

THESE

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MEDECINE

PAR MATHILDE SCHEIBER

Née le 27/04/1993 à Thionville (57)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le 15 octobre 2021

DANS LE CADRE DU TROISIEME CYCLE DE MEDECINE SPECIALISEE EN MEDECINE INTERNE

**« ÉVALUATION DES PRATIQUES DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES
EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS
DE NEOPLASIES »**

Président du Jury :

Professeur François MAILLOT, Médecine Interne et Immunologie Clinique, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Docteure Nicole FERREIRA-MALDENT, Médecin Interne et Immunologie Clinique, PH, CHU de Tours

Docteure Sandra REGINA, Hématologie, Pôle Santé Léonard de Vinci - Chambray les Tours

Professeur Yves GRUEL, Hématologie Hémostase, Faculté de Médecine – Tours

Docteur François CHAUMIER, Médecine Responsable de l'Équipe mobile de soins palliatifs 37, PH,
CHU de Tours

RESUME

« ÉVALUATION DES PRATIQUES DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE NEOPLASIES »

Contexte : La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est un véritable enjeu de santé publique concernant 15 à 20% des patients atteints de cancer et représentant la deuxième cause de décès. Plusieurs travaux ont mis en évidence un taux d'adhésion insuffisant aux recommandations en termes de prise en charge thérapeutique dans cette double pathologie. Ce travail est un projet institutionnel territorial dont l'objectif est d'évaluer l'application des recommandations en région Centre Val de Loire afin d'optimiser par la suite la prise en charge.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude descriptive rétrospective et multicentrique de dossiers de patients hospitalisés en 2018 avec un diagnostic de MTEV dans un contexte de cancer, afin de connaître la prise en charge en hospitalisation et les consignes données à la sortie. Les recommandations utilisées et en vigueur au moment du recueil étaient celles de l'ISTH 2016.

Résultats : 171 patients ont été inclus. La localisation néoplasique la plus fréquente était digestive (33,3%). 59,9% des cancers étaient métastatiques. Le type d'évènement thromboembolique veineux (ETEVE) le plus fréquent était la TVP des membres inférieurs (26,3%). Dans l'ensemble de la cohorte, la prise en charge était conforme au moins à l'un des trois critères : molécule, posologie ou durée de traitement. Le traitement de certaines localisations thrombotiques, thrombose de cathéters, digestive ou embolie pulmonaire isolée, différait plus fréquemment que d'autres. 14% des patients étaient traités avec une molécule non recommandée. 11% des patients étaient traités par AOD lors du traitement d'entretien et à long terme. 30% des patients ont été insuffisamment traités en termes de durée. La durée totale de traitement n'était notifiée que dans 30% des ordonnances de sortie et dans 28% des courriers de sortie.

Conclusion : L'application des recommandations en région Centre Val de Loire est insuffisante avec un traitement fréquemment trop court voire inadapté en particulier pour les embolies pulmonaires isolées, les thromboses digestives et les thromboses de cathéter. La transmission de l'information concernant la durée du traitement dans les courriers et les ordonnances est insuffisante.

Mots Clés : MTEV, ETEVE, AOD, néoplasie, cancer, prise en charge thérapeutique, communication, application recommandations.

ABSTRACT

« EVALUATION OF THE PRACTICE OF THE THERAPEUTIC MANAGEMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS IN PATIENTS WITH NEOPLASIA »

Background: Venous thromboembolism (VTE) is a major public health issue affecting 15-20% of cancer patients and is the second leading cause of death. Several studies have demonstrated an insufficient rate of adherence to recommendations in terms of therapeutic management in this dual pathology. This study is a territorial institutional project whose objective is to evaluate the application of the recommendations in the Centre Val de Loire region to optimize management.

Materials and methods: This was a retrospective, multicentric descriptive study of the cases of patients hospitalized in 2018 with a diagnosis of VTE in the context of cancer, in order to know the management during hospitalization and the instructions given at discharge. The recommendations used and in current use at the time were those of the ISTH 2016.

Results: 171 patients were included. The most frequent neoplastic location was digestive (33.3%). 59.9% of cancers were metastatic. The most frequent type of VTE was lower limb DVT (26.3%). In the entire cohort, management was according to at least one of the three criteria: molecule, dosage, or duration of treatment. The treatment of certain thrombotic locations, catheter thrombosis, digestive, or isolated pulmonary embolism, differed more frequently than others. 14% of patients were treated with a non-recommended drug. 11% of patients were treated with an AOD for maintenance and long-term treatment. 30% of the patients were insufficiently treated in terms of duration. The total duration of treatment was reported in only 30% of the discharge prescriptions and in 28% of the discharge correspondence.

Conclusion: The application of the recommendations in the Centre Val de Loire region is insufficient, with treatment frequently being too short or even inappropriate, particularly for isolated pulmonary embolisms, digestive thrombosis, and catheter thrombosis. The transmission of information concerning the duration of treatment in correspondence and prescriptions is insufficient.

Key Words: VTE, neoplasia, cancer, therapeutic management, communication, adherence, recommendations.

Liste des enseignants de la faculté de Tours :

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne

MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BINET Aurélien.....Chirurgie infantile
BISSON Arnaud.....Cardiologie (CHRO)
BRUNAUULT Paul.....Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DENIS Frédéric.....Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine.....Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GUILLEUX Valérie.....Immunologie

GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,

De mes chers condisciples

Et selon la tradition d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la
Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,

Et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux

Ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira

Les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à
favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que
j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois
couvert d'opprobre

Et méprisé de mes confrères

Si j'y manque.

TABLES DES MATIERES

TABLE DES ANNEXES	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION.....	12
PRESENTATION DE LA THEMATIQUE	14
I. GENERALITES.....	14
II. PHYSIOPATHOLOGIE.....	16
III. RECOMMANDATIONS ACTUELLES SUR LA PRISE EN CHARGE D’UN EVENEMENT THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX DANS LE CADRE D’UNE NEOPLASIE	19
IV. SUIVI DES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE D’UN EVENEMENT THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX DANS UN CONTEXTE DE NEOPLASIE : UNE VERITABLE PROBLEMATIQUE	24
MATERIELS ET METHODES :	28
I. SCHEMA DE L’ETUDE.....	28
II. POPULATIONS DE L’ETUDE	28
III. CRITERES D’INCLUSION ET D’EXCLUSION	28
IV. RECUEIL DE DONNEES.....	29
V. CONFORMITE DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE AUX RECOMMANDATIONS	30
VI. VALIDITE STATISTIQUE	31
VII. AUTORISATIONS	32
RESULTATS	33
I. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES.....	33
II. CARACTERISTIQUES DES CANCERS.....	34
III. CARACTERISTIQUES DES THERAPIES ANTI-CANCEREUSES	36
IV. CARACTERISTIQUES DES EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX	36
V. TRAITEMENT DE L’EVENEMENT EMBOLIQUE VEINEUX.	38
VI. CONFORMITE AUX RECOMMANDATIONS.....	40
VII. PRISE EN CHARGE NON CONFORME	41
VIII. DOCUMENTS DE SORTIE	43
DISCUSSION.....	51
CONCLUSION	57
BIBLIOGRAPHIE	52
ANNEXES	57

TABLE DES ANNEXES

1. Lettre d'information de la recherche
2. Formulaire d'opposition

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AOD: Anticoagulant oraux directs

ASCO: American Society of Clinical Oncology

AVK: Anti-vitamines K

EPO: Érythropoïétine

ESC: European Society of Cardiology

ETEVEV : Évènement thromboembolique veineux

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HNF : Héparine non fractionnée

IMC : Indice de masse corporel

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

PS : Performans Statut

SPL : Société de Pneumologie

TIH : Thrombopénie induite à l'héparine

TVP : Thrombose veineuse profonde

TVS : Thrombose veineuse superficielle

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une problématique médicale majeure et un véritable enjeu de santé publique. En France et en 2014, 12 000 patients sont morts d'une embolie pulmonaire et près de 130 000 patients ont été hospitalisés pour une MTEV ^{1,2}. Cette pathologie multifactorielle est associée à de nombreux facteurs de risque qui peuvent être acquis, héréditaire ou environnementaux, l'association qui est exposée dans ce travail est celle avec le cancer.

De son côté et dans un rapport de 2017, le cancer représente la première cause de décès chez l'homme (33%) et la seconde (27,2%) chez la femme, représentant ainsi 157 000 décès par an en France ³.

Au cours de leur maladie, 15 à 20 % des patients atteints de cancer vont développer une complication thromboembolique, avec un risque six fois supérieur à un patient non atteint de cancer ⁴. Cet évènement constitue un facteur pronostique indépendant et est la seconde cause de décès chez ces patients après le processus néoplasique lui-même. Les récurrences sont plus fréquentes par rapport à une population non cancéreuse tout comme les problématiques hémorragiques.⁵ Nous sommes donc confrontés à une double pathologie ayant un impact considérable en termes de morbi-mortalité.

Une prise en charge optimale est donc essentielle d'un point de vue médicale mais aussi économique. Des recommandations ont déjà été publiées dans ce sens, la dernière par l'AFSSAPS date de 2009⁶ et depuis d'autres recommandations ont été publiées. L'ensemble de ces recommandations préconise en première ligne un traitement de plusieurs mois (3 à 6 mois) par héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Malheureusement plusieurs travaux prouvent que ces recommandations ne sont pas toujours suivies. L'ensemble du parcours de soins peut être victime de point de rupture altérant la prise en charge globale. Des pistes possibles à cette adhésion insuffisante sont évoquées, cette double pathologie fait intervenir de nombreux professionnels de santé auprès d'un même patient : médecins de spécialités différentes (oncologues, pneumologues, hématologues, médecins généralistes etc.), pharmaciens et infirmiers.

Ce travail a pour objectif premier de faire un état des lieux sur l'application des recommandations et d'identifier des points de ruptures majeurs dans la prise en charge. Selon nos résultats, il sera envisagé de mettre en place des supports pour les professionnels de santé à travers essentiellement un projet institutionnel territoriale. Afin d'identifier ces points de ruptures en vie réelle, nous avons analysé des dossiers d'hospitalisations de l'année 2018 dans un contexte de MTEV et de cancer dans trois centres différents : un centre hospitalier universitaire, un centre hospitalier de périphérie et une clinique de la région Centre Val de Loire.

L'objectif final étant d'améliorer la prise en charge des patients dans cette double pathologie par un meilleur accès à l'information, une uniformisation des pratiques et une amélioration de la coordination interprofessionnelle.

PRESENTATION DE LA THEMATIQUE

« THROMBOSE & CANCER »

I. Généralités

La première description d'une relation entre cancer et phénomène thromboembolique a été décrite par Bouillard en 1823 ⁷, reprise et détaillée par Trousseau en 1865 ⁸. Nous savons désormais que la MTEV est 4 à 7 fois plus fréquente lorsqu'une néoplasie est présente ⁹.

De nombreux facteurs pro-coagulants sont présents dans une situation de néoplasie. Les facteurs existant dépendent :

- Du patient : âge, IMC (obésité), état général (Performans Statut), autres comorbidités (insuffisance rénale, maladie respiratoire et cardiaque) et antécédent d'ETEVE.¹⁰
- Du type de cancer : les néoplasies les plus pourvoyeuses de thromboses sont pancréatiques, gastriques, rénales, cérébrales, ovariennes, pulmonaires ainsi que les hémopathies malignes. Parmi elles, le myélome multiple, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens et les néoplasies myéloprolifératives ont montré la plus forte incidence d'ETEVE.¹⁰⁻¹⁴
- De l'histologie du cancer : les adénocarcinomes sont plus pourvoyeur d'ETEVE par rapport aux carcinome épidermoïdes dans le cancer du poumon à non petites cellules.¹⁰
- Du statut métastatique¹³
- Des thérapeutiques utilisées : chirurgie, chimiothérapie, antiangiogénique tel que le Bevacizumab, hormonothérapie, immunothérapie¹⁵, utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse et transfusions sanguines.^{4,13}
- De certaines circonstances cliniques : utilisation de cathéters centraux, épisode de surinfection, hospitalisation régulière, immobilisation, thrombocytose et hyperleucocytose.¹⁰

Dans une situation de néoplasie, un ETEVE peut correspondre à différentes localisations et celles-ci peuvent s'associer entre elles : embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde

(TVP) des membres inférieurs ou supérieurs proximale ou distale, thrombose de cathéter, thrombose cave, thrombose digestive (portale, sus hépatique, splénique, rénale etc.) et les thromboses veineuses superficielles. Un nombre limité d'études ont examiné les incidences des différentes localisations de la thrombose veineuse chez les patients avec cancer. Une étude a montré que les taux de TVP bilatérale symptomatique des membres inférieurs, de thrombose ilio-cave symptomatique et de TVP des membres supérieurs étaient plus élevés chez les patients cancéreux que chez les patients non cancéreux (8,5 % contre 4,6 %, 22,6 % contre 14,0 % et 9,9 % contre 4,8 %, respectivement) ¹⁶. Les thromboses digestives et thromboses de cathéters n'étaient pas détaillées.

Une MTEV peut précéder, coïncider ou suivre le diagnostic de cancer. De ce fait, elle peut être une des premières manifestations inaugurales de la maladie. Le risque de thrombose est multiplié par 54 lors des trois premiers mois du diagnostic de cancer. ⁹ Un bilan de première intention est recommandé dans un contexte de premier épisode non provoqué de MTEV : un examen clinique approfondi, la recherche d'antécédents néoplasiques personnels et familiaux, une radiographie de thorax, une numération formule sanguine et une calcémie ainsi qu'une mise à jour des dépistages recommandés dans la population générale ¹⁷. De plus, lors d'un deuxième évènement sous anticoagulation bien conduit il est recommandé de répéter les éléments sus cités et d'approfondir les recherches en réalisant une recherche de mutation JAK2 et un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

II. Physiopathologie

Le processus thrombotique est associé au concept de la triade de Virchow et chaque composante de cette triade est impliquée dans une situation néoplasique ^{10,14} :

- Une lésion endothéliale : infiltration de la tumeur, chirurgie, mise en place de cathéters veineux ou de drains.
- Une stase sanguine : compression veineuse par la tumeur, immobilisation.
- Une hypercoagulabilité : anomalies dans la voie de la coagulation et de la fibrinolyse et activation plaquettaire.

Les cellules tumorales acquièrent et induisent un état pro-thrombotique de plusieurs façons ^{10,13,18}:

D'une part, elles sont capables d'exprimer ou de libérer différentes protéines pro-coagulantes :

- **Le FT (facteur tissulaire)** est la protéine centrale de la coagulation. En situation physiologique, le FT est abondamment exprimé pas les cellules de la paroi des vaisseaux et déclenche la coagulation lors d'une lésion vasculaire. Il a été démontré que les tumeurs solides et hémopathies expriment de manière constitutive le FT. Son niveau d'expression tend à être associé à un modèle agressif de la tumeur.
- **Le CP (cancer pro coagulant)** initie directement la coagulation par l'activation du facteur X, facteur de la voie commune de la cascade de coagulation.
- **Le facteur VII**, couplé au FT participe au déclenchement de la coagulation, il peut être exprimé par certaines tumeurs (CHC, vessie, ovaire, larynx) majorant sa production déjà importante dans ces conditions inflammatoires via les monocytes et les macrophages.
- **Le PAI-1 (inhibiteur d'activation du plasminogène-1)** est inhibiteur de fibrinolyse.
- **Les MP (microparticules pro coagulantes)** sont de petites vésicules membranaires qui expriment en surface du FT actif et fournissent une surface chargée négativement favorisant l'assemblage des complexes de coagulation.

D'autres part, elles activent les cellules sanguines de l'hôte telles que les plaquettes, les leucocytes et les cellules endothéliales par deux mécanismes :

Un mécanisme d'adhésion directe médié par des récepteurs d'adhésion de surface spécifique :

- **Les sélectines : P-sélectine, E-sélectine et L-sélectine**, exprimées respectivement à la surface des plaquettes activées, des cellules endothéliales et des leucocytes, qui se lient aux cellules cancéreuses.
- **La Podoplanine (PDPN)** est une glycoprotéine transmembranaire présente à la surface des cellules tumorales pouvant directement provoquer l'activation et l'agrégation des plaquettes par l'intermédiaire du récepteur (CLEC-2).
- La sécrétion d'agoniste plaquettaire tels que l'**ADP (adénosine diphosphate)**, qui conduit à l'adhésion et l'agrégation des plaquettes par le biais de récepteurs plaquettaires (P2Y1, P2Y12 et P2X1)
- **Les NET (neutrophil extracellular traps)** résultent de l'externalisation de l'ADN (nucléaire ou mitochondrial) libéré par le noyau des neutrophiles. Ils favorisent la coagulation, en fournissant un stimulus pour l'activation et l'adhésion plaquettaire et en créant un dépôt de fibrine et un piégeage des globules rouges aboutissant à la formation de thrombus.

La libération de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs proangiogéniques :

- Les cytokines inflammatoires (**TNF- α** et **IL-1 β**) provoquent l'activation plaquettaire et favorisent un phénotype pro coagulant des cellules endothéliales par l'expression du FT et du facteur de von Willebrand.
- **Le VEGF (Facteur de croissance endothélial vasculaire)**
- **Le G-CSF (Facteur de croissance granulocytaire)**

De plus, des travaux soutiennent l'idée que certains mécanismes génétiques responsables de l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, entraînent l'expression de gènes contrôlant l'hémostase. ¹³

Le schéma 1 et 2 représentent les mécanismes directs et indirects favorisant la thrombose dans le cancer, ils sont issus d'une revue de la littérature de 2018.¹⁰

Figure 1 : Mécanismes directs

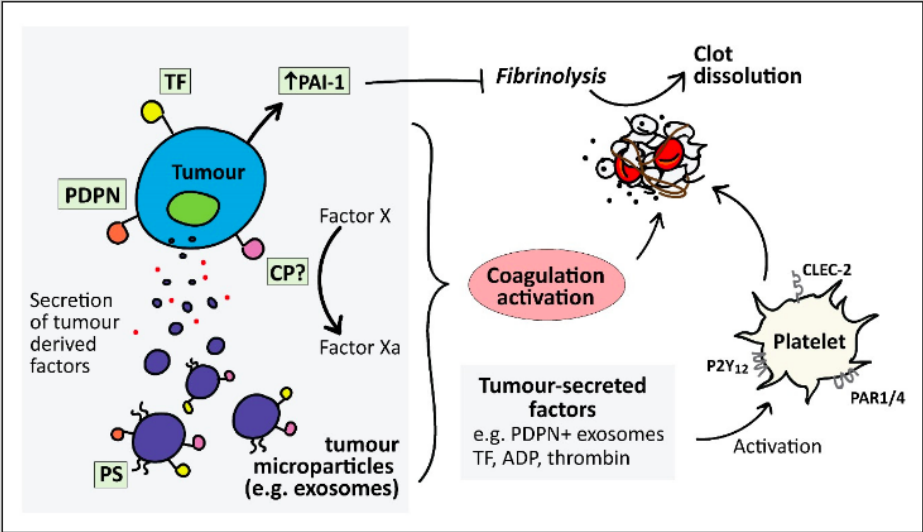
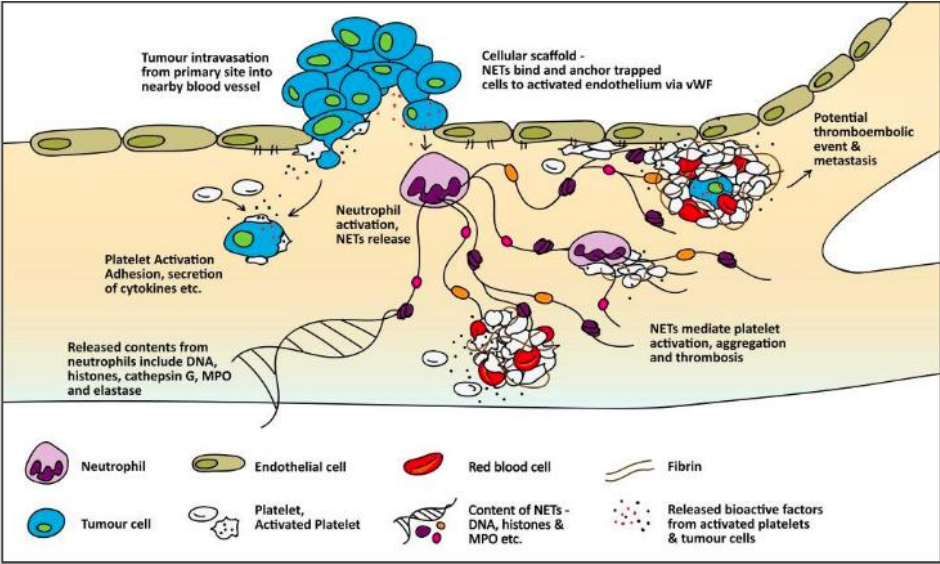


Figure 2 : Mécanismes indirects



III. Recommandations actuelles sur la prise en charge d'un évènement thromboembolique veineux dans le cadre d'une néoplasie

A. Des recommandations multiples

Comme cité en introduction, de nombreuses recommandations ont été publiées depuis 2009. Elles ont été synthétisés dans un tableau comparatif (Tableau 1) de l'AFSSAPS 2009⁶, ASCO 2013¹⁹, ISTH 2016²⁰, NCCN 2018²¹, ISTH 2019²², ASCO 2019²³, ESC 2019²⁴, jusqu' aux dernières recommandations d'experts français de 2019 ¹⁷ pilotées par la société de pneumologie et associées à de nombreuses sociétés savantes (société française d'anesthésie-réanimation, de cardiologie, d'hématologie, d'hémostase, de médecine interne, de médecine nucléaire, de médecine d'urgence, de médecine vasculaire, de pharmacologie et thérapeutique et de radiologie).

B. Prise en charge thérapeutique de la MTEV

Elle est habituellement divisée en trois parties :

- Le **traitement initial** correspondant à l'initiation du traitement jusqu'au dixième jour.
- Le **traitement d'entretien** correspondant au dixième jour de traitement jusqu'à 3 ou 6 mois selon les recommandations.
- Le **traitement à long terme** ou au long cours.

Pour le traitement d'une embolie pulmonaire ou d'une thrombose veineuse profonde de découverte fortuite, il est recommandé d'avoir la même attitude thérapeutique que devant une manifestation symptomatique.

L'ensemble des recommandations mettent les HBPM en première ligne **pour la phase initiale et la phase d'entretien**. Les HBPM sont le traitement de choix depuis l'étude CLOT²⁵, un des plus grands essais randomisés menés auprès de patients atteints de cancer et souffrant d'une MTEV. Dans cette étude, l'HBPM a réduit de manière significative le risque de MTEV récurrente par rapport au traitement par AVK.

Il n'est préconisé d'utiliser les AVK que dans un contexte d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30mL/mn) en relais précoce d'un traitement par héparine non fractionnée (HNF).

Néanmoins pour le traitement au long cours et parfois durant le traitement d'entretien, les AVK constituent une alternative après évaluation de la balance bénéfice/risque, des interactions médicamenteuses et de l'acceptabilité par le patient.

Concernant, la poursuite **d'un traitement à long terme**, l'ensemble des recommandations s'appuie sur l'évaluation individuelle du patient et sur l'activité du cancer qui est décrite, selon les recommandations, comme « une maladie métastatique ou sous traitement spécifique ou une période indéfinie de guérison ».

Depuis 2019 et après que ce travail n'a été initié, plusieurs essais cliniques démontrent qu'il est désormais possible d'utiliser des AOD dès le traitement initial sous certaines conditions qui seront décrites ultérieurement dans la discussion.

C. Molécules utilisées et disponibles en France

1. Héparine de bas poids moléculaire

- **Tinzaparine** : 175UI/kg/24h
- **Enoxaparine** : 100UI/kg/12h puis après le traitement initial : 150UI/kg/24h ou la poursuite à la posologie de 100UI/kg/12h
- **Daltéparine** : 200UI/kg/24h en une ou deux injections (soit 100UI/kg/12h) pendant 1 mois puis 150UI/kg/24h

2. Héparine non fractionnée

Par voie intraveineuse : 80 UI/kg/h en bolus puis 18U/kg/h selon la mesure de l'antiXa.

Par voie sous cutanée : 500UI/kg/24h répartie en 2 ou 3 injections avec dose adaptée à la mesure de l'antiXa. Une alternative est possible : 333UI/kg/24h lors de la première injection puis 250UI/kg/12h sans surveillance de l'antiXa.

3. Fondaparinux

7.5mg/24h si le poids est entre 50-100kg

5mg/24h si le poids est inférieur à 50kg

10mg/24h si le poids est supérieur à 100kg

4. Anti-vitamine K

Selon la mesure de l'INR avec une cible entre 2 et 3

5. Anticoagulants oraux directs (AOD) :

- **Rivaroxaban** : 15mg deux fois par jour pendant 3 semaines puis 20mg une fois par jour.
- **Apixaban** : 10mg deux fois par jour pendant 7 jours puis 5mg deux fois par jour.

D. Situations particulières

1. La présence de **métastases cérébrales ou de tumeur cérébrale primitive** ne fait pas l'objet d'adaptation thérapeutique particulière.
2. Dans un contexte de **thrombopénie** et selon les dernières recommandations françaises :

Au cours du premier mois de traitement :

- Si les plaquettes sont entre 30 et 50G/L : réduction de la dose de 25%
- Si les plaquettes sont inférieures à 30G/L : indication à une transfusion de culot plaquettaire et anticoagulation par une HBPM à dose prophylactique en l'absence de saignement.

Après le premier mois de traitement :

- Si les plaquettes sont entre 30 et 50G/L : réduction de la dose de 50%
- Si les plaquettes sont inférieures à 30G/L : anticoagulation par une HBPM à dose prophylactique en l'absence de saignement.

3. TVP distale

La prise en charge est spécifiée dans seulement trois recommandations (AFFSAPS 2009, ESC 2018 et SPL 2019) : un traitement par une HBPM est nécessaire pendant au moins trois mois. Une spécificité est ajoutée par les recommandations françaises : traitement uniquement si la thrombose est symptomatique et d'une durée prolongée tant que le cancer est actif.

4. Thrombose de cathéter central :

La prise en charge est décrite dans plusieurs recommandations telles que l'ISTH 2016/2019, ESC 2019 et SPL 2019. Le traitement est préconisé pour une durée minimale de trois mois avec maintien du cathéter si ce dernier est fonctionnel, indispensable à la prise en charge, bien positionné et non infecté.

5. Thrombose digestive :

Il n'existe pas de précision dans les recommandations françaises. Dans les recommandations de NCCN 2018 il est spécifié que le terme de TVP est défini au sens large et inclus les thromboses digestives. L'ASCO 2019 précise que le traitement des thromboses de la veine splanchnique ou viscérale diagnostiqués de manière fortuite doit être proposé au cas par cas, en tenant compte des avantages et des risques de l'anticoagulation.

6. Récidive sous traitement curatif :

Si le patient est traité par une HBPM, il est recommandé d'augmenter la posologie de 20 à 25%.

Si le patient est sous AVK ou AOD, il faut réaliser un relais par HBPM.

La pose d'un filtre cave est une question à discuter au cas par cas, avec une expertise de centre de référence, et une poursuite du traitement anticoagulant.

Les dernières recommandations de l'ISTH 2019 proposent un relais de l'HBPM par les AOD.

Tableau 1 : Synthèse des dernières recommandations

	AFSSAPS 2008	ASCO 2013	ISTH 2016	NCCN 2018	ESC 2018/2019	ASCO 2019	ISTH 2019	SPL 2019
Traitement initial 10 jours	HBPM Fondaparinux HBPM 3 mois min. 6 mois optimal AVK si refus HBPM	HBPM HBPM 6 mois min.	HBPM 1/jour Fondaparinux HBPM 3 mois min. AVK mais inférieurs	HBPM+ Apixaban Rivaroxaban HBPM 6 mois min Apixaban Rivaroxaban Edoxaban Jugement clinique Apixaban Rivaroxaban ³ Ou AVK	HBPM Fondaparinux Rivaroxaban ³ HBPM 6 mois min. Rivaroxaban Edoxaban AVK mais inférieurs alternative ³	HBPM Fondaparinux Rivaroxaban Edoxaban AVK HBPM 6 mois min. Rivaroxaban Edoxaban AVK mais inférieurs	HBPM 1/jour Rivaroxaban Edoxaban ³ HBPM 6 mois min. Rivaroxaban Edoxaban AVK	HBPM Rivaroxaban, Apixaban sous conditions ³ HBPM 6 mois min.
Traitement d'entretien	Si cancer actif ¹ HBPM AVK balance B/R ²	Si cancer actif ¹ & Évaluation individuelle ² HBPM AVK si intolérance	Évaluation individuelle ² HBPM AVK si intolérance AOD sous conditions ³	Si cancer actif ¹ HBPM AOD ou AVK	Si cancer actif ¹ HBPM AOD ou AVK	Si cancer actif ¹ HBPM Rivaroxaban Edoxaban AVK	Évaluation individuelle ² HBPM Rivaroxaban, Edoxaban AVK	Si cancer actif ¹ HBPM (chimiothérapie) AOD ou AVK
Traitement A long terme	Même traitement HNF relais précoce AVK si Clcr <30mL/min	Même traitement HNF relais précoce AVK si Clcr <30mL/min	Même traitement HNF relais précoce AVK si Clcr <30mL/min	Même traitement ⁶ HNF relais précoce AVK si Clcr <30mL/min	Même traitement ⁶ HNF relais précoce AVK si Clcr <30mL/min	Même traitement ⁶ HNF relais précoce AVK si Clcr <30mL/min	Même traitement HNF relais précoce AVK si Clcr <30mL/min	Même traitement HNF relais précoce AVK si Clcr <30mL/min
Si métastases cérébrales ou tumeur primitive	Absence d'adaptation	Absence d'adaptation	Absence d'adaptation	Absence d'adaptation	Absence d'adaptation	Absence d'adaptation	Absence d'adaptation	Absence d'adaptation
Si thrombopénie	CI si <20G/L	CI si <20G/L	<50G/L : évaluation cas par cas			CI si < 20G/L	<50G/L : évaluation cas par cas	Adaptation ⁴
Traitement TVP distale								Minimum 3 mois si symptomatique ; prolongé si cancer actif
Traitement cathéters centraux	HBPM tant que cathéter maintenu ⁵ Si retiré et cancer non actif : 6 sem. Si retiré et cancer actif : 3 à 6 mois		HBPM 3 mois min. Et tant que cathéter maintenu ⁵		HBPM 3 mois min. Et tant que cathéter maintenu ⁵		HBPM 3 mois min. Et tant que cathéter maintenu ⁵	HBPM 3 mois min. Ou AVK plutôt qu'AOD Puis tant que cathéter maintenu ⁵ et cancer actif
Récidive sous traitement		HBPM 20 à 25% Changement molécule Filtre Cave	HBPM 20/25% AVK > HBPM Filtre cave		HBPM 20/25% AVK > HBPM Filtre cave	Changement molécule Filtre Cave HBPM	HBPM 20 à 25% HBPM > AOD AOD > HBPM AVK > HBPM/AOD	HBPM 20 à 25% AVK > HBPM Filtre cave si EP grave

1. AFSSAPS 2008 cancer présent ou traité : ASCO 2013 maladie métastatique ou chimiothérapie, ESC 2019 période indéfinie ou non guérison du cancer, ASCO 2019 méastatique ou chimiothérapie, SPL 2019 absence de maladie tumorale détectable, absence de traitement anticancéreux depuis plus de 6 mois (y compris hormonothérapie) et absence de récédive pendant les 6 mois d'AG
2. AFSSAPS 2008 interactions médicamenteuses, procédures invasives, acceptabilité, ASCO 2013 risque hémorragique/préférence/qualité de vie du patient ; ISTH 2016/ISTH2019/ASCO 2019 tolérance/préférence du patient/activité du cancer
3. ISTH 2016 : cancer stable sans traitement anticancéreux systémique et si non possible AVK ; NCCN 2018 : présentations si néoplasie voies urinaires ou gastro-intestinales, si fonction rénale ou hépatique compromise. Pour les patients recevant une chimiothérapie néphrotoxique ou hépatotoxique envisager une surveillance plus étroite, interactions médicamenteuses. ASCO 2019 Risque hémorragique si tumeur gastro-intestinal ou génito-urinaire/interactions médicamenteuses ; ESC 2019, si absence de cancer gastro-intestinal et risque hémorragique faible ; ASCO 2019 risque hémorragique majeur si tumeurs malignes gastro-intestinales et génito-urinaires/interactions médicamenteuses. ISTH 2019 CI si risque élevé d'hémorragie et cancer gastro-intestinal ou génito-urinaire, Edoxaban après 5j HBPM, si ClCr > 30mL/min, interactions médicamenteuses. SPL 2019 Si intolérance HBPM et avec risque hémorragique faible (CI cancer digestif biologique)
4. Premier mois : 30–50G/L réduction de la dose de 25%, <30G/L CPA +HBPM prophylactique sauf saignement ; si thrombopénie persiste : filtre cave. Après le premier mois : 30–50G/L réduction de la dose de 50%, <30G/L HBPM prophylactique sauf saignement. Si thrombopénie persiste : CPA
5. AFSSAPS 2008/ISTH 2016/ESC 2019/ASCO 2019/SPL2019 : si fonctionnel, indispensable, bien positionné et non infecté
6. ASCO 2019 : Le traitement d'une EP sous-segmentaire isolée ou d'un thrombus veineux splanchique ou viscéral diagnostiqué par hasard doit être proposé au cas par cas. ESC 2019 : si des branches segmentaires ou plus proximales, si plusieurs vaisseaux sous-segmentaires ou un seul vaisseau sous-segmentaire en association avec TVP

IV. Suivi des recommandations de prise en charge thérapeutique d'un évènement thromboembolique veineux dans un contexte de néoplasie : une véritable problématique

Au cours des dernières années, plusieurs travaux ont étudié l'application des recommandations de la MTEV de la part des professionnels de santé. Bien que les populations soient différentes provenant de pays distincts avec un schéma d'étude éloigné, l'ensemble de ces études met en lumière un taux insuffisant d'adhésion aux recommandations au vu de l'impact de cette double pathologie. Concernant cet écart aux recommandations, on peut mettre en avant le choix de la classe thérapeutique, avec une trop faible prescription d'HBPM mais également la durée du traitement qui est généralement trop courte.

A. Étude nationale prospective multicentrique Suisse 2011 (SWIVTER) II ²⁶.

Ce registre prospectif national suisse a été réalisé à partir de données provenant de 18 hôpitaux différents. Parmi les 1 247 patients atteints de MTEV inscrits dans ce registre, 315 patients (25 %) avaient un cancer, parmi eux 13 % étaient traités moins de trois mois. A noter, que ces données proviennent d'un questionnaire soumis aux médecins qui présument la durée de traitement qu'ils allaient prescrire aux patients, ce qui pouvait entraîner un écart par rapport à la vie réelle. 47 % des patients seraient traités plus de 12 mois ou selon l'évolutivité du cancer. Les patients étaient plus souvent traités s'ils avaient un cancer métastatique, une récurrence de cancer ou une chimiothérapie active. Les auteurs ont réfléchi aux facteurs pouvant influencer la faible prescription des anticoagulants à long terme : le pronostic du cancer avec l'intention de guérir le patient, l'interaction des anticoagulants oraux et de la chimiothérapie (s'ils optent pour un arrêt de l'HBPM après six mois), la faible sensibilisation au risque de récurrence de la thrombose, la méconnaissance des recommandations des lignes directrices actuelles et enfin la préférence des patients.

B. Étude nationale observationnelle prospective Suisse OTIS-DVT registry 2011²⁷

Il s'agit d'un registre national prospectif ayant eu lieu de janvier 2009 à mai 2010. Au total, 534 patients présentant une thrombose veineuse profonde avec une prise en charge ambulatoire ont été recueillis, dont 62 patients soit 12% étaient atteints de cancer. Parmi eux, 35% patients recevaient une anticoagulation par HBPM en monothérapie de moins de trois mois.

C. Étude nationale prospective multicentrique Canadienne 2012 RECOVERY ²⁸.

Cette étude prend en compte tous les patients traités pour une MTEV de manière ambulatoire, de 2007 à 2010, dans 12 centres canadiens différents. Les patients atteints de cancer correspondaient uniquement à 74 patients sur 864 soit 8,5%. Parmi les patients souffrant d'une MTEV liée au cancer, 40,5 % se sont vus prescrire un traitement par AVK après quelques jours d'HBPM. 43,2 % ont reçu une HBPM en monothérapie pendant plus de 3 mois

D. Étude rétrospective monocentrique au CHU de Poitiers 2013 ²⁹

Cette étude a analysé 145 patients cancéreux du 01 janvier 2010 à fin juin 2011, sélectionnés à partir de l'ensemble des patients ayant réalisé une échographie doppler veineux pour une suspicion de TVP. Cette étude a exclu de son analyse les thromboses survenant sur cathéters centraux et les thromboses veineuses superficielles. Ce mode de recrutement exclut également tous les patients ayant une symptomatologie thoracique et donc un diagnostic de MTEV par la réalisation d'un angioscanner. Après la phase de traitement initial de 10 jours, seulement 57,2% étaient traités par HBPM, 22,7% par AVK, 15,2% par Fondaparinux et 4,8% par HNF. La posologie pour les HBPM et le Fondaparinux était conformément adaptée au poids du patients. Dans 10% des cas, le traitement médical était arrêté sans raison médicale motivée. Dans les courriers destinés aux médecins traitants, la durée de traitement n'était précisée que pour 61 patients (42%).

E. Étude nationale observationnelle française CARMEN 2014 ³⁰

Ce travail a recensé 500 patients cancéreux hospitalisés pour une MTEV provenant de 47 centres différents (recueillis parmi des hôpitaux volontaires) d'octobre 2010 à mai 2011 soit environ 3 ans après la publication des recommandations de l'AFFSAPS. L'adhésion au traitement était définie par l'utilisation d'une HBPM pendant les dix premiers jours de traitement et poursuivi pour une durée minimale de trois mois. Les patients recevaient un traitement complet conformément aux recommandations dans 59 % des cas alors que l'adhésion aux recommandations était très bonne lors de la phase initiale (98 %). Concernant les patients sans insuffisance rénale, on observait une chute progressive des prescriptions d'HBPM : 62 % des patients ont reçu une HBPM pendant au moins trois mois et 25% ont reçu une HBPM durant plus de six mois.

F. Étude internationale (neuf pays dont la France) multicentrique observationnelle 2015³¹

A partir d'un registre international, le registre RIETE ayant débuté en 2001 (Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica), les données de 6345 patients atteints de cancer et ayant subi un ETEV ont été collectées. Parmi eux, 1 516 (24 %) ont commencé un traitement par AVK au cours de la première semaine, 619 (9,8 %) au-delà de la première semaine et 4 210 (66 %) ont reçu un traitement par HBPM en monothérapie à long terme. La présence de métastases, l'anémie et l'immobilité récente prédisaient indépendamment l'utilisation d'un traitement par HBPM à long terme.

G. Étude nationale observationnelle française TROPIQUE 2016³²

Il s'agit d'une étude prospective sur une durée de 6 mois de suivi (de novembre 2012 à octobre 2013) soit environ 4 ans après les recommandations françaises. Ce travail a porté sur 409 patients provenant de 65 centres différents et recevant un traitement par HBPM à dose curative en traitement prolongé dans le cadre d'une thrombose associée au cancer. L'adhésion globale aux directives telle que définie dans le protocole (HBPM à la dose recommandée, avec un schéma posologique adapté, en l'absence d'insuffisance rénale et durant 3 mois minimum) était de 55,3 %. Néanmoins il est à noter que 98% des patients avaient une prescription de durée de traitement d'au moins 3 mois à la phase initiale. De plus, au cours du suivi, la durée moyenne de traitement réellement observée était de 6,27 mois. Un mauvais état clinique (indice PS 3-4) et des antécédents de saignement récent étaient associés à la non-adhésion aux directives thérapeutiques. Une seconde partie de ce travail portait sur l'adhésion et la tolérance du traitement par HBPM auprès des patients, évaluées par un questionnaire. Les patients sont satisfaits dans 62% des cas. Les effets secondaires étaient conformes à leurs attentes dans 41% des cas et bien meilleur que prévu dans 45% des cas. La bonne perception par les patients du traitement anticoagulant était une information encourageante en vue d'améliorer l'adhésion aux recommandations des professionnels de santé. Cependant, le fait que cette étude soit prospective a pu également influencer la prise en charge médicale initiale comparée à la vie réelle.

H. Étude nationale observationnelle, prospective et multicentrique française 2016

33

240 patients avec cancer et MTEV ont été analysés de janvier à décembre 2012. Cette étude est multicentrique (trois hôpitaux du groupe hospitalier Paris Nord, provenant de service de médecine interne, chirurgie et obstétrique). Lors de la phase initiale de traitement, 87% ont reçu un traitement par HBPM ou HNF. Par la suite la proportion de patients sous HBPM a diminué de 62% du 10^{ème} jours de traitement à 3 mois puis 53% du 3^{ème} au 6^{ème} mois avec un parallèle une augmentation de la prescription des AVK. Dans l'ensemble, le traitement a été conforme aux recommandations chez 107 (52,8 %) patients sur les différentes périodes de traitement, sans différence significative entre les trois hôpitaux et uniquement 31% lors de la période du 10^{ème} jour au troisième mois. Il existait une proportion importante de sous dosages lors d'un traitement par HBPM rendant le traitement non conforme aux recommandations. Il n'y avait pas de différence entre les différentes localisations néoplasiques.

I. Revue de la littérature

Une revue de la littérature, après analyse des différentes études sus-décrites définit le taux d'adhésion globale aux recommandations par l'utilisation des HBPM à 50%.³⁴ En effet si la prescription d'une HBPM en traitement d'entretien pour une durée de 3 mois est assez bien codifiée, au-delà il existe une certaine liberté au médecin référent dans la durée du traitement dit « à long terme ». Ce dernier doit choisir en fonction de différents paramètres : les interactions médicamenteuses, le souhait du patient, la persistance d'un cancer actif et/ou d'une chimiothérapie active avec toujours l'incertitude d'une récurrence néoplasique. Il n'existe pas d'études sur l'origine de ce défaut d'adhérence aux directives de la part des médecins. Des hypothèses sont formulées : les habitudes de pratique quotidienne sans raison identifiée, le manque de connaissance ou de confiance dans les recommandations, les préoccupations concernant les effets secondaires au traitement notamment le risque hémorragique chez ces patients fragiles, la nécessité d'adapter le schéma posologique en fonction de l'état du patient (sa fonction rénale, son poids) ; l'appréhension d'imposer des injections quotidiennes ; ainsi que la complexité de l'organisation et du parcours de soins médicaux.

MATERIELS ET METHODES :

I. Schéma de l'étude

Ce travail était une étude observationnelle, descriptive, rétrospective et multicentrique chez des patients atteints de néoplasie et ayant présenté un évènement thromboembolique veineux (ETEV). Les données ont été recueillies à partir de dossiers d'hospitalisations du 01/01/2018 au 31/12/2018 inclus.

II. Populations de l'étude

Trois types d'établissement ont été choisis, une polyclinique le Pôle Santé Léonard de Vinci (PSLV) à Chambray Les Tours, le centre hospitalier périphérique (CH) de Blois et le centre hospitalo-universitaire (CHRU) de Tours. L'ensemble des services médicaux et chirurgicaux a été inclus.

La sélection des patients et leur éligibilité à l'étude ont été réalisés à partir des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et selon la classification internationale des maladies (CIM-10). Les patients devaient avoir un diagnostic concomitant de cancer (code en « C » de C00 à C97) et tout type d'ETEV (code I26, I80 à I82.9) confirmé par un examen d'imagerie (échographie veineuse, angioscanner pulmonaire, scintigraphie pulmonaire ou angioscanner abdominal).

III. Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion :

- Avoir un ETEV prouvé par un examen d'imagerie lors d'un séjour du 01/01/2018 au 31/12/2018, en diagnostic principal ou diagnostic associé secondaire, qu'il soit symptomatique ou de découverte fortuite.
- **Et** être atteint d'un cancer actif, défini par la présence d'une néoplasie solide ou d'une hémopathie maligne ou un cancer en rémission depuis moins de 5 ans.

Critères d'exclusion :

- Les patients âgés de moins de 18 ans ;
- Les dossiers insuffisamment documentés pour permettre une analyse de données ;
- Les cancers en rémission depuis plus de 5 ans ;
- Les erreurs de codages ;
- Les patients refusant l'exploitation de leurs données personnelles pour l'étude.

IV. Recueil de données

A. Caractéristiques démographiques

- Sexe ;
- Âge (date de naissance) ;
- Poids (kg) et taille (m) ;
- Service(s) d'hospitalisation.

B. Caractéristiques biologiques

- Fonction rénale : créatininémie ($\mu\text{mol/L}$), clairance de la créatinine (CICr) calculée par la formule de Cockcroft ;
- NFS : plaquettes (G/L), hémoglobine (g/dL), leucocytes (G/L).

C. Néoplasie

- Cancer solide ou hémopathie maligne ;
- Localisation ;
- Histologie (lorsque celle-ci était disponible) ;
- Date du diagnostic de cancer ;
- Thérapies anti-cancéreuses en cours (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie, hormonothérapie, ou traitements combinés) et les thérapeutiques concomitantes pouvant jouer un rôle favorisant dans le phénomène thrombotique (transfusion sanguine, EPO)

D. ETEV

- Localisation : embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, thrombose de cathéter, autres sites de thrombose) ;
- Date, à partir de l'examen confirmant le diagnostic ;
- Symptomatique ou non ;
- Antécédents de MTEV.

E. Traitement anticoagulant

- Utilisation d'un traitement anticoagulant au moment de l'ETEV avec indication d'une posologie préventive ou curative. Si posologie curative, précision de l'indication (fibrillation atriale ou antécédent d'ETEV) ;
- Traitement anticoagulant utilisé pour l'ETEV (molécule et posologie) ;
- Contre-indication au traitement ;
- Utilisation d'un filtre cave ;
- Effets secondaires au traitement : TIH (Thrombopénie induite à l'héparine), symptomatologie hémorragique.

F. Documents en sortie d'hospitalisation

Mention sur l'ordonnance et sur les courriers de sortie du type de molécule, sa posologie et la durée totale du traitement.

V. Conformité de la prise en charge thérapeutique aux recommandations

Le traitement de chaque ETEV a été défini comme conforme ou non conforme aux recommandations.

La recommandation choisie était celle de l'ISTH 2016, la durée de 2 ans étant habituellement établie pour l'adoption des recommandations en pratique clinique. Nous n'avons pas retenu les dernières recommandations françaises (AFSSAPS) datant de plus de 10 ans (2008). Les recommandations de l'ISTH 2016 recommande un traitement initial par HBPM, plus facile d'utilisation que l'HNF (hors contexte d'insuffisance rénale $Cl_{Cr} < 30\text{mL/mn}$). Pour le traitement d'entretien et à long terme, les HBPM sont préférées aux AVK, pendant au moins 3 mois.

Lorsque la molécule ou la posologie n'étaient pas conformes aux recommandations pour l'une des périodes : traitement initial (J0 à J10), entretien (J11 au 3^{ème} mois), long terme (après le 3^{ème} mois) la prise en charge était considérée « non-conforme ».

Nous avons considéré une prise en charge thérapeutique non conforme si :

- La durée du traitement était inférieure à 3 mois : durée sur l'ordonnance < 3 mois et/ou poursuite du traitement non retrouvée dans le dossier médical.
- Les posologies habituellement définies dans les recommandations n'étaient pas utilisées.
- Un AOD était utilisé chez un patient avec un cancer actif, sous traitement anticancéreux systémique (y compris hormonothérapie), et dans les cas où les AVK étaient un choix de traitement acceptable et disponible.
- Un AVK était utilisé hors contexte d'insuffisance rénale (Cl Cr < 30mL/mn), ou sans mention dans le dossier d'une intolérance aux injections.
- Lors d'une récurrence d'ETEV sous traitement anticoagulant, n'était pas réalisé une augmentation de la dose d'HBPM (de 20 à 25 %) chez les patients traités par HBPM, un relais par HBPM chez les patients traités par AVK et l'insertion d'un filtre cave lorsque celui-ci était indiqué.

VI. Validité Statistique

Les données ont été collectées à l'aide du logiciel Microsoft Excel. Elles ont été recueillies et traitées de façon anonyme. Nous avons réalisé des statistiques descriptives, concernant des variables qualitatives et quantitatives, à l'aide du logiciel Excel® avec présentation sous forme de tableaux, d'histogrammes ou de diagrammes. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne, par la médiane et l'écart-type. Les variables qualitatives par les effectifs et les pourcentages. Les données qualitatives ont été comparées à l'aide du test exact de Fisher ou le test de Chi 2 selon l'effectif des groupes.

VII. Autorisations

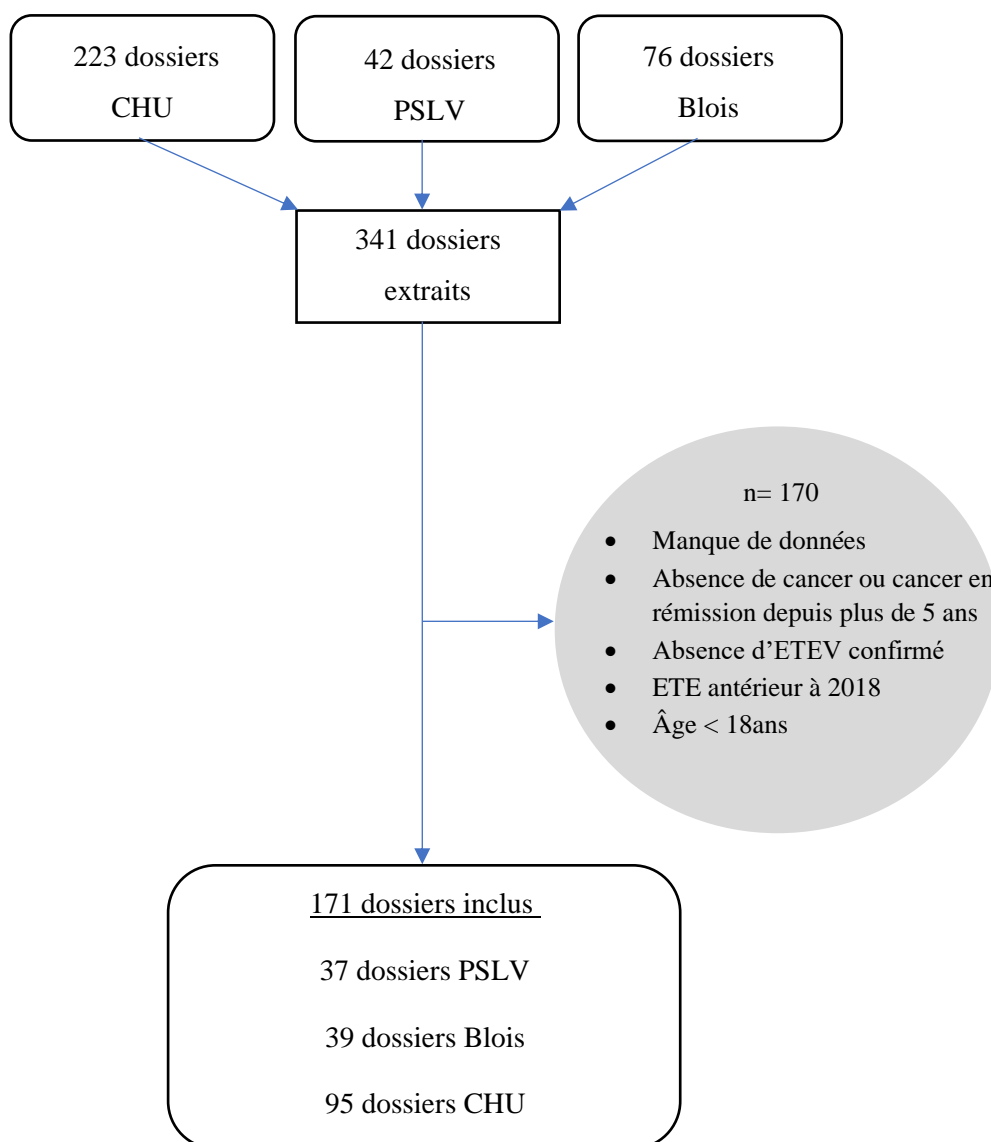
Nous avons obtenu l'avis favorable de la cellule de promotion de la recherche clinique. Ce travail de traitement informatique « évènement thromboembolique veineux chez un patient atteint de néoplasie » est enregistré dans le registre du CHRU sous le n° 2021_089. Ce dernier est également enregistré auprès du HDH dans le registre des recherches entrant dans le cadre d'une Méthodologie de Référence sous le n° F20210610103248. Il est en règle vis-à-vis de la CNIL et conforme à la MR-004. Pour la sécurité et la confidentialité des données, nous nous sommes assurés que notre recueil était conforme aux principes minimaux de sécurité. Les patients ont été informés de l'utilisation de leurs données à des fins de recherche via l'affichage au sein du CHU de Tours (effectif > à 100) et par l'envoi de la lettre d'information pour les deux centres associés (40 patients/centre), et pouvaient s'y opposer. (Annexe 1)

RESULTATS

I. Caractéristiques démographiques

Au total, 341 dossiers ont été extraits. 170 dossiers ont été exclus par manque de données (n= 87), absence d'antécédent ou de cancer (n= 21), absence de thrombose confirmée (n= 32), cancers en rémission depuis plus de 5 ans (n=13), âge < 18 ans (n=4), et ETEV antérieurs à 2018 (n=13). En définitif, 171 patients ont été inclus : 95 patients du CHU Tours (55,6 %), 39 patients du CH de Blois (22,8 %) et 37 patients du PSLV (21.6 %). Le flow-chart est représenté dans la figure 3.

Figure 3 : Flow chart de l'étude



Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau 2. Les patients avaient une moyenne d'âge de 69 ans et une médiane de 70 ans avec une proportion plus importante d'hommes 1,44 homme pour 1 femme. L'indice de masse corporelle moyen était de 26kg/m².

Tableau 2 : Caractéristiques des patients

Caractéristiques des patients	Ensemble des patients n=171
Sexe (homme/femme ; SR)	101/70 ; 1,44
Âge (années) (moyenne ; min-max)	69 ; 23 - 98
IMC (kg/m ² ; min-max)	26 ; 14 - 45
Centre (n=171) : n (%)	
Blois	39 (22,8%)
CHU Tours	95 (55,6%)
PSLV	37 (21,6%)
Localisation (n=171) : n (%)	
Digestif	57 (33,3%)
Hémopathie maligne	22 (12,9%)
Gynécologique	25 (14,6%)
Urologique	24 (14,0%)
Pulmonaire	21 (12,3%)
Autre	16 (9,4%)
Plusieurs sites	6 (3,5%)
Statut des néoplasies solide (n=142) : n (%)	
Métastatique	85 (59,9%)
Loco Régionale	26 (18,3%)
Localisé	24 (16,9%)
Rémission	7 (4,9%)
Traitement spécifique en cours (n=171) : n (%)	
Chimiothérapie	51 (29,8%)
Radiothérapie	2 (1,2%)
Chimiothérapie + Radiothérapie	8 (4,7%)
Hormonothérapie	8 (4,7%)
Chirurgie	15 (8,8%)
Immunothérapie	6 (3,5%)
Non débuté	47 (27,5%)
Abstention	34 (19,8%)

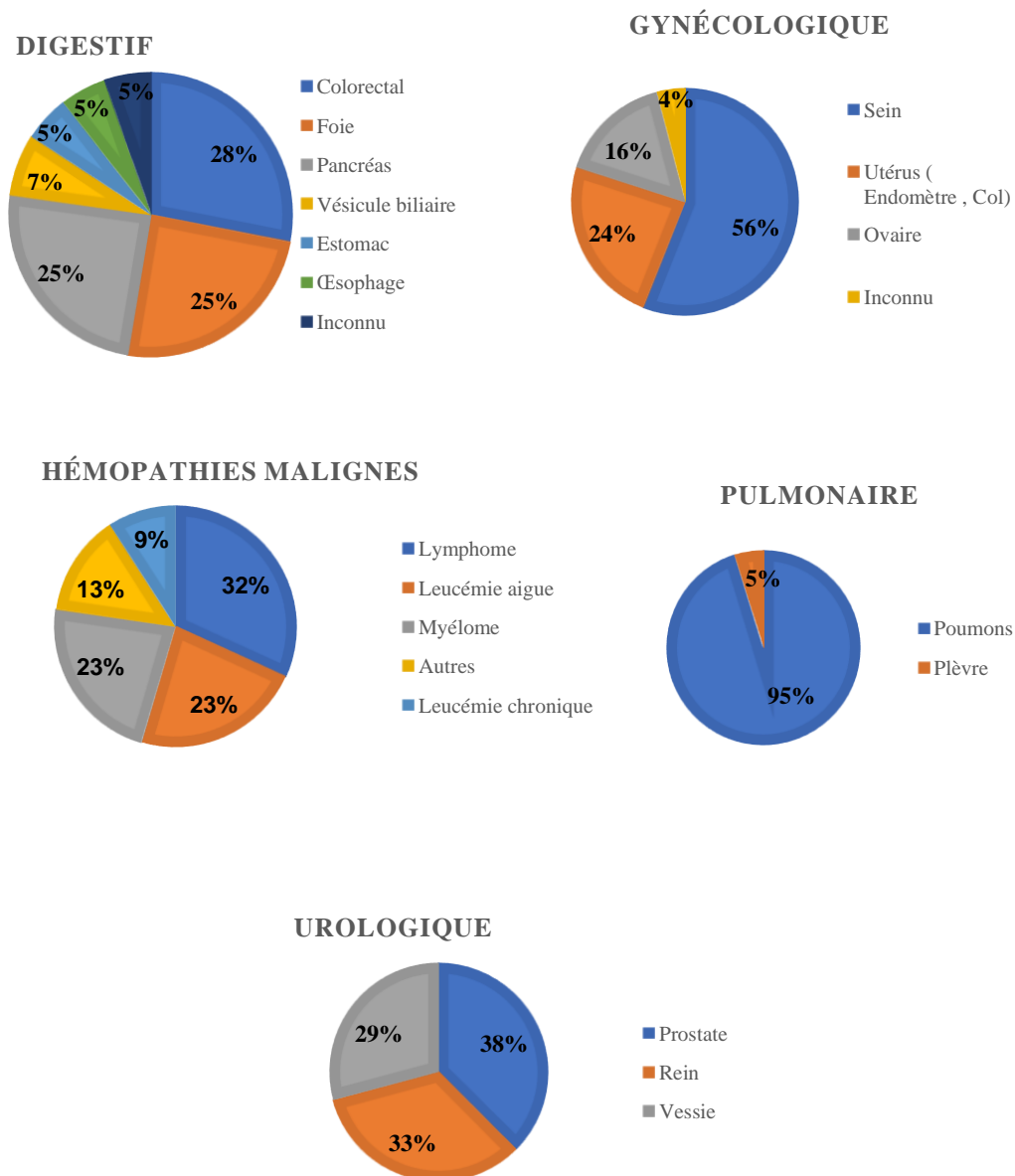
II. Caractéristiques des cancers

La localisation la plus fréquente était digestive (33,3 %), avec une proportion quasi identique de localisation colorectale (n=16), hépatique (n=14) et pancréatique (n=14). Les autres localisations plus rares étaient l'estomac (n=3), la vésicule biliaire (n=4), le péritoine (n=1), l'œsophage (n=3) et primitif inconnu (n=2). Les secondes localisations les plus représentées étaient gynécologiques (14,7%) et urologiques (14%). Les cancers gynécologiques comprenaient une majorité de cancer du sein (n=14), associé aux cancers ovariens (n=4), de l'endomètre (n=4), du col de l'utérus (n=1) et inconnu (n=2). Les cancers urologiques étaient repartis entre les cancers prostatiques (n=9), les cancers rénaux (n=8) et les cancers vésicaux (n=7). Les hémopathies malignes (12,9%) comprenaient les lymphomes non hodgkiniens

(n=7), les leucémies aiguës (n=5), les leucémies chroniques (n=2), les myélomes (n=5) et autres (n=3 : maladie de Waldenstrom, myélofibrose primitive, syndrome myélodysplasique). Parmi les cancers broncho-pulmonaires (12,3%), seul 1 patient avait une localisation pleurale primitive. Les autres localisations primaires (9,4%) correspondaient aux localisations endocriniennes, cérébrales, ORL, osseuses, dermatologiques ou de statut inconnu. Six patients étaient atteints de deux néoplasies différentes. Le détail des localisations les plus fréquentes est représenté par la figure 4.

La majorité des cancers étaient à un stade avancé avec 59.9% de cancers métastatiques et 18.3% de cancers locorégionaux.

Figure 4 : Répartition des localisations tumorale



Concernant la répartition selon les différents sites, la localisation digestive était la plus importante dans les trois sites : Blois 41 %, CHU 34 % et PSLV 24 %. Les hémopathies malignes (17%) était la seconde localisation la plus représentée au CHU alors qu'elle était la localisation pulmonaire (15,38%) pour Blois et pulmonaire (21,62%) ou urologique (21,62%) pour le PSLV. Les hémopathies malignes au PSLV ne concernaient que 5 % des cas.

III. Caractéristiques des thérapies anti-cancéreuses

51 patients (29,8 %) étaient sous chimiothérapie. 15 patients (8,8%) présentaient un ETEV au décours d'une chirurgie, avec une part importante de localisation digestive (n=10 dont n=5 CHC) ou urologique (n=4), 1 localisation gynécologique. 47 patients (27,5 %) n'avaient pas débuté leur traitement et 34 patients (19,8 %) étaient en abstention thérapeutique.

IV. Caractéristiques des évènements thromboemboliques veineux

Les caractéristiques des ETEV sont détaillées dans le tableau 3. L'ETEV était symptomatique chez 131 patients (76,6%), ce qui correspond à un taux d'évènement thromboembolique fortuit à 23,4%. 28 patients de notre cohorte présentaient un antécédent de MTEV soit 17,1 %.

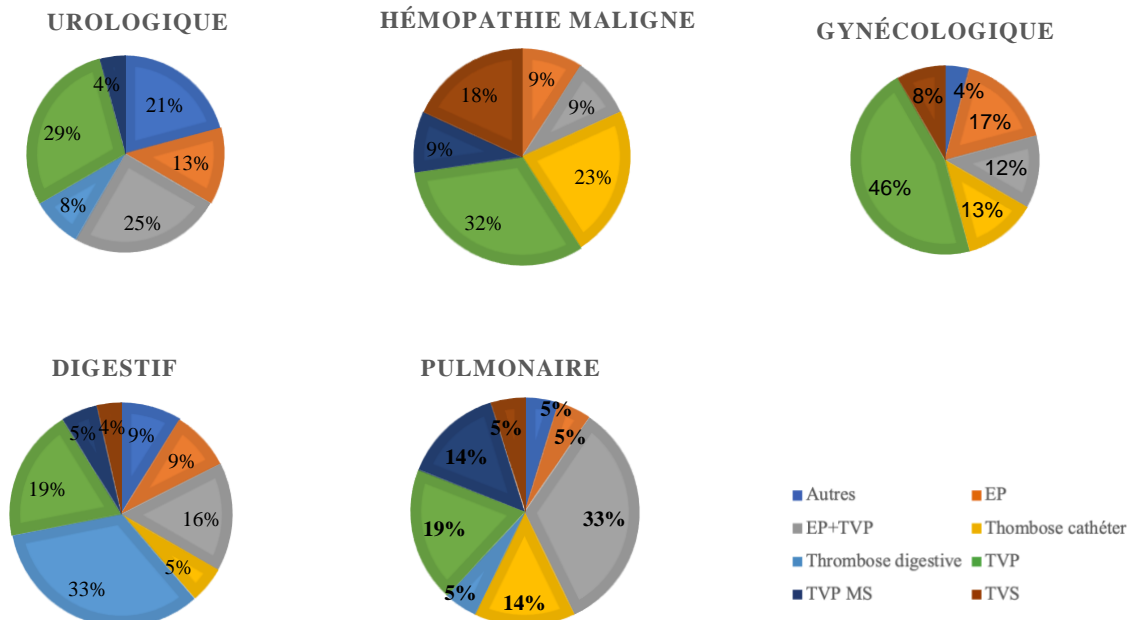
La TVP des membres inférieurs était l'ETEV le plus fréquent (26,3%), proximale (n=33) ou distale (n=12) suivie de l'association d'une EP à une TVP chez 28 patients (16,4%). 17 patients (9,9%) ont présenté une embolie pulmonaire isolée. Les thromboses de cathéter représentaient 11,8% des ETEV. La proportion de thrombose digestive, comportant les thromboses portes, mésentériques, rénales ou spléniques, était de 14% soit 24 patients. Chez 13 patients, plusieurs localisations étaient associées : une EP ou une TVP à une thrombose digestive, thrombose cave ou une thrombose de cathéter.

Les cancers les plus associés à une thrombose de cathéter ou à une thrombose veineuse superficielle étaient les hémopathies malignes. Parmi les thromboses digestives, ce sont les cancers digestifs (dont 9 localisations hépatiques et 6 localisations pancréatiques) les plus pourvoyeurs (79%) en comparaison avec les autres localisations (1 gynécologique, 1 sarcome, 1 pulmonaire, 2 urologique). Le type d'ETEV selon le type de néoplasie est représenté dans la figure 5.

Tableau 3 : Caractéristiques des ETEV

	Ensemble des patients n=171
Caractéristiques des ETEV (n=171) : n (%)	
EP	17 (9,9%)
TVP MI	45 (26,3%)
EP + TVP MI	28 (16,4%)
Thrombose cathéter	20 (11,8%)
TVS	13 (7,6%)
Thrombose digestive (porte, rénale, splénique)	24 (14,0%)
TVP MS	11 (6,4%)
Autres associations	13 (7,6%)
Antécédent de MTEV (n=164) : n (%)	
Non	136 (82,9%)
Oui	28 (17,1%)
Symptomatique (n=171) : n (%)	
Oui	131 (76,6%)
Non	40 (23,4%)
Délai entre le diagnostic de néoplasie et ETEV (n en mois) (n= 161) : n (%)	
Avant diagnostic	12 (7,4%)
Concomitant diagnostic	47 (29,2%)
6 premiers mois	45 (28,0%)
6 mois à 1 an	12 (7,4%)
Après 1 an	45 (28%)

Figure 5 : Répartition des types d'ETEV selon le type de néoplasie :



Le diagnostic d'ETEV par rapport à celui du cancer était : concomitant chez 47 patients (29,2%), antérieur chez 12 patients (7,4%), au cours des 6 premiers mois chez 45 patients (28%) avec une majorité au cours des 3 premiers mois (33 patients), après 6 mois chez 57 patients (35,4%) avec des écarts très importants allant de 7 mois à parfois plus de 5ans et une médiane de 30 mois. Des durées importantes sont rapportées, car la date recueillie a été celle du diagnostic initial et non des rechutes ou des progression métastatiques.

40 patients (24 %) étaient sous traitement anticoagulant au moment de l'ETEV : 22 patients (13 %) sous anticoagulation préventive et 18 patients (11%) sous anticoagulation curative. Parmi les patients sous anticoagulation curative, 5 étaient sous AVK et 3 sous AOD dont respectivement 4 et 1 pour une fibrillation atriale.

V. Traitement de l'événement embolique veineux.

Ces données sont présentées dans la figure 6.

A. Traitement initial soit J0 à J10

129/171 patients ont été traités par HBPM à dose curative. Concernant les autres molécules utilisées, 12 patients été traités par HNF (7%), 7 par AOD (4%) et 5 par AVK (3%).

18 patients (11%) n'ont pas reçu de traitement curatif :

- 3 patients traités par thrombectomie seule dans un contexte de thrombose digestive dont 1 patient présentant une contre-indication au traitement.
- 5 patients traités par HBPM à dose préventive : 4 thromboses digestives et 1 TVS
- 2 patients traités par soins locaux dans un contexte de TVS
- 8 patients sans traitements dont 3 présentant une contre-indication (1 thrombose cave, 1 thrombose porte et 1 TVP), 2 TVS et 3 thromboses digestives

Les néoplasies les plus fréquemment non traitées étaient les cancers digestifs (9 cancers/18 dont 5 hépatiques) sans surreprésentation d'une prise en charge chirurgicale en cours ou récente (2/18).

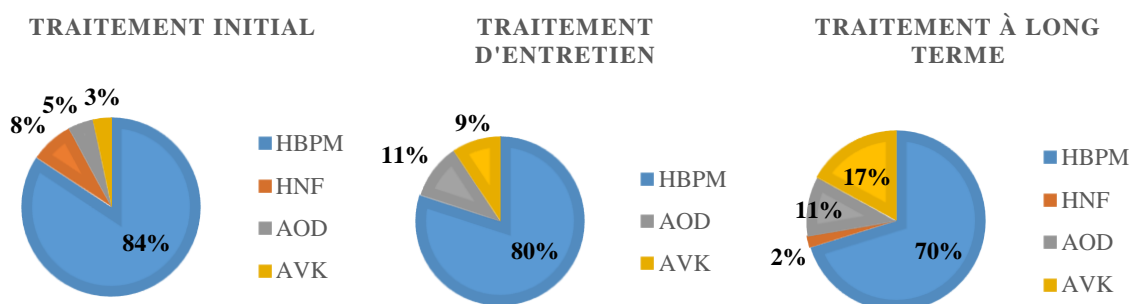
B. Traitement d'entretien soit de J10 au 3^{ème} mois

Sur 75 des 171 patients poursuivant un traitement curatif, 60 patients (80 %) étaient traités par HBPM, 8 (11 %) par AOD et 7 (9 %) par AVK. 20 patients (12%) étaient décédés et 15 dossiers n'ont pas pu être exploités. Le traitement a été arrêté au cours des trois premiers mois chez 58 patients (34 %) et 3 patients ont été traités par une anticoagulation préventive.

C. Traitement à long terme - après le 3^{ème} mois

47/171 patients poursuivaient le traitement à long terme à dose curative, 18 patients avaient des données manquantes et 31 étaient décédés. La proportion de patients traités par HBPM diminuait à 70 % avec en parallèle une augmentation des patients traités par AOD (11 %) et AVK (17%). 27/73 patients sans traitement après trois mois étaient des patients qui avaient présenté une thrombose veineuse superficielle ou une thrombose de cathéter.

Figure 6 : Molécules utilisées à dose curative dans le traitement initial, d'entretien et à long terme



VI. Conformité aux recommandations

La conformité aux recommandations a été évaluée en termes de molécule, de posologie et de durée de traitement. Aucune prise en charge thérapeutique n'était non conforme à la fois en termes de durée, de molécule et de posologie.

Au total, 9 patients n'ont pas reçu un traitement anticoagulant à dose curative alors qu'il était indiqué.

A. Molécule utilisée

136/158 patients ayant reçu un traitement anticoagulant, soit 86% étaient traités avec une molécule conforme aux recommandations. Parmi les 22 prises en charge non conformes aux recommandations : 11 patients étaient traités par AOD, 7 patients par AVK dont la moitié ayant thrombosé sous AVK, 4 patients ont reçu des HBPM alors qu'il présentait une insuffisance rénale (moyenne de CI Créatinine 24 mL/mn).

B. Posologie utilisée

La posologie a été étudiée chez 152/171 patients du fait d'une absence de traitement ou de données manquantes (n=19). 139/152 des prises en charge, soit 91%, étaient conformes aux recommandations. Parmi les 13 non conformes en termes de posologie, 11 l'étaient secondairement à un sous dosage.

C. Durée de traitement

Une durée de traitement équivalente à 3 mois (20 patients) était considéré comme conforme aux recommandations. L'analyse a porté sur 115/171 patients, devant l'absence de traitement (n=15), les patients décédés (n= 26) et les données manquantes (n=15). 79/115 étaient conformes aux recommandations en termes de durée de traitement (69 %).

VII. Prise en charge non conforme

Ces données concernent uniquement les patients ayant reçu un traitement anticoagulant.

A. En termes de durée de traitement

La conformité au traitement en termes de durée n'était pas influencée par le site de cancer, la proportion était sensiblement la même quelle que soit la localisation néoplasique. Les embolies pulmonaires isolées sont significativement moins traitées par rapports aux épisodes d'EDEV. Les autres EDEV les moins souvent traités sont les thromboses de cathéter et les thromboses digestives, de manière non significative.

Ces données sont représentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Non-conformité en termes de durée de traitement

Non conforme en termes de durée		
Type de Cancer n=115		
Digestive (n=38)	12 (32%)	p-value : 0.851
Pulmonaire (n=13)	5 (38%)	p-value : 0.504
Hémopathie maligne (n=15)	6 (40%)	p-value : 0.387
Gynécologiques (n=20)	7 (35%)	p-value : 0.625
Urologiques (n=17)	2 (12%)	p-value : 0.089
Autres cancers (n=8)	1 (13%)	p-value : 0.431
Double localisation (n=4)	2 (50%)	p-value : 0.584
Type d'EDEV n=115		
EP (n=7)	6 (86%)	p-value : 0.003
TVP (n=30)	6 (20%)	p-value : 0.148
EP+TVP (n=25)	5 (20%)	p-value : 0.199
TVP MS (n=6)	1 (17%)	p-value : 0.665
Thrombose digestive (n=11)	5 (45%)	p-value : 0.254
Thrombose cathéter (n=19)	8 (42%)	p-value : 0.226
TVS (n=8)	0 (0%)	p-value : 0.103
Autres EDEV (n=9)	4 (44%)	p-value : 0.451
Statut n=95		
Localisé (n=19)	6 (32%)	p-value : 0.732
Rémission (n=6)	1 (17%)	p-value : 0.671
Locorégionale (n=16)	2 (13%)	p-value : 0.142
Métastatique (n=54)	18 (33%)	p-value : 0.223
Traitement spécifique n=115		
Abstention (n=14)	6 (43%)	p-value : 0.281
Non débuté (n=33)	7 (21%)	p-value : 0.172
Chimiothérapie + Radiothérapie (n=7)	1 (14%)	p-value : 0.673
Chimiothérapie (n=36)	11 (31%)	p-value : 0.984
Radiothérapie (n=2)	1 (50%)	p-value : 0.517
Chirurgie (n=13)	4 (31%)	p-value : 1
Hormonothérapie (n=5)	3 (60%)	p-value : 0.164
Immunothérapie (n=5)	2 (40%)	p-value : 0.639

B. En termes de molécule utilisée

Les hémopathies malignes étaient significativement le type de cancer avec une molécule non conforme aux recommandations. Le fait d'être en rémission était significativement associé à un traitement par une molécule non conforme. Le type d'ETEV et le traitement spécifique du cancer n'avaient pas influencé le choix de la molécule utilisée.

Ces données sont représentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Non-conformité en termes de molécule utilisée

Non conforme en termes de molécule		
Type de Cancer n=156		
Digestive (n=49)	8 (16%)	p-value : 0.589
Pulmonaire (n=20)	1 (5%)	p-value : 0.311
Hémopathie maligne (n=19)	6 (32%)	p-value : 0.019
Gynécologiques (n=25)	3 (12%)	p-value : 1
Urologiques (n=22)	4 (18%)	p-value : 0.518
Autres cancers (n=15)	0 (0%)	p-value : 0.131
Double localisation (n=6)	0 (0%)	p-value : 0.595
Type d'ETEV n=156		
EP (n=17)	4 (24%)	p-value : 0.265
TVP (n=44)	7 (16%)	p-value : 0.684
EP+TVP (n=28)	4 (14%)	p-value : 1
TVP MS (n=11)	2 (18%)	p-value : 0.655
Thrombose digestive (n=17)	3 (18%)	p-value : 0.710
Thrombose cathéter (n=20)	1 (5%)	p-value : 0.311
TVS (n=9)	0 (0%)	p-value : 0.361
Autres ETEV (n=10)	1 (10%)	p-value : 1
Statut n=130		
Localisé (n=22)	5 (23%)	p-value : 0.102
Rémission (n=6)	3 (50%)	p-value : 0.024
Locorégionale (n=23)	1 (4%)	p-value : 0.302
Métastatique (n=79)	7 (9%)	p-value : 0.173
Traitement spécifique n=156		
Abstention (n=30)	7 (23%)	p-value : 0.106
Non débuté (n=42)	6 (14%)	p-value : 0.968
Chimiothérapie + Radiothérapie (n=8)	0 (0%)	p-value : 0.601
Chimiothérapie (n=46)	3 (7%)	p-value : 0.127
Radiothérapie (n=2)	0 (0%)	p-value : 1
Chirurgie (n=14)	3 (21%)	p-value : 0.420
Hormonothérapie (n=8)	2 (25%)	p-value : 0.314
Immunothérapie (n=6)	1 (17%)	p-value : 1

C. En termes de posologie utilisée.

Le type d'ETEV, de cancer et le statut néoplasique n'influençaient pas le fait d'avoir une posologie non conforme. La posologie associée à un traitement par hormonothérapie était significativement plus souvent non conforme aux recommandations.

Ces données sont représentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Non-conformité en termes de posologie utilisée

Non-conformité en termes de posologie		
Type de cancer n=151		
Digestive n=47	4 (9%)	p-value : 0.739
Pulmonaire n=18	0 (0%)	p-value : 0.362
Hémopathies malignes n=19	1 (5%)	p-value : 1
Gynécologiques n=25	3 (12%)	p-value : 0.392
Urologiques n=21	2 (10%)	p-value : 0.651
Autres cancers n=15	1 (7%)	p-value : 1
Double localisation n=6	0 (0%)	p-value : 1
Type d'ETEV n=15		
EP n=15	1 (7%)	p-value : 1
TVP n=42	4 (10%)	p-value : 0.499
EP+TVP n=28	2 (7%)	p-value : 0.499
TVP MS n=10	1 (10%)	p-value : 0.541
Thrombose digestive n=17	3 (18%)	p-value : 0.110
Thrombose cathéter n=20	0 (0%)	p-value : 0.360
TVS n=9	0 (0%)	p-value : 1
Autres ETEV n=10	0 (0%)	p-value : 1
Statut n=125		
Localisé n=22	2 (9%)	p-value : 0.688
Rémission n=6	1 (17%)	p-value : 0.400
Locorégionale n=23	2 (9%)	p-value : 0.400
Métastatique n=74	5 (7%)	p-value : 0.738
Traitement en cours n=151		
Abstention n=30	4 (13%)	p-value : 0.229
Non débuté n=40	2 (5%)	p-value : 0.728
Chimiothérapie + Radiothérapie n=8	0 (0%)	p-value : 0.728
Chimiothérapie n=45	1 (2%)	p-value : 0.174
Radiothérapie n=2	0 (0%)	p-value : 1
Chirurgie n=14	1 (7%)	p-value : 1
Hormonothérapie n=7	3 (43%)	p-value : 0.008
Immunothérapie n=5	0 (0%)	p-value : 1

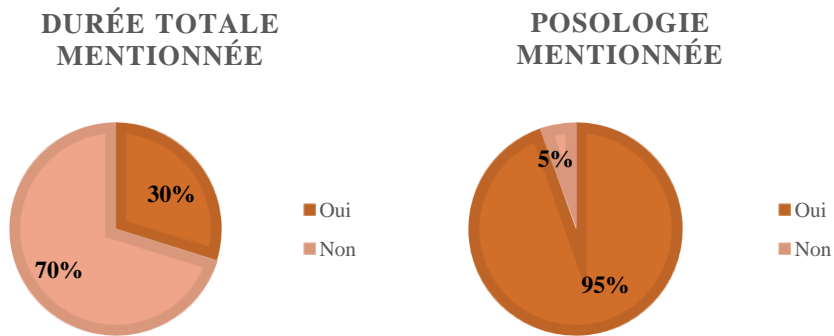
VIII. Documents de sortie

Les documents de sortis étaient étudiés chez 136 patients. 35 patients n'étaient pas concernés par cette analyse, 25 patients étaient décédés avant la sortie d'hospitalisation et 10 patients n'avaient pas eu de prescription de traitement anticoagulant.

A. **Ordonnances de sortie**

94 ordonnances de sorties figuraient dans les dossiers, soit 42 ordonnances manquantes. La posologie et la durée totale de traitement étaient respectivement mentionnées chez 89/94 (95 %) et 28/94 patients (30 %). Parmi les 66 ordonnances sans mention d'une durée totale, 2 ordonnances n'avaient pas d'indication de durée de traitement et 50 ordonnances avaient une indication d'une durée d'un mois.

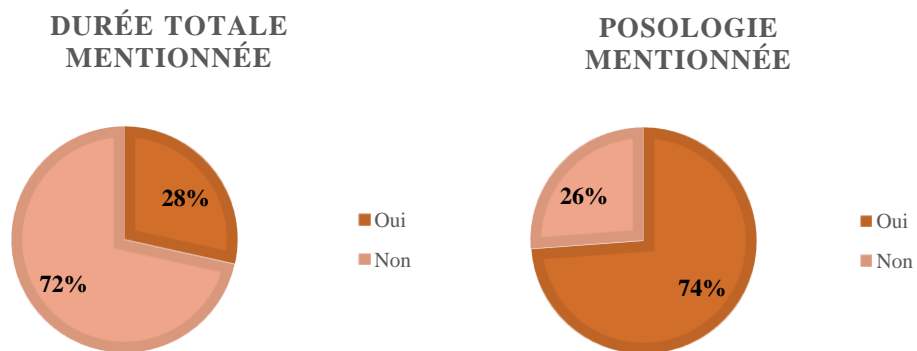
Figure 7 : Posologie et durée totale mentionnées dans l'ordonnance de sortie



B. Courriers de sortie

136 courriers étaient présents dans les dossiers, soit 6 courriers absents. La posologie et la durée totale du traitement étaient respectivement mentionnées dans 96 (74%) et 37 dossiers (28%).

Figure 8 : Posologie et durée totale mentionnées dans le courrier de sortie



DISCUSSION

Ce travail a permis d'étudier la prise en charge thérapeutique d'un ETEV dans un contexte de néoplasie dans une partie de la région Centre Val de Loire (37 et 41) avec une représentation large des pratiques par l'inclusion de trois types de structures d'hospitalisations différentes.

Les caractéristiques des patients sont similaires aux différents travaux réalisés en termes d'âge, d'IMC, de localisation cancéreuse et du statut métastatique.^{29,30,33} Dans l'ensemble de ces études, les néoplasies digestives sont les néoplasies les plus représentées, à l'exception d'une étude où la proportion de cancers pulmonaires était plus importante (20%).³³

En ce qui concerne les ETEV étudiés, 40% d'entre eux correspondent à des sites « atypiques » telles que les thromboses de cathéter, les TVP des membres supérieurs, les thromboses digestives et d'autres associations de thromboses. L'originalité de notre série est la prise en compte de l'ensemble des ETEV et de ne pas se limiter aux TVP et EP afin d'être le plus représentatif des pratiques cliniques réelles.

Dans ce travail, les thromboses de cathéter représentent 11,8% de l'ensemble des ETEV. Ce type de thrombose est une complication grave qui s'accompagne d'une morbidité augmentée, du fait de l'interruption fréquente des chimiothérapies, l'administration de médicaments intraveineux (antiémétiques, antibiothérapie, corticothérapie etc.) et de produits sanguins. Son incidence est difficile à évaluer car elle varie de 0,3 % à 28,3 % selon les études, probablement secondaire à des différences de méthode diagnostique ou de définition.³⁵⁻³⁷ Elles surviennent le plus souvent lors d'une hémopathie, s'expliquant en pratique clinique par l'utilisation fréquente de cathéter central, durant de nombreuses semaines d'hospitalisations lors des auto et d'allogreffes. Deux études ont mis en évidence un surrisque de thrombose de cathéter en cas de cancers ovariens ce que nous n'avons pas pu mettre en évidence du fait d'une faible proportion de cette localisation dans notre cohorte (2%).^{37,38}

L'absence de traitement anticoagulant curatif, observée chez 11% des patients, peut être liée d'une part à la localisation (TVS, thrombose de cathéter, thrombose digestive) ou à la présence de contre-indication.

Dans le cadre d'une TVS, cette abstention thérapeutique peut s'expliquer par l'absence de recommandations claires ou par la présence d'un cathéter périphérique. Dans cette série, 50% des TVS étaient en lien avec une veinite sur voie veineuse périphérique, où l'utilisation de soins locaux peut suffire. L'essai CALISTO a pu valider le traitement des TVS des membres inférieurs, dans le cadre d'une thrombose d'au moins 5 cm situé à plus de 3cm de la jonction saphénofémorale, par Fondaparinux 2,5mg/jour durant 45jours mais cet essai excluait les patients atteints de cancer.³⁹ Les dernières recommandations françaises suggèrent d'utiliser une HBPM à dose curative sans relais par un anticoagulant oral pour une durée de 3 mois.¹⁷

Concernant les thromboses digestives, principalement portale, 37,5%, n'ont pas reçu de traitement anticoagulant curatif alors qu'aucune contre-indication n'était retrouvée. Ce résultat est observé dans une étude prospective évaluant la prise en charge des thromboses splanchniques, incluant des patients atteints de néoplasie ou non, où 48% des patients n'étaient pas traités.⁴⁰ Dans son travail, Ageno, a étudié les stratégies thérapeutiques des patients atteints de thrombose veineuse digestive dans la pratique quotidienne et a mis en évidence des facteurs associés à l'absence de traitement étaient le cancer, une hémorragie gastro-intestinale, une thrombopénie, une cirrhose et un diagnostic fortuit.⁴¹ Les recommandations pour la prise en charge de ce type de thrombose sont finalement rares. Seules les recommandations du NCCN précisent que le terme de TVP inclut les thromboses splanchniques. Il faut sinon se référer à des recommandations plus spécifiques définissant l'utilisation d'HBPM comme systématique dans le cadre d'une thrombose portale aiguë symptomatique et à évaluer au cas par cas dans le cadre d'une thrombose portale chronique asymptomatique.^{21 42} Néanmoins, on peut se questionner sur la difficulté à attribuer des symptômes digestifs à une thrombose portale ou à la néoplasie digestive sous-jacente. L'ensemble de ces paramètres peut expliquer une insuffisance de traitement.

Dans notre travail, la molécule et la posologie du traitement anticoagulant sont respectivement conformes aux recommandations dans 86% et 91% des cas, ce qui est considéré comme très bien suivi. Ces résultats sont meilleurs que dans l'étude RECOVERY où 40,5% des patients ont reçu un traitement par AVK après seulement quelques jours d'HBPM ainsi que dans l'étude du registre international RIETE où 24% des patient sont traités par AVK dès la première semaine.^{28 31} Ces différences de résultats peuvent s'expliquer par l'ancienneté de ces études, antérieures à 2015, avec depuis une meilleure diffusion de la nécessité de limiter la prescription des AVK dans la population cancéreuse.

Les hémopathies malignes et le fait d'être en rémission étaient le plus souvent associés à la prescription d'une molécule non conforme avec des prescriptions plus fréquentes d'un AVK ou d'un AOD. Ces résultats sont cohérents avec des résultats publiés mettant en évidence qu'un des facteurs induisant une meilleure adhérence à l'utilisation d'HBPM et sa prescription au long cours serait la présence d'une néoplasie métastatique.^{26,31,33,43} Dans la littérature, le site du cancer n'influence pas l'adhésion aux directives, hormis dans les hémopathies malignes où la crainte de la survenue de cytopénie pourrait entraîner une réticence à utiliser des HBPM.^{33 44}

Par ailleurs, on constate une diminution de prescription des HBPM au fur et à mesure du temps de traitement au profit des AOD (de 5% à 11%) et des AVK (de 3% à 9% puis 17%). Ces chiffres sont là encore en adhésion avec ceux d'une étude multicentrique prospective française où la proportion d'HBPM diminue de 62% à 53% entre le traitement initial et le traitement d'entretien au profit des AVK.³³ . L'utilisation progressive des AOD est nette alors qu'en 2018 les recommandations de l'ISTH 2016, même si elles ouvraient la porte à l'utilisation des AOD, restait restreinte à certaines situations : « en cas d'intolérance aux HBPM, une non-disponibilité des AVK et un cancer sans thérapeutique spécifique ».

Depuis, les résultats des études, CARAVAGGIO^{45,46}, SELECT-D⁴⁷, HOKUSAI^{48,49} et ADAM VTE⁵⁰ ont été publiées, de même que les recommandations de sociétés savantes⁵¹, plaçant les AOD en première ligne et nos pratiques vont encore évoluer. En effet, l'utilisation des AOD présente un avantage en termes d'administration, une prise per os quotidienne ou biquotidienne sans surveillance biologique mensuelle. Cependant, il est nécessaire de rester vigilant à certaines situations qui limitent les prises per os dans un contexte de néoplasie comme les nausées et les vomissements induits par les thérapeutiques ainsi que l'anorexie. Les essais cliniques précédemment cités ont comparé les inhibiteurs directs du facteur Xa aux HBPM : Apixaban vs Daltéparine (CARAVAGGIO et ADAM- VTE), Rivaroxaban vs Daltéparine (SELECT-D), Edoxaban vs Daltéparine (HOKUSAI). Ils mettent en évidence une non-infériorité de l'utilisation des AOD par rapport à l'utilisation d'une HBPM en termes de récurrence thromboembolique⁵². Cependant, les essais HOKUSAI et SELECT D montrent un surrisque hémorragique en termes d'hémorragie gastro intestinale et urologique. La population étudiée dans l'ensemble de ces études est un paramètre important à prendre en compte. Les critères d'exclusions comprenaient les patients ayant un Performans status à III ou IV, une perturbation importante du bilan hépatique, une anémie⁴⁶, une clairance de la créatinine inférieure à 30mL/mn, une espérance de vie de moins de 3 mois et l'utilisation de puissant inhibiteur ou inducteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P. L'ensemble de ces situations correspondent à des situations fréquentes en vie réelle. De plus, l'essai CARAVAGGIO

excluait les patients ayant une tumeur cérébrale primitive, des métastases cérébrales ou une leucémie aiguë. Les hémopathies malignes représentaient moins de 10% de la totalité des cancers dans les essais SELECT-D et ADAM-VTE. Bien que les dernières recommandations, notamment américaine et française, à la suite d'une mise à jour récente en avril 2021, mettent en première ligne les AOD aux mêmes titres que les HBPM, le médecin prescripteur doit prendre en compte plusieurs paramètres avant de choisir sa molécule, tels que le type de cancer, le risque hémorragique, l'existence de cytopénie, les traitements associés avec éventuelles interactions médicamenteuses. A noter, que les recommandations françaises précisent l'utilisation privilégiée de l'apixaban et du rivaroxaban en l'absence de cancer digestif ou urologique.⁵¹

Ce travail montre aussi que les recommandations ne sont pas respectées en termes de durée totale de traitement (31% des patients insuffisamment traités) ce qui est malheureusement conforme à ce qui est décrit dans la littérature. Par exemple, dans OTIS DVT où 35% des patients atteints de cancer recevaient une HBPM moins de 3 mois.²⁷ Seule l'étude TROPIQUE a mis en évidence une prescription d'anticoagulant d'au moins 3 mois à la phase initiale dans 98% des cas, avec une moyenne de traitement observé à 6,27 mois.³² Ce résultat est probablement lié au suivi trimestriel des patients pendant l'étude et à l'implication des praticiens sur le sujet. La prise en charge thérapeutique de l'embolie pulmonaire isolée est trop souvent insuffisante en termes de durée, alors qu'elle correspond à une localisation typique dont la prise en charge est bien codifiée. De plus, 42% des thromboses de cathéter sont insuffisamment traitées alors que les recommandations de l'AFSSAPS et de l'ISTH 2016 décrivent leur prise en charge dans un paragraphe spécifique indiquant un traitement curatif d'une durée minimale de 3 mois. Cette durée est d'ailleurs maintenue dans les recommandations actuelles.^{17,51}

Un point majeur mis en évidence dans ce travail est le défaut de transmission de l'information après la sortie du patient d'hospitalisation. En effet, 30% des ordonnances n'ont pas été retrouvées dans le dossier médical et 6 courriers d'hospitalisation n'ont pas été réalisés. La durée totale n'est pas mentionnée dans 70% des ordonnances et 72% des courriers de sortie. Une étude réalisée par l'équipe du CHU de Poitiers a également mis ce paramètre en évidence, avec une durée de traitement précisée uniquement dans 42% des courriers.⁵³ Une enquête auprès de médecins généralistes a été réalisée en région parisienne afin de recueillir le ressenti de ces derniers sur la transmission ville hôpital : plus de la moitié des médecins généralistes

définissent les modalités de suivi présentes dans le courrier de sortie comme non explicites.⁵⁴ Ce défaut d'information majeure de facto une perte de chance pour le patient.

En synthèse, cette étude confirme en majorité les données de la littérature, en particulier sur le territoire français. Elle comprend cependant les limites d'une étude rétrospective avec un manque de données important dans certains dossier, accentuée par l'organisation différente des trois sites hospitaliers concernés par l'étude. En effet, l'oncologie et l'hématologie sont regroupées au sein du même service à Blois et au PSLV. Les deux services de Médecine au PSLV regroupent toutes les spécialités, dont un grand suivi de cancers pulmonaires (qui ne sont donc pas hospitalisés dans un service de pneumologie à la différence du CHU).

Alors pourquoi un tel écart face aux recommandations ? D'après la littérature, il existerait un manque de connaissance ou de confiance en celles-ci, des questions concernant la sécurité du traitement, une mauvaise adaptation du schéma posologique en fonction de l'état du patient, une réticence à imposer des injections quotidiennes et une complexité de l'organisation des soins médicaux.³⁴ On peut évoquer également une mauvaise synthèse des recommandations existantes ne permettant pas une prise en charge aisée ? Un manque de communication entre les différents intervenants ? Une vision différente de la pathologie selon la spécialité médicale ? Cette pathologie est pluridisciplinaire, les points de ruptures sont multiples.

Des programmes d'information et de formation des médecins, des pharmaciens et des infirmières sur les directives de traitement sont soit insuffisants, soit mal mis en œuvre avec un manque de cohérence entre les disciplines.^{34,55} Par contre, les stratégies éducatives, telles que des plaquettes d'informations aux patients, les activités de formation médicale continue et l'organisation de réunions présentiels sont des stratégies efficaces.⁵⁵ Dans une étude, les connaissances des professionnels de santé vis-à-vis des dernières recommandations en vigueur ont augmenté de manière significative de 20 à 40 % après une séance d'informations. Ces formations peuvent être l'organisation de réunion pluridisciplinaire territoriale, diffusion de plaquettes d'informations et modules de e-learning. Cette augmentation des connaissances est plus importante chez les infirmiers libéraux (9 à 49%) que chez les médecins généralistes (36% à 46%).

L'importance de ces actions semble évidente mais doit être adaptée à la demande territoriale.⁵³ Aussi, dans la continuité de ce travail et dans un second temps, nous avons mis en place et diffusé des questionnaires destinés aux médecins, infirmiers libéraux et aux pharmaciens,

spécifiques pour chaque profession, afin d'évaluer les pratiques actuelles de prise en charge en ambulatoire, la communication ville-hôpital et les besoins en termes de formation. Nous avons analysé une première partie des réponses reçues. Ces premiers résultats, qui seront présentés ultérieurement, confirment la rupture de soins entre la sortie d'hospitalisation et la ville : 47% et 51% des pharmaciens qualifient la facilité à joindre le prescripteur comme moyenne et difficile. De plus, l'ensemble des professionnels de santé sont en demande de moyens d'informations plus accessible : 47% des médecins qualifient les recommandations difficilement accessibles et les recommandations suivies par les médecins proviennent de nombreuses sources différentes. L'ensemble des professionnels de santé sont intéressés par la création ou l'optimisation d'outils de formations dans cette double pathologie.

CONCLUSION

En conclusion, l'application des recommandations de la prise en charge thérapeutique d'un ETEV dans un contexte de néoplasie en région Centre Val de Loire est insuffisante, comme ce qui a été montré dans d'autres études en France, avec principalement un traitement trop court voire inadapté en particulier pour les embolies pulmonaires isolées, les thromboses digestives et les thromboses de cathéter. La transmission de l'information concernant la durée du traitement dans les courriers et les ordonnances est insuffisante. Compte tenu de l'incidence croissante des ETEV, de leur gravité, du mauvais pronostic associé, alors que la durée de vie des patients traités pour les cancers est en augmentation, l'amélioration de la prise en charge conformément aux recommandations et la transmission de l'information sont une nécessité.^{56,57}

BIBLIOGRAPHIE

1. Santé Publique France. *Nombre et taux de patients hospitalisés en soins de courte durée MCO pour maladie veineuse thromboembolique et une embolie pulmonaire (diagnostic principal ou associé) selon le sexe et l'âge, en 2014.*
2. Santé publique France. *Nombre et taux de décès par maladie veineuse thromboembolique et embolie pulmonaire selon le sexe et l'âge, 2013.*
3. Principales causes de décès et de morbidité. *Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques / Santé publique France* 97–108 (2017).
4. Donnellan, E. & Khorana, A. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *The Oncologist* **22**, 199–207 (2017).
5. Prandoni, P. *et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* **100**, 3484–3488 (2002).
6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. *Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine AFSSAPS.* (2009).
7. Noble, S. & Pasi, J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *British Journal of Cancer* **102**, 2–9 (2010).
8. Timp, J. F., Braekkan, S. K., Versteeg, H. H. & Cannegieter, S. C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* **122**, 1712–1723 (2013).
9. Blom, J. W., Doggen, C. J. M., Osanto, S. & Rosendaal, F. R. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA* **293**, 715–722 (2005).
10. Razak, N. B. A., Jones, G., Bhandari, M., Berndt, M. C. & Metharom, P. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers* **380**, 1–21 (2018).
11. Chew, H. K., Wun, T., Harvey, D., Zhou, H. & White, R. H. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. *Archives of internal medicine* **166**, 458–463 (2006).
12. Khorana, A. A., Francis, C. W., Culakova, E., Kuderer, N. M. & Lyman, G. H. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* **110**, 2339–2346 (2007).

13. Falanga, A., Schieppati, F. & Russo, L. Pathophysiology 1. mechanisms of thrombosis in cancer patients. *Cancer Treatment and Research* **179**, 11–36 (2019).
14. Fernandes, C. J. *et al.* Cancer-associated thrombosis: The when, how and why. *European Respiratory Review* **28**, 1–11 (2019).
15. Roopkumar, J. *et al.* Increased incidence of venous thromboembolism with cancer immunotherapy. *Med* **2**, 423–434 (2021).
16. Imberti, D. *et al.* Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: Findings from the MASTER Registry. *Haematologica* **93**, 273–278 (2008).
17. Sanchez, O. *et al.* Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version. *Revue des Maladies Respiratoires* **36**, 249–283 (2019).
18. Hisada, Y. & Mackman, N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood* **130**, 1499–1506 (2017).
19. Lyman, G. H. *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* **31**, 2189–2204 (2013).
20. Farge, D. *et al.* International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Review Lancet Oncol* **17**, 452–66 (2016).
21. Streiff, M. B. *et al.* NCCN Guidelines® insights cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* **16**, 1289–1303 (2018).
22. Farge, D. *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology* **20**, 566–581 (2019).
23. Key, N. S. *et al.* Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* **38**, 496–520 (2019).
24. Konstantinides, S. v. *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *European Heart Journal* **41**, 543–603 (2020).
25. Lee, A. Y. Y. *et al.* Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *The New England Journal of Medicine* **349**, 146–153 (2003).

26. Spirk, D. *et al.* Long-term anticoagulation treatment for acute venous thromboembolism in patients with and without cancer: The SWISS venous thromboembolism Registry (SWIVTER) II. *Thrombosis and Haemostasis* **105**, 962–967 (2011).
27. Spirk, D. *et al.* Outpatient management of acute deep vein thrombosis: Results from the OTIS-DVT registry. *Thrombosis Research* **127**, 406–410 (2011).
28. Kahn, S. R. *et al.* Management and adherence to VTE treatment guidelines in a national prospective cohort study in the Canadian outpatient setting the recovery study. *Thrombosis and Haemostasis* **108**, 493–498 (2012).
29. Belhadj Chaidi, R., Thollot, C., Ferru, A., Roblot, P. & Landron, C. Application des recommandations dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer : Étude rétrospective sur 145 cas. *Journal des Maladies Vasculaires* **38**, 185–192 (2013).
30. Sevestre, M. A. *et al.* Compliance with recommendations of clinical practice in the management of venous thromboembolism in cancer: The CARMEN study. *Journal des Maladies Vasculaires* **39**, 161–168 (2014).
31. Mahé, I. *et al.* Long-term anticoagulant therapy of patients with venous thromboembolism. What are the practices? *PLoS ONE* **10**, 1–12 (2015).
32. Cajfinger, F. *et al.* Low-molecular-weight heparins for cancer-associated thrombosis: Adherence to clinical practice guidelines and patient perception in TROPIQUE, a 409-patient prospective observational study. *Thrombosis Research* **144**, 85–92 (2016).
33. Mahé, I. *et al.* Adherence to treatment guidelines for cancer-associated thrombosis: a French hospital-based cohort study. *Supportive Care in Cancer* **24**, 3369–3377 (2016).
34. Mahé, I., Chidiac, J., Helfer, H. & Noble, S. Factors influencing adherence to clinical guidelines in the management of cancer-associated thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **14**, 2107–2113 (2016).
35. Evans, R. S. *et al.* Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. *Chest* **138**, 803–810 (2010).
36. Verso, M. & Agnelli, G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* **21**, 3665–3675 (2003).
37. Lee, A. Y. Y. *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology* **24**, 1404–1408 (2006).
38. Tesselaar, M. E. T., Ouwkerk, J., Nooy, M. A., Rosendaal, F. R. & Osanto, S. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *European Journal of Cancer* **40**, 2253–2259 (2004).

39. Decousus, H. *et al.* Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *The New England Journal of Medicine* **362**, 1222–1232 (2010).
40. Riva, N. *et al.* Clinical history and antithrombotic treatment of incidentally detected splanchnic vein thrombosis: a multicentre, international prospective registry. *The Lancet Haematology* **3**, 267–275 (2016).
41. Ageno, W. *et al.* Antithrombotic treatment of splanchnic vein thrombosis: Results of an international registry. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* **40**, 99–105 (2014).
42. Wu, M., Schuster, M. & Tadros, M. Update on management of portal vein thrombosis and the role of novel anticoagulants. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* **7**, 154–164 (2019).
43. Khorana, A. A. *et al.* Evaluation of US prescription patterns: Are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thrombosis Research* **145**, 51–53 (2016).
44. Falanga, A. & Rickles, F. R. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in Hematologic Malignancies. *Hematology* 165–171 (2007).
45. Agnelli, G. *et al.* Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thrombosis and Haemostasis* **118**, 1668–1678 (2018).
46. Agnelli, G. *et al.* Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *New England Journal of Medicine* **382**, 1599–1607 (2020).
47. Young, A. M. *et al.* Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *Journal of Clinical Oncology* **36**, 2017–2023 (2018).
48. Kraaijpoel, N. *et al.* Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thrombosis and Haemostasis* **118**, 1439–1449 (2018).
49. Raskob, G. E. *et al.* Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine* **378**, 615–624 (2018).
50. McBane, R. D. *et al.* Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **18**, 411–421 (2020).
51. Lyman, G. H. *et al.* American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Advances* **5**, 927–974 (2021).

52. Mulder, F. I. *et al.* Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood* **136**, 1433–1441 (2020).
53. Ferru, A. *et al.* Thrombosis and cancer: Awareness of private practitioners and patients in Poitou-Charentes, a French region. *Journal de Medecine Vasculaire* **43**, 182–192 (2018).
54. Hubert, G., Galinski, M., Ruscev, M., Lapostolle, F. & Adnet, F. Information médicale : de l'hôpital à la ville. Que perçoit le médecin traitant ? *Presse Medicale* **38**, 1404–1409 (2009).
55. Debourdeau Philippe *et al.* How to improve the implementation of guidelines on cancer-related thrombosis. *Expert Review of Anticancer Therapy* **11**, 473–483 (2011).
56. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **71**, 7–33 (2021).
57. Mulder, F. *et al.* Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* **137**, 1959–1969 (2021).

ANNEXES

1. Lettre d'information de la recherche

LETTRE D'INFORMATION DE LA RECHERCHE

Version n°1 du 07/04/2021

« THROMBOSE et CANCER »

Projet institutionnel territorial : Évaluation des pratiques de la prise en charge thérapeutiques des maladies thromboemboliques veineuses chez des patients atteints de néoplasies

Coordonnateur de la recherche :

SCHEIBER Mathilde Interne en Médecine Interne

Dr Nicole FERREIRA Maldent, Médecine interne

CHU Bretonneau 2, boulevard Tonnellé - 37044 Tours cedex 9

N.FERREIRA-MALDENT@chu-tours.fr, Mathilde.scheiber@icloud.com

Téléphone : 02 47 47 98 88

Madame, Monsieur,

Vous avez été invité(e) à participer à une recherche intitulée **Thrombose et Cancer**.

Cette recherche ne comporte aucun risque ni contrainte pour vous. Cette étude entre dans le cadre d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine, du fait de la réutilisation de données collectées dans le cadre du soin et du suivi clinique à visée d'évaluation de la prise en charge thérapeutique des thromboses dans un contexte de néoplasie. Le fait de participer à cette recherche ne changera donc pas votre prise en charge. Néanmoins, en l'absence d'opposition, un traitement de vos données de santé pourra être mis en œuvre.

Prenez le temps de lire les informations contenues dans ce document et de poser toutes les questions qui vous sembleront utiles à sa bonne compréhension. Vous pouvez prendre le temps nécessaire pour décider si vous souhaitez vous opposer à ce que les données qui vous concernent soient utilisées dans le cadre de cette recherche.

QUE SE PASSERA-T-IL SI JE PARTICIPE À LA RECHERCHE ?

Si vous ne vous opposez pas à participer à cette recherche, les données vous concernant seront recueillies et traitées afin de répondre à l'objectif suivant : évaluer la prise en charge thérapeutique d'une maladie thromboembolique dans un contexte de néoplasie, afin d'identifier certains points de rupture et donc de pouvoir améliorer la prise en charge des patients.

Vos données seront conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche. Pour obtenir les publications ou les résultats globaux de la recherche, vous pouvez contacter le coordonnateur de cette recherche.

EST-CE QUE JE PEUX RENONCER A MA PARTICIPATION ?

Votre participation est entièrement volontaire. Vous êtes donc libre de changer d'avis à tout moment et de vous opposer, sans avoir à vous justifier, au traitement de vos données dans le cadre de cette recherche. Votre décision n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge.

Dans ce cas, vous devrez avertir le coordonnateur de cette recherche.

EST-CE QUE MA PARTICIPATION RESTERA CONFIDENTIELLE ?

Un fichier informatique comportant vos données va être constitué. **Toutes ces informations seront traitées et analysées de manière confidentielle.** Vos noms et prénoms ne figureront pas dans ce fichier. Seuls les professionnels de santé, personnellement en charge du suivi, auront connaissance de ces données.

Conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 (Loi RGPD), vous disposez à tout moment d'un droit d'accès, de rectification des données. En application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique, vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales. Vous disposez également d'un droit de limitation ou d'opposition au traitement des données. En revanche, s'agissant d'un traitement de données nécessaire à des fins de recherche scientifique (article 17.3.d du Règlement (EU) 2016/679), le droit à l'effacement des données ne pourra pas s'appliquer.

Ces droits peuvent s'exercer auprès du coordonnateur de cette recherche.

En cas de difficulté pour l'exercice de vos droits, vous avez la possibilité de saisir le délégué à la protection des données de l'établissement (dpo@chu-tours.fr) ou la Commission nationale Informatique et Libertés (CNIL), autorité de protection des données personnelles (<https://www.cnil.fr>).

QUI A APPROUVÉ LA RECHERCHE ?

En application de la loi Informatique et Libertés, le traitement de vos données est effectué dans le cadre de la méthodologie de référence « MR-004 », dédiée notamment aux études en santé, à laquelle le CHU de Tours a signé un engagement de conformité

QUI POURRAI-JE CONTACTER SI J'AI DES QUESTIONS ?

Le coordonnateur de cette recherche est à votre disposition pour vous fournir toutes informations complémentaires.

2. Formulaire d'opposition

FORMULAIRE D'OPPOSITION

A L'UTILISATION DES DONNEES DE SANTE POUR LA RECHERCHE

Version n°1 du 07/04/2021

« THROMBOSE et CANCER »

Projet institutionnel territorial : Évaluation des pratiques de la prise en charge thérapeutiques des maladies thromboemboliques veineuses chez des patients atteints de néoplasies

Coordonnateur de la recherche :

SCHEIBER Mathilde Interne en Médecine Interne

Dr Nicole FERREIRA Maldent, Médecine interne

CHU Bretonneau 2, boulevard Tonnellé - 37044 Tours cedex 9

N.FERREIRA-MALDENT@chu-tours.fr, mathilde.scheiber@icloud.com

Téléphone : 02 47 47 98 88

A compléter par la personne qui se prête à la recherche uniquement en cas d'opposition

Coordonnées de la personne se prêtant à la recherche :

Nom :

Prénom :

Je m'oppose à l'utilisation de mes données de santé dans le cadre de cette recherche.

Le cas échéant, je m'oppose à l'utilisation de toutes les données recueillies antérieurement.

Vous pouvez à tout moment revenir sur votre décision, il vous suffit de prévenir le coordonnateur de cette recherche.

Date : ___ / ___ / _____

Signature :

Après avoir complété ce document, merci de le remettre au coordonnateur de la recherche ou par mail, au DPO.

Par SCHEIBER Mathilde Sophie Pauline

Nombre de pages : 67

Nombre de tableau : 6

Nombre de figure : 8

Résumé :

Contexte : La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est un véritable enjeu de santé publique concernant 15 à 20% des patients atteints de cancer et représentant la deuxième cause de décès. Plusieurs travaux ont mis en évidence un taux d'adhésion insuffisant aux recommandations en termes de prise en charge thérapeutique dans cette double pathologie. Ce travail est un projet institutionnel territorial dont l'objectif est d'évaluer l'application des recommandations en région Centre Val de Loire afin d'optimiser par la suite la prise en charge.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude descriptive rétrospective et multicentrique de dossiers de patients hospitalisés en 2018 avec un diagnostic de MTEV dans un contexte de cancer, afin de connaître la prise en charge en hospitalisation et les consignes données à la sortie. Les recommandations utilisées et en vigueur au moment du recueil étaient celles de l'ISTH 2016.

Résultats : 171 patients ont été inclus. La localisation néoplasique la plus fréquente était digestive (33,3%). 59,9% des cancers étaient métastatiques. Le type d' v nement thromboembolique veineux (ETEVE) le plus fréquent était la TVP des membres inférieurs (26,3%). Dans l'ensemble de la cohorte, la prise en charge était conforme au moins à l'un des trois critères : molécule, posologie ou durée de traitement. Le traitement de certaines localisations thrombotiques, thrombose de cathéters, digestive ou embolie pulmonaire isolée, différait plus fréquemment que d'autres. 14% des patients étaient traités avec une molécule non recommandée. 11% des patients étaient traités par AOD lors du traitement d'entretien et à long terme. 30% des patients ont été insuffisamment traités en termes de durée. La durée totale de traitement n'était notifiée que dans 30% des ordonnances de sortie et dans 28% des courriers de sortie.

Conclusion : L'application des recommandations en région Centre Val de Loire est insuffisante avec un traitement fréquemment trop court voir inadapté en particulier pour les embolies pulmonaires isolées, les thromboses digestives et les thromboses de cathéter. La transmission de l'information concernant la durée du traitement dans les courriers et les ordonnances est insuffisante.

Mots Clés : MTEV, ETEVE, AOD, néoplasie, cancer, prise en charge thérapeutique, communication, application recommandations.

Jury :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT

Directeur de thèse : Docteure Nicole FERREIRA-MALDENT, Docteure Sandra REGINA

Membres du Jury : Professeur Yves GRUEL,
Docteur François CHAUMIER

Date de soutenance : Le 15 octobre 2021