolique veineuse sans événement déclenchant majeur, le risque de récive est de 9% dans la première année, pour atteindre 30% à 5 ans. Ces récives sont d'autant plus importantes si la cause favorisante n'a pas disparue, tel qu'un cancer, une hémopathie ou une anomalie constitutionnelle de l'hémostase. [8]

1.4. Épidémiologie

La maladie thrombo-embolique veineuse est une pathologie dont la fréquence en France a été peu évaluée. En 1998 l'étude de Oger (EPI-GETBO) réalisée à Brest incluant de manière prospective les cas de thrombose veineuse (TV) et d'embolie pulmonaire sur un an, a permis de donner une estimation de l'incidence de la MTEV. Elle était de 183/100000 personnes (soit 124/100000 pour le TV et 60/100000 pour l'EP). Cette incidence augmentait avec l'âge de manière indépendante du sexe, elle atteignait même 1% chez les plus de 75 ans. [9], [10]

En 2005 une étude s'intéressant à l'épidémiologie de la MTEV a comparé plusieurs études françaises : l'étude EPI-GETBO, l'enquête CreDES (enquête déclarative visant à mesurer la consommation médicale des ménages) et à l'hôpital les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Les incidences de l'EP selon le PMSI et l'étude CreDES sont proches de celles des autres pays, là où l'étude EPI-GETBO semble les sous évaluer. Si l'on extrapole ces chiffres à la population française, les embolies pulmonaires représenteraient 35000 à 66000 nouveaux cas par an, avec un taux de létalité de 10% soit 3500 à 6600 décès par an. Par contre, concernant les TVP, l'étude CreDES surévalue les résultats et

c'est l'étude EPI-GETBO qui serait plus proche de la réalité en comparaison aux autres pays. Cette étude de 2005 permet de mettre en avant une variabilité des résultats en fonction de la population étudiée et des méthodes utilisées. [11]

En 2010 une nouvelle étude basée sur le PMSI a publié de nouveaux chiffres. L'incidence annuelle des patients hospitalisés en diagnostic principal pour une MTEV était de 85,5 cas pour 100000. Par contre si on considère les diagnostics associés le nombre de cas est de 186,6 pour 100000 ce qui semble se rapprocher de l'étude de 1998. La figure suivante résume les différentes études épidémiologiques réalisées. Le tableau 6 présente les hospitalisations pour la maladie thrombo-embolique en France en 2010 et le tableau 7 met en avant la mortalité par sexe pour la maladie thrombo-embolique.

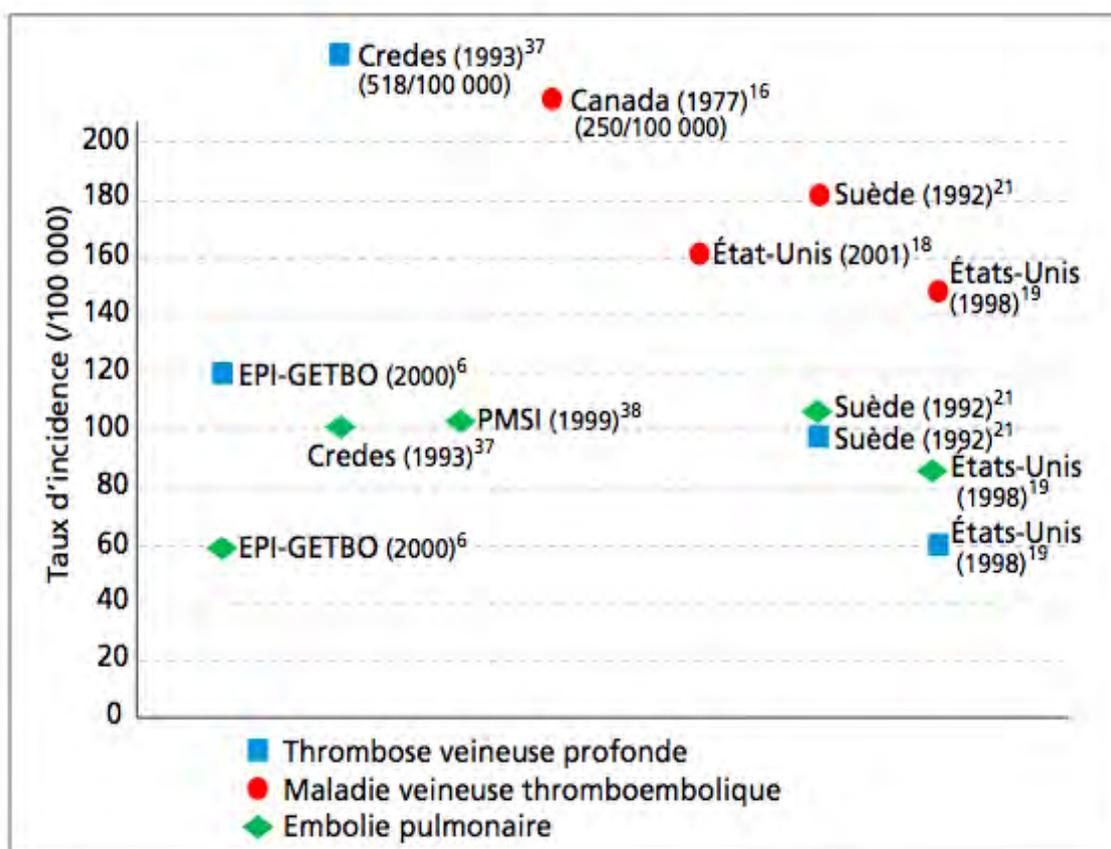


Figure 6 : Principales données d'incidence de la MTEV. [11]

| | DP | | | DP et/ou DA | | |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Hommes | Femmes | Total | Hommes | Femmes | Total |
| Âge moyen (ans) | | | | | | |
| TV | 63,8 (17,3) | 67,5 (20,1) | 65,8 (18,9) | 65,6 (16,3) | 70,5 (17,8) | 68,3 (17,3) |
| EP | 66,2 (15,8) | 70,6 (18,1) | 68,7 (17,3) | 66,8 (15,7) | 71,2 (17,5) | 69,2 (16,9) |
| MVTE | 65,3 (16,5) | 69,5 (18,9) | 67,6 (18,0) | 66,1 (16,2) | 70,6 (17,8) | 68,6 (17,3) |
| Durée moyenne de séjour (jours) | | | | | | |
| TV | 7,4 (7,3) | 8,0 (7,2) | 7,7 (7,3) | 13,0 (14,9) | 12,9 (13,8) | 13,0 (14,3) |
| EP | 9,5 (7,5) | 10,5 (7,8) | 10,1 (7,7) | 12,7 (14,0) | 12,6 (11,8) | 12,6 (12,8) |
| MVTE | 8,7 (7,5) | 9,6 (7,6) | 9,2 (7,6) | 13,0 (14,9) | 12,8 (13,4) | 12,9 (14,1) |
| Patients hospitalisés (n) | | | | | | |
| TV | 9 797 | 11 443 | 21 240 | 39 161 | 46 765 | 85 926 |
| EP | 14 826 | 19 353 | 34 179 | 24 696 | 30 932 | 55 628 |
| MVTE | 24 623 | 30 796 | 55 419 | 54 342 | 66 643 | 120 985 |
| Taux bruts de patients hospitalisés (pour 100 000) | | | | | | |
| TV | 31,2 | 34,2 | 32,8 | 124,8 | 139,8 | 132,6 |
| EP | 47,2 | 57,9 | 52,7 | 78,7 | 92,5 | 85,8 |
| MVTE | 78,5 | 92,1 | 85,5 | 173,2 | 199,3 | 186,6 |
| Taux standardisés de patients hospitalisés (pour 100 000) | | | | | | |
| Sur la population française | | | | | | |
| TV | 31,2 | 27,9 | 29,4 | 124,7 | 110,4 | 117,4 |
| EP | 47,4 | 45,6 | 46,6 | 79,0 | 72,4 | 75,7 |
| MVTE | 78,6 | 73,5 | 76,1 | 173,4 | 157,1 | 165,1 |
| Sur la population européenne | | | | | | |
| TV | 26,0 | 22,8 | 24,3 | 102,3 | 87,4 | 94,7 |
| EP | 38,4 | 35,6 | 37,0 | 63,5 | 56,4 | 59,8 |
| MVTE | 64,4 | 58,4 | 61,3 | 141,1 | 124 | 132,2 |
| Létalité hospitalière (%) | | | | | | |
| TV | 1,6 | 1,1 | 1,3 | 6,4 | 4,7 | 5,5 |
| EP | 5,2 | 5,6 | 5,4 | 10,2 | 9,0 | 9,6 |
| MVTE | 3,8 | 3,9 | 3,8 | 8,4 | 6,7 | 7,5 |

Tableau 6 : Patients hospitalisés pour maladie thrombo-embolique en France en 2010. [10]

Si on s'intéresse au taux de mortalité imputable à l'EP, en 1999 l'INSERM publiait un taux brut de décès de 7,2/100000 habitants et de 1,9/100000 habitants pour les TV, soit aux alentours de 9/100000 pour les MTEV. Sur les chiffres de l'INSERM de 2010 plus de 5200 décès en cause initiale pour la MTEV ont été rapportés sur le territoire français. Le taux brut de décès était de 8,1 pour 100000 habitants en cause initiale et de 22,9/100000 habitants en causes multiples. [10]

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

Tableau 7 : Effectifs, taux bruts et standardisés de mortalité par la MTEV en fonction du sexe. [10]

La MTEV et le cancer sont deux pathologies étroitement liées. La survenue d'une thrombose chez un patient atteint d'un cancer va dépendre du type de tumeur, de l'étendue de l'atteinte tumorale, des thérapeutiques utilisées et des autres facteurs de risque spécifiques au patient. Les sujets atteints de cancer ont un risque quatre fois supérieur de développer une thrombose veineuse, c'est la deuxième cause de décès chez les patients atteints de cancer. La figure suivante montre que pour la tranche d'âge 45-70 ans, le cancer est la cause initiale de décès la plus fréquemment associée à la MTEV, dans 45,5% de cas chez les hommes et 45,2% des cas chez les femmes. [10], [12]

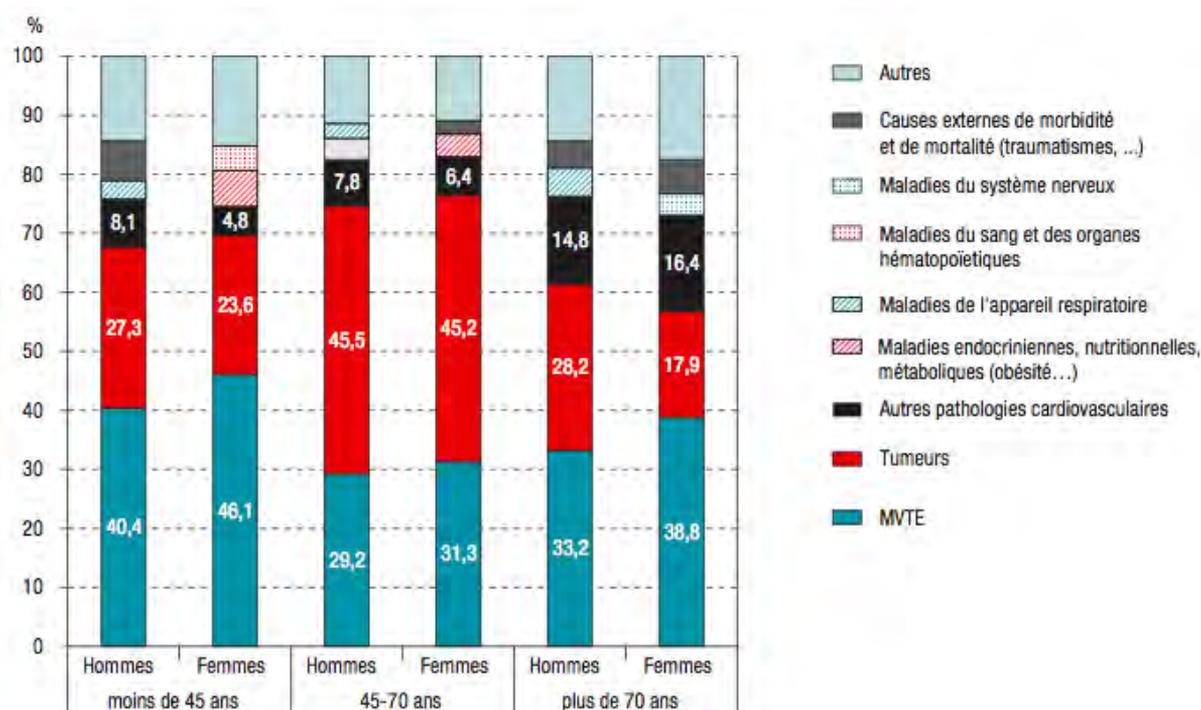


Figure 7 : Distribution des causes initiales de décès pour lesquelles la maladie veineuse thrombo-embolique est déclarée en causes multiples, France, 2010. [10]

La localisation de la tumeur est également importante, en effet les cancers du pancréas, du colon, de l'estomac, du cerveau, des poumons et les myélomes sont particulièrement pourvoyeurs de manifestations thrombotiques comme observé sur le tableau suivant. Les évolutions métastatiques sont 10 à 20 fois plus thrombogènes que les cancers localisés. Le risque thrombogène est également augmenté par la chimiothérapie et la radiothérapie antitumorale. Dans l'étude de Heit et al. les patients sous chimiothérapie ont un risque thrombogène nettement supérieur, avec un risque relatif de 6,5 (IC 95% 2,1-20,2) comparé à celui des patients sans

chimiothérapie qui ont un risque relatif de 4,1 (IC 95% 1,9-8,5). [12], [13]

| Site de la tumeur | Localisé | Locorégional | Généralisé |
|-------------------------|----------|--------------|------------|
| Pancréas | 4,2 | 4,9 | 20,0 |
| Estomac | 2,5 | 3,8 | 10,7 |
| Lymphome non-hodgkinien | 1,7 | 3,5 | 2,5 |
| Rein | 1,2 | 3,7 | 6,0 |
| Poumon | 1,1 | 2,3 | 5,0 |
| Colon, rectum | 0,9 | 2,3 | 4,3 |
| Prostate | 0,8 | 1,0 | 0,9 |
| Utérus | 0,8 | 1,5 | 6,4 |
| Ovaire | 0,7 | 2,0 | 3,6 |
| Vessie | 0,6 | 2,6 | 7,9 |
| Sein | 0,5 | 1,0 | 2,8 |

Tableau 8 : Incidence de la MTEV en fonction du site et du stade. [14]

Quinze à 25% des malades atteints de MTEV ont un cancer au moment du diagnostic de thrombose. Un cancer est diagnostiqué chez 10% des patients atteints de thrombose idiopathique dans les deux ans suivant le diagnostic. Le risque de développer un cancer est multiplié par 3 au cours des 6 premiers mois suivant la MTEV. Ce risque est même de 26% dans la première année suite à une thrombose bilatérale des membres inférieurs. Il est surtout augmenté si la thrombose est d'origine idiopathique. Ces chiffres viennent motiver la mise en place d'un diagnostic étiologique lors de la découverte d'une thrombose afin d'écarter une possible origine tumorale. [15]

1.5. Physiopathologie de la MTEV en oncologie

L'apparition de thromboses au cours du cancer peut s'expliquer par l'augmentation de l'activité prothrombotique ou bien par la diminution des mécanismes antithrombotiques. Ces modifications vont influencer les éléments de la triade de Virchow en provoquant des anomalies du flux sanguin, de la paroi vasculaire ou bien de la coagulation sanguine comme présenté sur la figure 8.

- Les anomalies du flux sanguin se manifestent par une stase veineuse liée à l'immobilisation, à l'obstruction veineuse par compression extrinsèque ou par invasion endovasculaire, et à l'hyperviscosité. La stase veineuse entraîne une diminution de la clairance des facteurs activés de la coagulation favorisant l'apparition de thromboses.
- Les anomalies de la paroi vasculaire se manifestent à différents niveaux. Au

niveau microscopique les cellules tumorales libèrent des cytokines entraînant des lésions endothéliales, permettant aux cellules malignes d'adhérer à l'endothélium favorisant ainsi les thromboses. Des atteintes macroscopiques peuvent également être induites par certains cancers. Pour exemple, le cancer du rein où sont retrouvés des prolongements néoplasiques endovasculaires, des infiltrations tumorales transpariétales directes, ou encore par les voies d'abord vasculaires.

- Les anomalies de la coagulation se manifestent par des mécanismes prothrombotiques aboutissant à une hypercoagulabilité d'origine multifactorielle imputable à la tumeur, à l'interaction des cellules de la circulation sanguine entre elles, et à l'influence des facteurs extrinsèques comme les traitements anti-néoplasiques, ou les actes chirurgicaux. [12], [16]

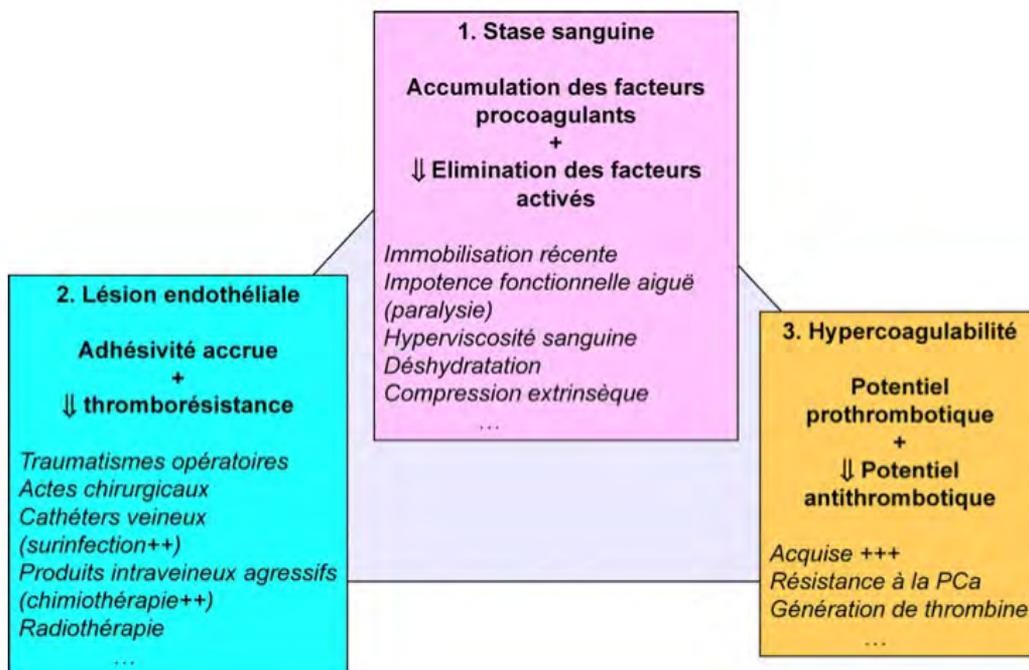


Figure 8 : Triade de Virchow appliquée au cancer. [12]

D'un point de vue biologique cette hypercoagulabilité se manifeste par plusieurs modifications :

- la libération accrue de cytokines pro-inflammatoires,
- la coopération intercellulaire exacerbée (cellules tumorales, endothéliales, plaquettes, monocytes),

- la production de facteurs procoagulants,
- le déséquilibre de la balance hémostatique,
- le déséquilibre de la fibrinolyse,
- l'hypercoagulabilité iatrogène,

1.5.1. Thrombose, cancer et inflammation

Le syndrome inflammatoire biologique amplifie la coopération pluricellulaire entre les polynucléaires, les monocytes, les lymphocytes, les cellules endothéliales, les cellules tumorales et les plaquettes.

- Les cellules tumorales sont capables d'interagir avec les autres cellules par l'intermédiaire de cytokines pro-inflammatoires (*tumor necrosis factor- α* [TNF- α], *interleukine 1* [IL1], *vascular endothelial growth factor* [VEGF]). L'élévation des cytokines pro-inflammatoires au cours du cancer s'explique par l'activation monocyttaire, endothéliale ou directement à cause des cellules tumorales. Elles vont augmenter l'interaction des cellules entre elles et stimuler l'expression du facteur tissulaire (FT).
- Les cellules tumorales vont également interagir avec les autres cellules par l'intermédiaire de molécules adhésives (Willebrand, *P*-sélectine, VCAM1, *E*-sélectine). L'inflammation va favoriser l'expression membranaire de *P*-sélectine contenu dans les corps de Weibel-Palace au niveau des cellules endothéliales et dans les granules alpha des plaquettes. Cette molécule va se lier à son récepteur membranaire, le *P-selectine glycoprotein ligand-1* (PSGL-1), activant ainsi l'adhésion leucocytaire, et l'agrégation hétérotypique des plaquettes et des cellules endothéliales aux cellules tumorales. La figure 9 présente cette interaction.

Le processus inflammatoire va donc jouer un rôle important dans la coopération cellulaire au cours du cancer en favorisant l'émergence d'un milieu procoagulant. [12], [17], [18]

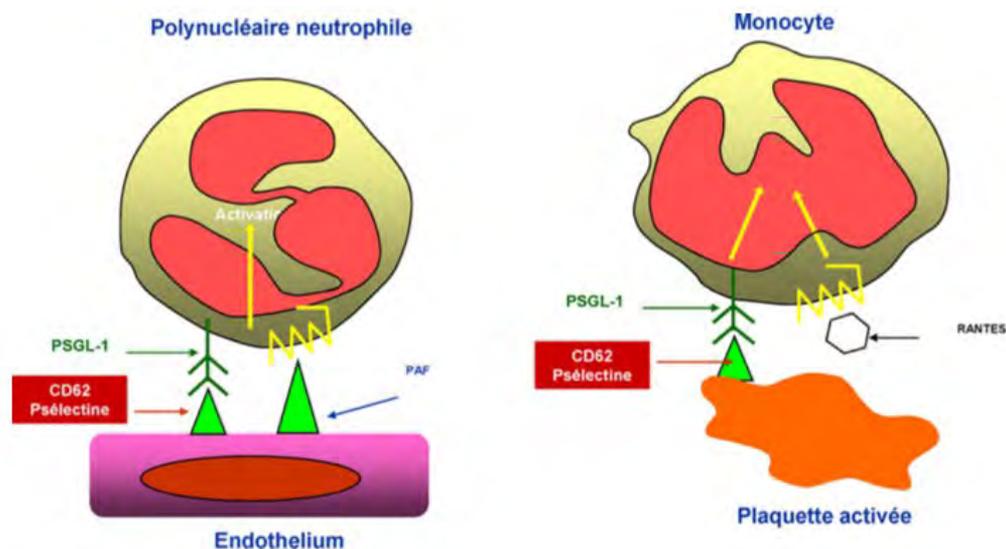


Figure 9 : La P-sélectine : lien des hétérocomplexes cellulaires procoagulants. [12]

1.5.2. Acteurs procoagulants et cancer

- La liaison du facteur tissulaire au facteur VIIa va déclencher la cascade de la coagulation et former de la thrombine. Ce facteur tissulaire est exprimé à la surface des cellules du compartiment vasculaire et des cellules tumorales. Il va également jouer un rôle dans les modifications du microenvironnement tumoral. Il va favoriser l'angiogenèse via la coagulation et la génération de thrombine. Il va également favoriser le processus métastatique par l'intermédiaire des *protease-activated receptor* (PAR). En effet le complexe FT-VIIa par une activation directe de PAR-2 contribue à la prolifération tumorale par des effets anti-apoptotiques et par l'induction de différentes cytokines. Cependant le lien entre l'augmentation de l'expression du FT des cellules cancéreuses et l'apparition des thromboses n'est pas clairement identifié. Certaines tumeurs expriment peu de FT et sont très thrombogènes comme les carcinomes rénaux et d'autres au contraire expriment beaucoup de FT et sont peu thrombogènes.
- Les cellules cancéreuses peuvent également sécréter un facteur procoagulant, une enzyme, la protéase à cystéine calcium-dépendante, capable d'activer directement le facteur X. Elles sont ainsi capables de surexprimer un récepteur pour le facteur V. Le tout facilitant la formation de la prothrombinase (Xa+Va), responsable de la génération de thrombine. Les monomères de fibrine quand à eux seraient stabilisés par un *factor-XIII-like*

sécrété par les cellules tumorales.

- Les adénocarcinomes sont capables de produire des mucines servant de liens entre les plaquettes, les leucocytes et les cellules cancéreuses via les selectines. Cela aboutit à la formation d'hétéro-agrégats complexes pro-thrombotiques.
- Des vésicules phospholipidiques appelées microparticules sont libérées par les cellules du compartiment vasculaire (plaquettes, leucocytes, cellules endothéliales, hématies) mais également en quantité plus importante par certaines cellules cancéreuses comme par exemple dans le cancer du pancréas. Certaines de ces microparticules sont riches en facteur tissulaire, elles sont donc procoagulantes et peuvent contribuer au phénotype hypercoagulable du cancer. Actuellement elles peuvent même être utilisées comme marqueur de l'évolution métastatique de certaines tumeurs solides. [12], [19]

La figure 10 résume les facteurs pro-coagulants que nous pouvons retrouver au cours du cancer.

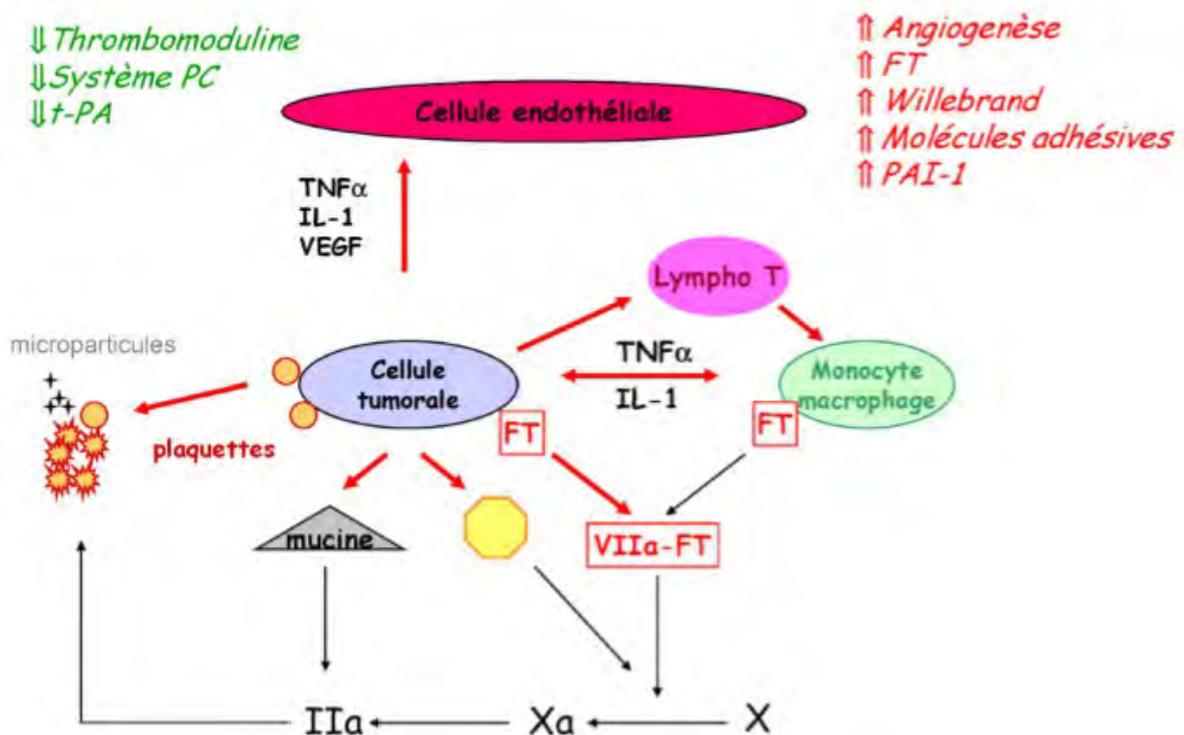


Figure 10 : Facteurs pro-coagulants du cancer. [12]

1.5.3. Déséquilibre de la fibrinolyse et cancer

Au cours du cancer, la fibrinolyse est impactée, entraînant des modifications de sa régulation. La plupart des facteurs de la fibrinolyse sont sécrétés par la tumeur, *urokinase type plasminogen activator* (u-PA), *tissue type plasminogen activator* (t-PA), ainsi que les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PAI-1 et PAI-2). Au final certains cancers activent la cascade fibrinolytique favorisant les hémorragies comme dans les leucémies. Au contraire certaines tumeurs solides modifient la fibrinolyse pour favoriser un profil pro-thrombotique, par exemple le PAI-1 relargué par certaines tumeurs freine la fibrinolyse et contribue en parallèle à l'angiogenèse et à la croissance tumorale.

1.5.4. Hypercoagulabilité iatrogène et cancer

Les chimiothérapies peuvent modifier le phénotype des cellules vasculaires endothéliales et favoriser la coagulation. Au cours de chimiothérapies il a été décrit une augmentation des marqueurs d'activation de la coagulation. Elles constituent donc un facteur de risque indépendant de thrombose chez les patients atteints de cancer. Certaines chimiothérapies sont plus à risque que d'autres, par exemple l'association thalidomide ou lenalidomide et chimiothérapies sont des thérapeutiques à risque de thrombose particulièrement élevée. Des complications thrombo-emboliques veineuses et artérielles ont également été décrites avec une fréquence élevée au cours d'un traitement sous bévacizumab (anti-VEGF). Une méta-analyse sur 8000 malades décrit un risque de thrombose de 11,9% lors de l'association, chimiothérapie et bevacizumab contre 6,3% lors de la chimiothérapie seule. Cependant une variabilité des résultats est constatée entre les différentes études réalisées. Une autre méta-analyse en 2012 a mis en évidence une augmentation du risque de thrombose d'environ 2% sous docetaxel et chimiothérapie par rapport à une chimiothérapie seule. [15],[20]

1.6. Prise en charge de la MTEV en oncologie

1.6.1. Recommandations de la prise en charge

La prise en charge diffère nettement de la prise en charge classique. En effet en cas de MTEV dans le cadre général, les recommandations sont le passage à la prise d'anticoagulants par voie orale le plus rapidement possible. Ce passage des anticoagulants injectables à la forme orale s'effectue sous la forme d'un relais spécifique selon la classe d'anticoagulant utilisée.

- Pendant les dix premiers jours qui suivent l'accident thrombotique au cours du cancer la prise en charge n'est pas particulière. Les anticoagulants injectables ayant les indications dans la prise en charge classique de la MTEV : héparines de bas poids moléculaire (HBPM), les héparines non fractionnée (HNF), et le fondaparinux peuvent être utilisés. Mais la différence de prise en charge intervient dans la suite des traitements. Au delà des dix premiers jours, les recommandations nationales de 2008 et les recommandations internationales de 2013 (grade 1A) préconisent l'utilisation d'HBPM à dose curative pendant une durée optimale de 6 mois à défaut pendant 3 mois minimum. Ces recommandations sont présentées sur la figure 11. Les HBPM utilisées sont :
 - La dalteparine (FRAGMINE®) à 200UI/kg une fois par jour pendant un mois puis 150UI/kg une fois par jour,
 - La tinzaparine (INNOHEP®) 175UI/kg une fois par jour,
 - L'enoxaparine (LOVENOX®) 150UI/kg une fois par jour,
- En France, à l'heure actuelle, seule la tinzaparine et la dalteparine ont l'AMM dans cette prise en charge. En cas d'insuffisance rénale sévère, de refus ou d'impossibilité d'utiliser les HBPM pour 3 mois, le traitement repose sur l'utilisation d'HNF avec un relais anti-vitamine K (AVK) possible dès le premier jour et une poursuite du traitement pendant au moins 3 mois.
- Entre 3 et 6 mois il est recommandé de poursuivre les HBPM à visées curatives si la tolérance est bonne. Au bout des 6 mois le traitement anti-coagulant peut être arrêté s'il s'agit d'un premier événement thrombo-embolique veineux provoqué par un événement intercurrent.

- Au delà des 6 mois, le traitement anti-coagulant doit être continué tant que le cancer est actif ou traité (chimiothérapie, hormonothérapie). A ce moment là le choix entre HBPM et AVK dépend de la balance bénéfice-risque et de l'acceptabilité du traitement. [21], [22], [23]

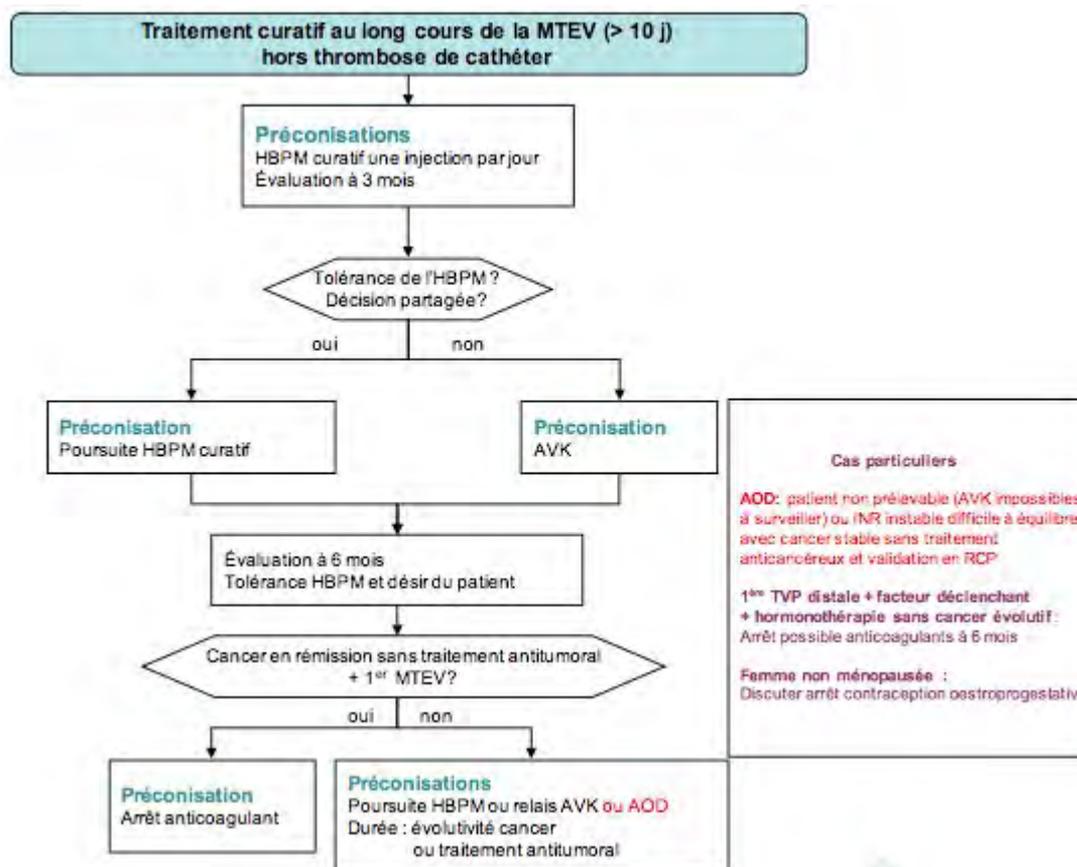


Figure 11 : Recommandations de prise en charge au delà du 10^{ème} jour dans la MTEV au cours du cancer. [22]

1.6.2. Cas des récides

En cas de récides il faut s'assurer du type d'anti-coagulation en place et si la posologie était optimale au moment de la récide. En cas de posologie sous optimale sous AVK ou HBPM il faut utiliser des doses curatives d'HBPM pour la suite. Si le passage au long cours sous HBPM n'est pas possible, on préconise de reprendre à doses curatives au moins jusqu'à obtenir un INR entre 2 et 3 pour les AVK. Si les doses étaient optimales dans le cas des AVK, les recommandations sont de les remplacer par des HBPM à doses curatives. Si le patient est déjà sous HBPM

à doses curatives dans ce cas il faut augmenter les doses de 20 à 25%. Dans tout les cas une réévaluation à une semaine est nécessaire. Si aucune amélioration n'est constatée, il faut ajuster les doses d'HBPM à l'activité antiXa, dans le cas contraire il faut poursuivre le traitement en cours. La figure suivante présente les recommandations en cas de récurrences. [22]

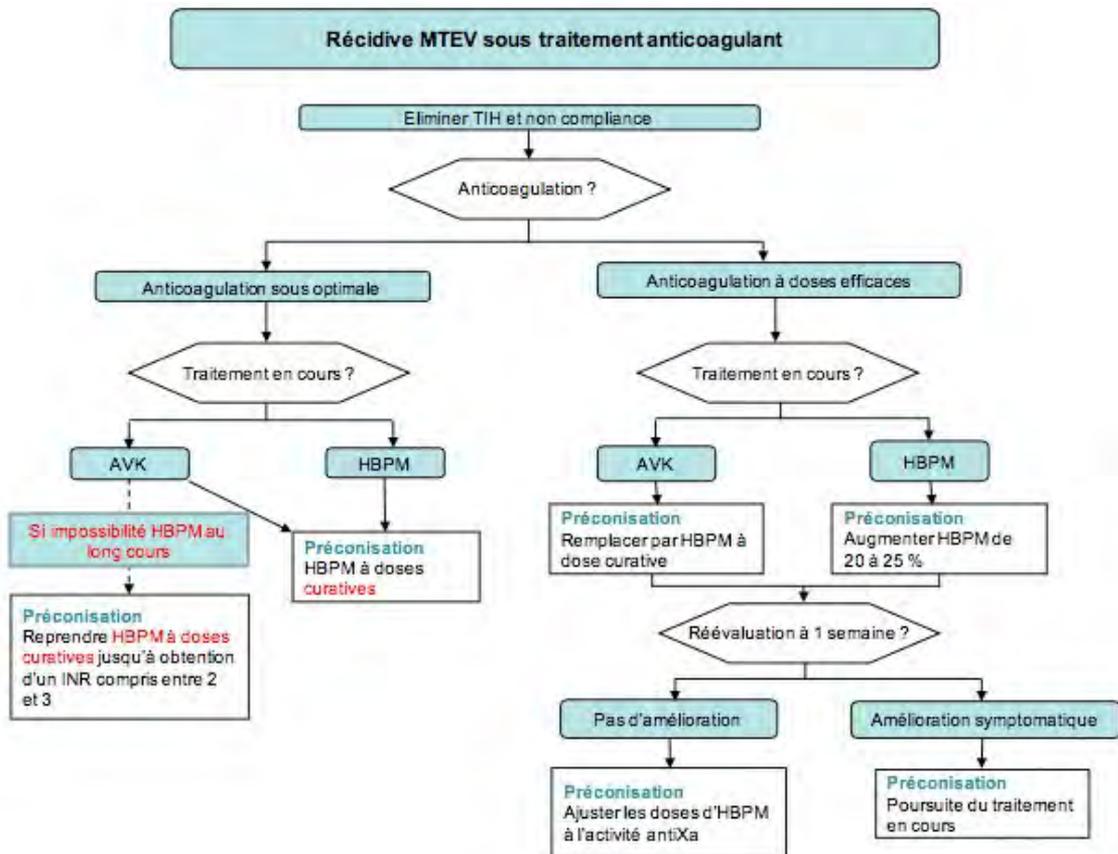


Figure 12 : Recommandations de la prise en charge en cas de récurrences de la MTEV au cours du cancer. [22]

1.6.3. Les traitements anticoagulants

Les anticoagulants peuvent être classés en trois grandes familles, les anticoagulants injectables regroupant les HNF, les HBPM, le fondaparinux et d'autres anticoagulants plus rarement utilisés comme les danaparoides (ORGARAN®) ou les hirudines (ANGIOX®) qui ont des indications bien spécifiques que nous ne développeront pas dans ce document. Les deux autres familles sont celles des anti-vitamine K (AVK) et des anticoagulants oraux directs (AOD) s'utilisant par voie orale.

Toutes les familles n'ont pas les mêmes indications, des profils d'effets secondaires et des contre-indications différentes permettant ainsi de donner une anti-coagulation adaptée à chaque situation.

1.6.2.1. Les Héparines non fractionnées (HNF)

Les HNF sont au nombre de deux :

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

Le tableau suivant présente leurs propriétés.

| | HNF | HBPM | Fondaparinux |
|-----------------------|--------------------------------|--------------|--------------|
| Voie d'administration | Sous-cutanée ou intraveineuse | Sous-cutanée | Sous-cutanée |
| Biodisponibilité | 30 % | 90 % | 100 % |
| Élimination | Cellule endothéliale et rénale | Rénale | Rénale |
| Demi-vie | 1,5 h | 3-6 h | 17-21 h |

Tableau 9 : Propriétés des anti-coagulants injectables. [24]

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

Indications :

- traitement curatif des thrombo-embolies veineuses et prévention des

accidents thrombo-emboliques artériels en cas de cardiopathies emboligènes.

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

Héparine calcique (CALCIPARINE®): dose initiale de 500UI/kg/24h en 2 (toutes les 12h) ou 3 (toutes les 8h) injections après une possible injection d'un bolus d'héparine IV de 50 à 100UI/kg. La surveillance biologique s'effectue à mi chemin entre deux injections donc soit 4h ou 6h après la première injection.

- Prévention des accidents thrombo-emboliques veineux (en milieu chirurgical) et coagulation extra-corporelle.

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

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

Surveillance biologique : Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire pour éliminer un trouble de l'hémostase entraînant un risque hémorragique. Une numération plaquettaire, une mesure du temps de céphaline activé (TCA) et parfois du taux de prothrombine (TP) doivent être effectuées.

Au cours d'un traitement curatif et préventif la numération plaquettaire doit être réalisée deux fois par semaine, le TCA à mi-chemin entre les deux premières injections et à chaque modification de doses (adaptation de posologie pour obtenir un TCA = 2 à 3 fois le TCA témoin), et l'activité anti-Xa pour obtenir une valeur entre 0,2-0,6UI/ml. Le TCA et l'activité anti-Xa ne sont cependant pas toujours indispensables en cas de traitement préventif.

Contre-indications :

- hypersensibilité aux héparines
- Voie intramusculaire

- Saignements évolutifs significatifs
- Endocardite bactérienne aiguë
- Antécédents de thrombopénie induite par les héparines (TIH)
- Maladies hémorragiques constitutionnelles
- Hémorragies intracérébrales
- L'association à l'aspirine à dose antalgique et antipyrétique ainsi que l'association aux AINS est déconseillée à cause d'un risque de saignement augmenté.

Effets indésirables : (*liste non exhaustive*)

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

1.6.2.2. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM)

Les HBPM correspondent à un fractionnement d'HNF, administrées par voie sous cutanée. Elles sont au nombre de quatre :

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

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

Indications :

- *Daltéparine sodique (FRAGMINE®):*

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

- *Enoxaparine sodique (LOVENOX®):*

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

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

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

- *Nadroparine calcique (FRAXIPARINE®) :*

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

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

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

- *Tinzaparine sodique (INNOHEP®) :*

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

- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle, la posologie est dans ce cas de 4500UI pour une séance.
- Traitement curatif de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. Traitement de la **MTEV symptomatique et en prévention des récidives au cours du cancer**. La posologie est d'une administration de 175UI/kg en une injection par jour.

Surveillance biologique : Un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé comme pour les HNF. Pour les doses curatives, le suivi de la fonction rénale et une numération des plaquettes deux fois par semaine doivent être réalisés. Le TCA est inutile et la mesure de l'activité anti-Xa dépend de la situation. Ce sera utile dans les cas où la fonction rénale est altérée avec une clairance de la créatinine entre 30 et 60ml/min, cela représente une contre indication relative, et dans ce cas le suivi de l'anti-Xa permet de contrôler un éventuel surdosage traduisant une augmentation du risque hémorragique. Pour des doses préventives seul le suivi des plaquettes est nécessaire deux fois par semaine, en ayant au préalable vérifié que le patient ne souffre pas d'insuffisance rénale sévère.

Contre-indications :

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

Effets indésirables : (liste non exhaustive)

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

1.6.2.3. Le fondaparinux (ARIXTRA®)

Le fondaparinux (Arixtra®) est un pentasaccharide de synthèse s'administrant par voie sous cutanée et ne nécessitant pas de suivie biologique.

Fondaparinux (ARIXTRA®) : 2,5mg/0,5ml, 5mg/0,4ml, 7,5/0,6ml, 10mg/0,8ml

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

Indications :

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

Contre-indications :

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

Effets indésirables : (*liste non exhaustive*)

L'effet indésirable majeur est l'augmentation du risque hémorragique et de saignements.

1.6.2.4. Les anti-vitamine K (AVK)

Les anti-vitamine k sont divisés en deux familles :

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

Mécanisme d'action : Ce sont des inhibiteurs de l'époxyde reductase qui permet de produire la vitamine K, donc en inhibant celle ci, les AVK vont inhiber la production de tous les facteurs de la coagulation vitamine K dépendant comme le facteur II, VII, X, IX, ainsi que les protéines C et S.

Pharmacocinétique : Les AVK sont absorbés par voie digestive, ensuite ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques expliquant ainsi leurs nombreuses interactions. Seule la forme libre active est métabolisée par le foie, ensuite son élimination se fait par voie urinaire sous forme inactive. Leur demi-vie (sauf pour l'acénocoumarol, peu utilisé) sont longues expliquant que ce ne sont pas des traitements d'urgence, l'équilibre étant atteint au bout de 5 jours minimum et l'action anticoagulante persistant 2 à 4 jours après l'arrêt des traitements. Les AVK sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, très sensibles à l'alimentation et aux interactions médicamenteuses s'expliquant par leurs mode d'action et leurs propriétés pharmacocinétiques. Les principales caractéristiques des AVK sont

résumées dans le tableau 10.

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

Tableau 10 : Principales caractéristiques des AVK. [24]

Indications :

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

Posologie et surveillance biologique : La posologie des AVK est variable d'une personne à l'autre et peut varier pour une même personne. En effet il faut adapter la posologie aux résultats de l'international normalized ratio (INR). En début de traitement l'INR est réalisé de manière rapproché jusqu'à stabilisation pour ensuite être réalisé une fois par mois. Cet INR correspond à un rapport entre le temps de Quick du malade sur le temps de Quick témoin. Un INR bas indique une mauvaise protection vis à vis du risque emboligène et au contraire un INR haut indique un risque hémorragique plus important. Pour être sur que le patient soit bien protégé il faut que son INR se trouve dans une fourchette bien définie dépendant de l'indication de son traitement. Le tableau suivant résume les valeurs cibles de l'INR.

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

Tableau 11 : Valeurs cibles de l'INR en fonction de l'indication. [24]

Contre-indications :

- Hypersensibilité
- Insuffisance hépatique sévère
- allaitement (indanédiones)
- grossesse au 1er et au 3ème semestre
- L'association à l'acide acétylsalicylique à dose antalgique et antipyrétique, au miconazole, au millepertuis et à la phénylbutazone.

Effets indésirables : *(liste non exhaustive)*

- Hémorragies
 - Éruption cutanée réversible
 - Accidents immuno-allergiques
 - Insuffisance hépatique
 - Insuffisance rénale aiguë
 - Arthralgies
- } Surtout avec les dérivés de l'indane-dione

Cas du surdosage : En fonction du résultat de l'INR, le clinicien va pouvoir déterminer si le patient est sur-dosé ou sous-dosé et agir en conséquence. Les tableaux 12 et 13 mettent en avant les recommandations à tenir en fonction de l'augmentation de l'INR.

| Patients < 75ans (<i>recommandations HAS 2008</i>) | |
|--|--|
| INR < 4 | Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K |
| $4 \leq \text{INR} < 6$ | Saut de prise Pas d'apport de vitamine K |
| $6 \leq \text{INR} < 10$ | Arrêt du traitement par AVK 1-2mg de vit-K per os |
| INR ≥ 10 | Arrêt du traitement par AVK 5mg de vit-k per os |

Tableau 12 : Conduites à tenir chez les moins de 75 ans en fonction du résultat de l'INR. [25]

| Patients > 75ans (<i>CHEST 2004</i>) | |
|--|---|
| INR < 5 | Arrêt jusqu'à INR < 3 Réduire doses ultérieures |
| $5 \leq \text{INR} < 9$ | Vit K 1-2,5mg per os arrêt jusqu'à INR < 3 Réduire doses ultérieures |
| INR ≥ 9 | Vit K 5-10mg per os arrêt jusqu'à INR < 3 Réduire doses ultérieures |
| INR ≥ 15 | Vit K 10mg IV |

Tableau 13 : Conduites à tenir chez les plus de 75 ans en fonction du résultat de l'INR. [25]

1.6.2.5. Les anticoagulants oraux direct (AOD)

Les anticoagulants oraux directs font parties de la dernière famille d'anticoagulants mise sur le marché. Ils sont administrés par voie orale sous la forme de comprimés ou gélules. Ils sont trois dans cette famille :

- Le dabigatran (PRADAXA®) gél 75mg, 110mg, 150mg
- Le rivaroxaban (XARELTO®) cp 10mg, 15mg, 20mg

- L'apixaban (ELIQUIS®) cp 2,5mg, 5mg

Indications :

- Dabigatran (PRADAXA®) :
 - Prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficiés d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou à la posologie de 110mg deux fois par jour pour une durée de 10 jours pour le genou et de 28 à 35 jours pour le hanche.
 - Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire à la posologie de 150mg deux fois par jour, aussi longtemps que nécessaire.
 - Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires à la posologie de 150mg deux fois par jour et en prévention des récurrences de TVP et EP chez l'adulte la posologie est de 110mg deux fois par jour. La durée est variable en fonction de la situation.
- Rivaroxaban (XARELTO®) :
 - Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou à la posologie de 10mg une fois par jour pendant 5 semaines pour la hanche et pendant 2 semaines pour le genou.
 - Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire à la posologie de 20mg une fois par jour aussi longtemps que nécessaire.
 - Traitement des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires et prévention des récurrences de TVP et EP chez l'adulte à la posologie de 15mg deux fois par jour au cours des 3 premières semaines puis à 20mg une fois par jour. La durée est variable en fonction de la situation.
- Apixaban (ELIQUIS®) :
 - Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients

adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou à la posologie de 2,5mg deux fois par jour pendant 10 à 14 jours pour le genou et 32 à 38 jours pour la hanche.

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

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

Suivi biologique : Avec les anti-coagulants oraux directs il n'y a pas de suivi de l'activité anticoagulante, il faut s'assurer au préalable que la fonction rénale soit correcte et suivre celle-ci dans le temps.

Contre-indications :

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

Effets indésirables : De manière générale, l'effet secondaire majeur est l'augmentation des saignements et des réactions hémorragiques. [26]

1.6.4. Études comparatives HBPM/AVK

Les recommandations sur l'utilisation de la dalteparine et de la tinzaparine au long cours pour traiter un événement thrombo-embolique s'appuient sur plusieurs études, dont les études CLOT, CANTHECOX et LITE.

1.6.4.1. L'étude CLOT

L'étude CLOT est une étude de cohorte multicentrique randomisée qui a inclus en totalité 676 patients dans huit pays différents. Les critères d'inclusions étaient d'avoir un cancer actif et un accident thrombo-embolique veineux récemment diagnostiqué, soit une thrombose veineuse, soit une embolie pulmonaire ou les deux. Les critères d'exclusions étaient d'avoir un poids inférieur ou égal à 40kg, d'avoir reçu des doses thérapeutiques d'héparines dans les 48 heures précédant la randomisation, de recevoir déjà un traitement anti-coagulant par voie orale, d'avoir des saignements importants actuellement ou bien au cours des deux dernières semaines, être à haut risque de saignement, d'avoir un taux de plaquettes inférieur à $75000/m^3$, d'avoir des contre-indications aux héparines, d'avoir un taux de créatinine trois fois supérieur à la normale, d'être enceinte, et ne pas pouvoir se rendre dans un centre pour le suivi de l'étude clinique.

L'inclusion des patients s'est faite entre 1999 et 2001, ils sont répartis en deux groupes de 338. Un groupe recevant de la dalteparine à la dose de 200UI/kg une fois par jour pendant un mois puis à la dose de 150UI/kg une fois par jour les cinq mois suivants. L'autre groupe recevant des AVK, soit de la coumadine, soit de l'acénocoumarol selon les centres pendant 6 mois, avec un INR cible à 2,5 pour un intervalle entre 2 et 3.

La composition des groupes était similaire sur de nombreux critères comme l'âge, le sexe, la répartition du type de cancer, l'exposition au tabac, les chirurgies récentes. Les résultats montrent une diminution du risque thrombo-embolique veineux avec le traitement par héparine, 27 récurrences contre 53 dans le groupe AVK. Le risque de récurrence est de 9% dans le groupe dalteparine contre 17% dans le groupe AVK, le risque relatif calculé est de 0,48 (IC 95% 0,30-0,77). La figure 13 illustre ces résultats.

En conclusion la prise de dalteparine sur 6 mois diminue d'environ 50% le risque de récurrence par rapport aux AVK. Concernant la mortalité et le risque de saignements,

les résultats sont similaires dans les deux groupes, donc il n'y a pas de diminution de la mortalité pour la dalteparine ni d'augmentation des saignements.[27]

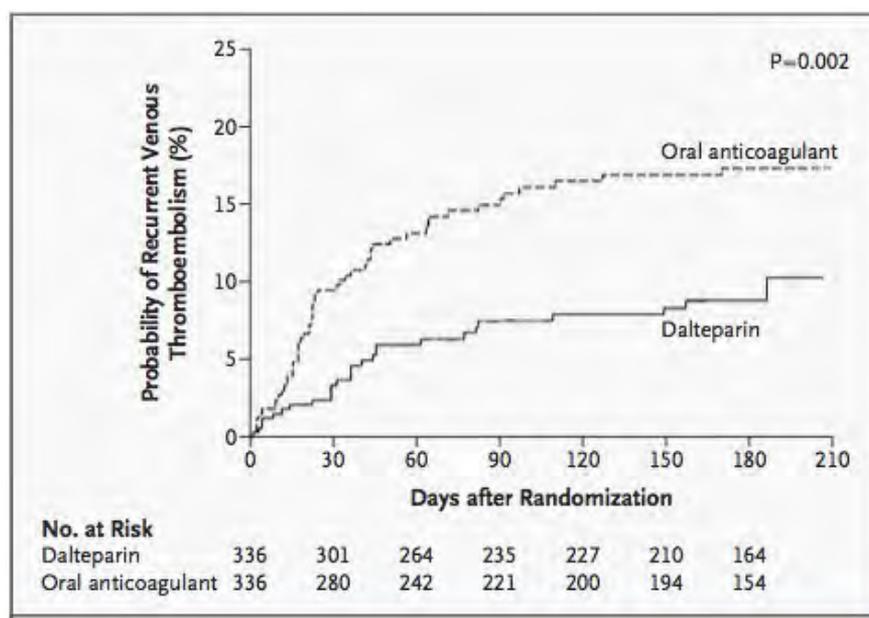


Figure 13 : Taux de récurrence d'un événement thrombo-embolique veineux entre le groupe dalteparine et les AVK. [27]

1.6.4.2. Étude LITE

Cette étude est une étude multicentrique réalisée au Canada dans 30 centres différents. Elle a été menée de 1994 à 2003. C'est une étude de cohorte randomisée.

Les critères d'inclusions concernaient les patients de plus de 18 ans ayant un cancer actif associé avec une maladie thrombo-embolique récente. Les critères d'exclusions sont sensiblement les mêmes que pour l'étude CLOT.

L'étude a regroupé 200 personnes, réparties en deux groupes randomisés de 100 personnes. Les deux groupes étaient comparables sur différents critères dont la répartition homme/femme, et les antécédents. On notera la présence de cancers métastasés en quantité plus importante dans le groupe traité par HBPM ce qui peut augmenter le risque thrombotique.

Le premier groupe a reçu de la tinzaparine à la dose de 175UI/kg une fois par jour pendant trois mois. Le deuxième groupe a reçu de l'héparine intraveineuse avec un bolus de 80UI/kg puis une perfusion en continue au début. L'initiation de la warfarine

s'est faite dès le premier jour à la dose de 5 à 10 mg, adaptée ensuite en fonction de l'INR. L'héparine était arrêtée au bout de 6 jours si l'INR était dans la cible, c'est à dire entre 2 et 3. Les deux groupes ont été traités pendant 3 mois seulement, mais le recueil des données a été poursuivi jusqu'à 12 mois après l'inclusion.

Les résultats montrent un taux de récurrence plus faible sous HBPM par rapport à la warfarine. On retrouve en effet 7 cas de récurrences sur 100 contre 16 sur 100 pour la warfarine. Le risque de récurrence est donc de 7% dans un cas et de 16% dans l'autre. Le risque relatif est de 0,44 (IC 95% 0,19-1,02). La figure suivante met en évidence ces chiffres. Le risque de saignements pour les HBPM était légèrement supérieur dans cette étude avec 3 cas en plus, 27 contre 24 avec les AVK, si on regarde le risque relatif pour les saignements il est de 1,12 (IC 95% 0,70-1,05). Mais nous pouvons considérer que cette différence est non significative. Concernant la mortalité elle est similaire dans les deux échantillons mais ces chiffres ne sont pas interprétables devant la faible puissance de l'étude. [28]

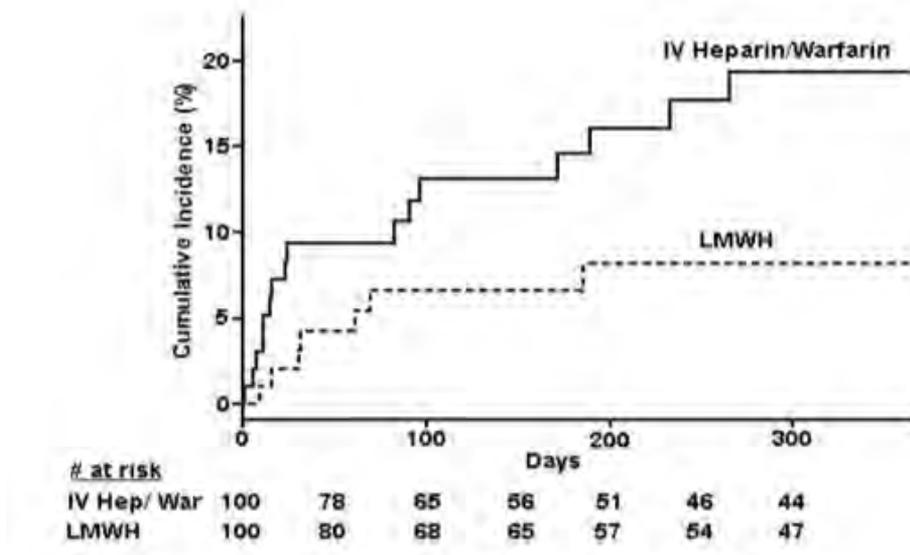


Figure 14 : Taux de récurrence d'un événement thrombo-embolique veineux entre le groupe Tinzaparine et le groupe warfarine. [28]

1.6.4.3. Étude CANTHECOX

L'étude CANTHECOX est une étude de cohorte multicentrique réalisée entre 1995 et 1999 en France. Elle a inclus 147 patients randomisés en deux groupes.

Les critères d'inclusions étaient d'avoir plus de 18 ans et un cancer actif et/ou traité ainsi qu'un événement thrombo-embolique récent. Les critères d'exclusion étaient d'avoir des antécédents de thrombocytopénie, d'avoir des antécédents d'hypersensibilités, d'être enceinte, d'avoir reçu un traitement fibrinolytique au cours des 3 derniers jours, de prendre un traitement anti-coagulant au long cours, d'avoir reçu une dose curative d'héparine pour cet événement thrombo-embolique, d'avoir une espérance de vie de moins de 3 mois, d'avoir une contre-indication aux anti-coagulants, d'avoir une insuffisance rénale sévère, d'avoir une insuffisance hépatique, d'avoir une chirurgie importante programmée dans les 3 mois, et d'avoir une chimiothérapie très thrombocytogène dans les 3 mois.

L'objectif principal était de déterminer le taux de récurrence des événements thrombo-emboliques et d'évaluer le risque hémorragique dans les deux groupes à trois mois. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le risque de récurrence à 6 mois, la mortalité, l'évolution du cancer, le risque hémorragique et le taux de thrombocytopénie induite par les héparines.

Seulement 146 patients ont reçu au moins une dose du traitement. Ces 146 patients étaient répartis en deux groupes comparables dans leur composition. Un de 75 qui a reçu la warfarine et un autre de 71 qui a reçu l'enoxaparine. Les deux groupes ont reçu l'enoxaparine le premier jour à la dose de 1,5mg/kg par jour. Pour le groupe warfarine, elle a été initiée en parallèle avec un arrêt de l'héparine lors de l'obtention consécutivement de deux INR dans la cible entre 2 et 3. La warfarine a été ensuite continuée pendant 3 mois. Dans le groupe enoxaparine le traitement a été poursuivi pendant les 3 mois à la même posologie.

L'évaluation à 3 mois ne fait pas la différence entre la récurrence de l'événement thrombo-embolique et un saignement majeur, elle les comptabilise tout les deux. En effet dans le groupe AVK, au moins un des deux événements est constaté chez 15 patients avec un taux de risque à 21,1% (IC 95% 12,3%-32,4%) contre 7 patients concernés dans le groupe héparine avec un taux de risque à 10,5% (IC 95% 4,3%-20,3%). Le taux de mortalité a été également évalué, montrant une mortalité plus faible dans le groupe héparine par rapport au groupe AVK : 22,7% (IC 95% 13,8%-

33,8%) contre 11,3% (IC 95% 5,0%-21%). Au final le risque relatif de récurrence d'un événement thrombo-embolique sous enoxaparine est de 0,70 (IC 95% 0,12-4,09) et le risque relatif hémorragique sous enoxaparine est de 0,44 (IC 95% 0,16-1,19). La figure 15 illustre le taux de récurrence d'un événement thrombo-embolique ou d'un événement hémorragique majeur. [29]

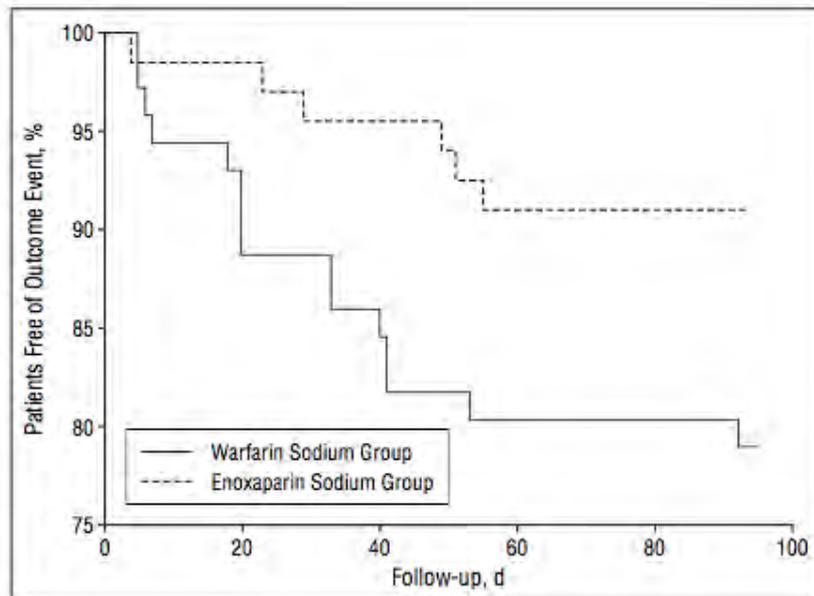


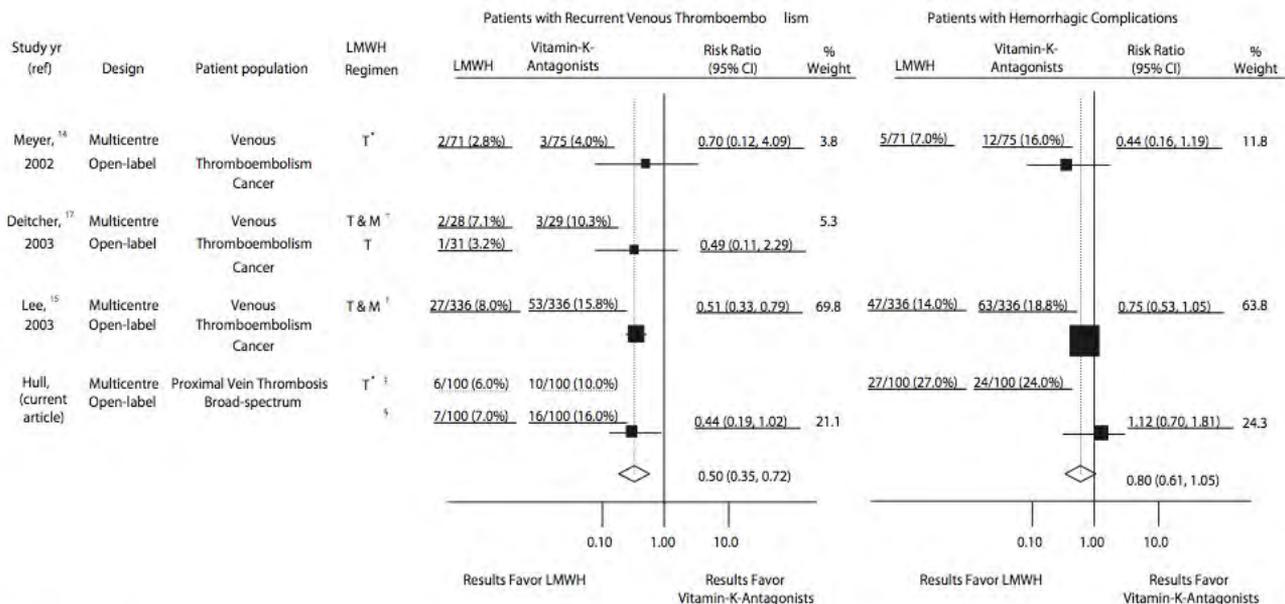
Figure 15 : Taux de récurrence d'un événement thrombo-embolique ou d'un événement hémorragiques majeurs. [29]

1.6.4.4. Discussions

- Ces trois études tendent à montrer que l'utilisation de la dalteparine ou de la tinzaparine diminue le risque thrombo-embolique au cours du cancer après un premier événement en comparaison aux anti-vitamine K.

Cependant toutes les études n'ont pas la même puissance et certaines sont plus significatives que d'autres avec des échantillons plus grand, 676 personnes inclusent dans l'étude CLOT contre 147 dans l'étude CANTHECOX. Dans cette étude seulement, un cas de récurrence en plus dans le groupe warfarine mais un risque relatif de 0,70 (IC 95% 0,12-4,09) car l'échantillonnage était faible. Il faut alors être vigilant dans la comparaison des risques relatifs entre les différentes études car il existe des biais. Toutefois la figure 16 présente une méta-analyse qui prend en compte ces trois études, plus une quatrième, l'étude ONCENOX (étude réalisée sur un faible

échantillonnage donc d'une faible puissance statistique) met en évidence un risque relatif de récurrence sous HBPM de 0,50 (IC 95% 0,19-1,02). Ces chiffres se rapprochent de l'étude CLOT qui est l'étude la plus significative des quatre. Le risque thrombo-embolique diminue donc d'environ 50% sous dalteparine, tinzaparine ou enoxaparine.



Legend:
 * treatment duration 3 months; † treatment duration 6 months; Follow-up: ‡ 3 months; § 12 months.
 LMWH=low-molecular-weight heparin; CI=confidence interval; LMWH regimen: T=treatment dose; P=prophylactic dose; M=reduced maintenance dose.
 Deitcher: Low-molecular-weight heparin treatment groups pooled; bleeding proportions not reported.

Figure 16 : Meta-analyse des études CLOT, LITE, CANTHENOX, ONCENOX sur les récurrences des événements thrombo-emboliques et des hémorragies entre les groupes HBPM et les groupes AVK. [28]

- Concernant les saignements nous pouvons considérer qu'ils n'augmentent pas avec les héparines, même si deux des études montrent une diminution. L'étude CLOT juge ces résultats non significatifs. Dans l'étude CANTHECOX nous pouvons relever plusieurs biais notamment un faible échantillonnage et également un suivi de l'INR pour le groupe warfarine non réalisé dans le centre d'investigation mais réalisé en routine dans différents laboratoires. 41% seulement des INR étaient dans la cible sur l'ensemble de l'étude. Un INR en-dehors de la cible peut expliquer une augmentation du risque hémorragique ou une diminution de l'efficacité et donc un biais pour l'étude. La méta-analyse met en évidence un risque relatif pour le risque hémorragique de 0,80 (IC 95% 0,61-1,05) confirmant au moins que le risque hémorragique n'augmente

pas avec les HBPM.

- En 2015 l'équipe à l'origine de l'étude CLOT, a fait une nouvelle étude multicentrique au niveau mondial incluant 900 personnes : l'étude CATCH. Elle a mis en évidence un bénéfice non significatif de la tinzaparine versus la warfarine avec un risque relatif de 0.65 (95% IC, 0.41-1.03), aucune différences concernant les saignements majeurs et la mortalité. Mais par contre une différence concernant les saignements mineurs est mise en évidence avec une diminution et un risque relatif de 0.58 (95% IC, 0.40-0.84). Les investigateurs de l'étude expliquent cette différence avec l'étude CLOT par la présence d'échantillons de population non équivalents. En effet dans l'étude CATCH se sont les récurrences sous warfarine moins importantes qui expliquent la non significativité de l'étude. Par contre les récurrences sous HBPM sont similaires à l'étude CLOT. La population de l'étude CATCH était une population moins à risque que celle de l'étude CLOT. En effet 55% des patients avaient des métastases contre 67% dans l'étude CLOT, 23% avaient un statut de performance ECOG égal à 2 contre 36% dans l'étude CLOT, 53% recevaient un traitement anticancéreux contre 78% dans l'étude CLOT, et 6% avaient des antécédents thrombo-emboliques contre 11% pour l'étude CLOT. Les critères d'évaluation étant les mêmes, les divergences de population peuvent expliquer une différence de résultats. L'étude CLOT a tout de même mis en évidence une réduction du risque thrombo-embolique sous dalteparine dans une population avec un risque élevé. Une enquête à l'échelle internationale comme l'enquête CATCH, mais en sélectionnant une population plus à risque serait pertinente. [27]–[31]

1.6.5. Application des recommandations

En 2013 un groupe de travail a publié un article sur l'application des recommandations dans le traitement de la maladie thrombo-embolique chez les patients atteints de cancer. C'est une étude rétrospective sur 145 cas, et tous ces patients ont reçu un anticoagulant. Au delà des 10 premiers jours, 83 patients soit 57,2% ont reçu les HBPM, 33 patients soit 22,7% ont reçu les AVK, 22 patients soit 15,2% ont reçu le fondaparinux et 7 patients soit 4,8% ont reçu des HNF. Au niveau de la durée des traitements, elle était de moins de 3 mois dans 34,5% des cas, de 3 à 6 mois dans 22,1% des cas, de 6 à 12 mois dans 29% des cas et plus de 12 mois

dans 14,5% des cas. Si l'on prend en compte le choix de la molécule et la durée du traitement, les recommandations ont été appliquées pour 68 patients soit 46,9% des cas.

La non application des recommandations n'est pas toujours justifiable. Par exemple il n'y a aucune justifications dans l'utilisation du fondaparinux qui ne figure dans aucunes recommandations au delà du traitement initial. Deux hypothèses dans ce cas, la volonté de s'affranchir du contrôle plaquettaire avec les HBPM ou une non connaissance des recommandations. Un autre exemple d'une méconnaissance des recommandations est l'arrêt des anticoagulants dans 7,5% des cas suite à une échographie Doppler montrant une reperméabilisation du réseau veineux, ce qui ne constitue pas un critère d'arrêt. Dans 10,3% des cas, le traitement anticoagulant était arrêté prématurément, sans raison médicale particulière.

Dans certaines situations l'arrêt de l'anti-coagulation était justifié, soit suite à des complications hémorragiques (6,8% des cas), à des thrombopénies (1,3% des cas) ou suite à l'admission en soins palliatifs (2,7% des cas). Ces cas ne sont pas réellement un non respect des recommandations mais plutôt une limite de leurs applications.

Cette étude montre une mauvaise application des recommandations dans plus d'un cas sur deux, cependant elle comporte quelques biais : sous-estimation des événements indésirables, données manquantes, absence d'information sur les raisons des choix thérapeutiques. Mais une étude rétrospective reste intéressante par rapport à une étude prospective car elle n'influence pas les praticiens dans leurs choix et différents services étaient concernés, apportant une vision transdisciplinaire. Il n'existe pas beaucoup d'autres études sur l'évaluation de l'application des recommandations. Au niveau européen il en existe quelque unes cependant. En Espagne sur une étude de 2945 personnes avec un cancer et une thrombose seulement la moitié était traitée par HBPM. Une autre étude en Italie a mis en évidence l'utilisation des AVK dans 64% des situations pour lesquelles les maladies thrombose et cancer étaient associées. Les différentes études européennes tendent donc à montrer une mauvaise application des recommandations. [32]

**PARTIE II : EVALUATION D'UN OUTIL
D'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS À
L'OFFICINE**

Le lien entre la maladie thrombo-embolique et le cancer est clairement établi de nos jours. Ce contexte justifie d'informer les patients sur le risque thrombo-embolique et sa prise en charge. Au niveau des professionnels de santé les recommandations de cette prise en charge ne sont pas bien connues, il est pertinent de savoir si les patients ont connaissance de ces recommandations. Pour cela il faut évaluer les connaissances des patients, cette évaluation est difficile à l'officine par manque de temps principalement, un contexte hospitalier semble être plus adapté. Il paraît donc intéressant de proposer un outil d'accompagnement pour évaluer les connaissances des patients mais aussi avec l'objectif de donner des informations sur les conduites à tenir à propos de la maladie thrombo-embolique et du cancer. Par ailleurs il est intéressant d'évaluer les connaissances des patients sur d'autres thèmes liés au cancer comme par exemple les neutropénies fébriles.

2.1. Objectifs de l'étude

L'objectif de l'étude est d'évaluer un outil d'accompagnement pour des patients atteints de thrombose et cancer. Dans un premier temps, elle va nous permettre d'étudier la faisabilité et la reproductibilité de cet outil en prenant en compte les problématiques pouvant être rencontrées dans une pharmacie. C'est à dire le manque de temps, mais aussi le manque moyen comme par exemple l'absence d'une pièce appropriée pour réaliser des entretiens en toute confidentialité. Dans un deuxième temps cette étude va nous permettre d'évaluer les attitudes des patients face une situation, et de savoir si le lien entre thrombose et cancer est connu.

Le résultat de l'étude sur ces deux objectifs nous permettra de voir s'il est pertinent de proposer cet outil à d'autres pharmaciens pour pouvoir l'utiliser au quotidien dans l'accompagnement des patients.

2.2. Patients et Méthodes

2.2.1. Patients

Les patients inclus dans cette étude sont les patients venant récupérer leurs traitements à la rétrocession de la pharmacie de l'oncopole de Toulouse (IUCT : Institut universitaire du cancer de Toulouse). Tous les patients n'ont pas été inclus, seulement ceux venant récupérer une chimiothérapie orale ou étant sous

chimiothérapie injectable et bien sur cela implique la présence du patient. Les autres patients concernés par cette enquête sont les patients atteints de thrombose et cancer d'une officine à Albi, dans le Tarn.

2.2.2. Entretiens

Ces outils permettent de faire des entretiens individualisés d'accompagnement sous deux formats :

- Un format long d'une trentaine de minute environ, réalisable à la pharmacie ou au domicile du patient. Ce format servira de support pour les entretiens réalisés à la pharmacie à Albi.
- Un format court pouvant être réalisé au comptoir à l'officine. Ce format servira de support pour les entretiens réalisés à l'IUCT.

Dans tous les cas c'est une approche individualisée sur un modèle interrogatif.

2.2.3. Support

Les cartes décisionnelles sont les supports choisis pour réaliser ces entretiens. Elles mettent en avant une situation, avec plusieurs possibilités de décisions. Le but de ces cartes est d'observer si les patients connaissent les bonnes attitudes à adopter face une situation précise, mais surtout de montrer qu'elles sont les conséquences de leurs choix, qu'elles soient positive ou négative. L'objectif final étant bien sur que le patient retienne les bonnes attitudes à adopter, une plaquette d'information peut lui être remise à la fin. Ces plaquettes sont disponibles sur le site internet du réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées (ONCOMIP) pour les traitements, par exemple avec la prise en charge des effets secondaires ou sur le site de l'association francophones des soins oncologiques de support (AFSOS).

Pour les entretiens longs, le but d'une séance est d'aborder plusieurs situations, pour une durée d'environ trente minutes. Il ne faut pas que la séance soit trop longue non plus car c'est une séance individuelle et il faut laisser au patient le temps de bien s'approprier toutes les informations sans le surcharger. Cela peut se faire au domicile du patient ou dans une pièce au calme et isolée à la pharmacie. Une situation comporte 5 cartes, la carte situationnelle et 4 cartes avec des possibilités d'action. Au dos de chaque carte figure la conséquence du choix du patient, qu'elle soit positive ou négative et sur laquelle il est intéressant de discuter.

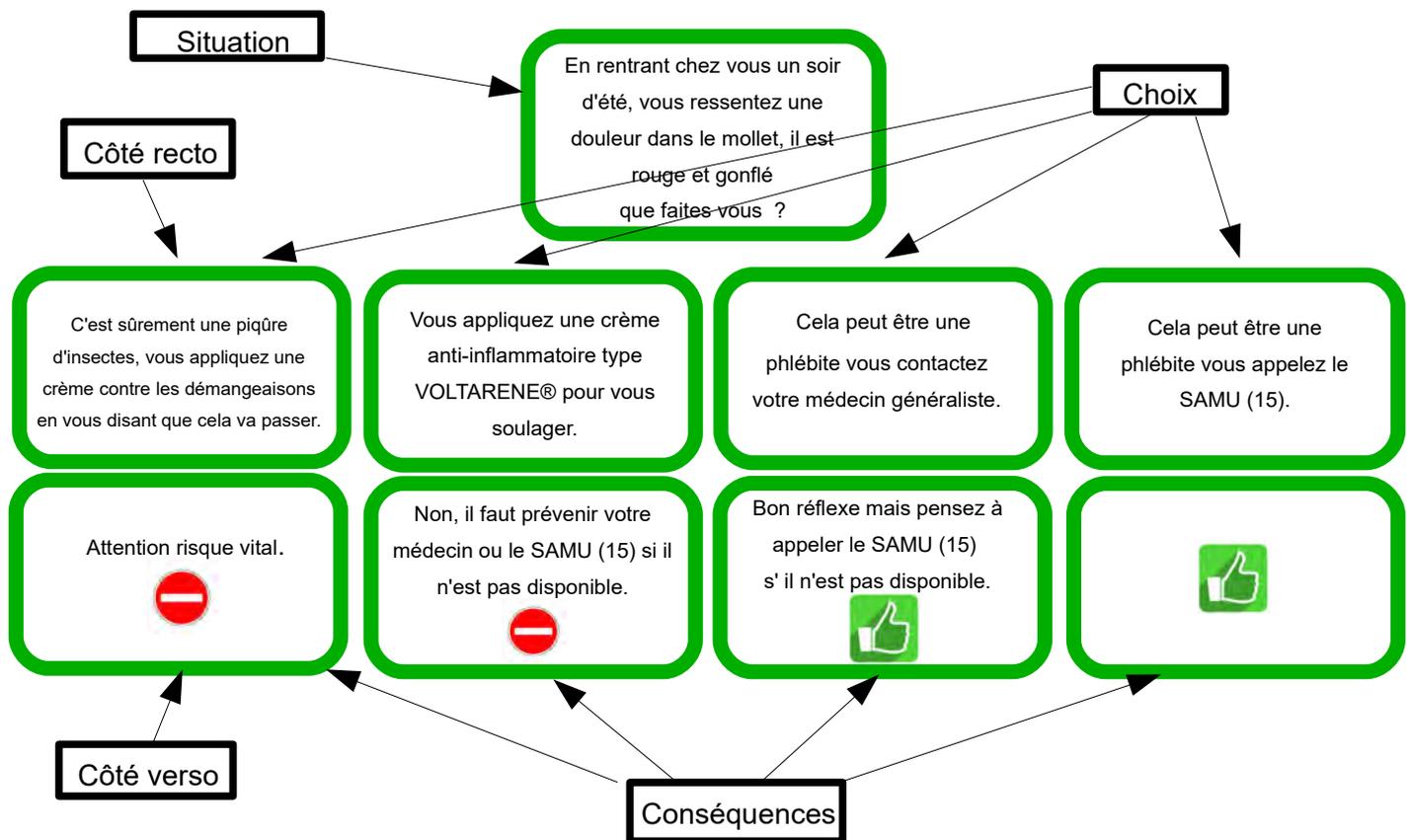


Figure 17 : Exemple d'une situation pour un entretien de format long.

Pour les entretiens courts, le format a été adapté pour une utilisation plus pratique par rapport aux contraintes de temps et d'espace pouvant être rencontrées au comptoir à l'officine. Dans ce cas le but n'est pas de réaliser toutes les situations mais de sélectionner une situation ou deux sur lesquelles un problème a été identifié ou sur laquelle le patient a besoin d'être sensibiliser. Le support contient sur une feuille A4, sur laquelle la situation est présentée en en-tête. Les possibilités sont en dessous sur la gauche et sur la droite le patient a le choix entre « oui », « non » et « ne se prononce pas » (NSP). Ce format adapté au comptoir permet d'étendre donc l'utilisation de ces situations. Le point négatif est que cette utilisation ramène à un « vrai » ou « faux », il faut bien garder à l'esprit que l'utilisation des cartes décisionnelles a pour but de montrer et d'expliquer la conséquence d'une décision et pas seulement si elle est bonne ou non. A la fin de l'entretien, une feuille résumant la situation peut être remise au patient.

| | |
|--|---|
| <p>En rentrant chez vous un soir d'été, vous ressentez une douleur dans le mollet, il est rouge, chaud et gonflé que faites vous ?</p>   | |
| <p>C'est sûrement une piqure d'insectes, vous appliquez une crème contre les démangeaisons en vous disant que cela va passer.</p> | <p>Oui : <input type="checkbox"/></p> <p>Non : <input type="checkbox"/></p> <p>NSP : <input type="checkbox"/></p> |
| <p>Vous appliquez une crème anti-inflammatoire type VOLTARENE® pour vous soulager.</p> | <p>Oui : <input type="checkbox"/></p> <p>Non : <input type="checkbox"/></p> <p>NSP : <input type="checkbox"/></p> |
| <p>Cela peut être une phlébite vous contactez votre médecin généraliste.</p> | <p>Oui : <input type="checkbox"/></p> <p>Non : <input type="checkbox"/></p> <p>NSP : <input type="checkbox"/></p> |
| <p>Cela peut être une phlébite vous appelez le SAMU (15).</p> | <p>Oui : <input type="checkbox"/></p> <p>Non : <input type="checkbox"/></p> <p>NSP : <input type="checkbox"/></p> |

Figure 18 : Exemple de fiche support pour les entretiens courts.

2.2.4. Situations choisies

Pour ces outils d'accompagnement 13 situations en lien avec la thrombose et le cancer ont été choisies :

- Un cas sur les interactions médicamenteuses avec les anti-coagulants,
- Un cas sur les hémorragies avec les anti-coagulants,
- Un cas sur les problèmes liés à l'injection d'HBPM,
- Deux cas sur l'automédication par les plantes et les interactions possibles,
- Un cas sur les anti-coagulants et la pratique sportive,
- Un cas sur les signes évocateurs de la thrombose,
- Un cas sur les neutropénies fébriles,

- Un cas sur les nausées et vomissements,
- Un cas sur la prévention des mucites,
- Un cas sur les traitements des mucites,
- Un cas sur le syndrome mains pieds,
- Un cas sur la toxicité unguéale et peri-unguéale.

Ces situations regroupent un éventail de problématiques pouvant être rencontrées par des patients atteints de thrombose et de cancer. Ces problématiques peuvent avoir des origines diverses, elles peuvent être liées aux traitements anti-coagulants, aux traitement anti-cancéreux mais aussi à la MTEV. Il est donc important de choisir les thématiques abordées en fonction des traitements et de la situation de chacun pour s'assurer de la pertinence de l'entretien et de la dispensation d'un message adapté à la situation.

2.3. Réalisation des entretiens

2.3.1. Entretiens courts

- Les entretiens ont été réalisés à la pharmacie hospitalière de l'oncopole de Toulouse (IUCT : Institut universitaire du cancer de Toulouse), soit pendant l'attente des patients, soit au moment de la délivrance du médicament. Ces entretiens comportaient deux situations, une première sur la thrombose et ses signes évocateurs, pour estimer si les patients sont sensibilisés au risque thrombo-embolique, et une deuxième sur la neutropénie fébrile qui est l'effet indésirable commun le plus fréquemment associé aux traitements anti-cancéreux délivrés à la rétrocession de l'IUCT.
- Dans le premier cas, la situation présente une douleur avec un œdème au niveau du mollet, qui est rouge et chaud. Les deux premières propositions sont d'appliquer une crème contre les démangeaisons ou une crème anti-inflammatoire. A chaque fois le patient à le choix entre « oui » ou « non » ou « ne se prononce pas ». Après avoir reconnu ou non la phlébite, on lui propose les deux derniers items pour savoir s'il contacterait « oui » ou « non » son médecin traitant ou le SAMU. Cette situation est représentée sur la figure 33.

En parallèle une fiche support était complétée pour rassembler des informations supplémentaires pour l'interprétation des résultats, avec

notamment deux questions :

- Ces signes cliniques vous évoquent t-il quelque chose ?
 - Avez vous déjà eu des antécédents de phlébite ou d'embolie pulmonaire ?
- Dans le deuxième cas, la situation présente une sensation d'état fébrile. Les deux premiers items laissent le choix du type de thermomètre à utiliser, invasif ou non. Puis la mesure indique que le patient à 38,5°C ensuite il doit dire si « oui » ou « non » il prend du paracétamol et si « oui » ou « non » il contacte le médecin après 1-2h si aucun changement n'est constaté. Cette situation est représentée sur le figure 19.
 - Les traitements anti-cancéreux délivrés au cours de l'enquête sont les suivant :
 - Lomustine, (BELUSTINE®)
 - Venetoclax, (VENCLYXTO®)
 - Pomalidomide, (IMNOVID®)
 - Lenalidomide, (REVLIMID®)
 - Thalidomide,
 - Idelalisib, (ZYDELIG®)
 - Carbozantinib, (CARBOMETYX®)
 - Ibrutinib, (IMBRUVICA®)
 - Palbociclib, (IBRANCE®)
 - Temozolomide, (TEMODAL®)
 - Osimertinib, (TAGRISSO®)

Cas n°2
 Une après-midi vous êtes pas très bien, vous avez l'impression d'avoir de la fièvre, que faites vous ?




| | |
|--|---|
| Vous prenez votre température avec un thermomètre rectal car la mesure est plus précise. | Non, il faut éviter les méthodes invasives.  |
| Vous prenez votre température avec un thermomètre non invasif. |  |

La mesure indique que vous avez 38,5°C que faites vous ?

| | |
|--|--|
| Vous prenez du paracétamol pour faire baisser la fièvre. | Non, il ne faut pas masquer la fièvre.  |
| Vous faites une nouvelle mesure dans 1h, si cela est inchangé vous contactez votre médecin traitant. |  |

Figure 19 : Entretien court sur le thème de la fièvre.

2.3.2. Entretien long

Cet entretien a été réalisé au domicile de la patiente, il s'agit d'une personne âgée de 73 ans, initialement atteinte d'un myélome multiple traité par lenalidomide (REVLIMID®). Au cours de ce traitement, elle a développé deux thromboses veineuses profondes traitées par tinzaparine (INNOHEP®) selon les recommandations. Ce traitement a été poursuivi pendant plus de 6 mois avant de faire un relais avec des AVK. Un deuxième cancer a été diagnostiqué chez cette patiente au mois de décembre 2016, il s'agit d'une tumeur maligne du côlon sigmoïde qui a nécessité une résection chirurgicale de la tumeur et d'une partie du colon. La réunion de concertation pluridisciplinaire a décidé de mettre en place

plusieurs cycles de chimiothérapies à base de FOLFOX qui est une association entre de l'oxaliplatine et du 5 fluoro-uracile. Les principaux effets secondaires de la chimiothérapie chez cette patiente sont la diarrhée et les réactions d'hypersensibilités aux niveaux des mains après la chimiothérapies.

2.4. Résultats de l'enquête

2.4.1. Patients

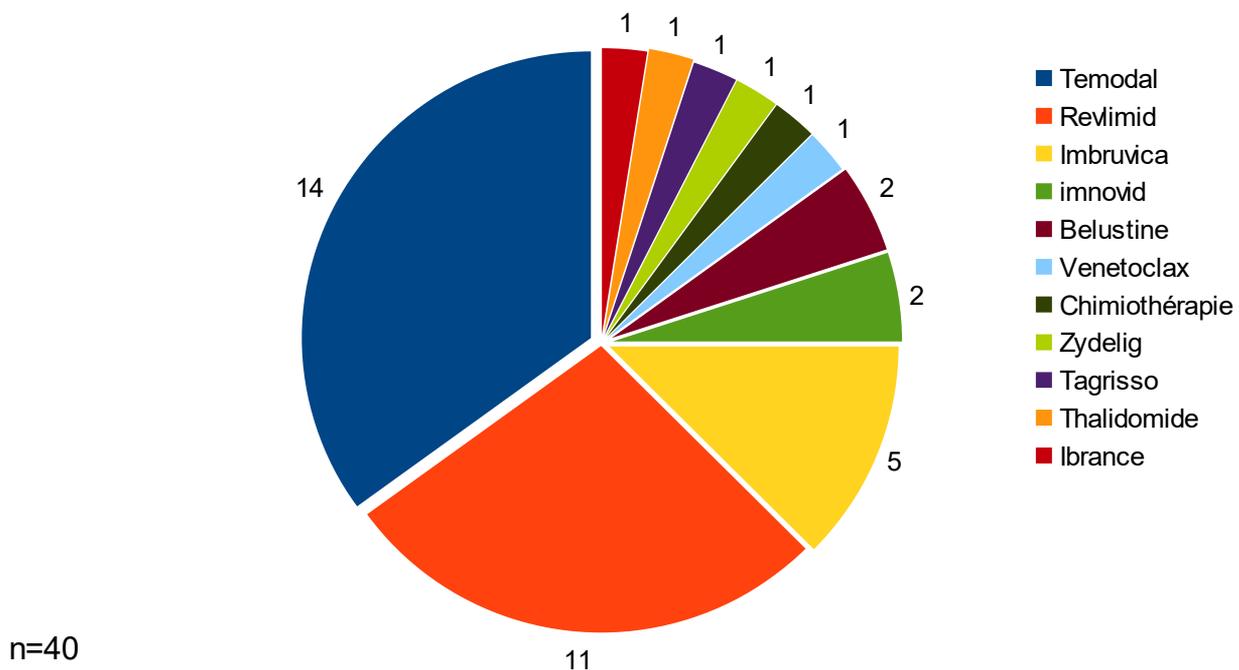


Figure 20 : Répartition des traitements des patients.

- En totalité 40 patients ont été inclus dans l'étude. Concernant la répartition des traitements 14 personnes interrogées étaient sous temozolomide (TEMODAL®), 11 sous lenalidomide (REVLIMID®), 5 sous ibrutinib (IMBRUVICA®), 2 sous pomalidomide (IMNOVID®), 2 sous lomustine (BELUSTINE®), 1 sous venetoclax (VENCLYXTO®), 1 sous chimiothérapie, 1 sous idelalisib (ZYDELIG®), 1 sous osimertinib (TAGRISSO®) et 1 sous thalidomide. Le temozolomide (TEMODAL®) et lenalidomide (REVLIMID®) représente à eux seuls plus de la moitié des délivrances. Parmi ces traitements, certains ont un potentiel thrombogène connu comme le lenalidomide (REVLIMID®), la thalidomide et le pomalidomide (IMNOVID®).

De plus ces thérapeutiques sont utilisées pour traiter des myélomes multiples qui sont également très pourvoyeurs de thromboses. Le temozolomide (TEMODAL®) qui est le traitement le plus représenté dans cette enquête, est lui utilisé pour traiter des glioblastomes qui sont des tumeurs cérébrales. Les patients atteints de glioblastome ont 20 à 30% de risque de développer un événement thrombo-embolique veineux. A fortiori les événements thrombo-emboliques font partie des effets secondaires fréquents pouvant survenir sous temozolomide (TEMODAL®).

Cette population a donc un risque thrombo-embolique élevé. Si nous prenons en compte le traitement anti-cancéreux, la pathologie traitée et les antécédents thrombo-emboliques, il y a au minimum 31 personnes qui ont un risque augmenté : 14 sous temozolomide (TEMODAL®), 11 sous lenalidomide (REVLIMID®), 2 sous pomalidomide (IMNOVID®), 1 sous thalidomide et 3 patients avec des antécédents thrombo-emboliques qui n'ont pas ces traitements. [26][33]

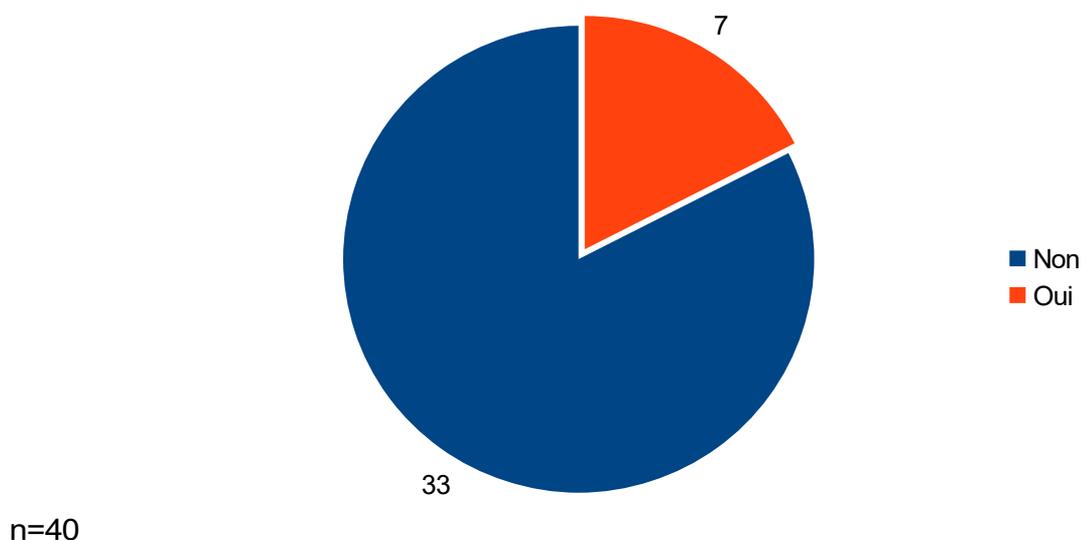


Figure 21 : Patients avec des antécédents thrombo-emboliques.

- Dans la population des 40 patients, 17,5% des personnes ont des antécédents thrombo-emboliques.

2.4.2. Entretiens

Sur 7 jours ouvrés à la rétrocession de l'IUCT 40 entretiens ont été réalisés. Pour 34 des 40 entretiens, les deux situations ont été réalisées mais pour 6 entretiens sur les 40, seulement une situation a été réalisée par manque de temps. Il n'y a pas eu de refus. Au sujet de la question « que vous évoquent ces signes cliniques » 38 réponses sont interprétables. La durée moyenne d'un entretien est de 6,1 minutes, et la médiane est de 6 minutes [3-10].

2.4.3. Réponses aux questions

2.4.3.1. Cas sur la thrombose

Réponse à la question : Ces signes cliniques vous évoquent t-il quelque chose ?

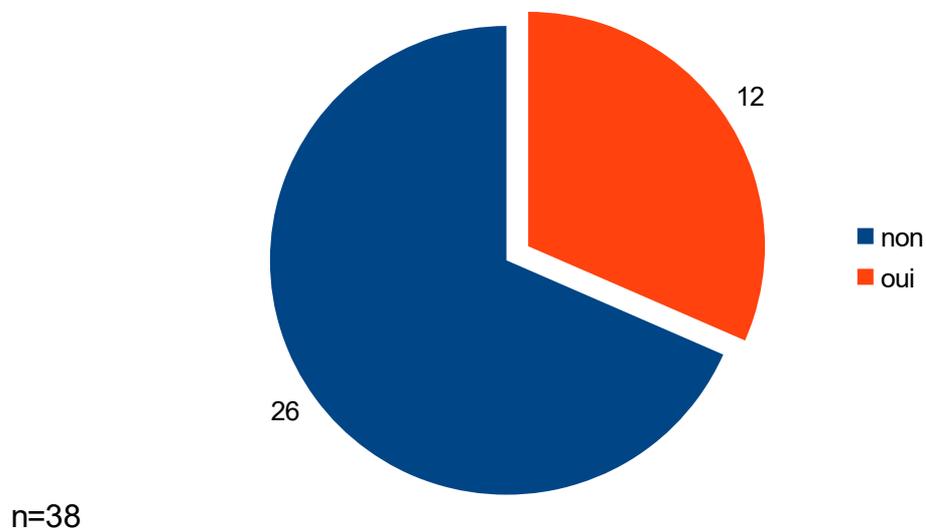


Figure 22 : Reconnaissance des signes évocateurs de la thrombose.

- Sur 38 personnes interrogées, 31,5% des personnes ont reconnu les signes évocateurs de la thrombose, donc 68,5% des personnes ne les ont pas reconnu.

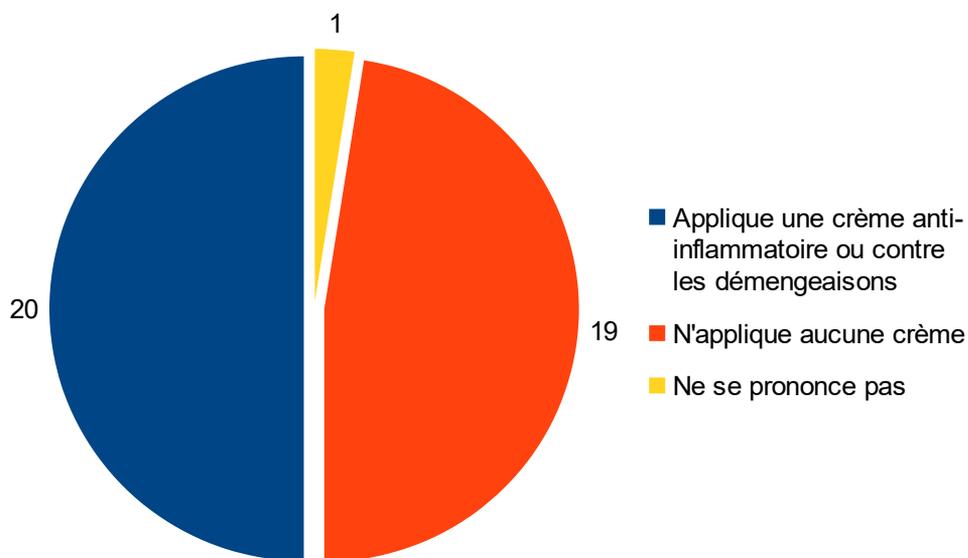
- Le tableau suivant présente la reconnaissance des signes évocateurs de la thrombose en fonction des différentes sous-populations de l'enquête.

| | Nombre de patients N | Patients ayant reconnu les signes, N (%) | p par rapport à la population générale |
|---|-------------------------|--|--|
| Population générale | 38 | 12 (31,5) | |
| Patients avec antécédents thromboemboliques | 5 | 4 (80) | 0,027 |
| Patients sous lenalidomide (REVLIMID®) | 11 | 4 (36,3) | 0,71 |
| Patients sous temozolomide (TEMODAL®) | 14 | 3 (21,4) | 0,47 |

Tableau 14 : Reconnaissance des signes évocateurs de la thrombose dans les différentes sous-populations de l'enquête.

- Le tableau met en évidence que les personnes avec un antécédent thromboembolique reconnaissent mieux les signes évocateurs d'une thrombose par rapport aux personnes de la population générale. L'enquête met aussi en évidence que les personnes sous lenalidomide (REVLIMID®) ou temozolomide (TEMODAL®) ne reconnaissent pas mieux les signes évocateurs de la thrombose par rapport aux personnes de la population générale.

Résultats du cas clinique sur la thrombose



n=40

Figure 23 : Attitude des patients dans le cas de la thrombose.

- Sur le cas de la thrombose, 19 personnes adoptent la bonne attitude, c'est à dire n'appliquent aucunes crèmes et contactent le médecin, soit 47,5%. Au contraire 20 personnes appliquent une crème en première intention et ne jugent pas du caractère urgent de la situation. Dans l'ensemble, tout le monde contacte le médecin soit après avoir reconnu les signes de la thrombose soit après leur avoir dit que ce sont les signes d'une thrombose au niveau du mollet.

- Le tableau suivant présente les attitudes des patients en fonction des différentes sous-populations de l'enquête.

| | Nombre de patients N | Bonnes attitudes N (%) | p par rapport à la population générale |
|---|-------------------------|---------------------------|--|
| Population générale | 40 | 19 (47,5) | |
| Patients avec antécédents thromboemboliques | 7 | 3 (42,8) | 1 |
| Patients sous lenalidomide (REVLIMID®) | 11 | 7 (63,6) | 0,29 |
| Patients sous temozolomide (TEMODAL®) | 14 | 5 (35,7) | 0,33 |

Tableau 15 : Attitudes des patients en fonction des différentes sous-populations de l'enquête.

- Ce tableau met évidence qu'il n'y a pas de différences significatives dans les attitudes des sous-populations par rapport à la population générale. Il n'y a également pas de différence significative entre le groupe lenalidomide (REVLIMID®) et le groupe temozolomide (TEMODAL®) au niveau de l'adoption des bonnes attitudes car la valeur de p est égal à 0,24.

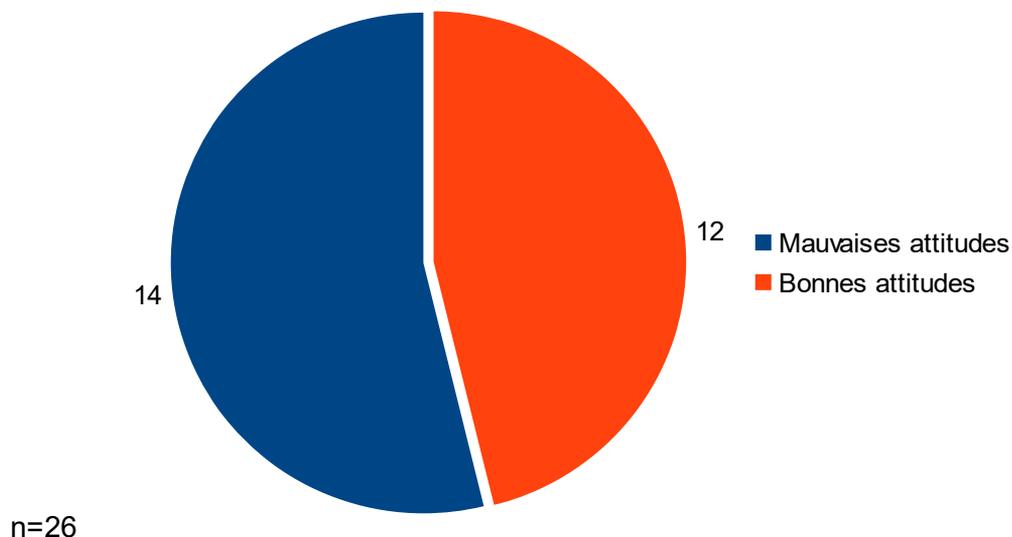


Figure 24 : Population n'ayant pas reconnu les signes évocateurs de la thrombose.

- Il est intéressant de voir la réaction des patients qui n'ont pas reconnu les signes de la thrombose. Pour les 26 patients concernés 46,1% ont adopté la bonne attitude.

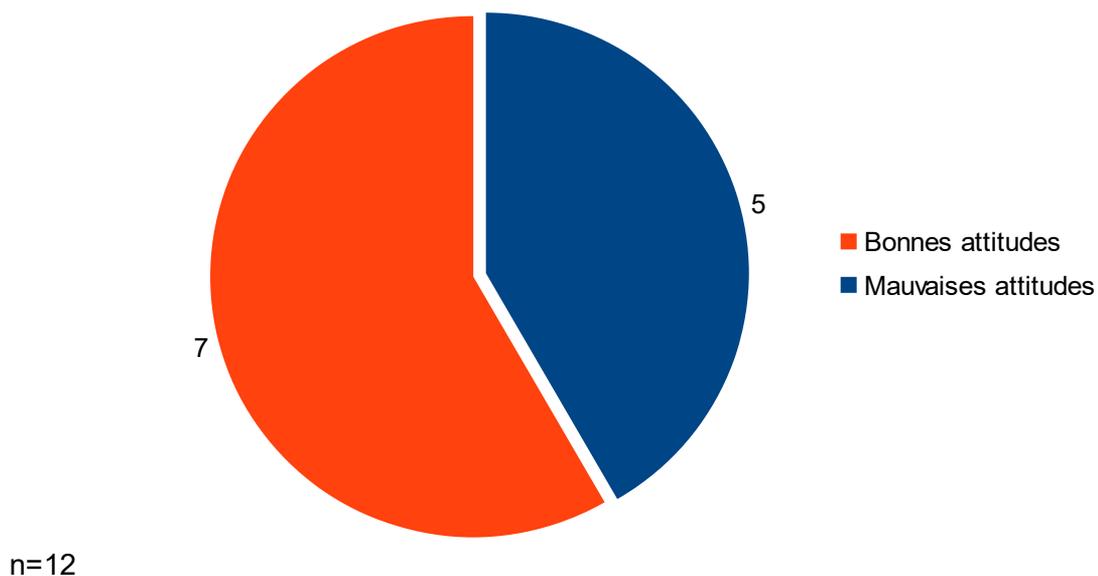
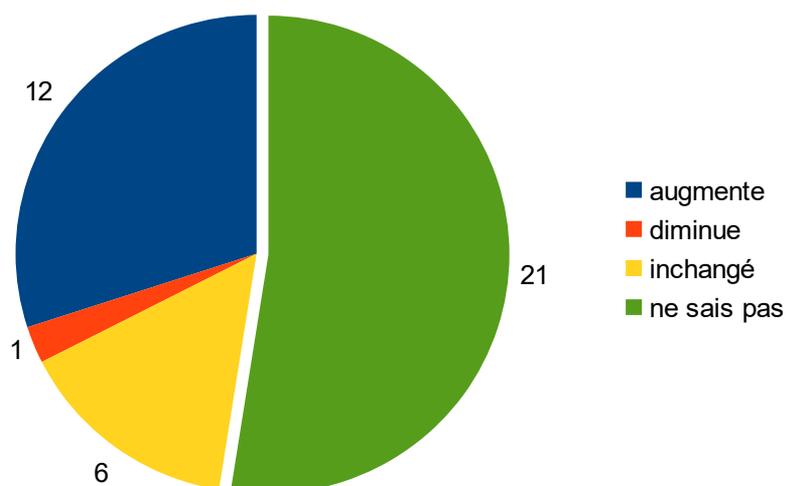


Figure 25 : Population ayant reconnu les signes évocateurs de la thrombose.

- Si on regarde les personnes ayant reconnu les signes de la thrombose, ils sont 12. Sur ces 12 personnes 58,3% adoptent une bonne attitude.

Réponses à la question : A votre avis comment évolue le risque thrombo-embolique au cours de votre cancer ou de votre traitement anti-cancéreux ?



n=40

Figure 26 : Avis sur l'évolution du risque thrombo-embolique au cours du cancer et du traitement anti-cancéreux

- Sur l'ensemble de la population, 30% des personnes sont capables de dire que leur risque thrombo-embolique augmente, 52,5% ne savent pas, 15% pensent qu'il est inchangé et 2,5% pense qu'il diminue.

- Le tableau suivant présente la connaissance sur l'évolution du risque thrombo-embolique au cours du cancer et du traitement anti-cancéreux pour les différentes sous-populations de l'enquête.

| | Nombre de patients N | Connaissance de l'augmentation du risque N (%) | p par rapport à la population générale |
|--|-------------------------|--|--|
| Population générale | 40 | 12 (30) | |
| Patients sous lenalidomide (REVLIMID®) | 11 | 6 (54,5) | 0,05 |
| Patients sous temozolomide (TEMODAL®) | 14 | 3 (21,6) | 0,4 |

Tableau 16 : connaissance sur l'évolution du risque thrombo-embolique au cours du cancer et du traitement anti-cancéreux pour les différentes sous-populations de l'enquête.

- Ce tableau met en évidence que les patients sous lenalidomide (REVLIMID®) sont mieux informés sur l'augmentation du risque thrombo-embolique par rapport aux patients de la population générale. Il n'existe cependant pas de différence significative entre les patients sous temozolomide (TEMODAL®) et ceux de la population générale. On ne peut pas conclure non plus que les patients sous lenalidomide (REVLIMID®) sont mieux informés sur l'augmentation du risque thrombo-embolique par rapport aux patients sous temozolomide (TEMODAL®) car la valeur de p est égal à 0,1.

2.4.3.2. Cas sur la neutropénie fébrile

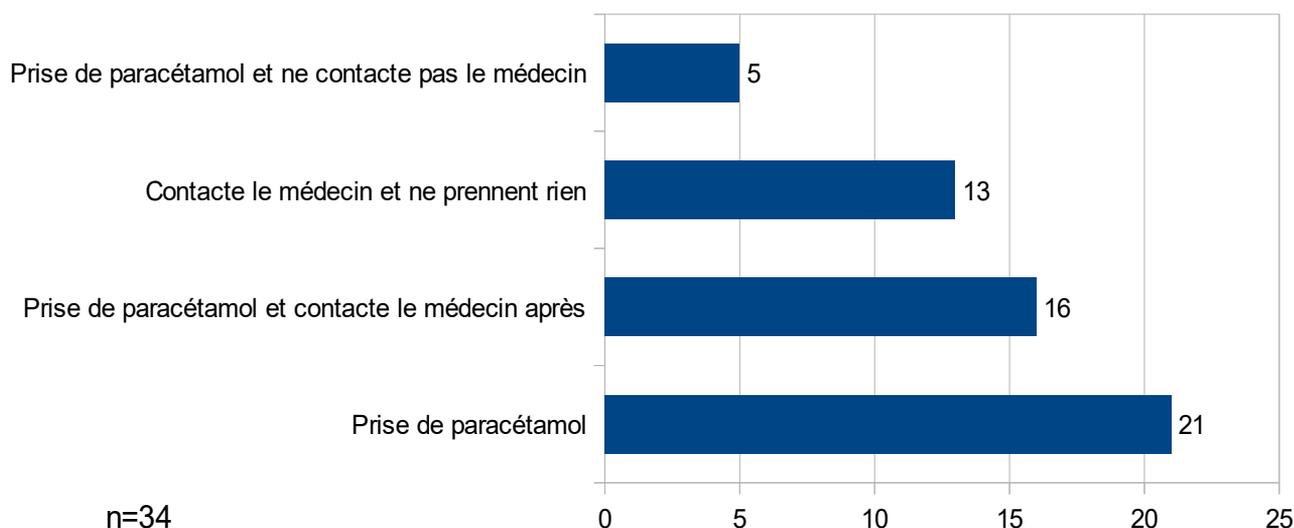


Figure 27 : Conduite des patients face à une situation de fièvre supérieure ou égale à 38,5°C.

- A propos du cas sur la neutropénie fébrile, 36 patients ont répondu à la situation. Sur l'ensemble des personnes, 13 adoptent la bonne réaction c'est à dire ne prennent rien et contactent le médecin si la fièvre reste constante ou augmente au delà de 38,5°C, soit 38,2% des personnes. Seize personnes prennent le paracétamol et contactent le médecin, soit 47% des personnes. Cinq personnes prennent le paracétamol et n'appellent pas le médecin, soit 14,7%. En totalité 21 personnes prennent le paracétamol sans avoir un avis médical, soit 61,7% des patients. Donc face à une fièvre élevée qui peut être le signe d'une infection bactérienne ou virale, les patients ne font pas le lien avec la nécessité de vérifier le taux de globules blancs pour être sur que le niveau des défenses immunitaires n'est pas diminué puisque seulement 38,2% des patients contactent le médecin et ne prennent rien pouvant cacher la fièvre.

2.4.3.3. Résultats entretien long

En totalité, 6 situations ont été abordées en 30 minutes : une situation sur la phlébite et ses signes évocateurs, deux situations sur les interactions médicamenteuses, dont une avec les plantes, une situation sur la neutropénie, une sur les mucites et une dernière sur le risque hémorragique sous anti-coagulant. Toutes les réactions et attitudes de la patiente face à ces situations étaient bonnes, il faut dire que c'est une patiente bien informée sur ses traitements et qui a accumulé beaucoup d'informations au fil des années, notamment sur les anti-coagulants. Cependant des rappels sur la prise en charge des mucites et de l'hygiène bucco-dentaire ont pu être fait, avec la distribution de la plaquette d'information d'ONCOMIP. Au final la patiente était satisfaite de cet entretien car elle a appris de nouvelles informations. Elle a trouvé cet entretien dans la continuité de l'entretien AVK dont elle avait bénéficié il y a quelques mois à la pharmacie.

2.5. Discussions

- Le premier objectif de l'enquête était d'évaluer la faisabilité et la reproductibilité de ces outils. Les deux types de formats permettent de s'adapter à la situation de chaque patient et de chaque professionnel de santé. En effet si le pharmacien a le temps et l'espace il peut utiliser le format long en réalisant un accompagnement du patient de manière plus complète, en abordant les soins de supports, les interactions médicamenteuses, et les différents effets secondaires pouvant être rencontrés. Au contraire si le professionnel manque de temps ou d'espace pour réaliser des entretiens individualisés il peut utiliser le format court. Sous ce format, réaliser deux situations prend en moyenne six minutes et le faire au comptoir à l'officine est tout à fait envisageable. Cela lui permet de sélectionner une ou deux situations qui posent problèmes au patient et essayer de lui apporter des solutions . Le format court peut être aussi utiliser pour sensibiliser les patients à repérer une situation à risque ou apprendre à réagir face à une situation donnée sans forcément avoir identifié un problème au préalable. L'approche individuelle interrogative présente des avantages et des inconvénients mais le fait de proposer deux supports permet d'en résoudre quelque uns. Les avantages de l'approche individuelle sont la personnalisation, la possibilité de

cerner les besoins du patient, le respect du rythme du patient, un meilleur contact avec le patient, une meilleure connaissance du patient et la possibilité d'aborder le vécu du patient. Les inconvénients de cette approche sont l'absence de dynamique de groupe, le risque d'enseignement peu structuré, le risque d'emprise du soignant sur le patient, le manque de temps mais dans ce cas là le format court permet d'éliminer cet inconvénient, le risque d'incompatibilité avec un patient et la lassitude du pharmacien due à la répétition des séances, là encore ces deux inconvénients peuvent être surmontés si plusieurs professionnels pratiquent les entretiens au sein de la même structure. Les avantages de l'approche interrogative sont la réflexion, le contrôle des connaissances, l'échange et la possibilité d'adapter le message aux besoins et attentes des patients. Les inconvénients de cette approche sont la possibilité que le pharmacien paraisse directif et le manque de temps pour la confiance et l'expression libre du patient. Ce dernier inconvénient est valable pour les entretiens courts mais le format long permet de surmonter ce problème. Au final l'utilisation de deux formats d'entretiens sur un modèle individuel interrogatif paraît être un bon moyen pour évaluer les connaissances des patients mais également pour leur apprendre les bonnes attitudes face à une situation ayant un lien avec leurs maladies ou leurs traitements. [34]

- Le deuxième objectif de l'enquête était d'avoir un aperçu des réactions des patients pour savoir si l'utilisation de ces outils est pertinente. Cette enquête montre de manière générale dans la population étudiée, que les patients ne suivent pas les recommandations, en effet 38,2% des patients seulement adoptent une bonne attitude en cas de fièvre élevée et 47,5% des patients adoptent la bonne attitude face à une phlébite. Donc moins d'une personne sur deux suit les recommandations face à une de ces deux situations.
- Concernant le cas sur la thrombose. Au niveau de la reconnaissance des signes évocateurs de la thrombose seulement 31,5% des patients interrogés les reconnaissent. Les personnes sous lenalidomide (REVLIMID®) et les personnes sous temozolomide (TEMODAL®) ne reconnaissent pas mieux les signes de la thrombose que les personnes de la population générale. Seul les

patients avec des antécédents thrombo-emboliques reconnaissent plus facilement les signes de la thrombose par rapport aux patients de la population générale. Malgré que cette population ait un risque thrombo-embolique élevé, la reconnaissance des signes évocateurs de la thrombose reste faible donc cela confirme l'utilité de poursuivre l'éducation des patients sur ce sujet. Les raisons de cette méconnaissance peuvent être la non information des patients sur ce risque et en quoi il consiste, ou bien que l'information n'ai pas été retenue ou comprise par le patient.

- Au niveau des attitudes sur la cas de la thrombose 47,5% de la population générale adoptent les bonnes. Les patients avec des antécédents thrombo-emboliques qui pourtant reconnaissent mieux les signes évocateurs de la thrombose n'adoptent pas de meilleures attitudes que les patients de la population générale. Chez les personnes qui reconnaissent les signes de la phlébite c'est un peu le même constat, le pourcentage de bonnes attitudes est un peu meilleur que chez les personnes qui ne reconnaissent pas les signes 58,3% contre 46,1%, mais nous étions en mesure d'attendre de meilleures attitudes avec une différence plus nette. Quand on demande à certains patients si les signes de douleur avec un œdème au niveau du mollet qui est rouge et chaud leur évoque quelque chose, après coup ils arrivent à reconnaître la phlébite mais au premier abord en lissant la situation il ne pense pas forcément à cela et applique quand même une crème pour se soulager. Ces patients penseront éventuellement à une phlébite plus tard mais pas dans un premier temps donc il y aura un retard dans la prise en charge. Il est important de sensibiliser les patients aux symptômes de la phlébite mais nous pouvons voir que ce n'est pas suffisant et il faut également leur apprendre la conduite à tenir face à cette situation.

Pour les patients sous lenalidomide (Revlimid®) 36,3% reconnaissent la phlébite mais 63,6% adoptent de bonnes attitudes et pour les patients sous temozolomide (Temodal ®) 21,4% des patients reconnaissent les signes de la phlébite, mais seulement 35,7% adoptent les bonnes attitudes. Nous avons vu qu'il n'existe pas de différence significative entre ces deux populations au niveau des attitudes mais il y a quand même une tendance qui montre que les attitudes sont meilleures chez les patients sous lenalidomide (Revlimid®).

L'absence de significativité statistique est due à un faible échantillonnage, il serait donc pertinent de faire une étude comparant les attitudes de ces deux sous populations à plus grande échelle. Cependant nous pouvons avancer que les patients sous lenalidomide (Revlimid®) semblent avoir de meilleures attitudes par rapport aux patients sous temozolomide (Temodal®).

- Sur l'évolution du risque thrombo-embolique au cours de la maladie ou du traitement, 30% des patients de l'enquête savent que ce risque augmente, alors que 77,5% des patients (31 sur 40) au minimum ont un risque thrombo-embolique augmenté. 54,5% des patients sous lenalidomide (Revlimid®) sont capables de dire que leur risque augmente. Cette différence est significative par rapport à la population générale donc nous pouvons dire que les patients traités par lenalidomide (Revlimid®) sont plus sensibilisés à l'augmentation du risque thrombo-embolique que les patients de la population générale. Il n'y a pas de différence significative entre les patients sous lenalidomide (Revlimid®) et les patients sous temozolomide (Temodal®) concernant la connaissance sur l'évolution du risque thrombo-embolique à cause d'un faible échantillonnage. Cependant la tendance montre une meilleure connaissance de l'augmentation du risque chez les patients sous lenalidomide (Revlimid®) par rapport aux patients sous temozolomide (Temodal®).
- Nous pouvons conclure que le lien entre la maladie thrombo-embolique et le cancer n'est pas bien connu par tous les patients et de plus en fonction de leur traitement on s'aperçoit que les patients n'ont pas été sensibilisés de la même manière. En effet les patients sous lenalidomide (Revlimid®) sont plus sensibilisés que les patients de la population générale au risque thrombo-embolique, même s'ils ne reconnaissent pas mieux les signes de la thrombose, ce sont les patients qui ont les meilleures attitudes par rapport à la population générale et aux autres sous populations, même si cette différence n'est pas significative, elle montre quand même une tendance. Il y a donc un intérêt à sensibiliser les patients atteints de cancer sur l'augmentation du risque thrombo-embolique et sur les attitudes à adopter car les comportements des patients sont ensuite meilleurs. L'utilisation d'outils d'accompagnement peut être un moyen de sensibiliser ces patients tout en

évaluant leurs connaissances sur la maladie thrombo-embolique au cours du cancer, mais également sur d'autres thèmes en lien avec le cancer car nous pouvons voir que les attitudes sur la neutropénie fébrile ne sont pas bonnes également.

CONCLUSION

Le cancer nécessite une prise en charge globale du patient. La superposition des thérapeutiques : chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie peut être lourde pour le patient, et la multiplication des thérapeutiques médicamenteuses est parfois dure à supporter avec des effets secondaires pouvant être handicapants au quotidien.

La survenue d'une maladie thrombo-embolique au cours d'un cancer n'est pas un phénomène rare, elle représente la deuxième cause de décès chez les patients atteints de cancer. Le lien entre ces deux pathologies est clairement établi à l'heure actuelle avec des causes multiples pouvant être le cancer lui-même mais aussi les différents traitements anti-cancéreux utilisés. La thrombose ne fait que compliquer la prise en charge avec l'ajout d'un traitement anti-coagulant injectable quotidien en plus des autres thérapeutiques. L'accompagnement de ces patients est primordial, et le rôle du pharmacien est important pour les aider à appréhender les différents traitements : anti-cancéreux, soins de supports et anti-coagulants.

La mauvaise connaissance des recommandations par le patient dans cette enquête ne veut pas dire que les informations n'ont pas été données aux patients mais peut être dans une accumulation d'informations simultanées tout n'a pas été retenu ou compris. Au vu de ces résultats il semble donc pertinent d'utiliser ces outils pédagogiques sur les différents thèmes qu'ils permettent d'aborder pour sensibiliser les patients sur les recommandations à suivre face à une situation donnée, que ce soit par rapport à un effet secondaire, à la récurrence et la survenue d'une maladie, ou encore par rapport à la gestion d'un traitement et des différentes interactions pouvant exister.

Il paraît intéressant de proposer ces outils à d'autres pharmaciens pour les utiliser au quotidien au comptoir ou lors d'entretiens individualisés à l'officine mais également à des pharmaciens hospitaliers pour les utiliser lors de la rétrocession des médicaments dans un but d'accompagnement des patients.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ligue contre le cancer. *Le cancer, définitions et chiffres*. [En ligne]. [Consulté en décembre-2016]. Disponible sur : https://www.ligue-cancer.net/article/278_qu-est-ce-que-le-cancer-

[2] Collège national de pharmacologie médicale. *Cascade de la coagulation*. [En ligne]. [Consulté en mai 2017]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-oraux-directs-aods>

[3] Université Toulouse III Paul Sabatier. *Physiologie de l'hémostase*. [En ligne]. [Consulté en décembre-2016]. Disponible sur : <http://moodle.univ-tlse3.fr/course/view.php?id=1616>

[4] Université médicale virtuelle francophone. *Item 135 : Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire*. [En ligne]. [Consulté en décembre-2016]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/medecine-vasculaire/enseignement/vasculaire_135/site/html/cours.pdf

[5] Collège national de chirurgie et de médecine vasculaire. *N°135 Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire*. [En ligne]. [Consulté en décembre-2016]. Disponible sur : <http://angioweb.fr>

[6] Université Claude Bernard Lyon I. *Thrombose veineuse et embolie pulmonaire*. [En ligne]. [Consulté en décembre-2016]. Disponible sur : http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=1320397710646

[7] Raphael G. *Syndrome post-thrombotique : la complication négligée de la maladie thrombo-embolique veineuse*. Rev Med Suisse 2013 ; 9 : 321-325.

- [8] Pernod G. *Risque de récurrence après thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire*. *Jmv* 2015 ; 40 (2) : 81.
- [9] Galanaud J-P, Messas E, Blanchet-Deverly A, et al. *Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en 2015*. *Rev Med interne* 2015 ; 36 (11) : 746-752.
- [10] Olié V, Chin F, Lamarche-Vadel A, et al. *La maladie veineuse thromboembolique : Patients hospitalisés et mortalité en France en 2010*. *Bull Epidémiol Hebd* 2013 ; (33-34) : 417-424.
- [11] Bénard E, Lafuma A, et Pravaud P. *Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse*. *Presse Méd* 2005 ; 34 (6) : 415-419.
- [12] Elalamy I, Verdy E, Gerotziakas G, et al. *Physiopathogénie de la maladie thrombo-embolique veineuse au cours du cancer*. *Pathologie biologie* 2008 ; 56 : 184-194.
- [13] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. *Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study*. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 (6) : 809-815.
- [14] Descourt R, Righini M, Carrier M, et al. *Place du cancer parmi les facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique veineuse*. *Pathologie biologie* 2008 ; 56: 178-183.
- [15] Meyer G, et Belmont L. *Maladie veineuse thromboembolique et cancer*. *Rev Mal Respir* 2011 ; 28 (4) : 443-452.
- [16] Pavic M, Debourdeau P, Aletti M, et al. *Maladie veineuse thromboembolique et cancer*. *Rev Med Interne* 2006 ; 27 : 313-322.
- [17] Aksu K, Donmez A, Keser G. *Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management*. *Current Pharmaceutical Design* 2012 ; 18

(11) : 1478-1493.

[18] Chen M, et Geng JG. *P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis*. Arch Immunol Ther Exp 2006 ; 54 : 75-84.

[19] Institut national de la santé et de la recherche médicale. *Les microparticules circulantes, nouveau biomarqueur du cancer*. [En ligne]. [Consulté en mars 2017]. Disponible sur:

<http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/les-microparticules-circulantes-nouveau-biomarqueur-du-cancer>.

[20] Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. *Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Oncol 2012 ; 30 (35) : 4416-4426.

[21] Institut national du cancer. *Thrombose et cancer : recommandations*. [En ligne]. [Consulté en avril 2017]. Disponible sur :

www.e-cancer.fr/content/download/58370/.../file/reco_PlaquetteThrombose0410.pdf

[22] Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support. *Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie*. [En ligne]. [Consulté en avril 2017]. Disponible sur :

<http://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-de-maladie-thromboembolique-veineuse-cancerologie/>

[23] Vidal. *Thrombose veineuse profonde : traitement*. [En ligne]. [Consulté en avril 2017]. Disponible sur : <https://www-evidal-fr.docadis.ups-tlse.fr/showReco.html?recold=1659>

[24] Université médicale virtuelle francophone. *Item 175 : Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique*. [En ligne]. [Consulté en avril 2016].

Disponible sur :

campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/.../cardio_175/site/.../cours.pdf

[25] Comité du médicament, Hôpital Charles Foix. *Fiche réflexe AVK*, Mai 2006.

[26] Vidal. [En ligne]. [Consulté en avril 2017]. Disponible sur : <https://www-evidal-fr.docadis.ups-tlse.fr/home.html>

[27] Lee A, Levine M, Baker R, et al. *Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer*. N Engl J Med 2003 ; 349 (2) : 146-153.

[28] Hull R, Pineo G, Brant R, et al. *Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer*. The American Journal of Medicine 2006 ; 119 (12) : 1062-1072.

[29] Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. *Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer*. Arch Intern Med 2002 ; 162 : 1729-1735.

[30] Lee A, Kamphuisen P, Meyer G, et al. *Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer*. Journal American Medical Association 2015 ; 314 (7) : 677-686.

[31] Deitcher S, Kessler C, Merli G, et al. *Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer : enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for 180 day period*. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2006 ; 12 (4) : 389-396.

[32] Belhadj Chaidi R, Thollot C, Ferru A, et al. *Application des recommandations dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer : étude rétrospective sur 145 cas*. Jmv 2013 ; 38 : 185-192.

[33] Coppa Guillaume. *Glioblastomes, évènements vasculaires et bévécizumab : expérience monocentrique de l'unité de neurooncologie du CHU de Nancy*. Université de Lorraine ; 2012.

[34] Université Toulouse III Paul Sabatier. *Education thérapeutique : méthodes d'apprentissage*. UE 2.3 Education thérapeutique [En ligne]. [Consulté en avril 2017]. disponible sur : <http://moodle.univ-tlse3.fr/course/view.php?id=191>

ANNEXES

Un matin vous vous réveillez avec un léger mal de tête que faites vous ?



Rien du tout vous pensez que cela va passer, et qu'il vaut mieux ne rien prendre en plus de vos traitements.

Pas de conséquences.

Vous prenez un anti-inflammatoire (ASPIRINE®, ADVIL®, VOLTARENE®) qui est efficace contre les maux de têtes.

Contre-indication : Augmentation du risque de saignements.



Vous prenez du paracétamol (DOLIPRANE®, DAFALGAN®, EFFERALGAN®) pour vous soulager.

Vous êtes soulagé, aucunes interactions avec les traitements.



Vous contactez votre médecin généraliste ou votre pharmacien.

Bonne initiative, il vous indiquera la conduite à tenir



En allant aux toilettes vous remarquez que vos selles sont noires malodorantes avec du sang en quantité importante, de plus vous êtes très fatigué que faites vous ?



Vous êtes sujet aux hémorroïdes, cela nous vous inquiète pas vous appliquez une crème pour vous soulager.

Urgence : risque vital, hémorragie.



Vous pensez que les anticoagulants peuvent être la cause de ces saignements par précautions vous téléphonez à votre médecin traitant ou votre pharmacien.

Bonne initiative, mais s'il n'est pas disponible prévenez le SAMU.



Vous pensez que c'est un effet indésirable de la chimiothérapie vous en parlerez lors de votre prochaine consultation.

Urgence : risque vital, hémorragie.



Cela peut être une hémorragie induite par les anti-coagulants vous appelez le SAMU.



Vous êtes en auto traitement, c'est vous qui vous faites les injections d'INNOHEP® que vous avez commencé il y a 1 mois. Mais vous ne supportez plus de vous les faire au même endroit, c'est douloureux et cela vous fait des hématomes.



Vous pensez espacer les injections un jour sur deux, cela vous protégera quand même de la phlébite ou de l'embolie et ce sera un peu plus supportable.

Non cela ne vous protégera pas des phlébites, ni des embolies.



Vous appelez votre pharmacien ou votre médecin généraliste : il vous explique que vous pouvez changer la zone d'injection pour que ce soit moins douloureux.



Vous en parlez à votre médecin généraliste pour voir s'il peut changer le traitement.

Non, si le traitement doit être modifié, il faut que ce soit de manière collégiale avec les médecins spécialistes.

Vous en parlerez à votre médecin spécialiste lors de la prochaine consultation.

Oui, si le traitement est trop lourd à supporter, une réévaluation est possible.



Vous avez des douleurs articulaires depuis peu, une amie vous a conseillé de prendre des plantes comme la saule ou la reine des prés en gélule qui sont anti-inflammatoires, que faites vous ?



Vous achetez ces plantes sur internet car il n'y a pas de risque.

Une plante n'est pas sans danger, (augmentation du risque de saignements dans ce cas) attention à l'origine et à la qualité du produit.



En allant faire des courses vous en trouvez au supermarché, vous en achetez.

Une plante n'est pas sans danger, (augmentation du risque de saignements dans ce cas) attention à l'origine et à la qualité du produit.



Vous faites une infusion avec des écorces de saule.

Non, car il y a une augmentation du risque de saignements.



Vous demandez conseil à votre médecin généraliste ou votre pharmacien.



Vous êtes sportif et malgré votre maladie vous avez envie de continuer à faire du sport mais vous ne savez pas quels sports sont les plus adaptés ?



Aucun avec votre maladie et vos traitements il vaut mieux rester au repos.

Non, une activité physique adaptée à votre situation et vos capacités peut être bénéfique.

N'importe lesquels il n'y a pas de risque pourvu que cela vous change les idées.

Non, il faut éviter les sports traumatisants pouvant entraîner des hématomes et saignements.

Privilégier un sport non traumatisant (marche, natation,...) pour éviter les complications.



Éviter les sports de plein air, privilégier les sports en intérieur.

Aucune restriction, à ce niveau.



Vous savez que vos traitements peuvent induire des effets indésirables au niveau de la bouche mais vous ne savez plus trop quoi faire pour les prévenir ?



Vous pouvez faire des bains de bouche 3 fois par jour avec un produit antiseptique comme l'ELUDRIL®.

Pas d'antiseptique en prévention.



Vous pouvez faire des bains de bouche 3 fois par jour avec du Bicarbonate de sodium.



Vous pouvez sucer des glaçons, des gommés à mâcher ou utiliser un brumisateur pour stimuler la production de salive.



Vous pouvez continuer à utiliser une brosse à dent et un dentifrice classique.

Non il faut utiliser une brosse à dent adaptée non traumatisante.

Depuis quelques jours vous avez une mucite, cela ne s'arrange pas, vous arrivez encore à manger solide mais c'est douloureux, que faites vous ?



Vous faites des bains de bouche avec un produit antiseptique.

Il ne faut pas utiliser d'antiseptique.



Vous faites des bains de bouche avec du sucralfate.



(Sauf cancer des voies digestives supérieures.)

Vous appliquez un gel à base de Lidocaïne pour calmer les douleurs.



Vous avez une solution buvable qui vous a été prescrite en cas de mycoses buccales, vous la prenez après les bains de bouche.

Non, la mucite n'est pas une mycose.



Vous constatez l'apparition de plaques blanchâtres au niveau des pieds et des mains. Ces plaques sont épaisses et douloureuses, le médecin vous avait prévenu que cela pouvait être causé par les traitements, que pouvez vous faire pour les prendre en charge ?



Vous appliquez un émollient quotidiennement pour hydrater la peau.



Vous appliquez une crème kératolytique et utilisez une lime pour enlever le surplus de peau.

Non, dans ce cas là un suivi dermatologique est nécessaire, ainsi que l'avis d'un oncologue.

Vous appliquez une crème anti-inflammatoire type VOLTARENE® pour vous soulager.



Vous utilisez une crème cicatrisante type CICAPLAST® ou CICALFATE®.



Depuis quelques temps vous avez des fissures et des douleurs au bout des doigts, vous savez que cela peut être une des conséquences des traitements, que pouvez vous faire pour les prévenir ?



Couper les ongles très courts pour éviter le développement de bactéries sous les ongles.



Hydrater les ongles et faire des bains d'antiseptiques quotidiennement.



Appliquer des vernis riches en silicium pendant la durée de la chimiothérapie.



Appliquer des crèmes antibactériennes sur les fissures et des colles biologiques.



RESUME : Thrombose et cancer : évaluation d'un outil d'accompagnement des patients à l'officine.

La maladie thrombo-embolique et le cancer sont deux pathologies étroitement liées. Ce lien a des origines diverses, cela peut être due à des traitements thrombogènes ou bien au cancer qui par différentes voies va influencer la triade de Virchow et faire pencher la balance du côté de la coagulation. Plusieurs études ont mis en avant la diminution des récives avec un traitement anti-coagulant à base d'héparine de bas poids moléculaire par rapport à un traitement anti-coagulant par voie orale. Ces études ont motivé la mise en place de recommandations nationales en 2008, puis internationales en 2013 spécifiques à ce contexte. Cependant ces recommandations ne sont pas bien appliquées par les professionnels de santé. Il est important de sensibiliser à ce risque les patients qui ont un traitement ou un cancer thrombogène, mais aussi d'expliquer aux patients qui viennent de faire un événement thrombo-embolique la nécessité de réaliser les injections d'HBPM au long cours pour éviter les récives.

ABSTRACT : Thrombosis and cancer : evaluation of a patient accompanying tool.

Thromboembolic disease and cancer are two pathology bound. This link has different origins, thrombogenic treatment, or cancer itself who can influence Virchow triad and induce coagulation. Many studies show a decrease of recurrences with low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulants. This studies motivate the establishment of national recommendations in 2008, and international recommendations in 2013. The application of this recommendations by professional are not so good. However it's important to sensitize the patient who have thrombogenic treatment or cancer at this risk, but also explain to the patient what low-molecular-weight heparin reduce recurrences of thromboembolic diseases during a cancer.

AUTEUR : FIEFFE Marin.

TITRE : Thrombose et cancer : évaluation d'un outil d'accompagnement des patients à l'officine.

DIRECTEUR DE THESE : PUISSET Florent, SALLERIN Brigitte.

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de pharmacie, Toulouse le 7 juillet 2017

RESUME en français :

La maladie thrombo-embolique et le cancer sont deux pathologies étroitement liées. Ce lien a des origines diverses, cela peut être due à des traitements thrombogènes ou bien au cancer qui par différentes voies va influencer la triade de Virchow et pencher la balance du côté de la coagulation. Plusieurs études ont mis en avant la diminution des récives avec un traitement anti-coagulant à base d'héparine de bas poids moléculaire par rapport à un traitement anti-coagulant par voie orale. Ces études ont motivé la mise en place de recommandations nationales en 2008, puis internationales en 2013 spécifiques à ce contexte. Cependant ces recommandations ne sont pas bien appliquées par les professionnels de santé. Il est important de sensibiliser à ce risque les patients qui ont un traitement ou un cancer thrombogène, mais aussi d'expliquer aux patients qui viennent de faire un événement thrombo-embolique la nécessité de réaliser les injections d'HBPM au long cours pour éviter les récives.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Cancérologie, Pharmacologie, Sémiologie, Hématologie.

MOTS-CLES : Cancer, Thrombose, Outil d'accompagnement.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

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