

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année : 2025-2026

N°86

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

MOGUEZ Emma

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/10/2025

**ELABORATION D'UNE LETTRE D'INTENTION PREPS : IMPACT DES ENTRETIENS
PHARMACEUTIQUES A L'HOPITAL SUR LES RECIDIVES DE MALADIE
THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER
SOUS ANTICOAGULANTS (ETUDE PHACTOR)**

JURY :

Président : Bruno GIRAudeau, professeur des universités – praticien hospitalier, faculté de pharmacie de Tours

Membres :

Xavier POURRAT, praticien hospitalier, CHRU Tours – Directeur de thèse

Mathilde CANCEL, maître de conférences des universités – praticien hospitalier, faculté de médecine de Tours

Caroline DENEVAULT, professeur des universités, faculté de pharmacie de Tours

Véronique MAUPOIL, professeur des universités, faculté de pharmacie de Tours

Jean-Baptiste VALENTIN, praticien hospitalier, CHRU Tours

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE

BREDELOUX
DAVID
DEBIERRE-GROCKIEGO
DELAYE
DOUZIECH-EYROLLES
GERMON
GLEVAREC
HERVE-AUBERT
JUSTE
LAJOIE
LANNOY
LANOUE
MARC
MAVEL
OUDIN
POUPET
PASQUALIN
PRIE
SAHLI
SIEROCKI
SOUCE
VERCOUILLIE
VERGER
VERGOTE
VIERRON
ZHANG

Pierre
Stéphanie
Françoise
Pierre-Olivier
Laurence
Stéphanie
Gaëlle
Katel
Matthieu
Laurie
Damien
Arnaud
Jillian
Sylvie
Audrey
Cyril
Côme
Gildas
Ramla
Pierre
Martin
Johnny
Alexis
Jackie
Emilie
Bei-Li

PHARMACOLOGIE
PHARMACIE GALENIQUE
PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
CHIMIE THERAPEUTIQUE
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
CHIMIE ANALYTIQUE
PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
IMMUNOLOGIE
GALENIQUE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
CHIMIE THERAPEUTIQUE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PHARMACOLOGIE
CHIMIE ORGANIQUE
PHARMACOGNOSIE
CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE ANALYTIQUE
BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
PHARMACIE GALENIQUE
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

1 EAST

CHOTTIN
SENECHAL

Emilie
Olivier

Pharmacologie
Pharmacologie

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD
FOUCAULT
MARLET
POUPIN
VEYRAT DUREBEX

Laura
Amélie
Julien
Pierre
Charlotte

PHARMACIE CLINIQUE
HEMATOLOGIE
MICROBIOLOGIE
SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD
DOUEZ
TULOUP

Pierre
Emmanuel
Vianney

IMMUNOLOGIE
PHARMACIE GALENIQUE
PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART

Romain

CHIMIE ANALYTIQUE

PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE
----------	------	-------------------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 23 Octobre 2025

L'étudiant : MOGUEZ Emma

**Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND**

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bruno GIRAUDEAU, Président du jury

Je vous remercie pour votre accompagnement de grande valeur tout au long de ce travail et d'avoir accepté de présider ma thèse.

A Monsieur le Docteur Xavier POURRAT, Directeur de thèse

Je vous remercie sincèrement pour votre encadrement, votre disponibilité et vos conseils précieux tout au long de ce travail. Votre rigueur scientifique, votre exigence bienveillante et votre confiance m'ont permis de progresser et de mener à bien cette thèse.

A Madame le Docteur Mathilde CANCEL, membre du jury

Pour avoir accepté de participer au jury de thèse et pour avoir travaillé ensemble sur ce projet.

A Madame le Professeur Caroline DENEVAULT, membre du jury

Pour vous êtes rendus disponible afin d'examiner mon travail.

A Madame le Professeur Véronique MAUPOIL, membre du jury

Pour avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste VALENTIN, membre du jury

Pour avoir accepté de faire partie du jury de thèse et pour la collaboration dans le cadre de ce projet.

A tous les pharmaciens, médecins, préparateurs et agents que j'ai pu croiser durant mon internat,

Je vous remercie sincèrement pour l'encadrement dont j'ai bénéficié ainsi que pour l'ensemble des connaissances et des enseignements que j'ai pu acquérir à vos côtés.

A l'équipe du CIC du CHRU de Tours,

Je vous remercie pour votre aide dans la conception de ce protocole.

A Maman,

Merci d'avoir toujours été là, de m'avoir poussée à dépasser mes limites même lorsque je doutais de moi. Merci pour ton soutien indéfectible tout au long de ces longues années d'études, pour ta présence rassurante au quotidien. Sans toi, je ne serais pas là où je suis aujourd'hui. Ce travail, c'est aussi un peu le tien.

A Papa,

Merci pour ton soutien constant malgré les moments difficiles et pour ton humour qui a toujours été une force pour moi. J'espère aujourd'hui te rendre fier, comme tu l'as toujours été pour moi.

A mes parents,

Je vous aime fort.

A Juliet (la star) et Pierre (futur César du meilleur acteur), la team EmJuPi,

Merci à vous, les plus drôles et les plus vrais que je connaisse. Pour chaque rire partagé, chaque conseil, chaque vérité qui pique... que ces moments continuent encore et encore. Peu importe la distance, je serai toujours votre grande sœur, là pour vous écouter, vous épauler et vous accompagner à chaque étape de vos vies. Je vous aime fort les sangs.

Aux 7 merveilles, Aurélie, Jade, Louise, Maé, Mathilde, Toscane, mes meilleures amies pour la vie

Quelle chance de vous avoir à mes côtés ! Merci pour chaque voyage, chaque soirée, chaque éclat de rire et chaque moment plus difficile. Malgré les années et la distance, vous restez pour moi des personnes tellement précieuses à mes yeux. Vous êtes ma deuxième famille, et j'espère être là pour vous comme vous l'êtes pour moi, à chaque étape de nos vies.

A Jade, ma meilleure coupine,

Merci d'avoir toujours été là. Merci de m'avoir soutenu depuis le premier jour, dans tous les moments qu'on a vécu depuis toutes ces années. Tous les souvenirs qu'on partage sont des trésors et resteront gravés à jamais. J'espère qu'on se retrouvera toutes fripées dans quelques années, à notre 70^{ème} édition de voyage, à se raconter (pour la 100e fois) les mêmes histoires, avec les mêmes conclusions, et toujours autant en rire. Je suis tellement chanceuse de t'avoir dans ma vie.

A mes co-internes depuis mai 2022,

Marie, Pauline, Tristan, Soisic, Léa, Clara, Zeineb, Marion, Aymeric, Cécile, Stéphane, Elise, Claire, Benoît, Caroline, Mathilde, Nico, Charlotte, Alice, Emeline, Enzo, Gwenola, Olivier, Mathieu et tous les autres... merci pour tous ces moments de rires qui permettent de rendre nos journées plus simples, tous ces afterworks, ces tonus... Sans vous cet internat n'aurait pas été le même !

A Cécile,

Merci pour cette année, pour tous ces rires entre deux validations d'ordo et deux courses en bord de Loire. A quand le prochain 10km ?

A Amélie et Manon,

Mes deux coups de cœur de l'internat. Une amitié qui dépasse l'hôpital, et qui je l'espère sera pour la vie. Merci d'avoir été mes rayons de soleil dans ce ciel gris de la région Centre Val de Loire, et surtout de m'avoir fait découvrir le jeu du départ autour d'une sangria à Madrid. Merci pour votre présence qui ont été pour moi une bouffée d'oxygène au quotidien. Vous allez devenir les meilleures pharmaciennes hospitalières que la France n'a jamais connu !

A Louis,

Merci pour tous ces moments partagés depuis Orléans, si précieux à mes yeux. Merci pour tous ces rires, ces bonnes bouffes, ces discussions jusqu'à tard dans la nuit et toutes ces escapades. Ton soutien et ta bienveillance ont été une force pour moi. Tu m'as été indispensable, bien plus que tu ne l'imagines. Notre histoire ne fait que commencer !

Table des matières

REMERCIEMENTS	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	11
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES ANNEXES	15
1 Introduction	16
2 Cancer et thrombose	18
2.1 Le cancer et la maladie thromboembolique veineuse	18
2.1.1 La maladie thromboembolique veineuse	18
2.1.2 Épidémiologie	18
2.1.3 Physiopathologie	20
2.2 Particularités de la maladie thromboembolique veineuse du patient atteint de cancer	23
2.2.1 Facteurs de risque	23
2.2.2 Récidives et hémorragies	26
2.2.3 Iatrogénie du traitement anticoagulant	28
3 Prise en charge de la maladie thromboembolique du patient atteint de cancer	29
3.1 Recommandations : critères de choix	29
3.1.1 Prévention primaire	29
3.1.2 Anticoagulation	30
3.1.3 Suivi clinique	35
4 Entretiens pharmaceutiques	36
4.1 Principes et objectifs	36
4.2 Cadre réglementaire	37
5 Projet de recherche PREPS	39
5.1 Etude PREPS : définition	39
5.2 Financement	39
5.3 Autres programmes de recherche	39
5.3.1 Le PHRC	40
5.3.2 Le PRT	40
5.3.3 Le PRME	40
5.3.4 Le PHRIP	40
5.4 Choix du PREPS	41
5.5 Groupe de travail	41
5.6 Lettre d'intention du PHACTOR	42
5.6.1 Rationnel (contexte et hypothèses)	42
5.6.2 Objectifs et critères d'évaluation	43
5.6.3 Population de l'étude	44
5.6.4 Méthodologie de l'étude	44
5.6.5 Volet médico-économique	48
5.6.6 Budget de l'étude	49

5.6.7	Résultats	50
5.6.8	Cahier de bord	50
6	<i>Discussion</i>	51
7	<i>Conclusion</i>	56
	<i>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	58
	<i>ANNEXES</i>	61

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviations utilisées	Mots correspondants
ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AOD	Anticoagulants oraux direct
AFSOS	Association Francophone des Soins Oncologiques de support
ARC	Attaché de recherche clinique
ARS	Agence régionale de santé
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASH	American Society of Hematology
AVK	Anti-vitamine K
CAT	Thrombose liée au cancer
CHRU	Centre hospitalier régional universitaire
CLCR	Clairance de la créatinine
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DREES	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
EP	Embolie pulmonaire
ETEV	Evènement thromboembolique veineux
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
HBPM	Héparine bas poids moléculaire
HDJ	Hôpital de jour
HNF	Héparine non fractionnée
ITAC	Initiative Internationale sur la Thrombose et le cancer
MTEV	Maladie thromboembolique veineuse
NETS	Pièges extracellulaires des neutrophiles
PAI-1	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PHRIP	Programme Hospitalier de Recherche Infirmière et Paramédicale
PNSP	Programme national de sécurité des patients
PPH	Préparateur en pharmacie hospitalière
PPP	Plan Pharmaceutique Personnalisé

PREPS	Programme de recherche sur la performance du système de soins
PRME	Programme de recherche médico-économique
PUI	Pharmacie à usage hospitalière
QALY	Année de vie pondérée par la qualité de vie
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
ROSP	Rémunération sur Objectifs de Santé Publique
SFPC	Société française de Pharmacie Clinique
TF	Facteur tissulaire
TPA	Activateur tissulaire du plasminogène
TVP	Thrombose veineuse profonde
UPA	Urokinase

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Incidence cumulée à 12 mois des thromboembolies veineuses chez des patients atteints de cancer et une cohorte de comparaison entre 1997 et 2017. (7)	19
Figure 2: Courbes de survie des patients hospitalisés diagnostiqués avec un cancer au moment de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et des patients hospitalisés témoins appariés atteints de cancer. (9)	20
Figure 3: Mécanismes multiples dans la thrombose associée au cancer.	22
Figure 4: Taux d'incidence globaux (pour 1000 personnes-années) de la thrombose veineuse selon le type de cancer.	24
Figure 5: Taux d'incidence de la thrombose veineuse (TV) (pour 1000 personnes-années) selon le type de cancer représentés en fonction de la mortalité relative à un an pour chaque type de cancer.(16–18)	24
Figure 6: Incidence cumulative des récurrences de MTEV sous traitement anticoagulant. (24)	26
Figure 7: Incidence cumulative des hémorragies cliniquement significatives sous traitement anticoagulant chez des patients atteints de TVP, avec ou sans cancer. (24)	27
Figure 8: Flow-chart de l'étude	47

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Score de KHORANA _____	29
Tableau II : Stratégie de thromboprophylaxie par anticoagulants chez les patients traités pour un cancer selon les Associations françaises et internationales (28) _____	31
Tableau III : Stratégie de traitement par anticoagulants chez les patients traités pour un cancer selon les Associations françaises et internationales (28) _____	32
Tableau IV : Score d'OTTAWA _____	33

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Carnet de bord_____ 61

1 Introduction

En 2023, la France a enregistré 433 136 nouveaux cas de cancer et 162 400 décès faisant de cette maladie la première cause de décès chez les hommes et la deuxième chez les femmes.(1) Depuis 1990, le nombre de nouveaux cas de cancer a doublé, une hausse qui s'explique à la fois par l'évolution démographique et par l'augmentation du risque individuel de cancer.(1) La mortalité quant à elle a diminué de 2,1% entre 2011 et 2021. Ce constat est la conséquence d'une prise en charge précoce et à des avancées thérapeutiques importantes(1). Parmi les nombreuses complications liées au cancer, la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est particulièrement préoccupante, elle survient chez 5 à 20 % des patients atteints de tous types cancer. La MTEV s'impose comme la deuxième cause de décès chez les patients sous chimiothérapie, au même titre que les infections. (9%)(2).

En 2022, le taux d'hospitalisation en France dans la population générale pour une MTEV est en nette augmentation avec 62 055 patients hospitalisés avec un taux de mortalité à 1 an d'environ 20%. (3) Près de 30 % des patients hospitalisés pour MTEV présentent des antécédents de cancer ou un cancer actif soulignant la forte prévalence de cette comorbidité.(3,4). L'association entre cancer et thrombose a été mise en évidence dès le milieu du XIXe siècle, lorsque le médecin français Armand Trousseau a observé pour la première fois une tendance accrue à la formation de caillots sanguins chez les patients atteints de néoplasie.

Aujourd'hui, les patients atteints de cancer intègrent un parcours de soins pluridisciplinaire qui prend en charge à la fois le traitement de la maladie et le traitement de ses complications. Quel que soit le type de traitement adopté—chirurgical, par radiothérapie et/ou par chimiothérapie—la prise en charge des complications est essentielle. Cependant, la MTEV est souvent négligée. Tout d'abord par le patient lui-même en raison d'un manque de compréhension et de communication avec le corps médical. Ensuite par un ensemble de facteurs influençant le patient par rapport à son traitement : la stigmatisation liée au cancer et la gestion des traitements, l'épuisement général, l'inégalité d'accès aux soins, ou encore les pressions sociales. De son côté, le corps médical, composé de spécialistes dans les différentes disciplines du cancer, se concentre avant tout sur la prise en charge de la pathologie cancéreuse elle-même, ce qui décroît possiblement l'attention à la gestion spécifique de la MTEV

en tant que complication associée. Ces facteurs influencent directement la prise en charge des patients et la gestion de leurs traitements de la MTEV. Une étude met en évidence qu'à mi-parcours de la durée recommandée du traitement, seuls 45 % des patients sous héparine poursuivent encore leur prise médicamenteuse (5). La question posée est de savoir si le pharmacien hospitalier aurait un rôle à jouer dans cette prise en charge. Ce travail visant à proposer un programme de recherche sur la performance du système de soins (PREPS) appelé PHACTOR (Pharmacien Hospitalier AntiCoagulation et TumOR) porterait sur la mise en place d'une intervention du pharmacien hospitalier sur la prise en charge de cette maladie. Celui-ci associerait un rôle d'optimisation du traitement en amont entre le médecin et le patient avec pour objectif d'atteindre les préconisations de traitement et l'adhésion du malade. Ainsi une réduction du nombre de récurrences de ces événements thrombotiques serait attendue.

2 Cancer et thrombose

2.1 Le cancer et la maladie thromboembolique veineuse

2.1.1 La maladie thromboembolique veineuse

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) englobe deux manifestations cliniques principales : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). La TVP se caractérise par l'obstruction thrombotique d'un tronc veineux profond, généralement localisée au niveau des membres inférieurs, et se subdivise en TVP proximales et TVP distales. L'EP résulte de l'obstruction des artères pulmonaires ou de leurs branches par un thrombus, le plus souvent secondaire à une TVP (70% des cas). (6)

2.1.2 Épidémiologie

L'incidence annuelle de la MTEV dans la population générale est estimée à environ 100 cas pour 100 000 personnes, soit 0,1 % (7). Environ un tiers des patients présente une embolie pulmonaire symptomatique, tandis que les autres sont diagnostiqués avec une thrombose veineuse profonde (7). Chez les patients atteints de cancer, le risque de développer une MTEV est nettement plus élevé, avec une probabilité multipliée par 4 à 7 par rapport à la population générale (8) et multipliée par 20 chez les patients recevant un traitement antitumoral. (8) L'incidence cumulée de la thromboembolie veineuse à six mois suivant le diagnostic de cancer est estimée à 1,7 %, avec des variations notables selon le type de cancer : elle atteint 4 % pour le cancer du pancréas, contre 0,36 % pour le mélanome. L'incidence cumulée de la thromboembolie veineuse à 12 mois était de 3,4 % en 2017, contre 1 % en 1997, traduisant une nette augmentation. Cette évolution pourrait s'expliquer par une utilisation accrue des chimiothérapies dans les 4 premiers mois après le diagnostic (17% vs 33%) et une légère élévation de l'âge au moment du diagnostic (69 ans vs 68 ans). (9)

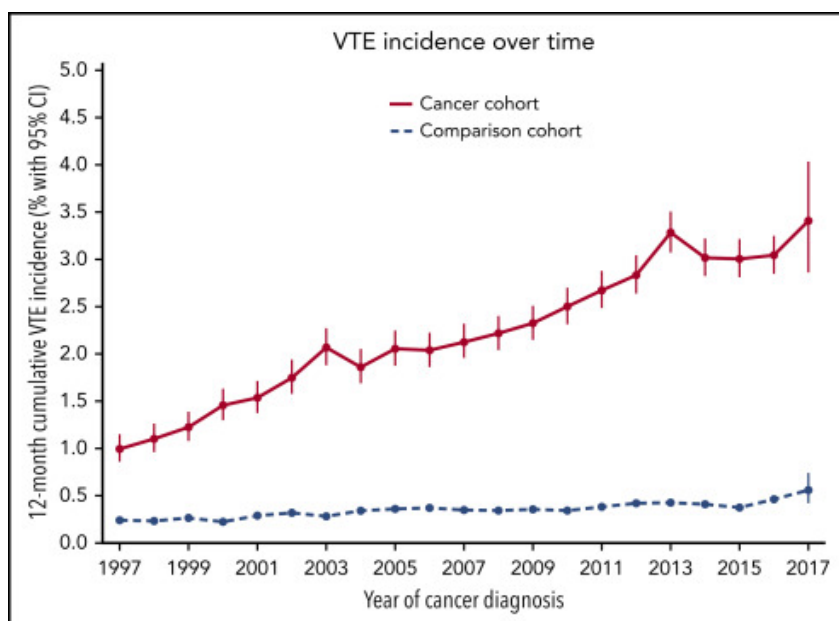
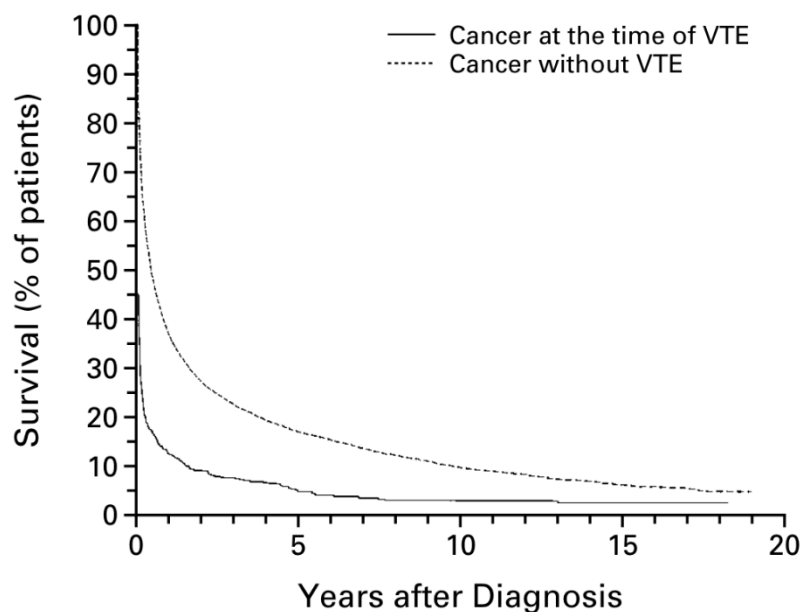


Figure 1: Incidence cumulée à 12 mois des thromboembolies veineuses chez des patients atteints de cancer et une cohorte de comparaison entre 1997 et 2017. (7)

Concernant la mortalité, une étude portant sur 100 000 patients atteints de cancer rapporte 448 décès attribuables à une MTEV, soit un taux 47 fois supérieur à celui observé dans la population générale (3). Par ailleurs, le taux de mortalité chez les patients présentant à la fois un cancer et une embolie pulmonaire (EP) est significativement plus élevé que chez ceux sans cancer (24,8 % contre 6,5 %) (3).

La survenue d'une MTEV chez les patients cancéreux constitue un facteur pronostique péjoratif majeur. En effet, la survie à un an est considérablement réduite chez les patients hospitalisés présentant une MTEV diagnostiquée en même temps que leur cancer, comparativement à ceux atteints uniquement d'un cancer, avec des taux respectifs de 16 % contre 32 % (23) (Figure 2). Pour les patients ayant un diagnostic de MTEV dans l'année après leur diagnostic de cancer, la survie à 1 an est de 38% comparé au groupe contrôle avec une survie de 47%.



No. AT RISK

Cancer at the time of VTE	668	23	10	3
Cancer without VTE	6668	913	338	87

Figure 2: Courbes de survie des patients hospitalisés diagnostiqués avec un cancer au moment de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et des patients hospitalisés témoins appariés atteints de cancer. (10)

2.1.3 Physiopathologie

L'association entre le cancer et la thrombose a été reconnue depuis le XIX^e siècle. En 1865, Armand Trousseau a décrit un état d'hypercoagulabilité chez les patients atteints de tumeurs malignes, notant une tendance spontanée à la coagulation du sang, même en l'absence de signe inflammatoire. Cette observation, aujourd'hui connue sous le nom de « signe de Trousseau », constitue l'un des premiers témoignages cliniques de la relation étroite entre les néoplasies et les événements thromboemboliques. Depuis, de nombreuses études ont confirmé que les cancers sont à l'origine d'un état prothrombotique multifactoriel, impliquant à la fois des facteurs tumoraux (tels que l'expression du facteur tissulaire, la libération de microparticules procoagulantes, ou l'activation des voies de signalisation cellulaire), des modifications de l'hôte (activation des plaquettes, perturbation de l'endothélium vasculaire, inflammation systémique), ainsi que des facteurs liés au traitement (chimiothérapie, chirurgie, immobilisation).

Le tissu tumoral se caractérise par un état combiné de coagulopathie, d'inflammation et d'hypoxie. Sous l'effet de l'activation de gènes impliqués dans la prolifération tumorale, diverses substances prothrombotiques sont produites, contribuant ainsi à la formation de thrombus. Le facteur tissulaire (TF, *tissue factor*) semble jouer un rôle central dans le déclenchement de l'état d'hypercoagulabilité associé à la thrombose liée au cancer (CAT). Le TF est une protéine procoagulante qui initie la voie extrinsèque de la coagulation en formant un complexe avec le facteur VII, favorisant ainsi l'activation du facteur X en facteur Xa. Les cellules tumorales sont capables d'exprimer de manière constitutive le TF et libèrent des vésicules extracellulaires qui en sont porteuses, contribuant ainsi à la génération de thrombine et à la formation de fibrine.(11,12)

Le système fibrinolytique est également altéré chez les patients atteints de cancer. Le PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) est une sérine-protéase qui inhibe l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) ainsi que l'urokinase (uPA), favorisant ainsi la formation et la déposition de fibrine.(13) Les cellules cancéreuses sont aussi capables de sécréter des facteurs d'activation plaquettaire (adenosine diphosphate, thromboxane A₂, ligands du CD40). Les cytokines produites par les cellules tumorales activent les cellules endothéliales. De plus, les pièges extracellulaires formés par les neutrophiles activés (NETs) représentent un médiateur crucial dans la genèse de la thrombose associée au cancer (CAT). La stimulation des neutrophiles, notamment par des facteurs tels que les interleukines IL-8, IL-1 β , IL-17, ou des cellules endothéliales activées, induit la NETose. Ce processus génère un support permettant l'adhésion des plaquettes et d'autres éléments procoagulants. Les histones contenues dans ces pièges extracellulaires, quant à elles, activent directement les plaquettes, contribuant ainsi à la génération de thrombine.(14,15). Par ailleurs, les cytokines produites par les cellules tumorales, telles que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6, participent aux lésions endothéliales, favorisant ainsi la formation du thrombus.

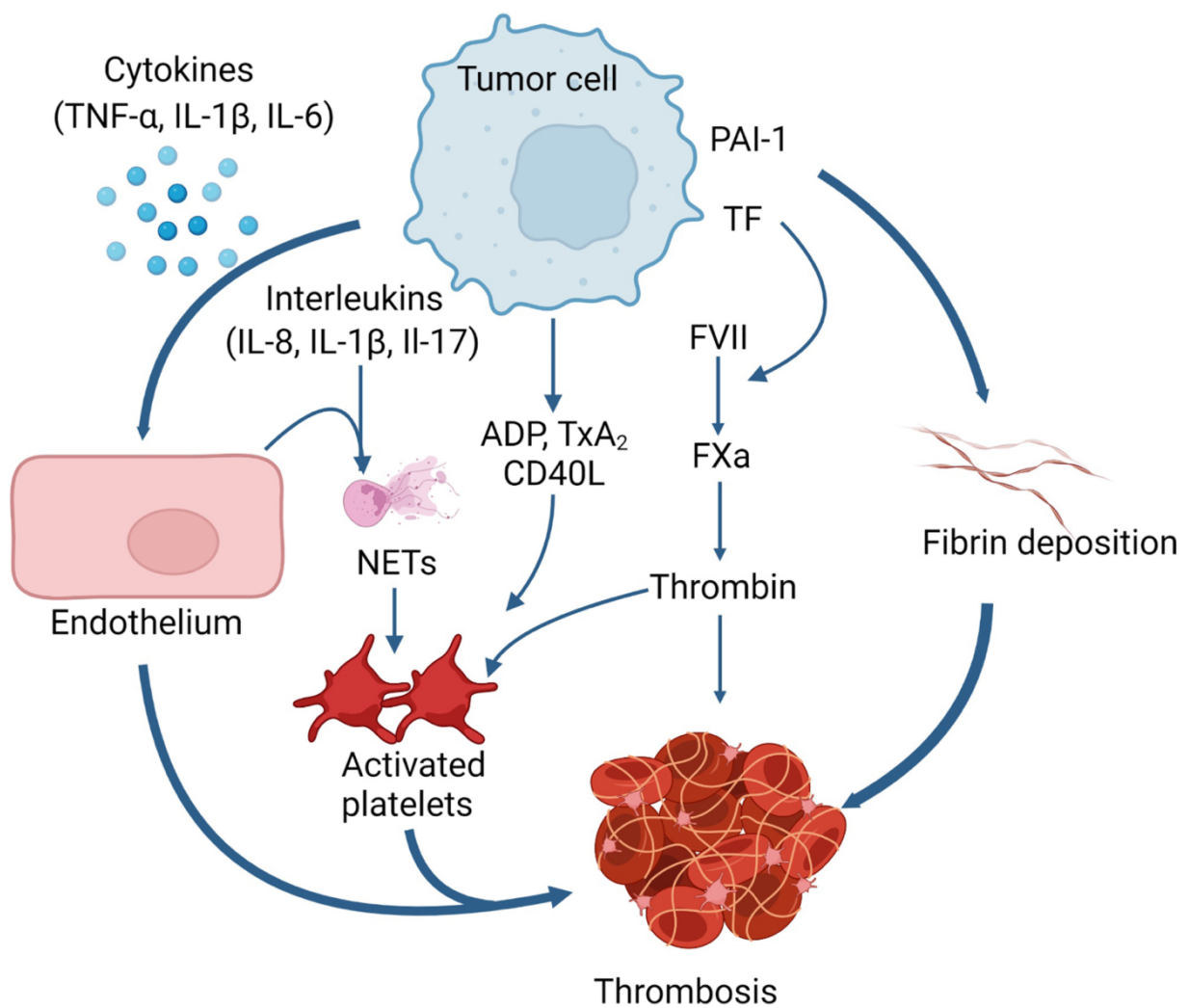


Figure 3: Mécanismes multiples dans la thrombose associée au cancer.

FVII signifie facteur VII ; FXa, facteur Xa ; IL, interleukine ; NETs, pièges extracellulaires des neutrophiles ; PAI-1, inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 ; TF, facteur tissulaire

2.2 Particularités de la maladie thromboembolique veineuse du patient atteint de cancer

2.2.1 Facteurs de risque

Outre l'état prothrombotique induit par la pathologie cancéreuse elle-même, d'autres facteurs concourent au développement de la MTEV.

2.2.1.1 Liés à la tumeur

Les facteurs de risque thromboemboliques varient et s'intensifient en fonction du type histologique de la tumeur, de sa localisation anatomique et du stade évolutif de la maladie. De manière générale, les cancers du pancréas, du cerveau, du poumon et de l'ovaire sont ceux qui induisent les risques thromboemboliques les plus élevés selon les données de la littérature.(16–19) Un risque thromboembolique significatif est également rapporté dans les lymphomes, le myélome multiple, ainsi que dans les cancers du rein, de l'estomac et des os.(20–22) À l'inverse, des risques relativement faibles sont généralement observés chez les patients atteints de cancer du sein ou de la prostate (figure 4). La figure 5 présente les taux d'incidence de la thrombose veineuse pour différents types de cancer regroupés et mis en relation avec la mortalité relative à un an pour chaque type de cancer. Malgré une variabilité des taux de thrombose veineuse selon les études et les types de cancer, une corrélation claire se dégage entre l'incidence thrombotique et la mortalité relative à un an. Cette dernière reflète l'agressivité biologique des tumeurs et semble étroitement liée à leur potentiel prothrombotique.

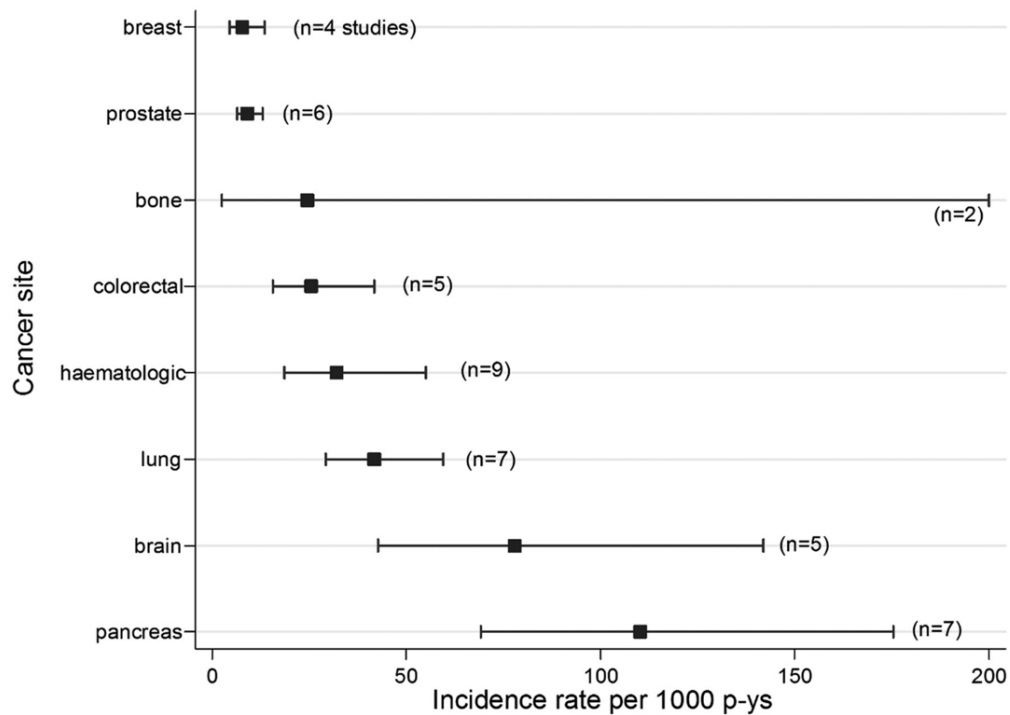


Figure 4: Taux d'incidence globaux (pour 1000 personnes-années) de la thrombose veineuse selon le type de cancer.

Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'études ayant contribué à l'estimation groupée. (18)

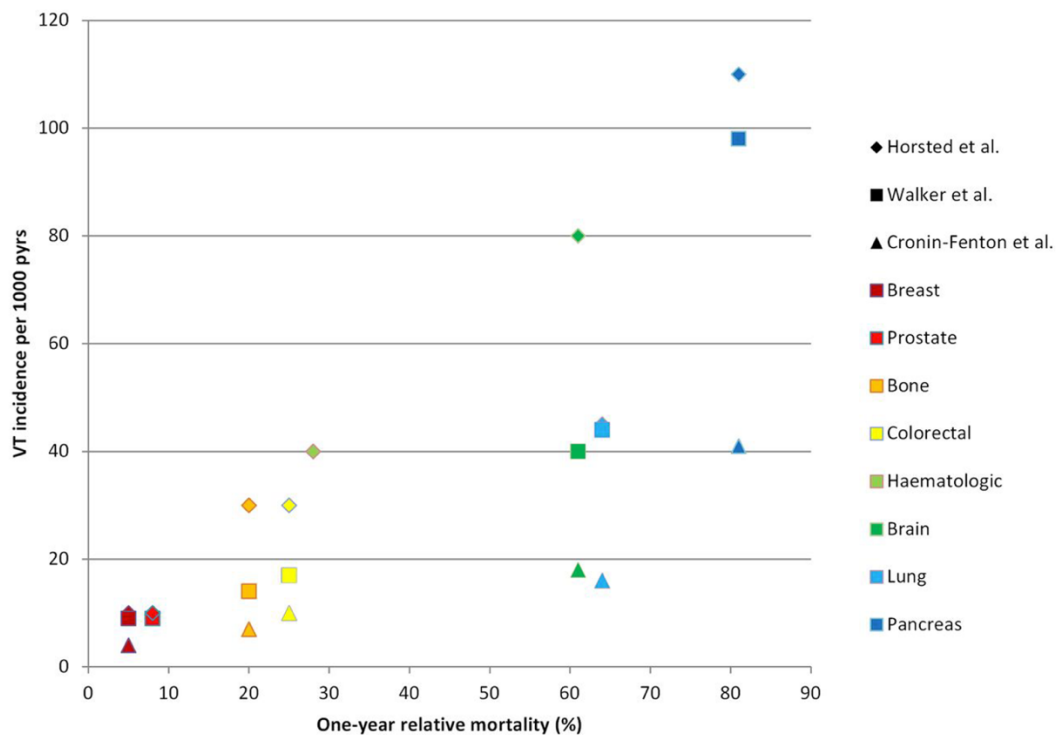


Figure 5: Taux d'incidence de la thrombose veineuse (TV) (pour 1000 personnes-années) selon le type de cancer représenté en fonction de la mortalité relative à un an pour chaque type de cancer. (16–18)

De plus, le stade avancé de la maladie néoplasique constitue un facteur aggravant du risque thromboembolique. Selon une étude danoise réalisée en 2010 comparant 50 000 patients ayant un cancer et 205 000 patients sans cancer, les risques relatifs ajustés (aRR) avec leurs intervalles de confiance à 95 % étaient respectivement de 2,9 (1,5–5,5) pour les patients au stade I, 2,9 (2,4–3,5) au stade II, 7,5 (6,0–9,4) au stade III, et 17,1 (12,6–23,3) au stade IV.(17) Dans cette étude, la présence de métastases au moment du diagnostic de cancer s'est révélée être le facteur prédictif le plus fortement associé à la survenue ultérieure d'une thrombose veineuse.

2.2.1.2 Liés au traitement

Plusieurs traitements oncologiques ont été identifiés comme des facteurs contribuant à l'augmentation du risque de thrombose veineuse, en particulier la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées, les agents anti-angiogéniques, ainsi que les actes chirurgicaux. La chirurgie constitue un facteur de risque bien établi de thrombose veineuse, y compris chez les patients ne présentant pas de pathologie cancéreuse. Chez les patients atteints de cancer, ce risque est approximativement doublé par rapport aux patients non cancéreux et peut rester significativement élevé jusqu'à sept semaines après l'intervention chirurgicale (23). La chimiothérapie, quant à elle, représente un déterminant majeur du risque thrombotique dans cette population. Une étude prospective menée chez des patients traités en ambulatoire a mis en évidence une augmentation de 2,7 fois du risque de thrombose artérielle, ainsi qu'un taux de mortalité attribuable à la thrombose veineuse 47 fois plus élevé que celui rapporté dans la population générale (2). En outre, l'association de l'hormonothérapie à la chimiothérapie est associée à une incidence plus importante de TVE, notamment chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (23). D'autres facteurs liés à la maladie du cancer contribuent à la formation de thrombus, tels que le risque de compression veineuse induit par les tumeurs solides, l'utilisation de cathéters veineux, les hospitalisations prolongées, ou encore des comorbidités comme la fibrillation atriale ou le diabète (24).

2.2.2 Récidives et hémorragies

Les patients atteints de cancer et présentant une MTEV avant ou après le diagnostic de cancer présentent également un risque accru de récurrence de MTEV et d'événements hémorragiques. Une étude italienne publiée en 2002 a comparé l'incidence des récurrences entre patients atteints ou non de cancer sous traitement anticoagulant. Chez les patients cancéreux, l'incidence cumulative des récurrences thromboemboliques à 12 mois s'élevait à 20,7 % (IC à 95 %, 15,6 %-25,8 %), contre 6,8 % (IC à 95 %, 3,9 %-9,7 %) chez les patients sans cancer, soit un risque multiplié en moyenne de 3,2. (25) Un lien significatif avec la sévérité du cancer a été démontré: le risque de récurrence était multiplié par 2 à 3 chez les patients présentant un cancer peu étendu, tandis qu'il était presque multiplié par 5 chez ceux atteints d'un cancer étendu ou modérément étendu.

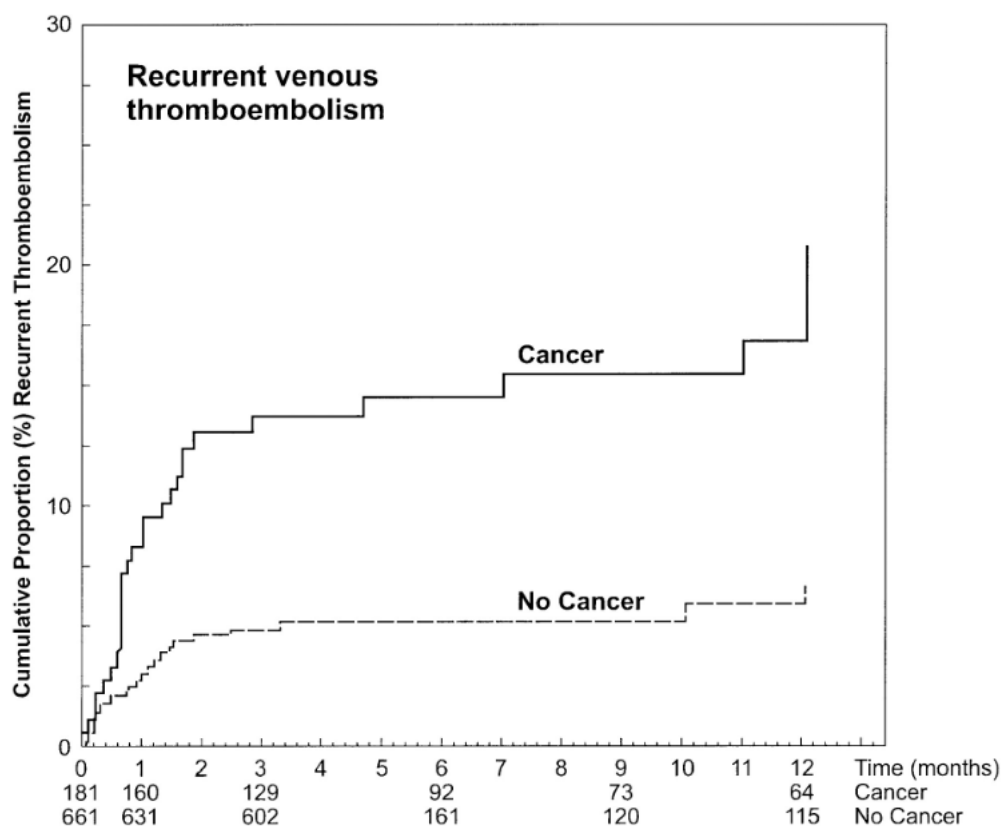


Figure 6: Incidence cumulative des récurrences de MTEV sous traitement anticoagulant.
(24)

La même étude italienne a également comparé l'incidence des hémorragies entre ces deux populations. Chez les patients atteints de cancer sous traitement anticoagulant, l'incidence cumulative des hémorragies à 12 mois était également plus élevée que chez les patients sans cancer (12,4% (IC 95%, 6.5%-18.2%) vs 4.9% (IC 95%, 2.5%-7.4%)) (figure 7). Le risque d'hémorragie augmente en fonction de la sévérité du cancer : la fréquence des hémorragies majeures pour 100 patients-années était de 42.8, 19.1 et 3.4 chez les patients atteints respectivement de cancers sévères, modérément sévères et moins sévères.

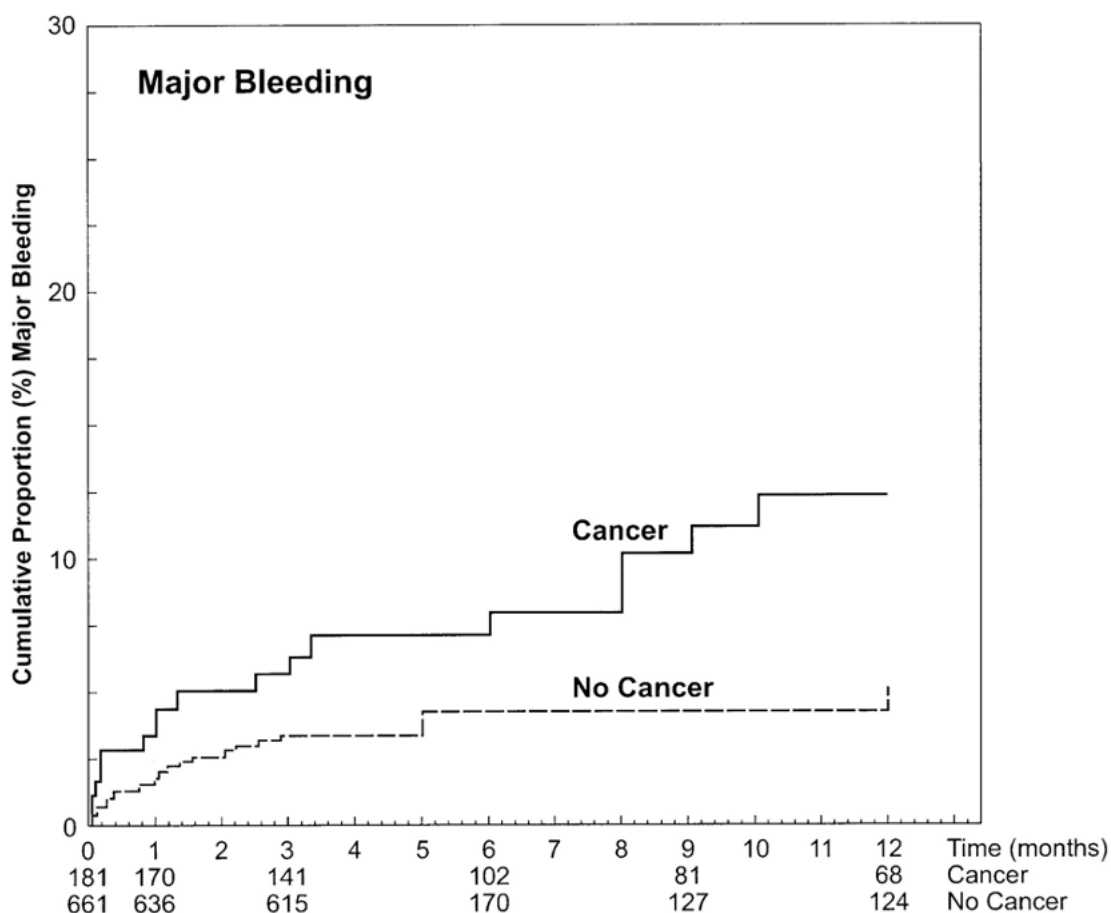


Figure 7: Incidence cumulative des hémorragies cliniquement significatives sous traitement anticoagulant chez des patients atteints de TVP, avec ou sans cancer. (24)

La survenue d'une récurrence d'événement thromboembolique veineux (ETEV) a un impact significatif sur la mortalité des patients atteints de cancer, tout en augmentant le risque de complications hémorragiques majeures. Une étude de cohorte de 2015 montre que lors des trois mois après la récurrence, 27% des patients sont décédés. Ces décès sont causés pour 86% des patients par la progression du cancer. En ce qui concerne les événements hémorragiques majeurs, environ 8 % des patients en ont présenté. (26)

2.2.3 Iatrogénie du traitement anticoagulant

L'iatrogénie liée aux traitements anticoagulants constitue l'une des principales causes d'effets indésirables médicamenteux graves, le plus souvent évitables. Ces traitements exposent notamment à un risque hémorragique, allant de manifestations mineures (gingivorragies, épistaxis) à des complications majeures (hémorragies digestives ou intracrâniennes). D'autres effets indésirables, tels que la thrombopénie induite par l'héparine, ou d'interactions médicamenteuses significatives, en particulier avec certains antibiotiques ou antiépileptiques sont également possibles. Un suivi rigoureux de ces traitements est donc essentiel, en particulier dans cette population.

3 Prise en charge de la maladie thromboembolique du patient atteint de cancer

3.1 Recommandations : critères de choix

3.1.1 Prévention primaire

Lors du diagnostic de cancer, il est essentiel d'évaluer le risque individuel de survenue d'une MTEV au cours de l'évolution de la maladie. Cette évaluation identifie les patients à faible risque, mais également ceux à risque élevé, pour lesquels une thromboprophylaxie est indiquée. Plusieurs scores ont été développés en fonction du profil clinique et biologique des patients, parmi lesquels les scores PROTECHT, CONKO, Vienna/CATS, COMPASS-CAT et KHORANA. En pratique clinique, le score de KHORANA demeure le plus utilisé et le plus recommandé par les recommandations internationales. (27)

Le score de KHORANA s'établit en cinq points en fonction de critères cliniques et de paramètres pré-chimiothérapies :

Critères		Points
Localisation du cancer	A très haut risque (estomac, pancréas)	2
	A haut risque (poumons, lymphome, gynécologiques, vessie ou testicules)	1
Plaquettes pré-chimiothérapie $>350 \times 10^9$ G/L		1
Hémoglobine pré-chimiothérapie <100 G/L ou traitement par érythropoïétine		1
Leucocytes pré-chimiothérapie $> 11 \times 10^9$ G/L		1
Indice de masse corporelle > 35 kg/m²		1

Tableau I : Score de KHORANA

Un score de zéro est associé à un risque faible de thromboembolie veineuse, un score compris entre un et deux reflète un risque intermédiaire, tandis qu'un score supérieur ou égal à trois classe les patients comme présentant un risque élevé.(28)

Selon une étude réalisée en 2019, l'incidence des thromboembolies veineuses à six mois varie en fonction du niveau de risque évalué par le score de KHORANA. Elle est estimée à 5,0 % (IC 95 % : 3,9 %-6,5 %) chez les patients à faible risque, à 6,6 % (IC

95 % : 5,6 %-7,7 %) chez ceux présentant un risque intermédiaire, et atteint 11,0 % (IC 95 % : 8,8 %-13,8 %) pour les patients à haut risque. Cette étude montre que seulement un quart des événements thromboemboliques survient chez des patients classés à haut risque selon le score de KHORANA. Cela indique qu'un nombre significatif d'événements concernent des patients considérés comme à risque faible ou intermédiaire, qui ne bénéficient donc pas systématiquement d'une thromboprophylaxie adaptée.(28)

Le score de VIENNA CATS est utilisé de manière plus spécifique pour identifier les patients à haut risque de thrombose du fait qu'il prenne en compte les D-Dimères et la sélectine-P. Cependant, ces mesures s'avèrent peu applicables en routine.(29)

En complément de la thromboprophylaxie, des mesures générales sont également recommandées aux patients afin de prévenir les événements thromboemboliques, telles que le port de bas de contention et le maintien d'une bonne hydratation.

3.1.2 Anticoagulation

Le choix de l'anticoagulant dépend de plusieurs facteurs, qu'il s'agisse d'une utilisation à visée prophylactique, curative après un premier événement ou une récurrence, ou encore de caractéristiques propres au patient, à son cancer et à son traitement anticancéreux.

3.1.2.1 Thromboprophylaxie

Trois groupes de patients atteints de cancer sont concernés par la thromboprophylaxie : les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, ceux devant subir une intervention chirurgicale en l'absence de saignement actif ou de risque hémorragique élevé, et enfin les patients traités en ambulatoire par chimiothérapie présentant un risque thrombotique élevé.

En thromboprophylaxie, les recommandations actuelles privilégient majoritairement l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), sous réserve d'une fonction rénale adéquate en ambulatoire, en hospitalisation ou lors d'une chirurgie. En ambulatoire, un anticoagulant direct oral (AOD), préféré des patients du fait du mode d'administration, est aussi proposé si aucune contre-indication n'est retrouvée (Surrisque hémorragique, interaction médicamenteuse avec le traitement

antitumoral). En fonction des sociétés savantes (American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Hematology (ASH), Initiative Internationale sur la Thrombose et le cancer (ITAC), Association Francophone des Soins Oncologiques de support (AFSOS)), les recommandations médicamenteuses varient. Le tableau II détaille les différentes recommandations.

Recommandation des Associations	Patient hospitalisé avec cancer actif	Patient devant subir une chirurgie	Patient suivi en ambulatoire
ASCO 2020	Si affection médicale aiguë ou mobilité réduite: HBPM ou AOD en l'absence de risque hémorragique et contre-indications	En post-opératoire: HNF ou HBPM sauf en cas de saignement actif, de risque hémorragique ou de contre-indications	Si score Khorana ≥ 2 : HBPM ou AOD si absence de risque de saignements et interactions médicamenteuses
ASH 2021	HBPM	En post-opératoire: HBPM ou fondaparinux	AOD si risque de thrombose intermédiaire ou élevé ou HBPM si risque élevé
AFSOS 2021	Si pathologie médicale aiguë: Clcr ≥ 20 ml/min: HBPM Clcr < 20 ml/min: HNF	En pré-opératoire (sauf chirurgie cérébrale) et post-opératoire : Clcr ≥ 20 ml/min: HBPM Clcr < 20 ml/min: HNF	Patient avec un cancer du pancréas avancé ou si score Khorana ≥ 2 : HBPM
ITAC 2022	Incluant les patients avec mobilité réduite: Clcr ≥ 30 ml/min: HBPM Clcr < 30 ml/min: HNF	En pré-opératoire et post-opératoire : Clcr ≥ 30 ml/min: HBPM Clcr < 30 ml/min: HNF	Patient avec un cancer métastatique (hors cancer bronchique) ou cancer du pancréas localement avancé en l'absence de risque de saignement ou si score KHORANA ≥ 2 : HBPM ou AOD

Clcr : clairance de la créatinine ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; AOD ; anticoagulant oral direct

Tableau II : Stratégie de thromboprophylaxie par anticoagulants chez les patients traités pour un cancer selon les Associations françaises et internationales (28)

3.1.2.2 Traitement de la MTEV initiale

En cas d'ETEV chez un patient atteint de cancer, un traitement curatif est instauré les six premiers mois. L'anticoagulant utilisé va différer en fonction des mêmes facteurs que pour la thromboprophylaxie : fonction rénale, interactions médicamenteuses et risque hémorragique. Les recommandations vont se limiter aux embolies pulmonaires, aux thromboses veineuses profondes proximales des membres inférieurs et aux thromboses de système cave supérieurs liées à l'utilisation de cathéters veineux centraux de longue durée.

ASCO 2020	Si Clcr ≥ 30 ml/min au choix: HBPM ou AOD avec prudence dans les contextes suivants: - Risque hémorragique associé aux AOD, en cas de cancer GI ou GU - Risque de saignement muqueux - Interactions médicamenteuses (CYP3A4, P-gp) Si Clcr < 30 ml/min : HNF
AFSOS 2021	Si Clcr > 20 ml/min et en tenant compte de la préférence du patient: HBPM ou AOD sauf dans les contextes suivants: - Clcr < 50 ml/min - Risque hémorragique incluant les lésions cérébrales, les pathologies GI, un antécédent récent d'hémorragies digestives, un traitement gastro toxique - Thrombopénie - Tumeur GI ou urothéliale ou non réséquée - Interactions médicamenteuses interagissant avec le CYP3A4 ou de la P-gp - Événement thrombotique sévère - Malabsorption digestive Si Clcr < 20 ml/min: HNF
ITAC 2022	Si Clcr ≥ 30 ml/min au choix: HBPM ou AOD avec prudence dans les contextes suivants: - Risque hémorragique associé aux AOD, en cas de cancer GI ou GU - Tumeur gastro-intestinale haute - Interactions médicamenteuses (CYP3A4, P-gp) - Malabsorption digestive Si Clcr < 30 ml/min : HNF

Tableau III : Stratégie de traitement par anticoagulants chez les patients traités pour un cancer selon les Associations françaises et internationales (28)

Pour le traitement des thromboses liées au cathéter central de longue durée, un traitement est recommandé pour minimum 3 mois, et sera continué jusqu'à ce que le cathéter soit en place par une HBPM. Le cathéter central, s'il est fonctionnel, non infecté et bien positionné, est laissé en place, à condition qu'une surveillance rigoureuse de l'évolution des symptômes soit assurée.(30)

Une réévaluation spécifique du rapport bénéfice/risque du traitement anticoagulant s'impose au-delà des six premiers mois. En effet, si le risque de récurrence de la maladie veineuse thromboembolique est plus élevé durant les six premiers mois suivant le diagnostic, il demeure significatif après cette période. Après les six premiers mois de traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement anticoagulant lorsque le cancer n'est plus actif ou lorsqu'il n'y a pas eu de récurrences de MTEV durant la période. Un cancer actif correspond à un cancer métastatique ou localement avancé ou en récurrence, ou lorsqu'un traitement anticancéreux est toujours en cours. Une poursuite du traitement lorsque le cancer est actif est recommandée, et sera réévaluée tous les six mois. En fonction du patient, le risque de récurrence ne sera pas le même et il est possible d'en évaluer le risque à l'aide du score d'OTTAWA (31) détaillé dans le tableau IV.

Critères	Points
Sexe féminin	1
Cancer du poumon	1
Cancer du sein	-1
Stade 1	-2
MTEV antérieure	1

Tableau IV : Score d'OTTAWA

Un score ≤ 0 est associé à un faible risque de récurrence et un score > 0 est associé à un risque élevé.

Une étude a observé l'apparition de récurrences de MTEV après classification des patients selon le score d'OTTAWA. Parmi les patients, 50 % ont été classés à haut risque, et 18,6 % d'entre eux ont présenté une récurrence dans les six mois. En comparaison, 7,4 % des patients classés à faible risque ont récidivé sur la même période.(31)

Le choix du traitement à l'issue de ces six mois lorsqu'il n'y a pas eu de récurrence va différer en fonction de plusieurs éléments :

- activité du cancer,
- risque de rechute du cancer en cas de rémission,
- traitement anticancéreux en cours,
- traitement anticoagulant des six premiers mois,
- tolérance et acceptation du traitement anticoagulant des six premiers mois,
- préférence du patient.

A la suite de l'étude de ces différents éléments, plusieurs cas de figures se présentent. Si le traitement par HBPM ou AOD est bien toléré et efficace, une poursuite de ce traitement est envisagée. Cependant, si celui-ci n'est pas toléré et/ou inefficace, un switch avec l'autre classe d'anticoagulant est préconisé.

3.1.2.3 Traitement de la récurrence de la MTEV

Lorsqu'une récurrence de MTEV est confirmée, le choix de la prise en charge doit s'appuyer sur une évaluation rigoureuse de plusieurs facteurs cliniques et thérapeutiques. Il convient notamment de considérer :

- l'observance du traitement anticoagulant par le patient,
- une interruption temporaire du traitement, notamment en cas de saignement ou d'intervention chirurgicale,
- des doses inadaptées, des troubles d'absorption ou des interactions médicamenteuses,
- la présence d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH),
- la progression du cancer sous-jacent.

À l'issue de cette analyse, plusieurs orientations thérapeutiques sont possibles :

Si la récurrence est imputable à une mauvaise observance ou à une interruption temporaire du traitement, une reprise du traitement initial est généralement indiquée. En revanche, si la récurrence est liée à une tolérance médicamenteuse insuffisante, à

des doses inappropriées ou à des interactions pharmacologiques, un ajustement posologique ou un changement de molécule peut être envisagé afin d'optimiser l'efficacité et la sécurité du traitement anticoagulant :

- en cas de traitement initial par héparine de bas poids moléculaire (HBPM), celui-ci est soit poursuivi à une dose augmentée de 20 à 25 % soit remplacé par un anticoagulant oral direct (AOD), en fonction du contexte clinique et du risque hémorragique.
- si le patient était initialement traité par un AOD, une conversion vers une HBPM à dose curative standard est alors recommandée, notamment en situation de cancer actif ou de doute sur l'absorption des traitements oraux.(30)

3.1.3 Suivi clinique

La mise en place d'un traitement anticoagulant requiert une surveillance clinique régulière, assurée conjointement par les professionnels de santé et par le patient lui-même. Ce dernier doit être préalablement formé à reconnaître les signes d'alerte d'une récurrence de MTEV tels que les douleurs, les œdèmes, les douleurs thoraciques ou la dyspnée. Parallèlement, la surveillance des complications hémorragiques (hématurie, ecchymoses, rectorragies...) est essentielle afin de pouvoir adapter rapidement le traitement en cas de problème. Enfin, le suivi biologique et les examens d'imagerie offrent une prise en charge précoce et optimale du patient. De nombreux professionnels de santé, tels que les médecins, les infirmiers et les pharmaciens, interviennent dans cette prise en charge pluridisciplinaire.

4 Entretiens pharmaceutiques

4.1 Principes et objectifs

Selon la Société française de Pharmacie Clinique (SFPC), un entretien pharmaceutique est un dialogue entre le patient et le pharmacien, visant à collecter des informations tout en renforçant les conseils, la prévention et l'éducation dans l'utilisation des produits de santé. Cet entretien est instauré lors d'une conciliation médicamenteuse, d'une évaluation ou du renforcement de l'adhésion au traitement, ainsi que dans le cadre d'une action éducative ciblée. Il est réalisé dans le cadre d'une hospitalisation conventionnelle, d'une hospitalisation de jour (HDJ), d'une consultation externe, à l'officine et/ou dans une maison de santé. (32) L'entretien pharmaceutique se distingue de l'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) tant par ses objectifs que par son cadre réglementaire et sa mise en œuvre. En effet, un entretien pharmaceutique n'est pas nécessairement encadré par l'Assurance Maladie ; seuls certains dispositifs bénéficient d'un cadre officiel, comme ceux dédiés aux patients sous anticoagulants depuis au moins six mois, l'asthme ou les anticancéreux oraux. Par ailleurs, il implique principalement le pharmacien, qui mène un échange structuré visant à sécuriser l'utilisation du produit de santé, améliorer l'observance et prévenir les complications. À l'inverse, l'ETP repose sur une approche pluridisciplinaire, mobilisant au moins un médecin et d'autres professionnels, dans le cadre d'un programme validé par les Agences Régionales de Santé (ARS). Elle vise à développer chez le patient les compétences nécessaires pour gérer activement et durablement sa maladie au quotidien. Elle couvre l'ensemble des besoins du malade. Ainsi, l'ETP s'inscrit dans une démarche globale d'autonomisation, tandis que l'entretien pharmaceutique répond à une logique de suivi ciblé et éventuellement ponctuel autour des produits de santé.

4.2

Cadre réglementaire

En France, les entretiens pharmaceutiques en établissement de santé s'inscrivent dans le cadre plus large des missions du pharmacien hospitalier, définies par le Code de la santé publique (article L.5126-1 et suivants). Contrairement aux entretiens réalisés en officine, qui bénéficient d'un cadre précis et d'une rémunération spécifique via la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) (pour les AVK, AOD, asthme, etc.), les entretiens sont inscrits dans les missions possibles de la PUI. Ils s'associent fréquemment à la réalisation de la conciliation médicamenteuse et de l'éducation thérapeutique dans le cadre d'un Plan Pharmaceutique Personnalisé (PPP).

Plus récemment la modification de la circulaire frontière sur les hôpitaux de jour a ouvert la participation des pharmaciens. Ces derniers via la réalisation d'entretiens/consultations ont une activité qui sont compatibilisées comme l'une des trois ou quatre actions accordant un forfait d'HDJ.

Hormis ceux pris en compte dans les forfaits d'HDJ, ces entretiens ne font pas encore l'objet d'une valorisation financière nationale dédiée, mais ils sont fortement encouragés par plusieurs textes réglementaires et recommandations :

- Circulaire DGOS/PF2/2011/329 du 27 juillet 2011 relative à la sécurisation du circuit du médicament à l'hôpital, qui rappelle l'importance des entretiens et de l'éducation du patient.
- Décret n° 2011-1202 du 28 septembre 2011, qui précise les missions des pharmaciens hospitaliers, incluant l'information des patients et la conciliation médicamenteuse.
- Programme national de sécurité des patients (PNSP) et plans nationaux de lutte contre les événements indésirables liés aux médicaments, qui encouragent le développement des entretiens pharmaceutiques pour prévenir les erreurs de médication.
- Décret PUI 2019 Art. R. 5126-10 portant sur les activités de pharmacie cliniques réalisables dans une PUI (arrêté 2021)
- Loi ASAP : prérequis à la réalisation et/ou renouvellement des prescriptions par le pharmacien.

Au sein d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), plusieurs professionnels sont amenés à conduire des entretiens pharmaceutiques auprès des patients, dans le respect de leurs compétences et sous encadrement adapté.

Il s'agit notamment de :

- Pharmaciens titulaires et docteurs juniors, pleinement habilités à réaliser ces entretiens ;
- Étudiants en pharmacie de troisième cycle (internes en pharmacie), intervenant sous le contrôle effectif d'un pharmacien hospitalier ;
- Étudiants en 5e année hospitalo-universitaire, autorisés à participer aux entretiens sous la responsabilité du pharmacien et la surveillance des internes en pharmacie ;
- Préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH), qui contribuent à la réalisation d'entretiens pharmaceutiques, sous la responsabilité et le contrôle effectif d'un pharmacien, conformément à l'intégration de cette mission dans le référentiel d'activité (arrêté du 31 juillet 2024)

5 Projet de recherche PREPS

5.1 Etude PREPS : définition

Le Programme de Recherche sur la Performance du Système de soins (PREPS) est un dispositif national de financement public qui soutient des projets de recherche appliquée visant à améliorer l'organisation, la qualité et l'efficacité des soins. Porté par la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES) et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), il s'inscrit dans la politique nationale de recherche en santé. Les études financées dans ce cadre portent le plus souvent sur de nouvelles organisations de soins, des parcours patients innovants ou encore l'évaluation de pratiques afin d'optimiser le fonctionnement du système de santé. (33)

5.2 Financement

Les projets PREPS sont financés par des appels à projets annuels. Les financements sont attribués après une évaluation scientifique et médico-économique par des experts puis par un classement national par ce jury. L'obtention d'un PREPS couvre les coûts liés à la mise en œuvre de l'étude : coordination, logistique de la réalisation de l'intervention ou recueil des données et leur analyse, ainsi que les coûts de publication. Éventuellement une partie du financement d'un doctorant (salaire de thèse) est pris en charge si celui-ci est directement intégré au projet de recherche.(34)

5.3 Autres programmes de recherche

D'autres programmes de recherches hospitaliers existent et sont regroupés en 2 groupes : Les programmes à visée directement thérapeutique (PHRC et PRT), et ceux concernant l'organisation de travail des équipes médicales, permettant l'accès à des innovations organisationnelles (PRME, PREPS et PHRIP).

5.3.1 Le PHRC

Créé dans les années 1990, le PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique), regroupe les recherches cliniques qui ont pour but d'évaluer la sécurité, la tolérance, la faisabilité ou l'efficacité des technologies de santé. (35)

Il comprend 3 appels à projets : PHRC-N (Programme hospitalier de recherche clinique national), PHRC-K (Programme hospitalier de recherche clinique national en cancérologie) et PHRC-I (Programme hospitalier de recherche clinique interrégional).

5.3.2 Le PRT

Le PRT (Programme de recherche translationnelle) facilite le lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, en favorisant des échanges plus rapides et efficaces entre les travaux à visée cognitive et ceux orientés vers les patients ou la santé des populations. (36)

Il comprend 2 appels à projets : le PRT-S (Programme de recherche translationnelle en santé) et le PRT-K (Programme de recherche translationnelle en cancérologie).

5.3.3 Le PRME

Le PRME (Programme de Recherche Médico-Economique), dispositif mis en place en 2013 permet l'évaluation médico-économique de technologies de santé et de stratégies de prise en charge dont l'efficacité clinique a déjà été établie. Il a pour but d'aider les décideurs publics dans leurs choix en matière de financement du système de soins, de recommandations de bonnes pratiques et d'enjeux de santé publique. (37)

5.3.4 Le PHRIP

Depuis dix ans, le Programme Hospitalier de Recherche Infirmière et Paramédicale (PHRIP) soutient des démarches innovantes visant à améliorer les pratiques des auxiliaires médicaux, contribuant ainsi à l'élévation de la qualité des soins prodigués aux patients. (34)

5.4 Choix du PREPS

Le choix de postuler au concours du PREPS repose sur le fait que nous allons évaluer l'efficacité d'une nouvelle organisation des soins, et non celle d'une nouvelle thérapeutique. Un volet médico-économique ancillaire sera proposé afin d'éclairer les autorités sur les conséquences de cette nouvelle organisation des soins.

5.5 Groupe de travail

Afin d'élaborer un protocole solide dans le cadre du PREPS, la mise en place d'un groupe de travail s'avère indispensable. Ce groupe, qui constitue le comité scientifique de l'étude, réunit des professionnels de santé de différents horizons afin de garantir un protocole rigoureux et complet sur tous les plans.

Pour la rédaction de ce projet, plusieurs experts ont été sollicités : un biostatisticien/méthodologiste, un oncologue, un hématologue, des pharmaciens cliniciens, un spécialiste de l'hémostase ainsi que des économistes de la santé.

De nombreuses réunions ont eu lieu depuis décembre 2024 avec les différents experts pour recueillir le plus d'informations possibles sur leur avis sur la question et pouvoir proposer un protocole se rapprochant au plus de la vraie vie. Dans un premier temps, des entretiens individuels ont été réalisés avec chaque expert, puis deux réunions collectives ont réuni l'ensemble des experts. De plus le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours organise chaque année une semaine de l'investigateur, durant laquelle une équipe de soutien à la recherche accompagne les porteurs de projets. Cette équipe est composée de méthodologistes, d'une cellule d'aide au montage de projet, d'une unité médico-économique et de pharmaciens si l'étude concerne des médicaments. Cet événement offre l'opportunité aux investigateurs d'échanger avec ces experts afin de bénéficier de conseils et d'un accompagnement pour la rédaction de leur lettre d'intention. Nous avons eu la chance d'y participer au mois de juin 2025.

5.6

Lettre d'intention PHACTOR

La lettre d'intention PREPS est le document préliminaire à soumettre lors de l'appel à projets PREPS. Elle représente une étape incontournable avant le dépôt du projet complet. Rédigée de manière synthétique sur quelques pages, elle expose les éléments essentiels de l'étude : le titre, les porteurs, le contexte et la problématique, les objectifs principaux et secondaires, la population cible ainsi que les retombées attendues.

5.6.1

Rationnel (contexte et hypothèses)

La MTEV regroupant TVP et EP est une complication fréquente et grave chez les patients atteints de cancer. Son incidence atteint 3,4 % à un an, et elle progresse avec l'intensification des traitements anticancéreux. La MTEV est un facteur pronostique péjoratif majeur, responsable d'une surmortalité significative. Elle complique souvent l'évolution de la maladie, notamment aux stades avancés ou en cas de chimiothérapies et de chirurgies lourdes. Le risque de récurrence est particulièrement élevé : l'incidence cumulée à 12 mois atteint 20,7 % chez les patients cancéreux, soit plus du triple de celle observée en population générale. Ces récurrences augmentent fortement le risque de décès et d'hémorragies majeures, tout en altérant la qualité de vie. Le risque de survenue d'un événement thromboembolique veineux varie selon le type histologique, la localisation et le stade évolutif du cancer. Les tumeurs solides, en particulier à un stade avancé, sont associées à une incidence plus élevée de MTEV ainsi qu'à un risque accru de récurrence.

Un facteur déterminant des récurrences est la mauvaise observance du traitement anticoagulant. Bien qu'une durée minimale de six mois soit recommandée, moins de la moitié des patients poursuivent leur traitement au-delà de trois mois ; seuls 45 % atteignent ce seuil. Les conséquences économiques sont notables : chaque récurrence engendre en moyenne plus de 5 000 € de frais d'hospitalisation, et jusqu'à 10 000 € de coûts globaux par patient.

Améliorer la continuité du traitement représente donc un enjeu majeur pour limiter les récurrences, réduire la mortalité et contenir les coûts. La compréhension fine des facteurs influençant l'adhésion au traitement est indispensable pour développer des

interventions adaptées. Nous faisons l'hypothèse qu'un suivi pharmaceutique structuré après un épisode de MTEV constitue un levier déterminant pour améliorer la complétude du traitement, réduire les récurrences et, par conséquent, la survie des patients atteints de cancer.

5.6.2 Objectifs et critères d'évaluation

5.6.2.1 Objectif principal et critère d'évaluation principal

Le principal objectif de cette étude est de diminuer le taux de récurrence des MTEV. Le critère d'évaluation principal repose sur la proportion de patients présentant une récurrence documentée de MTEV (oui/non) dans les 18 mois suivant l'inclusion. La récurrence est définie comme un ETEV objectivé par un examen d'imagerie validé (échographie Doppler, angio-TDM, scintigraphie...). Actuellement, l'incidence des récurrences est estimée à environ 20 % à un an, et à près de 25 % à 18 mois. Pour réduire cette incidence de 25% à 15 % à 18 mois de suivi avec une puissance statistique de 80 %, un total de 496 patients devra être inclus dans l'étude.

5.6.2.2 Objectifs secondaires et critères d'évaluation secondaire

Les objectifs secondaires visent à améliorer l'observance thérapeutique et la qualité de vie des patients, tout en optimisant la prévention des complications hémorragiques. Les critères d'évaluation secondaire sont les suivants :

- L'adhésion/observance sera évaluée à chaque entretien par différentes méthodes, selon le type de traitement anticoagulant : dispensation effective en officine, examens biologiques attestant de la prise du traitement, ou confirmation par l'IDE en cas d'administration d'héparine.
- La conformité de la prise en charge aux recommandations concernant la durée du traitement (> 6 mois) sera évaluée par un critère binaire (oui/non).
- La qualité de vie sera mesurée par le questionnaire EQ-5D, administré aux mêmes échéances. Enfin, une analyse coût-efficacité sera réalisée à partir des coûts directs supportés (temps du pharmacien, consultations médicales, interventions infirmières, coût des traitements...).

5.6.3 Population de l'étude

5.6.3.1 Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Patient > 18 ans
- Diagnostic de maladie thromboembolique veineuse (Thrombose veineuse, Embolie pulmonaire) depuis moins de 30 jours (premier épisode)
- Cancer actif et traité

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Patient sous traitement anticoagulant pour une autre comorbidité
- Patient ayant un déficit cognitif
- Cancer hématologique
- Participation à un essai clinique

5.6.4 Méthodologie de l'étude

5.6.4.1 Plan expérimental

Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle comparative multicentrique. La population incluse sera répartie en deux groupes en randomisation individuelle en ratio 1/1 par centre :

- *Groupe intervention* : bénéficiera de l'intervention du pharmacien.
- *Groupe contrôle* : prise en charge habituelle sans intervention spécifique du pharmacien.

5.6.4.2 Choix des centres

Pour atteindre un recrutement de 496 patients, un nombre important de centres sera nécessaire, ce qui reste à déterminer. Les centres retenus devront disposer d'une activité de pharmacie clinique déjà en place, afin de ne pas perturber l'organisation de la PUI. En revanche, les centres proposant déjà des entretiens pharmaceutiques spécifiquement destinés aux patients ciblés par notre étude seront exclus du recrutement.

5.6.4.3 Modalités de contact

Le recueil du consentement se fera via un document de non-opposition, qui sera directement donné au patient lors de son hospitalisation. Pour les patients non hospitalisés, à qui ce document ne pourra pas être remis en main propre, un envoi par courrier électronique sera proposé. La signature électronique sera alors réalisée via un prestataire chargé de transmettre les informations et de recueillir le consentement.

Le premier contact avec le patient interviendra après la survenue de l'événement thrombotique, et se fera selon différentes modalités :

- *Patients hospitalisés* : l'entretien pharmaceutique sera réalisé directement dans le service de soins.
- *Patients en ambulatoire* : l'entretien sera effectué par téléconsultation ou lors de l'HDJ.

La suite des entretiens sera réalisée soit par téléconsultation, soit à l'occasion des venues des patients en hôpital de jour pour leur chimiothérapie.

5.6.4.3 Rôle du pharmacien

Le pharmacien ou le professionnel habilité (cf partie 4.2) réalisera un entretien structuré avec le patient, selon les modalités ci-dessus. À chaque entretien, il complètera un cahier de bord spécifique et disposera d'un ensemble de documents d'aide à l'entretien. Les entretiens seront réalisés tous les 3 mois. Au regard des recommandations de prise en charge de la MTEV locales (si celles-ci sont pertinentes) chez le patient cancéreux, en cas d'écart, en particulier sur la durée du traitement et/ou la prévention des récives, le pharmacien réalisera une intervention pharmaceutique auprès du médecin responsable de la prise en charge du patient.

En amont de ces entretiens, un psychologue clinicien participera à leur préparation afin de proposer un fil conducteur aux pharmaciens. Cette collaboration visera à les accompagner dans la structuration des échanges, à identifier les attitudes favorisant une communication bienveillante et à anticiper les situations émotionnellement sensibles. L'objectif est de leur apporter les outils pour adopter une posture adaptée

aux besoins spécifiques des patients atteints de cancer, tout en assurant une cohérence dans la conduite des entretiens et la qualité de la relation thérapeutique. Plusieurs études ont en effet mis en évidence que les pharmaciens, bien qu'acteurs clés de l'éducation thérapeutique, expriment souvent un sentiment de manque ou d'insuffisance de compétences dans le domaine de la psychologie (38-39). L'appui d'un psychologue clinicien dans la phase préparatoire des entretiens renforcera ainsi ces compétences, adaptera le discours aux besoins émotionnels des patients cancéreux et favorisera une meilleure qualité de la relation thérapeutique.

5.6.4.4 Contenu du premier entretien

Le premier entretien aura pour objectifs :

- d'expliquer la pathologie (MTEV) de manière accessible,
- d'informer le patient sur l'intérêt du traitement anticoagulant curatif,
- d'expliquer les modalités de prise selon la molécule prescrite (HBPM ou AOD),
- de décrire les effets indésirables potentiels des anticoagulants,
- d'enseigner les signes évocateurs de récurrence thrombotique,
- d'informer sur les signes d'alerte en cas de complications hémorragiques.

5.6.4.5 Contenu des entretiens suivants

Les entretiens suivants auront pour objectifs :

- d'évaluer l'observance du patient à son traitement anticoagulant,
- de répondre à ses éventuelles questions concernant ce traitement,
- d'identifier une éventuelle récurrence de MTEV, en particulier si celle-ci n'est pas encore renseignée dans le dossier médical.
- Le contenu des entretiens sera travaillé avec une équipe de psychologues du CHRU de Tours afin d'adapter le contenu à la situation particulière de la prise en charge du cancer.

En cas d'arrêt volontaire et justifié du traitement, les entretiens seront interrompus pour le patient, mais le recueil des données trimestrielles se poursuivra.

5.6.4.6 Flow-chart de l'étude

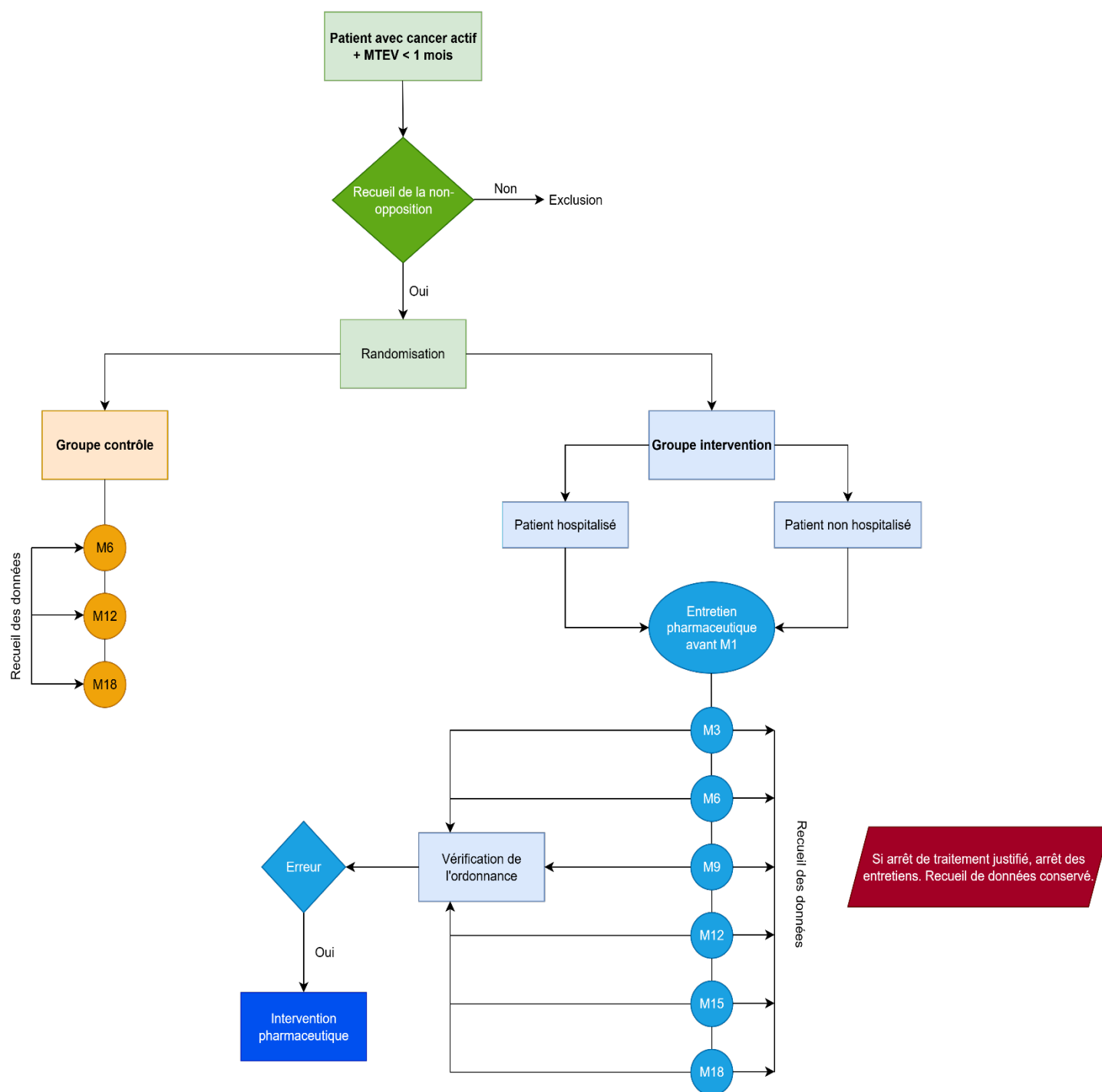


Figure 8: Flow-chart de l'étude

5.6.5 Volet médico-économique

Le volet médico-économique de cette étude est pris en charge par des économistes de la santé et non par le pharmacien hospitalier. Cette partie étant encore en cours de réflexion avec l'équipe, elle ne sera donc pas détaillée dans ce travail. Néanmoins, les réflexions menées jusqu'à lors offrent une première idée des analyses envisagées :

Les analyses médico-économiques comprendront une analyse coût-utilité (ACU) et deux analyses coût-efficacité (ACE). Le choix de réaliser une ACU reposant sur le QALY (année de vie pondérée par la qualité) comme critère de résultat est justifié par le fait que le cancer, la MTEV et les stratégies évaluées sont susceptibles d'impacter la qualité de vie des patients. L'ACU a pour objectif de déterminer, sur un critère d'utilité, l'efficacité de la mise en place d'un plan pharmaceutique personnalisé (PPP) par rapport à son absence. Étant donné que le PPP devrait améliorer l'adhésion au traitement, prévenir les récurrences de MTEV et, par conséquent, améliorer la qualité de vie, l'ACU permettra de calculer un Ratio Différentiel Coût-Résultat (RDCR), interprété comme le coût par QALY gagné à 1 an.

L'ACU sera complétée par une analyse coût-efficacité visant à évaluer l'efficacité du PPP par rapport à son absence. Deux critères seront retenus : le nombre de patients adhérents au traitement et le nombre de non-récurrence de MTEV sur patient vivant. Les résultats seront exprimés sous forme de RDCR, interprétés comme le coût par patient adhérent supplémentaire à 1 an et le coût par non-récurrence de MTEV sur patient vivant supplémentaire à 1 an.

5.6.6 Budget de l'étude

Le budget présenté ci-dessous constitue une première estimation prévisionnelle, destinée à donner un ordre de grandeur des ressources nécessaires à la réalisation de l'étude :

Budget prévisionnel (total : 500 000€)

Coordination et pilotage : 110 000€

- Attaché de recherche clinique (ARC) coordination : 5 000€
- ARC réglementaire : 10 000€
- ARC monitoring : 60 000€
- Data manager : 20 000€
- Méthodologie/statistiques : 15 000€

Pharmacie clinique : 190 000 €

- Intervention pharmacien (entretiens et recueil) : 2 235 h ≈ 190 000€

Recueil et suivi de données : 100 000€

- Estimation : 1 000 h ≈ 100 000€

Étude médico-économique : 50 000€

Publication scientifique : 10 000€

Consultants externes (sociologues, psychologues) : 30 000€

Divers : 10 000€

Un ARC coordination intervient pour organiser, harmoniser et centraliser les activités de recherche clinique entre les différents centres participants.

Un ARC réglementaire se concentre sur tout ce qui concerne la mise en place administrative et réglementaire de l'étude. Il est le garant des aspects administratifs, éthiques et légaux tout au long de l'étude.

Un ARC monitoring se déplace dans les centres investigateurs pour vérifier de la bonne conduite de l'étude, il veille à la fiabilité des données et au respect du protocole dans les centres.

5.6.7 Résultats

La méthode d'analyse des résultats est encore à définir avec le comité scientifique lors de prochaines réunions. La première idée consiste à analyser au global puis par sous-groupes, afin de comparer les patients présentant des caractéristiques similaires, notamment en termes de type de cancer, de stade de la maladie et de schéma de chimiothérapie. Ainsi une évaluation de l'impact de l'intervention prenant en compte l'hétérogénéité de la population incluse sera menée.

Seront comparés entre les groupes :

- le nombre de récidives de MTEV,
- les complications hémorragiques,
- l'observance/adhésion
- le score de qualité de vie en fin d'étude.

5.6.8 Cahier de bord

L'élaboration d'un cahier de bord (annexe n°1) constitue un outil central pour uniformiser la pratique entre les différentes équipes pharmaceutiques. Il offre un support unique regroupant l'ensemble des informations essentielles concernant le patient, nécessaires au bon déroulement des entretiens pharmaceutiques. Ce document facilite également le recueil standardisé des données indispensables à l'évaluation de l'étude. Pour l'instant, il s'agit d'une ébauche, qui sera améliorée et enrichie lors des prochaines réunions avec le comité scientifique.

6 Discussion

La maladie thromboembolique veineuse constitue une complication fréquente, grave et souvent sous-estimée chez les patients atteints de cancer ayant un fort impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie. Malgré des recommandations thérapeutiques claires et la disponibilité de traitements anticoagulants efficaces, les taux de récurrences demeurent préoccupants en grande partie en raison d'une observance insuffisante aux traitements. Après une recherche des études en cours via le moteur de recherche clinical trials, aucune étude en cours n'évalue l'impact du pharmacien hospitalier sur les récurrences des MTEV.

Dans ce contexte, le rôle du pharmacien hospitalier prend toute son importance et paraît être une piste prometteuse. Par son expertise médicamenteuse, son approche différente de celle de l'équipe médicale et son positionnement au sein de l'équipe pluriprofessionnelle, il est un acteur clé pour améliorer l'adhésion thérapeutique, favoriser la compréhension de la pathologie, prévenir les effets indésirables et détecter précocement les signes d'alerte. Les entretiens pharmaceutiques s'inscrivent ainsi comme un levier pertinent pour optimiser la prise en charge des patients cancéreux sous anticoagulants.

La construction d'un tel protocole s'inscrit dans un processus long et complexe, rendu nécessaire par la rigueur scientifique attendue. L'élaboration du protocole a nécessité la mobilisation d'un groupe de travail pluridisciplinaire incluant des experts aux compétences complémentaires. Réunir ces professionnels, dont les emplois du temps sont déjà très chargés, s'est révélé complexe pour planifier des réunions régulières, nécessaires à la construction cohérente et méthodique du projet. Le développement du protocole a donc demandé du temps, de la flexibilité et une coordination soutenue entre les différents membres du comité scientifique.

Chaque choix retenu dans l'élaboration de ce protocole a fait l'objet de discussions, et certains points restent encore en cours de réflexion.

Le choix de maintenir une puissance statistique de 80 % a été délibéré, car une puissance plus élevée entraînerait un nombre trop important de patients à recruter.

En effet, les patients ayant présenté une MTEV sont principalement ceux atteints d'un cancer à un stade avancé ou sous traitement anticancéreux, ce qui fait d'eux des candidats fréquemment sollicités par de nombreuses études industrielles ou hospitalières, les rendant non incluables dans notre étude. Augmenter la puissance statistique entraînerait un allongement considérable du temps de recrutement.

Un suivi de 18 mois a été retenu afin d'évaluer de l'effet de l'intervention sur le moyen à long terme. Cette durée apparaît optimale pour observer d'éventuelles différences en termes de récurrence de MTEV chez cette population à haut risque.

Concernant les critères d'inclusion et de non-inclusion, nous avons choisi de sélectionner des patients naïfs de tout traitement anticoagulant lié à d'autres pathologies (fibrillation atriale ou autres) afin de s'assurer qu'ils n'aient bénéficié d'aucune éducation préalable sur ces médicaments par d'autres professionnels de santé. Par ailleurs, inclure des patients avec un état cognitif préservé permet de conduire les entretiens directement avec eux tout au long de l'étude.

Le choix de se tourner vers une randomisation individuelle présente plusieurs avantages par rapport à la randomisation en cluster. Elle offre tout d'abord une meilleure puissance statistique à effectif égal, car elle repose sur l'indépendance des observations. À l'inverse, dans une randomisation en cluster, les patients d'un même groupe partagent des caractéristiques communes (mêmes soignants, même environnement, etc.), générant une corrélation intra-cluster. Cette corrélation réduit la quantité d'information statistique exploitable, nécessitant une augmentation significative de la taille de l'échantillon pour compenser cette perte. Par ailleurs, la randomisation individuelle limite les biais de confusion, en répartissant aléatoirement les patients entre les groupes, ce qui tend à équilibrer leurs caractéristiques connues ou inconnues. Elle réduit également les biais de sélection, contrairement à la randomisation en cluster où l'assignation du groupe est effectuée avant l'inclusion des patients, ce qui influence possiblement le recrutement. De plus, elle facilite l'analyse statistique, grâce à l'utilisation de méthodes classiques telles que la régression logistique ou le modèle de Cox, sans avoir à ajuster pour une structure de données hiérarchique. En revanche, la randomisation individuelle expose à un risque de contamination, notamment lorsque l'intervention implique une interaction avec les

professionnels de santé. Dans le cas présent, l'intervention du pharmacien auprès des patients du groupe intervention est susceptible d'influencer les médecins, entraînant un risque de modification de leurs pratiques de prescription, y compris pour les patients du groupe contrôle.

Les centres sélectionnés seront ceux dans lesquels des activités de pharmacie clinique sont déjà en place, ou dans lesquels leur mise en œuvre est réalisable dans le cadre de l'étude pour éviter que l'étude ne soit pas réalisable du fait d'un manque de moyen au sein de certaines PUI. Les centres réalisant déjà de manière systématique des entretiens pharmaceutiques pour ce type de patients pour cette indication dans leur pratique courante seront exclus de l'étude. En effet, il ne serait pas éthique de leur demander de suspendre ces entretiens pour une partie de leurs patients (groupe contrôle). Le nombre de centres sélectionnés est encore à déterminer. En effet, nous ne savons pas encore combien de centres exactement réalisent déjà ces entretiens pour ce groupe cible.

Concernant les modalités de contact des patients ainsi que le recueil de leur consentement, plusieurs questions se posent. Tous les patients atteints de cancer et présentant une MTEV ne sont pas nécessairement hospitalisés à la suite d'un événement thrombotique, ce qui limite la possibilité de réaliser un entretien pharmaceutique en présentiel dès la phase aiguë. Dans ce contexte, l'investigateur contactera le patient par téléconsultation afin d'assurer une première évaluation et de délivrer les messages clés concernant le traitement anticoagulant. La poursuite des entretiens s'adaptera ensuite à l'organisation locale : ils seront réalisés par téléconsultation ou lors des venues en hôpital de jour, notamment à l'occasion des séances de chimiothérapie. Un suivi exclusivement téléconsultation entraîne une qualité de suivi moindre. Plusieurs facteurs expliquent cette limite : l'absence de contact direct restreint la relation de confiance entre le patient et l'investigateur ; la communication orale seule réduit la précision et la fiabilité des informations recueillies, en particulier lorsqu'il s'agit d'évaluer la compréhension du traitement ou l'adhésion à celui-ci. Par ailleurs, certains patients se montrent moins enclins à répondre aux sollicitations téléphoniques ou à s'impliquer activement dans l'étude en l'absence de rencontres en présentiel. Enfin, la traçabilité et la vérification de certaines données

objectives, telles que les ordonnances ou les preuves de dispensation, sont plus difficiles à garantir à distance.

Le recueil de la non-opposition d'un patient par téléconsultation présente également plusieurs inconvénients. L'absence de support écrit limite la capacité du patient à relire l'information, à y réfléchir de manière autonome et à poser ses questions après coup. Le caractère exclusivement oral de l'échange conduit à une compréhension partielle des enjeux de l'étude, tandis que la traçabilité reste insuffisante en l'absence d'un document signé ou archivé, rendant la preuve du recueil de la non-opposition difficile à établir. Enfin, la sollicitation par téléconsultation induit une pression implicite, amenant le patient à accepter par politesse ou par crainte de décevoir le professionnel de santé, sans réelle possibilité de réflexion approfondie. Afin de pallier ces limites, plusieurs mesures peuvent être envisagées dans le cadre du protocole. Lorsque le recueil initial de la non-opposition est réalisé par téléconsultation, une notice d'information sera adressée au patient par voie postale ou électronique par un prestataire afin de garantir une information écrite et complète. De plus, il faudrait établir un temps de réflexion à la suite de cela. Par ailleurs, chaque fois que cela sera possible, ce recueil sera confirmé lors d'une rencontre en présentiel, notamment à l'occasion d'une venue à l'hôpital de jour. Ces dispositions visent à assurer à la fois la traçabilité, la qualité de l'information délivrée et le respect de l'autonomie décisionnelle du patient.

L'estimation de l'observance/adhésion constitue l'élément central de l'étude et doit se rapprocher au maximum de la réalité. Le questionnaire de GIRERD basé sur des questions fermées et fréquemment utilisé lors de ce type d'entretien, ne permet pas toujours d'obtenir des réponses sincères de la part des patients. En effet, certains, par crainte de décevoir le soignant ou pour éviter d'expliquer les raisons de leur non-adhésion au traitement, déclarent systématiquement suivre parfaitement leur prescription. L'analyse de l'ordonnance rapportée par le patient, associée à la vérification des preuves de dispensation, à des examens biologiques déjà fait en routine et aux preuves de venues des IDE pour l'injection d'héparine fournissent déjà une première estimation de l'observance. Par ailleurs, un entretien incluant des questions ouvertes favorise un discours plus spontané du patient et lui permet d'exposer les difficultés rencontrées dans la prise du traitement. Enfin, la vérification

de l'ordonnance au terme du 6^e mois de traitement permet au pharmacien de s'assurer de la reconduction effective de la prescription et, le cas échéant, de prendre contact avec le prescripteur pour l'informer et reconduire le traitement.

Le pharmacien a la responsabilité d'intervenir en cas de prescription inappropriée. Une posologie non conforme, nécessitant une adaptation en fonction de paramètres cliniques tels que la fonction rénale ou le poids du patient, constitue un exemple fréquent. Dans une telle situation, une intervention pharmaceutique auprès du prescripteur s'impose afin de garantir la délivrance d'une ordonnance conforme et sécurisée pour le patient.

Le volet médico-économique reste à préciser en concertation avec les spécialistes, mais une première orientation peut déjà être esquissée. Le budget prévisionnel de l'étude correspond à une estimation construite par analogie avec celui d'un travail antérieur ayant mis en œuvre un dispositif similaire d'entretiens pharmaceutiques destinés à renforcer l'adhésion thérapeutique des patients.

La collaboration avec des psychologues spécialistes de cette population ou des sociologues permettrait d'élaborer une ligne de conduite adaptée, favorisant un discours plus approprié aux attentes et aux besoins des patients. Elle contribuerait également à soutenir le pharmacien dans la conduite des entretiens, en l'aidant à identifier les freins potentiels à l'adhésion et à adopter une posture favorisant l'expression des difficultés rencontrées par le patient.

7 Conclusion

La survenue d'une MTEV chez un patient atteint de cancer constitue un enjeu à la fois pronostique et organisationnel important. Face à un risque élevé de récurrence, à une mortalité accrue et à des coûts significatifs pour le système de santé, l'amélioration de l'adhésion au traitement anticoagulant est une priorité. Dans ce contexte, les entretiens pharmaceutiques hospitaliers offrent une intervention à la fois structurée, accessible et potentiellement efficace, bien qu'ils demeurent à ce jour insuffisamment valorisés en milieu hospitalier. La mise en œuvre d'un projet structuré autour de ces entretiens, dans l'environnement complexe de l'hôpital, soulève des questions légitimes quant à leur intégration systématique dans les parcours de soins. Toutefois, ce type d'intervention s'inscrit pleinement dans les objectifs d'une prise en charge personnalisée et pluridisciplinaire. Les résultats attendus de l'étude apporteront des données objectives sur leur impact clinique et organisationnel, contribuant ainsi à nourrir la réflexion sur leur place dans la stratégie de suivi des patients atteints de cancer.

L'élaboration de ce projet PREPS avec l'étude PHACTOR propose non seulement d'envisager une étude innovante, mais aussi de souligner l'importance croissante du rôle du pharmacien dans l'accompagnement thérapeutique des patients à risque. Si les résultats de l'étude confirment l'intérêt de ces entretiens, ils contribueront probablement à généraliser cette pratique à l'échelle nationale et à favoriser sa reconnaissance institutionnelle. Le projet présenté dans cette thèse, en proposant une étude interventionnelle multicentrique avec une randomisation individuelle, vise à évaluer de manière rigoureuse l'impact de ces entretiens sur la réduction des récurrences de MTEV. Le choix d'un suivi à 18 mois permet de capter à la fois l'effet à moyen et long terme de cette intervention. L'intégration d'objectifs secondaires, tels que l'évaluation de l'observance et de la qualité de vie renforce la pertinence et la portée de l'étude, en tenant compte de l'ensemble des dimensions cliniques et humaines de la maladie.

L'approche méthodologique retenue (randomisation, groupe contrôle, évaluation objective via scores validés, contacts réguliers adaptés au parcours de soins...) permet de limiter les biais tout en garantissant une faisabilité dans un contexte

hospitalier complexe. Néanmoins, certaines limites doivent être anticipées, notamment le risque de contamination entre groupes, la variabilité inter-centres dans la conduite des entretiens, ou encore les éventuelles difficultés de recrutement liées à la fragilité de cette population.

Ce travail s'inscrit dans une dynamique d'amélioration continue de la qualité des soins, en plaçant le patient au cœur du dispositif, soutenu par une équipe de professionnels mobilisés pour une prise en charge globale, coordonnée et humaine.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cancer IND. L'essentiel [Internet]. 2024 [cité 1 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/toute-l-information-sur-les-cancers/comprendre-les-cancers/epidemiologie-et-donnees-en-cancerologie/les-donnees-sur-les-cancers/l-essentiel>
2. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 1 mars 2007;5(3):632-4.
3. Gabet A, Blacher J, Tuppin P, Lailier G, Grave C, Sanchez O, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in France. *Arch Cardiovasc Dis.* déc 2024;117(12):715-24.
4. Texte intégral [Internet]. [cité 26 mars 2025]. Disponible sur: <https://hal-normandie-univ.archives-ouvertes.fr/hal-02194330/file/S0007455119300670.pdf>
5. Guo JD, Hlavacek P, Poretta T, Wygant G, Lane D, Gorritz M, et al. Inpatient and outpatient treatment patterns of cancer-associated thrombosis in the United States. *J Thromb Thrombolysis.* août 2020;50(2):386-94.
6. 2015-2e_Ref_Cardio_ch21_maladie_veineuse_te.pdf [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: https://www.sfc cardio.fr/sites/default/files/2019-11/2015-2e_Ref_Cardio_ch21_maladie_veineuse_te.pdf
7. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study - ScienceDirect [Internet]. [cité 27 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121007813>
8. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* juin 2019;104(6):1277-87.
9. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study - ScienceDirect [Internet]. [cité 27 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121007813>
10. Sørensen HT, Mellemkjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 21 déc 2000;343(25):1846-50.
11. Geddings JE, Hisada Y, Boulaftali Y, Getz TM, Whelihan M, Fuentes R, et al. Tissue factor-positive tumor microvesicles activate platelets and enhance thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* janv 2016;14(1):153-66.
12. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol.* août 2018;72(2):89-93.
13. Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res J Lab Clin Med.* nov 2020;225:33-53.
14. Semeraro F, Ammollo CT, Morrissey JH, Dale GL, Friese P, Esmon NL, et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood.* 18 août 2011;118(7):1952-61.
15. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 7 août 2012;109(32):13076-81.
16. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore).* sept 1999;78(5):285-91.
17. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population:

- a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*. 28 sept 2010;103(7):947-53.
18. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. avr 2013;49(6):1404-13.
 19. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001275.
 20. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States - Khorana - 2013 - Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [cité 16 avr 2025]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.27772>
 21. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 27 févr 2006;166(4):458-64.
 22. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 15 nov 2007;110(10):2339-46.
 23. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res*. janv 2013;131:S59-62.
 24. Pelletier R. Assessing the risk of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory patients with cancer: Rationale and implementation of a pharmacist-led VTE risk assessment program in an ambulatory cancer centre. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. juin 2021;27(4):911-8.
 25. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 15 nov 2002;100(10):3484-8.
 26. Bertoletti L, Girard P, Elias A, Espitia O, Schmidt J, Couturaud F, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated cancer patients: Diagnosis and treatment. *Arch Cardiovasc Dis*. 1 janv 2024;117(1):84-93.
 27. Overvad TF, Ording AG, Nielsen PB, Skjøth F, Albertsen IE, Noble S, et al. Validation of the Khorana score for predicting venous thromboembolism in 40 218 patients with cancer initiating chemotherapy. *Blood Adv*. 24 mai 2022;6(10):2967-76.
 28. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. juin 2019;104(6):1277-87.
 29. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten HM, Mahé I, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica*. sept 2017;102(9):1494-501.
 30. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 1 juill 2022;23(7):e334-47.
 31. Delluc A, Miranda S, Exter P den, Louzada M, Alatri A, Ahn S, et al. Accuracy of the Ottawa score in risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 1 mai 2020;105(5):1436-42.
 32. Compétence du pharmacien réalisant des entretiens .pdf [Internet]. [cité 8 juin 2025]. Disponible sur: https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2022/11/competence_pharmacien_17062022.pdf

33. DGOS_Michel.C, DGOS_Michel.C. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 6 juill 2025]. Programme de recherche sur la performance du système des soins - PREPS. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/article/programme-de-recherche-sur-la-performance-du-systeme-des-soins-preps>
34. DGOS. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 6 juill 2025]. Les programmes financés par le ministère et leurs appels à projets. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/programmes-recherche>
35. DGOS_Michel.C, DGOS_Michel.C. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 26 juill 2025]. Programme hospitalier de recherche clinique - PHRC. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/article/programme-hospitalier-de-recherche-clinique-phrc>
36. DGOS_Michel.C, DGOS_Michel.C. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 26 juill 2025]. Programme de recherche translationnelle - PRT. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/article/programme-de-recherche-translationnelle-prt>
37. DGOS_Michel.C, DGOS_Michel.C. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 26 juill 2025]. Programme de Recherche Médico-Economique - PRME. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/article/programme-de-recherche-medico-economique-prme>
38. Sourisseau A, Fronteau C, Bonsergent M, Peyrilles E, Huon JF. Practicing and evaluating clinical pharmacy in oncology: Where are we now? A scoping review. *Res Soc Adm Pharm.* mai 2023;19(5):699-706.
39. Robertson DLN, Babar Z-U-D. Pharmaceutical care of patients with cancer treated on non-cancer wards in the UK: a mixed methods study. *Eur J Hosp Pharm.* 2020; 27:143–150

Annexe 1 : Carnet de bord

Carnet de bord
Entretiens pharmaceutiques PHACTOR

Informations générales du patient

Identification

Identifiant du patient : Date d'inclusion : / /
Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin Date de naissance : / /
Consentement signé : ☐ Oui ☐ Non Date de signature : / /

La maladie thromboembolique veineuse

Type de MTEV : ☐ TVP ☐ EP ☐ Autre :
Date de l'évènement thrombotique : / /
Traitement anticoagulant et posologie :

Le cancer

Type de cancer :
Stade du cancer : Stade T : Stade N : Stade M :
Date du diagnostic : / /
Traitement(s) anticancéreux lors du 1^{er} entretien :

Antécédent(s) de cancer : ☐ Oui ☐ Non Si oui, quel(s) cancer(s) :

Comorbidités

- ☐ Pathologies cardiovasculaires (HTA, insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne, valvulopathie, troubles du rythme...)
☐ Pathologies métaboliques (Diabète, obésité, hyperlipidémie....)
☐ Pathologies rénales (insuffisance urinaire...)
☐ Pathologie hépato-digestive (insuffisance hépatique, cirrhose....)

État général du patient

Score OMS : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

(0 : activité extérieure normale sans restriction ; 1 : réduction des efforts physiques intenses, 2 : doit parfois d'aliter mais moins de 50% de la journée ; 3 : doit être alité plus de 50% de la journée ; 4 : incapacité totale, alitement fréquent ou constant)

Poids : Kg Taille : cm IMC : ²

Fumeur : ☐ Oui ☐ Non DFG : mL/min/1,73 m²

Premier entretien (avant M1)

Date de l'entretien : / / Mode de l'entretien : ☐ Présentiel ☐ Visio ☐ Téléphone

Patient accompagné ? ☐ Seul ☐ Conjoint ☐ Proche ☐ Autre :

Explication de la MTEV : ☐ Oui ☐ Non

Prescription d'anticoagulant adaptée au patient ? (Poids, fonction rénale) ☐ Oui ☐ Non

Explications du traitement anticoagulant et des modalités de prise : ☐ Oui ☐ Non

Explications des effets indésirables du traitement : ☐ Oui ☐ Non

Explications des signes d'alerte de récives d'évènement thrombotique : ☐ Oui ☐ Non

Compréhension du patient à la fin de ce premier entretien : ☐ Bonne ☐ Moyenne ☐ Mauvaise

Date du prochain entretien : / /

Commentaires/questions du patient :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Deuxième entretien (M3)

Date de l'entretien :/...../..... Mode de l'entretien : ☐ Présentiel ☐ Visio ☐ Téléphone

Patient accompagné ? ☐ Seul ☐ Conjoint ☐ Proche ☐ Autre :

Poids : kg DFG : mL/min/1,73 m²

Evènements médicaux depuis le dernier entretien :

.....
.....
.....

Changement de traitement anticancéreux ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, nouveau traitement :

Ordonnance d'anticoagulant toujours valable ? ☐ Oui ☐ Non

Prescription toujours adaptée au patient ? ☐ Oui ☐ Non

Si non, intervention pharmaceutique auprès du prescripteur :

Faite le/...../.....

Acceptée ☐ Oui ☐ Non

Qui s'occupe de préparer les médicaments ? ☐ Le patient lui-même ☐ Conjoint ☐ Proche ☐ Infirmière

Comment s'organise la prise de médicament ? ☐ Pilulier ☐ Alarme ☐ Autre :

Gestion du traitement : ☐ Bonne ☐ Moyenne ☐ Mauvaise

Adhérence au traitement : ☐ Oui ☐ Non

- Si prise d'héparine : venues de l'IDE chez le patient
- Si prise d'AOD : délivrances auprès de la pharmacie d'officine

Effets indésirables : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquels :

Date du prochain entretien :/...../.....

Commentaires/questions du patient :

.....
.....

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) MOGUEL Emma

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 22213475

N° Thèse : 86

Nom et Prénom : MOGUEZ Emma

Sujet : Elaboration d'une lettre d'intention PREPS: Impact des entretiens pharmaceutiques à l'hôpital
sur les récurrences de maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer
sous anticoagulants (Etude PHACTOR)

Tours, le : 19/09/2025

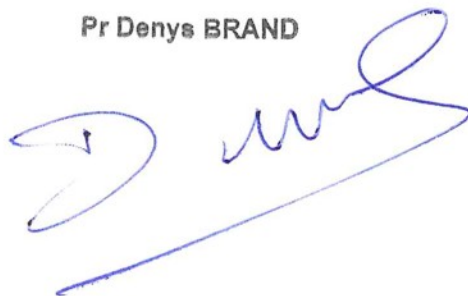
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)


Dr Xavier POURRAT
Chef de serv/de
Pharmacie
C.H.U. de Tours
Section 118 947 H

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



TITRE DE LA THÈSE

Élaboration d'une lettre d'intention PREPS : Impact des entretiens pharmaceutiques à l'hôpital sur les récurrences de maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer sous anticoagulants (Etude PHACTOR)

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une complication fréquente et grave du cancer, responsable d'une surmortalité importante et d'un risque élevé de récurrences malgré les traitements anticoagulants disponibles. Chez ces patients, l'observance thérapeutique demeure insuffisante, avec moins de 50 % des patients poursuivant leur traitement au-delà de six mois, ce qui contribue à un taux de récurrences avoisinant 20 % à un an. Cette thèse propose l'élaboration d'un projet de recherche clinique financé par le Programme de recherche sur la performance du système de soins (PREPS), intitulé PHACTOR. L'objectif principal est d'évaluer l'impact des entretiens pharmaceutiques hospitaliers sur la réduction des récurrences de MTEV chez les patients atteints de cancer sous anticoagulants. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique randomisée, comparant une prise en charge standard à une prise en charge intégrant un suivi pharmaceutique structuré. Les critères principaux d'évaluation concernent la diminution du taux de récurrences (objectif : de 25 % à 15 % à 18 mois), l'amélioration de l'adhésion et la qualité de vie des patients. Un volet médico-économique viendra compléter l'analyse en termes de coût-efficacité.

Ce travail souligne le rôle essentiel du pharmacien hospitalier dans l'optimisation de la prise en charge des complications thrombotiques liées au cancer et propose une approche innovante visant à améliorer la performance du système de soins.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Entretien pharmaceutique / protocole / thrombose / cancer / pharmacien hospitalier / anticoagulant

JURY

PRÉSIDENT : Bruno GIRAudeau, professeur des universités – praticien hospitalier, CHRU Tours

MEMBRES :

Xavier POURRAT, praticien hospitalier, CHRU Tours – Directeur de thèse

Mathilde CANCEL, maître de conférences, praticien hospitalier, CHRU Tours, faculté de médecine Tours

Caroline DENEVAULT, professeur des universités, faculté de pharmacie de Tours

Véronique MAUPOIL, professeur des universités, faculté de pharmacie Tours

Jean-Baptiste VALENTIN, praticien hospitalier, CHRU Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Université de Tours, Faculté de pharmacie le 23 octobre 2025