

**Université de Montréal**

**Étude de prévention de la thrombose veineuse associée au cathéter veineux central  
de type PICC chez les patients en oncologie recevant une chimiothérapie**

**par  
Doan-Trang Nguyen**

**Programme de Sciences biomédicales  
Option Recherche clinique biomédicale  
Faculté de Médecine**

**Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention  
du grade de Maître ès Sciences en Sciences biomédicales**

**Août 2008**

**© Doan-Trang Nguyen, 2008**

**Université de Montréal  
Faculté des études supérieures**

**Ce mémoire intitulé :**

**Étude de prévention de la thrombose veineuse associée au cathéter veineux central  
de type PICC chez les patients en oncologie recevant une chimiothérapie**

**présenté par :**

**Doan-Trang Nguyen**

**a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :**

**Dr Pierre Larochelle, président-rapporteur**

**Dre Jeannine Kassis, directeur de recherche**

**Dre Susan Kahn, membre du jury**

## Résumé

Nous avons mené une étude prospective randomisée dans le but de comparer l'effet de l'irrigation du cathéter de type PICC (peripherally inserted central catheter) avec deux types d'anticoagulants : l' Héparine standard et la Tinzaparine, une héparine de faible poids moléculaire. Notre étude s'adresse aux patients de la clinique externe d'oncologie de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont. Entre début Mai 2005 et Mars 2008, nous avons recruté 131 patients dont 70 ont été randomisés. Parmi les 61 patients exclus, 23 n'ont pas rencontré les critères d'inclusion, 30 ont refusé de participer et 8 ne sont pas inclus pour d'autres raisons. Sur les 70, 36 sujets sont randomisés dans le groupe Héparine standard et 34 dans le groupe Tinzaparine. La population en intention de traiter comprend 65 sujets dont 32 dans le groupe Héparine standard et 33 dans le groupe Tinzaparine. Le médicament a été administré pendant un nombre maximal de 30 jours et les sujets sont suivis pendant 90 jours. La thrombose veineuse associée au cathéter (TVAC) a été objectivée par une phlébographie ou une échographie-Doppler à la fin de la période de 30 jours suivant l'installation du cathéter. L'incidence de la TVAC sur 30 jours est de 14,39 par 1000 cathéter-jours (IC à 95% : [9,0;19,79]/1000 cathéter-jours ou 41,5% (27/65). L'incidence de la thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique du membre supérieur sur la période de suivi de 90 jours est de 0,41 par 1000 cathéter-jours (IC à 95% : [0,08;0,81]/1000 cathéter-jours ou 3% (2/65). Nous n'avons observé aucune différence entre les deux groupes par rapport à la fréquence de la TVAC ni de la TVP. Nous ne pouvons conclure à une différence dans l'efficacité de la Tinzaparine par rapport à l'Héparine standard dans la prévention de la TVAC.

**Mots-clés :** thrombose veineuse associée au cathéter, thrombose veineuse profonde, cathéter de type PICC, cancer, chimiothérapie, héparine de faible poids moléculaire.

## Abstract

Our prospective, randomized study aims at comparing the effectiveness of two types of heparin used for the instillation of peripherally inserted central catheter (PICC) : Standard heparin and Tinzaparin, a low molecular weight heparin. We recruited patients from the ambulatory center of Maisonneuve-Rosemont hospital. Between the beginning of May 2005 and March 2008, 131 patients were enrolled. Of 61 patients excluded, 23 did not satisfy the inclusion criteria, 30 refused to participate and 8 were not enrolled for other reasons. Seventy patients were randomized into two groups, 36 in the Standard heparin group and 34 in the Tinzaparin group. Our population intent-to-treat included 65/70 patients, 32 of these received Standard heparin and 33 received Tinzaparin. The experimental intervention was administered for a maximum of 30 days and all the subjects were followed up for 90 days. The events were documented objectively with a venogram or Doppler ultrasonography by the end of the 30 days following the catheter installation. The incidence of catheter-related venous thrombosis (CRVT) during 30 days of instillation is 14,39/1000 catheter-days (CI 95% : [9,0;19,79]/1000 catheter-days or 41,5% (27/65). The incidence of symptomatic upper extremity deep venous thrombosis (DVT) during the observation period of 90 days is 0,41/1000 catheter-days (CI 95% : [0,08;0,81]/1000 catheter-days or 3% (2/65). We did not observe any difference in the frequency of CRVT or DVT between the two groups. We can not conclude that either Standard heparin or Tinzaparin is more effective in the prevention of CRVT in our population.

**Keywords** : catheter related venous thrombosis, symptomatic deep venous thrombosis, peripherally inserted central catheter, cancer, chemotherapy, low molecular weight heparin.

# Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>iii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>v</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>vii</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>x</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>xii</b>
<b>Liste des sigles et abréviations</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>xiv</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Revue de la littérature</b> .....	<b>4</b>
1. Évènements thromboemboliques .....	4
1.1 Thrombose veineuse associée au cathéter.....	5
1.1.1 Thrombus du manchon .....	6
1.1.2 Thrombus mural.....	7
1.2 Thrombose veineuse du membre supérieur .....	9
1.2.1 Thrombose veineuse profonde.....	9
1.2.1.1 TVP symptomatique .....	10
1.2.1.2 TVP asymptomatique.....	11
1.2.2 Thrombose veineuse superficielle.....	12
1.3 Embolie pulmonaire .....	13
1.4 Occlusion du cathéter .....	13
2. Investigation paraclinique .....	14
2.1 Laboratoire.....	14
2.2 Imagerie .....	16
2.2.1 Ultrasonographie.....	16
2.2.1.1 Ultrasonographie-Doppler.....	17
2.2.1.2 Imagerie en temps réel .....	17
2.2.1.3 Ultrasonographie-Duplex.....	17
2.2.1.4 Imagerie Doppler du flot en couleurs.....	17
2.2.2 Phlébographie.....	18
2.2.3 Scintigraphie ventilation-perfusion.....	18
2.2.4 Tomodensitométrie avec infusion.....	19
2.2.5 Angiographie pulmonaire standard.....	19
3. Facteurs de risque .....	19
3.1 Cathéter veineux central (CVC).....	20
3.1.1 Types de cathéter.....	21
3.1.2 Matériel .....	25
3.1.3 Diamètre.....	26

3.1.4	Nombre de lumière.....	26
3.1.5	Site d'insertion .....	26
3.1.6	Position de l'extrémité distale du cathéter .....	27
3.1.7	Nombre de cathéters.....	27
3.1.8	Durée de vie du cathéter.....	28
3.2	Cancer .....	28
3.2.1	Tumeurs solides .....	29
3.2.2	Néoplasies hématologiques.....	30
3.3	Chimiothérapie.....	31
3.3.1	Visée thérapeutique.....	31
3.3.1.1	Néoadjuvante .....	31
3.3.1.2	Adjuvante.....	32
3.3.1.3	Curative.....	32
3.3.2	Principaux agents et protocoles .....	32
3.4	Chirurgie .....	35
3.5	Thrombophilie héréditaire .....	35
4.	Prise en charge du cathéter veineux central en oncologie .....	35
4.1	Prévention secondaire .....	36
4.1.1	Héparine de bas poids moléculaire .....	36
4.1.2	Antagonistes de la vitamine K (AVK).....	38
4.2	Thrombolyse .....	38
4.3	Retrait du cathéter .....	39
4.4	Prévention primaire .....	39
4.4.1	Anticoagulothérapie systémique.....	40
4.4.2	Irrigation du cathéter.....	42
5.	Évènements adverses reliés à l'intervention.....	43
5.1	Saignement.....	43
5.2	Thrombose immune induite par l'Héparine (TIH).....	44
	<b>Méthodologie .....</b>	<b>45</b>
1.	Questions de recherche et hypothèses.....	45
2.	Stratégie et devis de recherche.....	47
3.	Population cible et collecte de données .....	49
3.1	Population cible .....	49
3.2	Collecte de données .....	50
3.3	Définition des variables .....	54
3.3.1	Variables indépendantes .....	54
3.3.1.1	Intervention à l'étude .....	54
3.3.1.2	Cathéter veineux central .....	55
3.3.1.3	Cancer .....	56
3.3.1.4	Chimiothérapie.....	57
3.3.2	Variables dépendantes .....	59
3.3.2.1	Thrombose veineuse associée au cathéter (TVAC).....	59
3.3.2.2	Thrombose veineuse profonde (TVP).....	59



3.3.2.3 Occlusion du cathéter.....	60
3.3.2.4 Embolie pulmonaire (EP) .....	60
3.3.2.5 Innocuité de l'intervention.....	60
3.4 Mesure du résultat de l'intervention .....	62
3.5 Méthodes statistiques.....	64
4. Résultats.....	66
4.1 Population de l'étude .....	66
4.2 Caractéristiques des sujets et des variables.....	69
4.2.1 Âge et sexe.....	69
4.2.2 Cancer .....	70
4.2.3 Chimiothérapie.....	72
4.2.4 Cathéter .....	72
4.2.5 Laboratoire.....	74
4.3 Variables dépendantes .....	77
4.3.1 Critère d'évaluation primaire.....	77
4.3.1.1 Thrombose veineuse associée au cathéter (TVAC).....	78
4.3.2 Critères d'évaluation secondaires .....	80
4.3.2.1 Thrombose veineuse profonde (TVP).....	80
4.3.2.2 Survie du cathéter .....	83
4.3.2.3 Embolie pulmonaire.....	86
4.3.2.4 Innocuité de l'intervention.....	87
4.3.2.5 Thromboembolie artérielle et veineuse non reliée au cathéter .....	89
4.4 Analyses statistiques univariées.....	90
4.4.1 Facteurs de risque reliés à la thrombose veineuse associée au cathéter (TVAC) .....	90
4.4.1.1 Âge et sexe.....	90
4.4.1.2 Cancer .....	91
4.4.1.3 Cathéter .....	92
4.4.1.4 Chimiothérapie.....	93
4.4.2 Facteurs de risque reliés à la thrombose veineuse profonde (TVP).....	93
4.4.2.1 Âge et sexe.....	93
4.4.2.2 Cancer .....	94
4.4.2.3 Cathéter .....	95
4.4.2.4 Chimiothérapie.....	96
4.4.3 Facteurs de risque reliés à la survie du cathéter.....	97
4.5 Analyse statistique multivariée.....	97
<b>Discussion.....</b>	<b>99</b>
<b>Références.....</b>	<b>108</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Validité des modalités de l’ultrasonographie veineuse.....	18
<b>Tableau 2 :</b> Résumé d’études sur la prophylaxie de la thrombose veineuse associée au cathéter veineux central .....	41
<b>Tableau 3 :</b> Critères d’inclusion et d’exclusion .....	51
<b>Tableau 4 :</b> Caractéristiques du cancer rencontrées dans l’étude .....	57
<b>Tableau 5 :</b> Protocoles de chimiothérapie utilisés.....	58
<b>Tableau 6</b> Diagnostic de la thromboembolie veineuse .....	64
<b>Tableau 7.1</b> Description des groupes à l’inclusion .....	69
<b>Tableau 7.2</b> Description des groupes à l’inclusion par rapport au cancer .....	71
<b>Tableau 7.3</b> Description des groupes à l’inclusion – chimiothérapie .....	72
<b>Tableau 7.4</b> Description des groupes à l’inclusion – cathéter .....	74
<b>Tableau 7.5</b> Paramètres de laboratoire pré-randomisation .....	76
<b>Tableau 8.1</b> Thrombose veineuse associée au cathéter.....	78
<b>Tableau 8.2</b> Fréquence de la TVAC selon le nombre de voies.....	79
<b>Tableau 8.3</b> Thrombose veineuse profonde .....	81

<b>Tableau 9.1</b>	
Durée de vie du cathéter PICC.....	83
<b>Tableau 9.2</b>	
Raison du retrait du premier cathéter sur 90 jours .....	84
<b>Tableau 9.3</b>	
Durée de l'irrigation du premier cathéter .....	85
<b>Tableau 10</b>	
Paramètres de laboratoire au jour 30 .....	88
<b>Tableau 11.1</b>	
Facteurs de risque de la TVAC – âge et sexe .....	91
<b>Tableau 11.2</b>	
Facteurs de risque de la TVAC – cancer .....	92
<b>Tableau 11.3</b>	
Facteurs de risque de la TVAC – cathéter .....	92
<b>Tableau 11.4</b>	
Facteurs de risque de la TVAC – chimiothérapie.....	93
<b>Tableau 12.1</b>	
Facteurs de risque de la TVP – âge et sexe.....	94
<b>Tableau 12.2</b>	
Facteurs de risque de la TVP – cancer.....	95
<b>Tableau 12.3</b>	
Facteurs de risque de la TVP – cathéter.....	95
<b>Tableau 12.4</b>	
Facteurs de risque de la TVP – chimiothérapie .....	96

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b>	
Activation de la cascade de coagulation menant à la thrombose.....	5
<b>Figure 2</b>	
Thrombus du manchon enveloppant le cathéter .....	7
<b>Figure 3</b>	
Thrombus mural dans la lumière veineuse .....	7
<b>Figure 4</b>	
Cathéter tunnalisé .....	21
<b>Figure 5</b>	
Cathéter central inséré en périphérie à une voie .....	24
<b>Figure 6</b>	
Population de l'étude .....	68
<b>Figure 7</b>	
Courbes de survie des cathéters selon la méthode Kaplan-Meir .....	86

## Liste des sigles et abréviations

ACCP : American college of chest physicians  
ACV : Accident cérébrovasculaire  
aPTT : activated partial thromboplastin time  
AVK : Antagonistes de la vitamine K  
CR-CVT : Catheter related central venous thrombosis  
CRF : Case report form  
CRVT : Catheter related venous thrombosis  
CVC : Cathéter veineux central  
DVT : Deep venous thrombosis  
EP : Embolie pulmonaire  
G-CSF : Granulocyte-colony stimulating factor  
GM-CSF : Granulocyte macrophage-colony stimulating factor  
Hb : Hémoglobine  
HFPM ou HBPM : Héparine de faible ou bas poids moléculaire  
HNF : Héparine non fractionnée  
IC : Intervalle de confiance  
INR : International normalized ratio  
ITT : Intention-to-treat ou intention de traiter  
N : Nombre  
NS : Non significatif  
ORL : otorhinolaryngologique  
Plaq : Plaquettes  
PASV : Pressure activated safety valve  
PICC : Peripherally inserted central catheter  
RC : Randomisé contrôlé  
TEV : Thromboembolie veineuse  
TIH : Thrombopénie immune induite par l'héparine  
TNM : Tumor-node-metastasis  
TV : Thrombose veineuse  
TVAC : Thrombose veineuse associée au cathéter  
TVMI : Thrombose veineuse du membre inférieur  
TVMS : Thrombose veineuse du membre supérieur  
TVPAC : Thrombose veineuse profonde associée au cathéter  
TVP : Thrombose veineuse profonde  
TVS : Thrombose veineuse superficielle  
UVC : Ultrasonographie veineuse par compression  
VCS : Veine cave supérieure  
VPN : Valeur prédictive négative  
VPP : Valeur prédictive positive  
V/Q : Ventilation/perfusion

## Remerciements

J'aimerais remercier Docteure Jeannine Kassis d'avoir accepté d'agir comme directrice de recherche et pour le support qu'elle m'a offert dans la réalisation de cette maîtrise. Je tiens à remercier mon époux de m'avoir supporté durant ces dernières années ainsi que pour son aide importante dans la numérisation des documents et la construction de la base de données Excel. Je dois aussi remercier toutes les autres personnes de l'équipe de recherche qui m'ont apporté leur aide incluant Mesdames Lise Chevalier, infirmière assistante de recherche, Dalal Yared et Anne-Marie Laliberté ainsi que Monsieur Thierry Ducruet, biostatisticien et les Docteurs Michel Dubé et Michel-Pierre Dufresne, radiologistes. Je n'oublie certainement pas de remercier la compagnie Léo Pharma d'avoir accordé leur subvention sous forme de bourse sans restriction. Je dois également remercier sincèrement les Docteurs Susan Kahn et Pierre Larochelle d'avoir accepté avec gentillesse de lire et de réviser ce mémoire de maîtrise.

## **INTRODUCTION**

Le cancer représente de nos jours une maladie fréquente dont la mortalité demeure des plus élevées. Le traitement à base d'une chimiothérapie est offert aux patients en milieu ambulatoire dans la grande majorité des cas. Cette approche permet aux patients de maintenir l'autonomie en poursuivant leurs activités de tous les jours et à la société de réaliser des économies importantes par rapport aux coûts reliés à l'hospitalisation tout en assurant une organisation de soins de haute qualité à ces patients.

Le cathéter veineux central (CVC) inséré en périphérie (peripherally inserted central catheter ou PICC) est couramment utilisé dans notre institution dans le but d'administrer la chimiothérapie en externe. La manipulation et l'entretien de ce type de CVC parmi tous les autres types ont fait l'objet de la formation d'un comité de travail interdisciplinaire à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont en 2003-2006. L'objectif visé par ce comité était de développer un guide clinique de gestion uniformisé des cathéters centraux dans notre milieu.

En parallèle à cette activité, nous avons voulu étudier l'impact sur le plan clinique de l'usage du PICC chez la clientèle oncologique, en étant concernés par les complications reliées à ce type de CVC dont la thrombose veineuse en particulier.

Le CVC est un véhicule essentiel au traitement de la maladie cancéreuse, il semble ainsi primordial d'assurer la perméabilité et la fonction du cathéter aussi

longtemps que possible. La thrombose veineuse associée au PICC peut amener des répercussions non négligeables sur les soins apportés aux patients, sur leur qualité de vie ainsi que sur leur évolution clinique.

Une revue de dossiers de 118 patients portée sur une période de trois mois, soit du 15 juin au 15 septembre 2002 a été réalisée par Dr Trung-Nghia Nguyen, alors résident en hématologie sous la supervision de Dre Jeannine Kassis, hématologue de notre hôpital. Cet échantillon est constitué de trois groupes de patients dont deux dans lesquels les patients avaient un PICC. Dans ces deux sous-groupes, l'incidence estimée de thrombose veineuse est plus élevée que celle rapportée avec plusieurs types de CVCs dans la littérature. Aussi dans cette revue, l'usage d'un anticoagulant oral (Coumadin) de façon prophylactique n'a pas été considéré avantageux dans la prévention de la thrombose veineuse.

Dans le même ordre de pensées et pour donner suite aux données rétrospectives préliminaires, nous avons conçu un projet de recherche afin de vérifier la fréquence des événements thrombotiques reliés au PICC et d'évaluer une mesure de prévention de ces complications. Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une volonté d'améliorer la qualité des soins aux patients traités par chimiothérapie en milieu ambulatoire pour un cancer actif. Il s'agit d'une clientèle vulnérable pour laquelle une mesure de prévention efficace devient nécessaire.



La prévention de la thrombose veineuse (TV) dans le contexte du cancer repose principalement sur l'anticoagulothérapie. Les anticoagulants continuent à faire l'objet de nombreuses études dans la littérature médicale. Cependant, la thrombose veineuse du membre supérieur (TVMS) n'est reconnue comme une indication de traitement que plus récemment <sup>[1]</sup> par rapport à celle du membre inférieur (TVMI) étant donné qu'elle survient beaucoup moins fréquemment <sup>[2]</sup>. La TVMS a été décrite comme prédictive de l'existence d'un cancer sous-jacent. Selon un registre américain, le cancer se retrouve le plus fréquemment chez les patients présentant une TVMS associée au CVC <sup>[3]</sup>. Le cancer associé à la présence d'un CVC renforce l'indication de traiter une TVMS et module le choix ainsi que la durée du traitement.

Par conséquent, il paraît pertinent d'étudier l'efficacité d'une prophylaxie de la TV avec les anticoagulants, chez les patients porteurs d'un PICC en vue de recevoir une chimiothérapie. Jusqu'alors, l'administration de Coumadin à petite dose était une pratique courante en oncologie. Cette pratique découlait des recommandations du Consensus sur le traitement antithrombotique en 2001 publiées dans la revue CHEST <sup>[1]</sup>. Par la suite cette mesure a été remise en question par d'autres études plus récentes. La question de la prophylaxie demeure toujours ouverte dans ce domaine en 2008 <sup>[4]</sup>.

Le sous-groupe de patients qui nous concerne demeure à risque très élevé de développer un événement thromboembolique lorsqu'ils reçoivent une chimiothérapie pour le traitement du cancer à l'aide d'un CVC. L'embolie

pulmonaire est une complication sérieuse qui contribue à la mortalité chez ces patients. Nous croyons qu'en utilisant une Héparine de faible poids moléculaire (HFPM) au lieu d'une Héparine non fractionnée (HNF) pour l'irrigation du cathéter telle que faite dans la pratique courante, la prévention de la thrombose veineuse pourrait s'avérer plus efficace. Compte tenu d'une plus longue demi-vie ainsi qu'une meilleure biodisponibilité, son activité demeurerait présente plus longtemps dans la lumière après l'irrigation du cathéter. Cette intervention empêcherait la formation de thrombus responsable d'une occlusion éventuelle du cathéter, à partir du pourtour vers l'intérieur de la lumière de celui-ci. Dans le chapitre de la méthodologie, on discutera de la rationalité de l'emploi d'une HFPM en irrigation dans le contexte particulier du cancer.

## **REVUE DE LA LITTÉRATURE**

### **1. ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES**

Le mécanisme de la thrombose veineuse implique le triade de Virchow : stase sanguine, dommage endothélial et hypercoagulabilité. Ensemble, ces éléments initient l'activation de la cascade de coagulation qui résulte en la formation du caillot. La **figure 1** suivante résume les principales étapes de la coagulation.

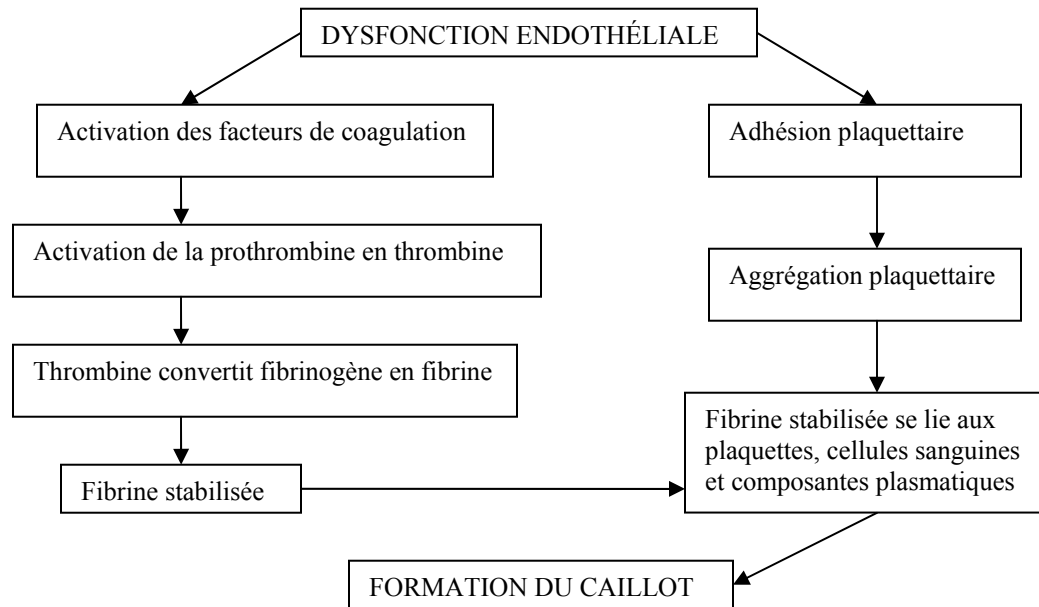


Figure 1 Activation de la cascade de coagulation menant à la thrombose.

Plusieurs facteurs prédisposant à la thrombose se retrouvent chez la grande majorité des patients traités pour un cancer au cours de l'évolution de la maladie dont les répercussions du cancer lui-même, le traitement du cancer et la présence d'un cathéter veineux central. Les facteurs de risque de la thrombose associée au cathéter feront l'objet d'une revue détaillée dans le **chapitre 3**. Une révision des articles qui s'adressent à la population ciblée dans cette étude a révélé les données suivantes relatives aux complications thromboemboliques.

### 1.1 THROMBOSE VEINEUSE ASSOCIÉE AU CATHÉTER

Synonymes: thrombose veineuse de cathéter central, catheter-related thrombosis, central venous catheter-associated thrombosis, central venous catheter related thrombosis.

La thrombose veineuse associée au cathéter (TVAC) consiste en la formation d'un thrombus suite à l'installation du cathéter, à la surface du cathéter, à l'intérieur de la paroi veineuse ou dans la lumière du cathéter. La définition des événements thrombotiques s'est avérée non standardisée selon les différentes publications. Pour la majorité de celles-ci, la TVAC consiste en un événement composé de tout phénomène thrombotique survenant au site d'insertion du cathéter et le long de son trajet, thrombose veineuse superficielle (TVS) et profonde (TVP) ainsi que l'occlusion du cathéter d'origine thrombotique. Deux types de thrombi endoluminaux associés au CVC sont décrits :

#### **1.1.1 THROMBUS DU MANCHON :**

Formation précoce à partir du site de ponction de la veine vers l'extrémité distale et au pourtour du cathéter dans la lumière de la veine, laquelle s'étend vers la lumière du cathéter. Le manchon est composé de fibrine initialement et peut être objectivé par phlébographie dans 90% des cas <sup>[5, 6]</sup>. Celui-ci se développe en dedans des premières 24 heures suivant l'installation du cathéter <sup>[7]</sup>. La plupart du temps, ce phénomène ne cause pas de symptôme. Parfois, une mauvaise fonction ou occlusion du cathéter peut survenir suite à ce phénomène. Ce dépôt de fibrine servirait aussi de nid pour la colonisation microbienne. L'embolie pulmonaire a été décrite lors du retrait du cathéter suite au détachement du manchon mais celle-ci demeure peu fréquente et donne rarement des symptômes à cause du petit volume de l'embolie <sup>[6]</sup>.

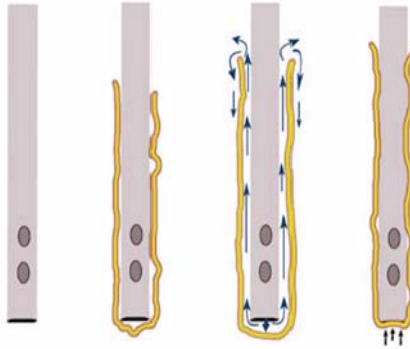


Figure 2 Thrombus du manchon enveloppant le cathéter

### 1.1.2 THROMBUS MURAL :

Formation retardée à partir de la paroi veineuse et à distance du point de ponction dans la veine. La physiopathologie de ce type de thrombus diffère de celle du manchon selon certains auteurs <sup>[5]</sup>. Ceci crée une occlusion totale ou partielle de la lumière de la veine qui ne cause souvent pas de symptôme. Dépendamment de l'étendue du thrombus et du segment veineux impliqué les symptômes peuvent se manifester et le diagnostic clinique s'oriente alors vers une TVS ou TVP.



Figure 3 Thrombus mural dans la lumière veineuse

Selon plusieurs auteurs, les thrombi peuvent être détectés tôt après l'installation du cathéter. Dans une étude prospective sur les CVCs installés par ponction de la veine sous-clavière, le suivi par phlébographies sériées a démontré que les thrombi se sont développés sur 64% des cathéters à 8 jours et 98% à 30 jours [6]. Dans une revue rétrospective sur les PICCs on a aussi relevé le plus grand nombre de cas de thrombose durant les deux premières semaines après l'insertion. La durée de vie du CVC n'augmente pas le risque de TVAC [8].

La fréquence d'événements rapportée dans la littérature est très variable. Cette grande variabilité provient des issus d'intérêt différemment définis d'un essai clinique à l'autre, des populations inhomogènes de patients, de plusieurs types de CVC étudiés, des indications d'usage de CVCs diverses. L'incidence de TVAC dans la littérature varie non seulement selon les facteurs énumérés mais aussi selon la nature prospective ou rétrospective des études, et selon la façon de présenter cette donnée.

En 2005 Cortelezzi et al. ont rapporté une étude prospective multicentrique chez 416 patients avec hémopathies malignes pour lesquels 458 CVCs ont été insérés. Dans l'analyse des facteurs de risque de thrombose veineuse on a choisi d'utiliser un issu d'intérêt composé de TVP, TVS, d'occlusion de cathéter et d'embolie pulmonaire. L'incidence de TVAC est estimée à 2,54 cas/1000 cathéter-jours ou 12% alors que l'incidence de chacune des complications sous-jacentes est aussi calculée. Malgré que 98,7% des 458 CVCs ont servi à l'administration de la chimiothérapie, les PICCs comptent seulement 2,8% de ces

CVCs alors que le reste comprend les CVCs non tunnellisés (65,9%), tunnellisés (29,6%) et les ports implantés (1,7%) [9].

Dans une étude prospective réalisée par Walshe, on calcule l'incidence de thrombose veineuse à 1,14/1000 cathéter-jours ou 3,4% (12/351 PICCs de type Groshong 4F). Cependant, on ne retrouve pas la définition claire de cet événement d'intérêt, ni la méthode pour arriver au diagnostic. Cette incidence représente vraisemblablement celle de la TVAC symptomatique. Les auteurs de cet article rapportent les taux de complications totales incluant thromboses, infections et les causes mécaniques ou accidentelles ayant justifié un retrait du CVC. Seulement 6% des PICCs étaient utilisés pour la chimiothérapie [10].

## 1.2 THROMBOSE VEINEUSE DU MEMBRE SUPÉRIEUR

### 1.2.1 THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE

Synonymes : thrombophlébite profonde, CVC-related deep vein thrombosis (DVT), catheter-related central venous thrombosis (CR-CVT).

Deux catégories de TVP du membre supérieur sont connues :

a) primaire :

- syndrome de Paget-Schroetter (défilé thoracique)
- ***idiopathique*** (association avec cancer occulte, thrombophilie)

b) secondaire :

- ***cancer***
- ***cathéter veineux central***, pacemaker

- hormonothérapie
- thrombophilie

Symptômes les plus fréquents : oedème du membre supérieur, érythème cutané, douleur ou malaise au niveau du cou, épaule et/ou bras.

Signes : plénitude supraclaviculaire, oedème, érythème, cyanose, dilatation veineuse superficielle, distension de la veine jugulaire. Ces signes peuvent accompagner une thrombose veineuse profonde (TVP) mais la plupart du temps ceux-ci passent inaperçus si le patient ne rapporte pas de symptôme. Ceci explique la fréquence élevée de la TVP asymptomatique.

La revue de la littérature ne permet pas d'établir de façon précise l'incidence de TVP étant donné que dans la plupart des études prospectives récentes, le nombre de sujets recrutés ne rejoint pas le nombre escompté. L'incidence de TVP calculée à la fin des essais randomisés s'est avérée de beaucoup inférieure à celle estimée lors de la conception initiale de ces essais, estimation basée sur les travaux antérieurs. Dans l'ensemble, cette incidence a diminué de façon considérable par rapport à celles publiées durant les années 1970-90s.

#### **1.2.1.1 TVP symptomatique**

L'incidence de la TVP symptomatique demeure beaucoup moins élevée que celle documentée de façon systématique par des méthodes diagnostiques radiologiques.



La fréquence de TVP associée aux différents cathéters veineux centraux (TVPAC) symptomatique chez les patients cancéreux adultes varie de 0,3 à 28,3% dans la littérature <sup>[11]</sup>. En 2006, Lee a rapporté de façon prospective une incidence de TVP symptomatique de 0,3/1000 cathéter-jours ou 4,3% (19/444 patients/500 CVCs. 79% des cas de TVP survenaient avec des PICCs et 21% avec des cathéters à réservoir implanté ; pas de différence significative entre PICC et les autres CVCs (p=0,26) <sup>[12]</sup>. Ce résultat corrobore avec celui d'une autre étude prospective <sup>[10]</sup>, où l'incidence de TVP symptomatique est estimée à 0,32/1000 cathéter-jours ou 1,5% des CVCs installés.

Dans deux études rétrospectives, on estime la fréquence de TVPAC symptomatique avec l'usage du PICC entre 1 et 4% <sup>[8, 13]</sup>. Dans une étude rétrospective plus récente, on rapporte 115 cas de TVPMS sur 739 PICCs installés chez 548 patients. De ce nombre, 76 patients dont 61 avec un cancer ont développé une thrombose associée au PICC, ce qui donne un taux de TVP symptomatique de 2,6% (sur 2882 Piccs insérés) pour tous les patients avec et sans cancer. Les 55 de ces 76 patients recevaient une chimiothérapie via le cathéter. On a diagnostiqué une TVP chez 10% des patients recevant une chimiothérapie (55/548) ou 7% des PICCs utilisés pour une chimiothérapie (sur 2143 PICCs) par rapport à 1% des PICCs installés pour d'autres indications <sup>[14]</sup>.

### **1.2.1.2 TVP asymptomatique**

Deux principaux examens radiologiques incluant la phlébographie et l'ultrasonographie-Doppler sont utilisés pour dépister la TVAC de façon

systematique à une échéance prédéterminée dans la grande majorité des études randomisées. Cette façon de procéder permet de rapporter la fréquence maximale des événements thrombotiques survenus, autrement sous-estimée par l'absence de manifestation clinique.

Encore ici, la fréquence de TVP asymptomatique associée aux CVCs (non PICC) et cancer varie selon les études prospectives entre 25% et 66% des patients [6, 15, 16]. La TVP non occlusive a été objectivée chez 81% des patients [15]. Une recherche approfondie dans le but d'évaluer la fréquence de la TVP asymptomatique n'a pas permis de retrouver d'étude prospective qui s'adresse au type de cathéter PICC uniquement.

### 1.2.2 THROMBOSE VEINEUSE SUPERFICIELLE

Synonymes: thrombophlébite superficielle, phlébite superficielle, superficial thrombosis, phlebitis, mechanical phlebitis, peripheral thrombophlebitis.

Dans le cas de la thrombose veineuse superficielle (TVS), le patient se plaint d'une douleur et/ou rougeur localisée (s) à un segment veineux superficiel le plus souvent à partir du site d'insertion du cathéter. La TVS discutée dans la littérature consiste en une entité surtout clinique. Celle-ci pourrait causer le retrait du cathéter à cause de l'inconfort subi par les patients. Malgré que la phlébographie et l'ultrasonographie-doppler peuvent la déceler, la TVS asymptomatique ne fait pas partie des issues d'intérêt étudiés dans la littérature.

La fréquence de TVS symptomatique est rapportée dans les études prospectives incluant les patients cancéreux et plusieurs types de CVCs : 3,9% ou 0,83/1000 cathéter-jours <sup>[10]</sup>, ainsi qu'avec le cathéter de type PICC 6,6% <sup>[9]</sup>, et 7% <sup>[17]</sup>.

### 1.3 EMBOLIE PULMONAIRE

Peut être la manifestation clinique initiale d'une TVAC ou demeurer asymptomatique. Les symptômes et signes sont les suivants par ordre de fréquence : dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie, syncope, tachycardie, hypotension. <sup>[18]</sup>.

La fréquence d'embolie pulmonaire symptomatique chez les patients avec TVP du membre supérieur varie selon les études rétrospectives et prospectives entre 3 et 17%. Selon une étude prospective menée sur 9 ans chez 85 patients avec une TVP associée à un cathéter veineux central, 3 ont présenté une embolie symptomatique sur 13 patients ayant obtenu un résultat de scintigraphie ventilation-perfusion de haute probabilité <sup>[19]</sup>.

### 1.4 OCCLUSION DU CATHÉTER

L'occlusion peut être d'origine thrombotique ou mécanique. Le thrombus se forme au site de ponction de la veine en allant vers l'extrémité distale du cathéter et s'étend à l'intérieur de la lumière du cathéter. Partielle ou complète, celle-ci pourrait causer une mauvaise fonction du cathéter. Lorsque partielle, elle se traduit par une difficulté d'aspirer (ball valve effect). Ce phénomène ne prédit

pas d'emblée la présence d'une thrombose endoluminale. En effet, l'occlusion d'origine mécanique survient dans environ 40% des cas par rapport à une cause thrombotique dans 60% des cas. L'impossibilité d'injecter dans la lumière du cathéter résulte d'une occlusion complète <sup>[7]</sup>.

L'occlusion est un facteur de risque prédictif de TVPAC d'après une étude prospective observationnelle chez 444 patients cancéreux avec cathéter veineux central. Une TVAC s'est développée sur 12 parmi les 50 cathéters obstrués (OR 14,7  $p < 0,0001$ ) <sup>[12]</sup>.

## **2. INVESTIGATION PARACLINIQUE**

### **2.1 LABORATOIRE**

Étant donné que le cancer peut s'accompagner de syndromes paranéoplasiques et de complications dues au traitement impliquant un désordre de l'hémostase, un bilan de laboratoire de base comprenant une formule sanguine et un coagulogramme de dépistage fait partie de l'investigation et du suivi des patients. On observe fréquemment des anomalies au niveau du décompte des plaquettes chez le patient ayant un cancer actif. Les néoplasies hématologiques s'accompagnent plus souvent d'une thrombopénie que les tumeurs solides dépendamment du type histologique, de la présence d'une infiltration médullaire, d'une manifestation paranéoplasique associée (par exemple une coagulation intravasculaire disséminée chronique sous-jacente), ou de la chimiothérapie utilisée <sup>[9, 20]</sup>.

Parmi les tests de coagulation facilement disponibles, le D-dimère est un produit de dégradation de la fibrine stabilisée dont le niveau plasmatique s'élève dans un contexte de thrombose aiguë et aussi dans d'autres conditions prothrombotiques ou inflammatoires. Le cancer et l'âge avancé augmentent le niveau du D-dimère. Les autres conditions incluent une chirurgie récente, l'hémorragie intra-tissulaire, la cirrhose du foie, l'insuffisance cardiaque et rénale, les maladies rhumatologiques, la maladie coronarienne ou cérébrovasculaire, les infections et les néoplasies <sup>[20, 21]</sup>.

Le D-dimère est utilisé comme outil de dépistage diagnostique d'une thromboembolie veineuse. On dispose dans la pratique du laboratoire de trois techniques de détection du D-dimère : ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), agglutination au Latex et agglutination aux globules rouges. Plusieurs études ont démontré une valeur prédictive négative (VPN) élevée d'un test D-dimère rapide (95% dans le cas du SimpliRED, test d'agglutination aux globules rouges) chez les patients n'ayant pas de cancer. Ces études ont aussi évalué la sensibilité, la spécificité ainsi que la valeur prédictive positive du test en utilisant différents scores de probabilité clinique pré-test.

La prévalence de thrombose étant plus importante en oncologie que dans la population générale, la VPN ainsi que la spécificité de ce test diminuent au fur et à mesure que la probabilité clinique pré-test augmente <sup>[22, 23]</sup>. Une étude prospective a cependant démontré une VPN de 97% dans une cohorte de patients cancéreux de même que dans le groupe témoin <sup>[24]</sup>.

## 2.2 IMAGERIE

Les examens diagnostiques les plus couramment utilisés dans la recherche d'une thrombose veineuse profonde comprennent l'ultrasonographie-Doppler et la phlébographie. Pour documenter une embolie pulmonaire, on a recours à une scintigraphie ventilation-perfusion ou une tomodensitométrie avec infusion. Plus rarement une angiographie pulmonaire standard peut devenir nécessaire. Chacune de ces modalités comporte ses avantages et inconvénients.

### 2.2.1 ULTRASONOGRAPHIE :

L'ultrasonographie veineuse par compression (UVC) avec Doppler est une méthode diagnostique non invasive de la thrombose veineuse profonde. Les critères diagnostiques connus sont : la détection d'un thrombus intraluminal et l'absence de flot, les ondes Doppler de forme anormale en périphérie d'un segment occlus qui ne varient pas avec la respiration, manque de pulsations transmises par l'oreillette droite, l'augmentation de la vélocité du flot et de la turbulence au niveau de la sténose.

De nos jours, cette technique a évolué par rapport à celle utilisée initialement. Elle combine maintenant l'examen en temps réel avec évaluation Doppler du flot sanguin en couleurs. Chacune de ses composantes est décrite comme suit:

**2.2.1.1 Ultrasonographie-Doppler** : évalue les caractéristiques du flot veineux incluant la propriété phasique, la pulsatilité et la variation avec les manœuvres physiologiques.

**2.2.1.2 Imagerie en temps réel** : évalue la présence ou l'absence de la compressibilité veineuse et l'échogénicité à l'intérieur de la lumière veineuse.

**2.2.1.3 Ultrasonographie-Duplex** : combine les deux précédentes.

**2.2.1.4 Imagerie Doppler du flot en couleurs** : permet d'apprécier la présence et la direction du flot veineux.

Chaque nouvelle technique d'imagerie ajoutée à la méthode initiale (UVC) augmente la sensibilité et la spécificité de cette modalité diagnostique selon les données tirées d'une étude réalisée chez 58 patients consécutifs [2]. Dans une revue systématique de six études prospectives incluant la précédente, on estime la sensibilité de l'ultrasonographie-Duplex avec ou sans imagerie du flot en couleurs dans le diagnostic de la TVP du membre supérieur entre 56 et 100% et la spécificité entre 93 et 100% [25]. La grande variabilité de la sensibilité pourrait s'expliquer par l'accès parfois difficile à la région sous-jacente à la clavicule. Une UVC avec Doppler du flot en couleurs anormale permet de diagnostiquer et d'initier le traitement d'une TVP. Cependant, un résultat normal en présence d'une suspicion clinique élevée doit être complété par une phlébographie. Le **tableau 1** montre l'estimation de la sensibilité et la spécificité reliées à l'ultrasonographie à partir des six études révisées par Mustafa.

<b>Méthode diagnostique</b>	<b>Sensibilité</b>	<b>Spécificité</b>
Ultrasonographie-Doppler	81%	77%
Ultrasonographie-Duplex	56-100%	94-100%
Ultrasonographie-Duplex en couleurs	88-100%	93-100%

Tableau 1 Validité des modalités de l'ultrasonographie veineuse

Une étude prospective non randomisée plus récente a comparé le Duplex en couleurs à la phlébographie chez 99 patients consécutifs. Dans cette étude on a estimé la sensibilité et la spécificité du Duplex à 82% seulement <sup>[26]</sup>.

### 2.2.2 PHLÉBOGRAPHIE :

Il s'agit d'un étalon or (gold standard) malgré que cette méthode est invasive. Une thrombose est diagnostiquée lorsqu'on visualise un défaut de remplissage intraluminal constant sur deux incidences ou plus. La phlébographie permet d'évaluer les veines très proximales (veine cave supérieure et innominée) peu accessibles par ultrasonographie. On évalue la sensibilité et la spécificité de la phlébographie autour de 100% . En présence d'une insuffisance rénale et une allergie à l'iode, cet examen devient contrindiqué.

### 2.2.3 SCINTIGRAPHIE VENTILATION-PERFUSION :

La scintigraphie V/Q est utilisée depuis trois décennies. Un rapport normal élimine le diagnostic d'embolie pulmonaire. Une haute probabilité signifie qu'il y a un défaut de perfusion segmentaire en présence d'une ventilation normale. Ceci



confirme le diagnostic d'embolie pulmonaire. Une probabilité intermédiaire implique une autre procédure diagnostique.

#### **2.2.4 TOMODENSITOMÉTRIE PULMONAIRE AVEC INFUSION :**

Cet examen aussi appelé angioscan pulmonaire devient maintenant de choix chez les patients porteurs d'une maladie pulmonaire de base. Il permet une visualisation directe de l'embolie et des anomalies parenchymateuses. Avec cette méthode, on rapporte une sensibilité de 57 à 100% et une spécificité de 78 à 100% [27]. La détection d'embolies proximales élève davantage la sensibilité et la spécificité de cet examen.

Cette technique pourrait s'avérer utile lorsqu'on obtient une scintigraphie de probabilité intermédiaire. L'emploi d'une substance de contraste représente un risque pour les patients avec insuffisance rénale.

#### **2.2.5 ANGIOGRAPHIE PULMONAIRE STANDARD :**

Comme la phlébographie, il s'agit d'un étalon or dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire. Les mêmes précautions s'appliquent en présence d'une insuffisance rénale.

### **3. FACTEURS DE RISQUE :**

La présence du cathéter, le cancer et la chimiothérapie contribuent de façon majeure au développement d'une TVAC [14]. Dans cette étude, le cancer est présent chez 71% des patients avec TVPMS (80% des cas de TVP associée au

PICC) et 51% des patients avec phlébite superficielle associée au PICC (16 sur 17 pts avec cancer recevaient une chimiothérapie/33 cas de phlébite sur PICCs).

Les principaux facteurs de risque de TVAC abordés ici ont fait l'objet d'analyse dans les essais impliquant différentes populations de patients médicaux et chirurgicaux, en particulier lorsqu'il s'agit de facteurs de risque reliés aux cathéters.

### **3.1 CATHÉTER VEINEUX CENTRAL (CVC)**

La présence d'un CVC représente un facteur de risque important de thrombose veineuse. Les effets des CVCs sur les vaisseaux sanguins ont fait l'objet d'études autopsiques chez les patients cancéreux où l'on a comparé le vaisseau cannulé à son controlatéral [7, 28]. La thrombose murale a été observée dans 30% des vaisseaux cannulés par rapport à 1% de vaisseaux non cannulés.

Les indications de l'usage d'un CVC comprennent la chimiothérapie, les transfusions sanguines, l'alimentation parentérale ou l'antibiothérapie. Les données disponibles concernent différents types de CVCs provenant d'études sur les patients avec et sans cancer. L'insertion d'un CVC s'accompagne de complications précoces et tardives. Parmi les complications précoces, l'arythmie survient dans environ 13% des cas selon une revue. Les autres arrivent moins fréquemment, notamment le pneumothorax ou l'hémorragie dans 1-2% des cas ; plus tardivement la thrombose veineuse dans 12-74% et l'infection dans

4-38% des cas pourraient se produire, par ordre de fréquence respective. On rapporte la migration du cathéter dans 7% des cas <sup>[5, 7]</sup>.

### 3.1.1 TYPES DE CATHÉTER

#### a) longue durée (mois-ans) :

- *cathéters tunellisés* (ex Broviac, Hickman) : peuvent être installés sous anesthésie locale et sédation intraveineuse. Ceux-ci sont caractérisés par une extrémité distale sous forme de coiffe en Dacron de taille variable, permettant une fixation dans un trajet sous-cutané. L'emploi des cathéters Broviac pour l'alimentation parentérale remonte à 1973. Par la suite, les cathéters Hickman ont été les premiers utilisés pour la chimiothérapie en 1978. Ces derniers diffèrent en leur diamètre de la lumière interne, celui du Hickman étant plus large <sup>[5, 29]</sup>.

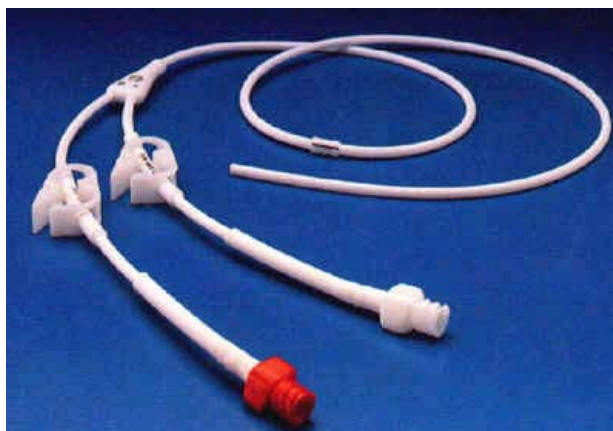


Figure 4 Cathéter tunnellisé

- *cathéters avec réservoir implanté* (ex Port-a-cath) : introduits au début des années 1980. Il s'agit de cathéters tunellisés avec un réservoir permanent

implantable en sous-cutané et facilement accessible à la ponction qu'on installe sur la paroi thoracique en général. L'implantation nécessite une technique chirurgicale et la procédure requiert plus de temps que l'insertion des autres types de CVC. On introduit ce type de cathéter dans une veine sous-clavière ou jugulaire interne (chest port) ou via une veine du membre supérieur (arm port). Le coût du cathéter implanté dépasse celui du CVC tunnalisé standard mais sa durée de vie moyenne est plus longue. Dans une étude prospective comparant l'évolution des «arm ports» avec les «chest ports», la durée de vie maximale respective a été de 1795 et 1092 jours<sup>[30]</sup>.

**b) durée intermédiaire à longue (semaines-ans):**

*Cathéter central inséré en périphérie (PICC)* utilisé en oncologie adulte et pédiatrique et aussi dans différents autres milieux cliniques. En 1979 une étude pilote a rapporté l'usage en oncologie de ce type de CVC en élastomère de silicone, alors que ce même genre de cathéter a déjà servi à l'alimentation parentérale en 1975<sup>[17]</sup>.

Une ponction d'une veine superficielle de l'avant-bras permet d'introduire le cathéter et de l'avancer jusqu'à la veine cave supérieure. Cette technique ne requiert pas une intervention chirurgicale. Autres avantages : risque de saignement faible comparé aux autres CVCs, sans risque de pneumothorax. Installation sous anesthésie locale simple et retrait facile, confort pour les patients. Présence de coagulopathie ne contraindique pas l'insertion<sup>[31]</sup>.

Aux Etats-Unis, les infirmières spécialisées installent les PICCs au chevet des patients et réussissent dans plus de 80% des cas <sup>[32]</sup>. Certaines études comparant les taux de réussite et de complications de la technique réalisée par les infirmières par rapport aux radiologistes ont montré des résultats partagés <sup>[9, 33]</sup>.

**Inconvénients :** lumière plus petite que les autres CVCs limitant le débit de l'infusion, migration de l'extrémité distale du cathéter dans 25-40% des cas <sup>[29]</sup>. Cette migration vers les veines plus périphériques par rapport à la veine cave supérieure augmente de façon significative le risque de thrombose. La fréquence significative de phlébite superficielle et d'occlusion peut justifier un retrait précoce <sup>[9, 17, 32]</sup>.

Plusieurs essais cliniques ont comparé le PICC aux autres CVCs dans la population générale et des patients avec cancer quant aux complications thrombotiques et au coût. Les conclusions des études prospectives chez les patients cancéreux ne permettent pas d'arriver à un consensus en faveur ou défaveur du PICC <sup>[9, 23]</sup>. Selon des revues d'études récentes, il ne semble pas y avoir de différence significative dans les taux de thrombose veineuse profonde en présence de différents types de CVCs incluant les PICCs <sup>[11, 34]</sup>.

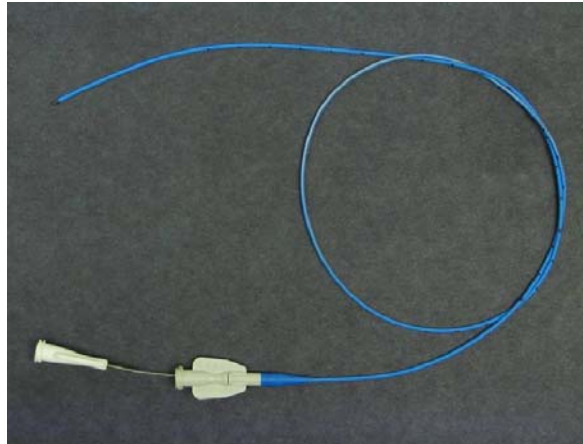


Figure 5 Cathéter central inséré en périphérie à une voie.

c) **Courte durée (jours) :**

Ponction percutanée des veines sous-clavières et jugulaires internes à l'aide d'un cathéter non tunellisé. On a peu abordé l'effet de ces cathéters sur la thrombose veineuse dans la littérature.

Dans certains essais cliniques, on a utilisé les CVCs de *type Groshong*. Le système Groshong est caractérisé par la présence de valves bidirectionnelles à l'extrémité distale du cathéter. Cette valve empêche le retour du sang dans la lumière du cathéter et prévient l'entrée d'air ou une embolie gazeuse précipitée par une pression intrathoracique négative. Une différence de pression doit être générée par succion ou pression positive afin de permettre l'ouverture de la valve. Le clampage externe du cathéter devient non nécessaire, réduisant ainsi le dommage du cathéter à long terme. Parmi les inconvénients de ce système, on rapporte un coût élevé et le fait que la valve requiert un système d'infusion pressurisé. Ceci peut rendre le système désavantageux pour les transfusions

sanguines. Le rôle du système Groshong dans la modification du risque de thrombose n'est pas établi <sup>[35]</sup>. Cette technologie est disponible sur les CVCs implantés, PICCs et les CVCs de courte durée.

Un autre dispositif disponible sur le marché peut s'appliquer aux cathéters de type PICC et aux autres CVCs. Il s'agit du système PASV (Pressure activated safety valve) qui consiste en un système de valve en silicone à trois directions située proximale. Cette valve est conçue de façon à prévenir le flot sanguin rétrograde dans le but de diminuer l'occlusion du cathéter. Dans deux études prospectives et randomisées, le taux d'occlusion des cathéters PICC avec système de valves est moins élevé que les cathéters avec clampage externe <sup>[36, 37]</sup>.

D'autres caractéristiques du CVC sont considérées comme facteurs de risque de la thrombose associée au cathéter.

### 3.1.2 MATÉRIEL :

Le matériel idéal devrait être chimiquement inerte, flexible, radio-opaque, transparent et non thrombogénique. Les anciens cathéters rigides faits en polyéthylène et polypropylène causaient un plus grand dommage endothélial et augmentaient le risque de thrombose. Parmi les nouveaux matériaux disponibles, du silicone et du polyuréthane sont plus flexibles. Ces matériaux résistent mieux à la dégradation chimique. Les CVCs en élastomère de silicone se classent parmi les plus souples et les moins thrombogéniques et par conséquent représentent le meilleur choix pour l'usage à long terme. À cause de la flexibilité plus grande

des cathéters, l'insertion pourrait s'avérer plus difficile. Pour rendre le cathéter plus rigide, on devrait se servir d'un guide <sup>[29]</sup>.

### **3.1.3 DIAMÈTRE :**

Une étude rétrospective suggère que le diamètre du PICC joue un rôle dans le développement de la thrombose veineuse. Le risque de thrombose augmente avec la largeur de la lumière du cathéter. Ainsi, on estime dans cette revue une fréquence de thrombose respective de 0% pour une lumière <3French (F), 1% pour 4F, 6,6% pour 5F et 9,8% dans le cas du 6F <sup>[8]</sup>.

### **3.1.4 NOMBRE DE LUMIÈRE (S) :**

Le nombre de lumières peut influencer l'incidence de thrombose. Les cathéters à trois lumières ont été associés à plus de complications thrombotiques que ceux avec deux lumières et à une durée de vie du cathéter moins longue. Ces données proviennent d'une étude rétrospective des cathéters de type Hickman et Portocath chez des patients cancéreux <sup>[9, 38]</sup>.

### **3.1.5 SITE D'INSERTION :**

Plusieurs auteurs rapportent un risque de thrombose lors de l'insertion du cathéter dans la veine sous-clavière gauche plus élevé qu'à droite <sup>[6, 39]</sup>. Les cathéters avec réservoir implanté insérés au niveau du membre supérieur (arm ports) gauche comportent un risque plus élevé de thrombose que du côté droit. Dans la même étude prospective, on estime le risque de thrombose veineuse associé aux «arm ports» similaire à celui des «chest ports» chez les patients ne



recevant pas d'anticoagulant. Les patients anticoagulés avec un «arm port» ont un risque de thrombose huit fois plus élevé que ceux ayant un «chest port»<sup>[30]</sup>. D'autres auteurs n'ont pas trouvé de différence entre les deux côtés sur le taux de TVPAC<sup>[40, 41]</sup>. Les trouvailles semblent inconstantes avec le PICC non implanté selon deux études rétrospectives<sup>[8, 13]</sup>.

### **3.1.6 POSITION DE L'EXTREMITÉ DISTALE DU CATHÉTER :**

Dans la grande majorité des essais cliniques rapportés, l'installation du CVC s'effectue sous fluoroscopie dans le but d'assurer une position adéquate. Malgré ceci, le cathéter peut se déplacer lors du passage de la position couchée à debout et suite aux mouvements du bras. La position idéale de l'extrémité distale du cathéter se situerait entre l'oreillette droite et la veine cave supérieure (VCS). Un positionnement adéquat diminue le risque de développer une TVAC<sup>[40]</sup>. Le risque de thrombose veineuse augmente lorsque celle-ci se retrouve dans la portion supérieure de la VCS et les veines moins centrales. L'extrémité distale du cathéter dans la VCS risque de causer trois fois plus de thrombose veineuse que dans l'oreillette<sup>[30]</sup>. L'extrémité d'un cathéter ayant migré dans l'oreillette droite pourrait provoquer des arythmies<sup>[42]</sup>. On a également rapporté la tamponade cardiaque suite à une perforation de l'oreillette ou du ventricule. Certains auteurs se questionnent sur la pertinence d'effectuer une radiographie le jour de l'insertion car la migration du cathéter survient en général plus tardivement.

### **3.1.7 NOMBRE DE CATHÉTERS :**

La probabilité de survenue d'un événement thrombotique augmente avec le nombre de CVCs insérés. L'installation au préalable d'un premier cathéter prédispose le deuxième à un risque de thrombose veineuse plus important <sup>[12]</sup>.

### **3.1.8 DURÉE DE VIE DU CATHÉTER :**

La durée de vie d'un cathéter veineux central dépend de plusieurs facteurs dont le type, la durée de l'usage et l'indication du cathéter déterminées par le médecin traitant, du choix du patient, des soins d'entretien et de la survenue de complications précoces ou tardives. En ce qui concerne la population des patients oncologiques traitée avec une chimiothérapie en externe, la durée de vie a été étudiée avec plusieurs types de cathéters. Une durée médiane de 88 jours est observée pour tous les cathéters avec ou sans TVAC associée dans une étude prospective. La médiane ne diffère pas entre les patients avec et sans TVAC <sup>[12]</sup>. Une durée de vie jusqu'à 487 jours a été rapportée chez les patients cancéreux <sup>[9]</sup>. Le PICC avec réservoir implanté pourrait demeurer fonctionnel jusqu'à 1795 jours chez des patients avec tumeurs solides dans une étude prospective <sup>[30]</sup>.

## **3.2 CANCER**

La thrombose est une complication fréquente du cancer. Le syndrome de Trousseau décrit cette association bien établie depuis 1865 <sup>[43]</sup>. De nombreux ouvrages ont montré que presque tous les types de cancer induisent une activation de la cascade de la coagulation. Plusieurs mécanismes pathogéniques impliquent différents marqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse ainsi que les médiateurs de l'inflammation <sup>[44, 45, 46]</sup>. Les cellules cancéreuses produisent

des substances procoagulantes qui interagissent avec les cellules endothéliales et les cytokines causant une réaction inflammatoire et promouvant un état d'hypercoagulabilité. Une activation plaquettaire et des facteurs de la voie extrinsèque de la coagulation initiée par le facteur tissulaire résulte de cet état, menant à la génération de la thrombine et éventuellement de la fibrine composant le thrombus <sup>[44, 47]</sup>.

La prévalence des événements thromboemboliques veineux varie entre 5 à 60% chez les patients avec différents cancers <sup>[20]</sup>. L'incidence annuelle de TEV dans la population oncologique est estimée à 0,5% par rapport à 0,1% dans la population générale <sup>[48]</sup>. Les néoplasies malignes intracrâniennes, le cancer ovarien sont associés aussi à une incidence élevée de TEV ainsi que les syndromes myéloprolifératifs et la leucémie promyélocytaire aigue <sup>[49]</sup>.

La classification TNM (tumor-node-metastasis) basée sur les caractéristiques de la tumeur primaire et de son étendue permet d'établir un pronostic et d'orienter le traitement selon un consensus standardisé. Cette classification a été mise à jour en 2002 par des experts <sup>[50]</sup>.

### **3.2.1 TUMEURS SOLIDES :**

L'incidence de thrombose veineuse (TV) associée au cathéter chez les patients présentant des tumeurs solides est peu évaluée par rapport à la TV aux membres inférieurs. Les types de cancer les plus fréquents chez les patients présentant une thrombose correspondent aux types les plus prévalents dans la

population <sup>[48]</sup>.

Les trouvailles d'une grande étude de la population américaine suggèrent une corrélation entre différents types de tumeurs solides de stade IV et l'incidence plus élevée de thrombose veineuse <sup>[51]</sup>. Un stade avancé chez les femmes atteintes de cancer du sein augmente l'incidence de TEV à cause d'une masse tumorale importante et en présence de comorbidités <sup>[52]</sup>.

Le traitement de la grande majorité des tumeurs solides de stade précoce est basé sur une approche chirurgicale seule ou combinée à d'autres modalités. Les lignes directrices disponibles orientent les cliniciens dans l'approche thérapeutique des tumeurs solides les plus fréquentes.

### **3.2.2 NÉOPLASIES HÉMATOLOGIQUES :**

Dans une étude prospective observationnelle incluant plusieurs types de cancer hématologique chez 416 patients recevant une chimiothérapie, on observe une incidence de TVPAC symptomatique de 0,32/1000 cathéter-jours et d'embolie pulmonaire de 0,28/1000 cathéter-jours dont la moitié était fatale <sup>[10]</sup>. Selon une revue d'études publiée récemment dont dix prospectives et quatre rétrospectives, la fréquence de TVAC asymptomatique varie entre 1,5 et 34,1% chez des patients avec cancer hématologique et la TVAC symptomatique entre 1,2 et 13% <sup>[53]</sup>. D'autres études rapportent une fréquence d'environ 5-10% de TEV chez des patients avec un lymphome hodgkinien ou non-hodgkinien <sup>[54]</sup>.

### 3.3 CHIMIOTHÉRAPIE

La chimiothérapie induit un état d'hypercoagulabilité chez les patients porteurs d'un cancer. Différents mécanismes ont été proposés : activation des marqueurs de la coagulation sanguine, suppression des facteurs anticoagulants (par exemple diminution du niveau et de l'activité de la protéine C et de la protéine S), et suppression de la fibrinolyse. Plusieurs agents de chimiothérapie ainsi que les facteurs de croissance hématopoiétiques (GM-CSF > G-CSF) peuvent causer un dommage endothélial par toxicité directe [23].

Une étude prospective observationnelle multicentrique a été réalisée dans le but de déterminer les facteurs de risque et la fréquence de thromboembolie veineuse (TEV) symptomatique chez 3003 patients cancéreux ambulants qui débutaient une chimiothérapie. On a identifié les facteurs de risque significatifs suivants : le site du cancer (par ordre de fréquence le tractus gastrointestinal supérieur suivi du poumon et de lymphome), l'usage d'érythropoïétine et du GCSF, un décompte plaquettaire  $\geq 350000$  avant la chimiothérapie et une hémoglobine inférieure à 10 g/dl. Le stade du cancer et le type de chimiothérapie ne sont pas associés de façon significative à la TEV et il n'y a pas de différence dans la fréquence de TEV à travers les cycles de chimiothérapie [55].

#### 3.3.1 VISÉE THÉRAPEUTIQUE :

##### 3.3.1.1 Néoadjuvante

Un traitement combiné de chimiothérapie et de radiothérapie préopératoire remplace de plus en plus la thérapie adjuvante dans le cancer du rectum distal

localement avancé. Cette nouvelle stratégie semble associée à une toxicité moins grande à long terme et un taux de récurrences locales inférieur à la thérapie postopératoire <sup>[56]</sup>. La même approche thérapeutique est aussi pratiquée dans le cancer de l'estomac et de l'œsophage de stade II.

### **3.3.1.2 Adjuvante**

Cette approche est indiquée pour le cancer du côlon de stade III surtout, et pour certains patients aux stades II et IV. La chimiothérapie adjuvante est aussi recommandée pour le cancer du rectum distal de stade III déjà traité par chimioradiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie. Elle est offerte aussi aux autres tumeurs solides de stade non avancé de la sphère ORL et du tractus digestif supérieur.

### **3.3.1.3 Curative**

La meilleure réponse au traitement survient lorsque le stade de la maladie est précoce. Les néoplasies hématologiques comprennent les maladies lymphoprolifératives et les leucémies. Les protocoles de chimiothérapie utilisés pour cette classe diffèrent de ceux prescrits pour les tumeurs solides. En particulier, le lymphome et certains cas sélectionnés de myélome nécessitent une chimiothérapie plus agressive dans le but d'induire une rémission complète. La transplantation médullaire constitue le traitement de choix dans le traitement de la leucémie aigüe.

## **3.3.2 PRINCIPAUX AGENTS ET PROTOCOLES :**

Le *5-Fluorouracile* (5-FU) est un antagoniste de la fluoropyrimidine synthétique connu depuis 1957 comme agent cytostatique. Il est utilisé en monothérapie ou en combinaison avec d'autre(s) agent(s) dans les tumeurs de la tête et du cou, du tractus gastrointestinal, du poumon, du sein et du système reproducteur chez la femme. Dans les protocoles couramment prescrits pour le cancer colorectal, l'acide folinique (Leucovorin) qui potentialise l'effet du 5-FU est administré en parallèle avec ce dernier. En étant radiosensibilisateur, le 5-FU peut être combiné à la radiothérapie dans un protocole à visée thérapeutique curative, néoadjuvante ou adjuvante.

Les réactions adverses les plus fréquentes comprennent vomissement et nausée, myélosuppression, conjonctivite, mucosite et phlébite superficielle. La cardiotoxicité reliée au 5-FU a été rapportée et différents mécanismes ont été évoqués. Celle-ci peut se manifester sous forme de douleur angineuse, d'infarctus du myocarde, de défaillance cardiaque, d'arythmie ou par des anomalies à l'électrocardiogramme. La grande majorité des cas sont réversibles suite à l'arrêt du 5-FU et répondent favorablement à la thérapie standard <sup>[57, 58]</sup>.

Selon une étude prospective chez dix patients avec cancer des sphères ORL et gastrointestinal, on a pu démontrer une augmentation des niveaux du fibrinopeptide A (FpA) durant l'infusion du 5-FU. Ces niveaux sont retournés aux valeurs de base à la fin de l'infusion. Le FpA est un peptide scindé de la fibrinogène par la thrombine. La relation entre l'élévation du FpA et la formation active du thrombus a été observée par d'autres auteurs dans les situations

d'angine instable ou d'infarctus du myocarde et chez les patients ayant développé une thrombose veineuse profonde en postopératoire <sup>[59]</sup>.

L'ajout de l'*Oxaliplatine* au 5-FU et Leucovorin augmente de façon significative la survie à trois ans chez les patients atteints de cancer du côlon, dans un traitement adjuvant comparée au protocole standard qui consiste en 5-FU et Leucovorin. Cette combinaison a aussi été démontrée plus efficace dans la thérapie palliative du même type de cancer. Parmi les effets toxiques reliés à cet agent, la neutropénie survient plus fréquemment qu'avec le protocole standard ainsi que la neuropathie périphérique. L'incidence des événements thromboemboliques ne diffèrent pas entre les deux protocoles <sup>[60]</sup>.

Les protocoles combinant 5-FU et Oxaliplatine (protocole FOLFOX) ou 5-FU et Irinotécan (protocole FOLFIRI) sont recommandés en première ligne dans le traitement palliatif du cancer colorectal. Le protocole FOLFIRI peut être privilégié chez les patients ayant une neuropathie de base ou chez ceux qui développent une neuropathie symptomatique avec FOLFOX.

La cardiotoxicité peut compliquer le traitement avec la *Doxorubicine* qui fait partie de la famille des anthracyclines. Elle est dose-dépendante, peut apparaître de façon aiguë ou tardive et peu réversible. Les patients qui présentent une maladie cardiaque de base méritent une évaluation cardiaque complète avant de recevoir la Doxorubicine <sup>[61]</sup>.



### **3.4 CHIRURGIE**

Il s'agit d'un facteur précipitant bien connu d'une thromboembolie veineuse (TEV) surtout dans le contexte d'une chirurgie pour une tumeur maligne. On estime le risque de TEV en post-opératoire à deux fois plus élevé chez les patients cancéreux que chez les patients n'ayant pas de cancer. Les patients s'exposent à un risque de décès causé par une embolie pulmonaire augmenté de trois fois <sup>[43, 44]</sup>. Le risque varie selon le type et l'étendue de la tumeur et la chirurgie pratiquée. Cette intervention tend à être extensive et engendre un traumatisme veineux alors que le patient devient immobilisé pendant une longue période. La nécessité d'un cathéter veineux central, le traitement du cancer ainsi que l'hypercoagulabilité associée au cancer augmentent d'autant plus le risque de TEV post-opératoire <sup>[62]</sup>.

### **3.5 THROMBOPHILIE HÉRÉDITAIRE**

Les revues sur le sujet n'ont pas démontré de façon convaincante le rôle prédictif des anomalies génétiques des facteurs de coagulation dans la thrombose associée au cancer. Les mutations des facteurs II et V semblent identifiées plus fréquemment dans le contexte de la thrombose survenant chez les patients cancéreux avec un cathéter veineux central que chez ceux n'ayant pas de cancer <sup>[63, 64]</sup>.

## **4. PRISE EN CHARGE DU CATHÉTER VEINEUX CENTRAL EN ONCOLOGIE**

## 4.1 PRÉVENTION SECONDAIRE DE LA TVAC

L'anticoagulothérapie constitue la principale mesure thérapeutique employée dans la prévention secondaire des problèmes thromboemboliques associés à la présence d'un cathéter veineux central. Les lignes directrices dans le traitement de la TVP du membre supérieur sont récentes et basées sur des évidences moins nombreuses que pour celui de la TVP du membre inférieur. La durée du traitement anticoagulant demeure encore moins bien établie lorsque la thrombose veineuse survient dans le contexte d'un cancer actif et suite à la présence d'un cathéter veineux central <sup>[4]</sup>.

Le rôle des anticoagulants dans le traitement du cancer a été étudié de façon approfondie par des essais expérimentaux et cliniques. Les essais cliniques chez les humains utilisant les antagonistes de la vitamine K n'ont pas démontré d'effet bénéfique sur la progression du cancer et la survie contrairement à l'héparine <sup>[65, 66]</sup>. Les mécanismes par lesquels l'héparine exerce son effet inhibiteur de la prolifération tumorale ne peuvent pas être expliqués seulement par son activité anticoagulante <sup>[67]</sup>. L'héparine possède aussi des propriétés antiangiogénèse <sup>[68,69]</sup>.

### 4.1.1 HÉPARINE DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont produites par dépolymérisation à partir de l'héparine non fractionnée en fragments de poids moléculaire moins élevé. Différentes HBPMs possèdent un ratio anti-facteur Xa/anti-facteur IIa variant entre 2 à 4:1. Le dosage anti-Xa permet de mesurer

l'activité anticoagulante des HBPMs. Par rapport à l' héparine standard, les avantages des HBPMs comprennent entre autres une plus longue demie-vie, une biodisponibilité nettement supérieure et une incidence moins grande de thrombopénie immune. Les études cliniques ont démontré une réduction de la mortalité par les HBPMs plus importante qu' avec l' héparine standard dans le traitement de la thrombose associée au cancer <sup>[70]</sup>. Dans le traitement du cancer sur les modèles expérimentaux, on a pu objectiver une meilleure activité antithrombotique des HBPMs que de l'HNF <sup>[71]</sup>. Grâce à sa plus petite taille, l'effet des HBPMs sur l'angiogenèse est plus élevé. Cet effet régulateur s'exerce via l'inhibiteur du facteur tissulaire, lequel facteur tissulaire procoagulant est surexprimé par les cellules cancéreuses <sup>[68, 69]</sup>. Parmi les différentes HBPMs couramment utilisées en clinique, on reconnaît à la Tinzaparine un meilleur profil pharmacocinétique chez les personnes âgées et au niveau de l'élimination rénale. Elle possède par ailleurs le ratio sulfate/carboxylate le plus élevé, ce qui permet une génération plus efficace de l'inhibiteur du facteur tissulaire à partir des cellules endothéliales après l'administration de celle-ci <sup>[69]</sup>.

Une étude de cohorte prospective chez 46 patients a démontré l'efficacité de la Daltéparine administrée sur une base externe en prévention secondaire. Suite à une TVP du membre supérieur, seulement un patient a présenté une récurrence sous forme d'une extension du thrombus initial durant le traitement avec l'héparine. La grande majorité des patients avait une néoplasie ou un cathéter veineux central <sup>[72]</sup>.

#### 4.1.2 ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K (AVK)

Les AVKs sont des dérivés de la coumarine qui comprennent la warfarine couramment prescrite en Amérique du nord. Ces derniers interfèrent avec l'action de la vitamine K dans la carboxylation hépatique et bloquent la synthèse des facteurs de coagulation II, VII, IX, X et des protéines anticoagulantes C et S au niveau du foie.

Le traitement anticoagulant oral a été associé à un risque de saignement accru chez les patients cancéreux même lorsque l' INR se situe dans les valeurs thérapeutiques <sup>[52, 73]</sup>. Les interactions médicamenteuses connues entre les AVKs et d'autres agents notamment la chimiothérapie rendent cet anticoagulant moins avantageux que l' héparine dans le traitement des patients atteints de cancer.

#### 4.2 THROMBOLYSE

Cette intervention joue un rôle dans la reperméabilisation de la lumière d'un cathéter suite à une occlusion. Elle peut être indiquée lorsque l'usage continu d'un type de cathéter devient important pour les soins des patients et dans le but d'éviter le remplacement du cathéter, en particulier en hémodialyse ou pour l'administration de la chimiothérapie dans certains milieux.

L'urokinase recombinante et l'Altéplase comptent parmi les agents les plus couramment utilisés dans la thrombolyse des cathéters. Le risque de saignement associé est plus significatif qu' avec les anticoagulants de par leur mécanisme

d'action. Plusieurs études ont cependant démontré que l'usage d' un agent fibrinolytique reste sécuritaire dans la gestion de l'occlusion des cathéters <sup>[74, 75]</sup>.

### **4.3 RETRAIT DU CATHÉTER**

Dans la littérature, il existe un débat sur la pertinence de retirer ou laisser un cathéter en place une fois que l'on ait documenté une thrombose. Compte tenu du fait que le thrombus peut se détacher lors du retrait d'un cathéter pour s'emboliser à distance du lit veineux, il est recommandé de débiter l'anticoagulothérapie et de laisser le cathéter en place tant et aussi longtemps que celui-ci reste perméable. Dans une étude de cohorte multicentrique récente, on a évalué le taux d'occlusion ou de retrait du cathéter veineux central chez 74 patients consécutifs ayant présenté une thrombose veineuse profonde (TVP) aiguë du membre supérieur. Ces patients sont traités sur une base externe avec Daltéparine et Warfarine de façon standard. Aucun cathéter n'a été retiré à cause d'une occlusion ou récurrence/extension de la TVP <sup>[76]</sup>. Ces trouvailles supportent la recommandation de laisser en place un cathéter perméable suite à une TVP du membre supérieur <sup>[4]</sup>.

### **4.4 PRÉVENTION PRIMAIRE DE LA TVAC**

Deux approches sont utilisées pour prévenir les complications d'origine thrombotique reliées au cathéter de façon séparée ou combinée. Une prophylaxie systémique vise à intervenir sur le plan systémique en plus de prévenir contre la

thrombose murale alors que l'irrigation du cathéter agirait surtout sur la perméabilité du cathéter en diminuant la thrombose intraluminale.

#### 4.4.1 ANTICOAGULOTHÉRAPIE SYSTÉMIQUE

Plusieurs études prospectives et rétrospectives ont été publiées sur la prévention de la TVAC entre 1983 et 2007 et ont fait l'objet de méta-analyses récentes. Ces études ont comparé soit l'héparine standard ou l'HFPM ou le coumadin à petite dose au placebo, soit l'héparine au coumadin. Les premières comptaient un petit nombre de sujets mais ont démontré un bénéfice à utiliser une thromboprophylaxie primaire chez les patients cancéreux porteurs d'un cathéter veineux central [77, 78]. Par la suite, les autres n'ont pas observé de réduction de thrombose veineuse par les anticoagulants malgré un échantillon de sujets plus grand pour certaines études. Une diminution significative de l'incidence d'événements symptomatiques avec le temps explique la nécessité de recruter un plus grand nombre de sujets dans les études plus récentes. Celles-ci partagent les faiblesses communes incluant un nombre de cas insuffisant pour démontrer une différence statistique significative, les issus d'intérêt variablement définis, des populations hétérogènes et différents types de cathéters.

Dans la dernière étude de prévention primaire citée dans le **tableau 2** chez les patients avec cancer hématologique, on étudie de l'héparine standard à raison de 100 UI/kg/jour en infusion continue. Cette dose permet une réduction significative de la fréquence de TVAC par rapport au placebo [64].

<b>Auteur, année</b>	<b>Stratégie</b>	<b>Type de cathéter</b>	<b>Type de cancer</b>	<b>Intervention</b>	<b>Diagnostic</b>	<b>Nombre sujets Traitement vs contrôle</b>	<b>Taux TEV Traitement vs contrôle</b>	<b>p</b>
Bern, 1990 <sup>[77]</sup>	RC	Port-a-cath	Tumeurs solides +hématologiques	Warfarin 1 mg vs pas de traitement	Phlébographie <i>Pts symptomatiques</i>	42/40	9,5%/37,5%	<0,001
Heaton, 2002 <sup>[79]</sup>	RC	Hickman Groshong	Tumeurs hématologiques	Warfarin 1 mg vs pas de traitement	Phlébographie <i>TVAC symptomatique</i>	45/43	18%/11,6%	0,42
Couban, 2005 <sup>[80]</sup>	RC	tunnellisé implanté	Tumeurs solides +hématologiques	Warfarin 1 mg vs placebo	Phlébographie <i>TVP symptomatique</i>	130/125	4,6%/4%	NS
Young, 2005 <sup>[81]</sup>	RC		Tumeurs solides +hématologiques	Warfarin 1 mg ou dose ajustée vs pas de traitement		408/403	4,9%/5,95%	NS
Monreal, 1996 <sup>[78]</sup>	RC	Port-a-cath	Tumeurs solides	Daltéparine 2500 UI vs placebo	Phlébographie <i>TVP symptomatique +asymptomatique</i>	16/13	6%/62%	0,002
Reitchardt, 2002 <sup>[82]</sup>	RC			Daltéparine 5000 UI vs placebo		285/140	3,7%/3,4%	0,9
Verso, 2005 <sup>[83]</sup>	RC	Plusieurs incluant ports	Tumeurs solides +hématologiques	Enoxaparine 40 mg vs placebo	Phlébographie <i>TVP symptomatique +asymptomatique</i>	191/194	14,1%/18%	0,35
Karthaus, 2006 <sup>[84]</sup>	RC	Ports implantés	Tumeurs solides +hématologiques	Daltéparine 2850 UI vs placebo	Phlébo et US, <i>complications reliées au cathéter</i>	294/145	3,7%/3,4%	0,88
Niers, 2007 <sup>[85]</sup>	RC		Tumeurs hématologiques	Nadroparine vs placebo	Phlébographie <i>TVP symptomatique +asymptomatique</i>	41/46	17%/9%	0,49
Mismetti, 2003 <sup>[86]</sup>	RC	Ports implantés	Tumeurs solides	Nadroparine 2850 UI vs placebo	Phlébographie <i>TVAC symptomatique +asymptomatique</i>	21/24	28,6%/16,7%	0,48
Abdelkefi, 2004 <sup>[64]</sup>	RC	Non tunnalisé	Tumeurs hématologiques	Héparine 100 UI/kg IV vs placebo	Ultrasonographie <i>TVAC symptomatique +au retrait du cathéter</i>	55/53	1,5%/12,6%	0,03

**Tableau 2** Résumé d'études sur la prophylaxie de la thrombose veineuse associée au cathéter veineux central

#### 4.4.2 IRRIGATION DU CATHÉTER

L'irrigation du cathéter avec une solution contenant de l'eau saline ou un anticoagulant est pratiquée dans le but de prévenir la formation de thrombus dans la lumière du cathéter. Les dépôts de fibrine développés au pourtour du cathéter pourraient servir de point de départ à la thrombose veineuse endoluminale qui s'étend vers l'extrémité distale et causer l'occlusion du cathéter.

Il existe peu de données probantes dans la littérature sur le bénéfice possible d'une irrigation avec l'héparine dans la prévention de l'occlusion du cathéter d'origine thrombotique malgré la pratique courante de cette intervention. Une étude prospective non randomisée publiée en 1997 a comparé l'héparine à l'eau saline en irrigation. Celle-ci évaluait les cathéters Hickman de calibre 13,5 French à double lumière chez 78 patients en processus d'aphérèse pour la collection des cellules souches du sang périphérique. Les deux approches comprennent soit 10-20 ml de salin suivi de 5 ml d'héparine 100 UI/ml ou 10-20 ml de salin seul. La fréquence de l'occlusion thrombotique démontrée par radiographie de contraste ne diffère pas de façon significative entre les deux groupes d'intervention. La probabilité de survie est comparable entre les deux groupes de cathéters <sup>[87]</sup>.

Une étude observationnelle multicentrique chez 173 patients oncologiques suggère que l'instillation du cathéter avec l'héparine standard à une concentration entre 500 et 1000 UI/ml seule ou en association avec une dose prophylactique d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) équivalente à 5000 UI anti-Xa



par voie sous-cutanée diminue le risque de thrombose veineuse associée au cathéter à réservoir implanté. À l'inverse, les patients qui reçoivent par instillation une concentration d'héparine standard inférieure ou égale à 250 UI/ml et une dose d'HFPM équivalente à 2500 UI anti-Xa sous-cutanée courent un risque élevé jusqu'à 10%. L'auteur se questionne sur l'avantage possible d'une HFPM en instillation et propose une dose équivalente à 2/3 de la dose d'héparine standard <sup>[88]</sup>.

## 5. ÉVÉNEMENTS ADVERSES RELIÉS À L'INTERVENTION

### 5.1 SAIGNEMENT

La présence du cancer augmente le risque de saignement chez les patients d'environ quatre fois par rapport à l'absence de cancer. Le risque de saignement associé à l'héparine est inférieur ou égal à 5% alors qu'avec les AVKs, il est estimé aux environs de 3% par an <sup>[52]</sup>. Celui-ci varie selon la durée de l'anticoagulothérapie, un tiers de tous les épisodes de saignement surviennent durant les cinq à dix premiers jours d'héparinisation et le deuxième tiers durant les quatre semaines suivant le début de l'anticoagulothérapie orale dans le cas du traitement habituel de la thromboembolie veineuse <sup>[52]</sup>. Ce risque dépend de plusieurs facteurs dont la dose administrée et le degré de l'anticoagulation, le type d'anticoagulant utilisé, l'âge du patient, les conditions comorbides, l'état nutritionnel, la médication concomitante, le type et le site du cancer, les anomalies de l'hémostase causées par la chimiothérapie ou les troubles de coagulation associés au cancer entre autres.

## 5.2 THROMBOSE IMMUNE INDUITE PAR L'HÉPARINE (TIH)

Cette complication peu fréquente survient entre les 5<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jour après l'introduction de l'héparine ou plus précocément lors d'une administration ultérieure. Elle s'accompagne d'événements thrombotiques veineux et/ou artériels significatifs. La TIH a été rapportée avec l'héparine utilisée en irrigation du cathéter<sup>[89, 90]</sup>. Cependant, le risque est inférieur à 0,1% pour l'héparine standard et l'héparine de faible poids moléculaire administrée par irrigation. Il n'est pas recommandé de surveiller la décompte des plaquettes de façon routinière dans ce contexte particulier <sup>[4]</sup>. Les méthodes diagnostiques et le traitement de cette complication sont détaillés dans le dernier consensus sur le traitement antithrombotique publié par l'ACCP.

## MÉTHODOLOGIE

### 1. QUESTIONS DE RECHERCHE ET HYPOTHÈSES

Nous avons choisi d'évaluer le rôle d'une prophylaxie par irrigation du cathéter de type PICC avec une Héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Jusqu'à maintenant, les HBPMs ont été étudiées en prophylaxie par voie systémique seulement. Les avantages potentiels de cette classe d'héparine ayant une plus longue demie-vie comprennent une diminution de la fréquence d'administration du médicament lorsqu' utilisée en irrigation et une durée d'action plus prolongée. Une meilleure biodisponibilité ainsi que la liaison moins grande aux protéines plasmatiques augmentent l'activité antithrombotique de l'HBPM et son profil d'innocuité. Aussi dans le contexte du cancer, l'HBPM est considérée comme un choix thérapeutique plus avantageux que l'Héparine standard au niveau de ses propriétés antithrombotique et anti-tumorales [67, 68, 69, 70, 71]. Nous avons choisi la Tinzaparine pour plusieurs raisons déjà abordées dans la revue de la littérature incluant son profil pharmacocinétique, et d'après les expériences précliniques ayant démontré ses avantages par rapport aux autres HBPMs à différents niveaux de l'activité anti-tumorale [67, 69]. Nous avons conçu notre projet de recherche clinique à partir de l'étude observationnelle de Lersch et al. [88] et d'après une littérature limitée sur la thromboprophylaxie primaire du cathéter veineux central sous forme d'une irrigation. Aucune étude antérieure n'a utilisé une HBPM en irrigation jusqu'à maintenant.

En première intention, ce projet de recherche tentera de répondre aux questions suivantes :

1a. Quelle est l'incidence de la thrombose veineuse symptomatique et asymptomatique du membre supérieur associée au cathéter de type PICC irrigué avec Tinzaparine ou héparine standard chez les patients traités par chimiothérapie en externe?

1b. Quelle est l'efficacité de la Tinzaparine en irrigation comparée à l' héparine standard dans la prévention de la thrombose veineuse ainsi que de l'occlusion du cathéter de type PICC chez ces patients ?

Nous avons émis une hypothèse de travail qui stipule l'efficacité supérieure de la Tinzaparine par rapport à l' héparine standard dans la prévention de la thrombose veineuse pouvant être responsable de l'occlusion du cathéter de type PICC chez les patients traités avec chimiothérapie en externe pour un cancer actif. Par conséquent, nous allons estimer l'incidence comparative des événements mentionnés en présence des deux types d'intervention dont l' un est une pratique standard. L' hypothèse découlant consiste en une diminution de l'incidence des événements avec l'usage de la Tinzaparine en irrigation par rapport à l' héparine standard.

Parmi les objectifs secondaires de cette étude, nous avons envisagé d'évaluer l'incidence de la thrombose veineuse profonde, de l'embolie

pulmonaire, la durée de vie ainsi que la fréquence de l'occlusion du cathéter, et l'innocuité de la Tinzaparine dans la population de l'étude.

Un protocole de recherche exposant la démarche expérimentale de l'étude a été soumis au comité scientifique de la recherche de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont en 2004, lequel a reçu par la suite l'approbation de ce comité. Un formulaire de consentement rédigé selon les normes requises a également reçu l'acceptation du comité d'éthique de l'hôpital. Par la suite deux amendements au protocole initial ont été acheminés en février 2005 et décembre 2006.

Une bourse sans restriction accordée par la compagnie Léo Pharma en 2004 a permis de subvenir aux dépenses engendrées par notre projet de recherche.

## **2. STRATÉGIE ET DEVIS DE RECHERCHE**

Nous avons mené une étude expérimentale prospective, randomisée et contrôlée à double insu avec groupe témoin aléatoire sur une période de 30 jours utilisant un devis post-test seul. Celle-ci est suivie d'une observation ouverte pendant 60 jours de façon à compléter une période de suivi totale de 90 jours.

Le calcul du nombre de sujets était basé sur l'incidence moyenne de la thrombose veineuse associée au cathéter veineux central rapportée dans la littérature [5, 6, 7, 10,11, 12]. Dans le but de viser une réduction de l'incidence des événements de 30 à 10% avec le médicament à l'étude à un niveau de significativité de 0,05 ainsi qu'une puissance de 0,80, nous devrions recruter

autour de 150 sujets. Ce nombre tient compte aussi d'une mortalité expérimentale estimée de 20%. La formule suivante sert au calcul du nombre de sujets :

$$N = [A+B]^2 \times [(P1)(1-P1) + (P2)(1-P2)]/[P1-P2]^2$$

A = niveau de significativité désiré

B = puissance désirée

P1 = proportion du groupe 1

P2 = proportion du groupe 2

Lors de la randomisation, une stratification en deux groupes est réalisée selon le type de cathéter : une ou deux voies dans une proportion de 2:1. Ce ratio tient compte du fait que le cathéter à une voie est utilisé deux fois plus souvent que celui à deux voies dans notre milieu. La séquence de la randomisation est générée à l'ordinateur par la pharmacie de l'hôpital avec la méthode de permutation aléatoire fournie sur le site [Internet Randomization.com](http://InternetRandomization.com). Deux listes sont préparées pour les groupes à randomiser. Les assistants techniques en pharmacie préparent les seringues que les pharmaciens en recherche vérifient par la suite. Ils identifient chaque seringue par un numéro. Toutes les seringues ont une apparence identique et arrivent de la pharmacie dans des sacs en plastique scellés.

Le jour de la randomisation l'infirmière de recherche remet le nombre de seringues nécessaires pour la première semaine aux sujets participants selon la séquence établie et les listes préparées par le pharmacien responsable du projet de recherche. L'infirmière assigne un numéro de randomisation à chacun des

sujets de l'étude. Les participants obtiennent à chaque visite hebdomadaire subséquente les autres seringues jusqu'à un nombre maximal de trente. La pharmacie récupère toutes les seringues non utilisées. Les seringues contiennent soit Tinzaparine ou héparine standard prescrite à raison d'une par jour. Les sujets de l'étude, l'infirmière de recherche, les médecins incluant les investigateurs, cliniciens et radiologistes ne connaissent pas le type de traitement alloué à chacun des patients. L'insu prend fin une fois les analyses complétées.

Le comité aviseur de l'étude est composé de l'investigatrice principale, de la co-investigatrice et d'un biostatisticien indépendant.

### **3. POPULATION CIBLE ET COLLECTE DE DONNÉES**

#### **3.1 POPULATION CIBLE**

Les patients qui fréquentent le centre de soins ambulatoires, secteur oncologie de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont sont ciblés pour cette étude. Il s'agit d'un hôpital d'enseignement universitaire spécialisé d'une capacité de 800 lits en soins aigus qui dessert une grande population à partir de l'est de Montréal. Les patients référés à ce centre proviennent des médecins de l'hôpital, de la région et des autres hôpitaux.

Nous avons invité les investigateurs de deux autres hôpitaux de Montréal à se joindre à nous pour le recrutement et la réalisation de notre projet de recherche afin d'obtenir le plus grand nombre de participants. Cette tentative s'est avérée

infructueuse à cause des contraintes particulières à chaque milieu. En ce qui concerne le centre hospitalier universitaire de Montréal, le problème réside au niveau du type de cathéter différent utilisé pour administrer la chimiothérapie ainsi qu'un protocole d'entretien du cathéter différent du nôtre. Du côté de l'hôpital juif de Montréal, les radiologistes ne sont pas ouverts à la possibilité de pratiquer la phlébographie du membre supérieur dans le cadre d'une étude clinique.

### 3.2 COLLECTE DE DONNÉES

L'infirmière de recherche joue un rôle clé au niveau du recrutement des participants à l'étude. Elle les approche par l'intermédiaire des infirmières-pivot de la clinique d'oncologie. Suite à une entrevue initiale avec les patients éligibles, elle vérifie les critères d'inclusion et d'exclusion et remet un formulaire de consentement éclairé à ceux qui acceptent de participer à l'étude.

Une phlébographie normale au jour 1 permet d'exclure une thrombose avant la randomisation et sert de référence pour le deuxième examen prévu à la fin de la première période d'observation. Une anticoagulothérapie thérapeutique se définit par un INR entre 2 et 3 ou plus, un aPTT entre 60 et 110 secondes ou lorsqu'il s'agit d'une prévention secondaire. Une allergie à l'héparine inclut une thrombopénie immune induite par l'héparine. Un risque hémorragique élevé comprend une hémorragie majeure récente <14 jours, un ACV hémorragique récent <14 jours, une coagulopathie héréditaire ou acquise, une prise concom-



mittente d'antiplaquettaires incluant l'aspirine à une dose supérieure à 500 mg par jour. La durée de vie du cathéter inférieure à cinq jours devient aussi un critère d'exclusion. Le résumé de ces critères se retrouve dans le **tableau 3**.

*Critères d'inclusion :*

- Homme ou femme âgé(e) de 18 ans et plus
- Premier cathéter veineux central du côté de l'insertion
- Cathéter installé en vue d'une chimiothérapie par infusion intraveineuse
- Durée de vie du cathéter de 5 jours et plus
- Formulaire de consentement complété

*Critères d'exclusion*

- Thrombose veineuse documentée au début de l'étude
- Anticoagulothérapie thérapeutique requise
- Antécédant de thrombose veineuse profonde et/ou thrombophilie
- Chirurgie récente < 14 jours
- Risque hémorragique élevé
- Grossesse
- Insuffisance rénale (clearance de la créatinine <30 cc/min)
- Allergie à l'iode
- Allergie à l'héparine

Tableau 3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Au jour 1 ou jour de la randomisation, chaque participant se fait installer un cathéter de type PICC dont le nombre de voies a été prescrit par son médecin oncologue. Le nombre de voies du cathéter dépend du protocole de chimiothérapie prescrit et du besoin d'hydratation intraveineuse.

Le radiologiste procède d'abord à une première phlébographie dans le but de vérifier l'absence de thrombose et installe ensuite un cathéter. Il irrigue le cathéter une première fois après l'installation de celui-ci. Le patient retourne le

jour même à la clinique d'oncologie pour débiter sa chimiothérapie.

L'infirmière donne à chacun des sujets des instructions pour qu'il puisse lui-même ou à l'aide d'un membre de sa famille pratiquer l'irrigation de son cathéter à la maison. Elle vérifie avec les participants à chaque semaine lors de leurs visites subséquentes à l'hôpital leur compliance au traitement assigné. Une feuille de route est remise aux patients afin qu'ils y inscrivent la date où chaque seringue est administrée et la signature de la personne qui l'a donnée. L'infirmière de recherche récupère ensuite ces feuilles lors de la visite à 30 jours ou le jour où les sujets viennent passer leur deuxième phlébographie à l'hôpital. Les sujets ayant un rendez-vous pour la deuxième phlébographie avant le jour 30 de l'étude continuent à utiliser toutes les trentes seringues fournies.

Par la suite les visites de suivi sont cédulées par l'infirmière aux jours 7, 14, 21 et 30. Lors des visites, l'infirmière procède aux prises de sang au début de l'étude et aux jours 7,14, 21 et 30. Après la première période de 30 jours, l'infirmière de recherche assure le suivi des patients par téléphone à 60 et 90 jours et au besoin. Elle fait une revue du dossier médical pour compléter la collecte des données sur l'évolution des sujets participants et de leur cathéter veineux central. Elle exerce ses tâches selon les normes de bonnes pratiques cliniques tant sur le plan éthique que professionnel.

Les infirmières-pivot agissent comme personnes ressources responsables de chacun des secteurs d'oncologie et de leur clientèle respective. Elles assurent

l'exécution des prescriptions médicales incluant les demandes d'installation de cathéters veineux centraux et l'administration des protocoles de chimiothérapie. Les soins d'entretien des cathéters relèvent des infirmières de la clinique d'oncologie et du CLSC lors du suivi des patients à domicile. L'entretien des cathéters est pratiqué selon les recommandations du comité de gestion des cathéters veineux centraux sous la responsabilité de la Direction générale de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont.

Les oncologues agissent comme les médecins traitants des malades. Ils sont informés des résultats de phlébographies lorsqu'un diagnostic de thrombose veineuse profonde (TVP) ou superficielle (TVS) est documenté, et évaluent les patients régulièrement à la recherche de symptômes de TVP et de TVS. Le traitement de ces conditions est laissé à la discrétion du médecin traitant. Le diagnostic de TVP justifie une anticoagulothérapie thérapeutique et par conséquent motive l'arrêt de l'intervention expérimentale en cours.

La co-investigatrice étant médecin hématologue a participé activement au recrutement et au suivi des participants de l'étude. Son implication a facilité le recrutement au niveau de la clientèle suivie par les hémato-oncologues en particulier. Elle agit aussi comme personne ressource auprès de l'infirmière de recherche et directrice de recherche pour ce projet de maîtrise.

L'investigatrice principale de l'étude complète et valide toutes les données recueillies par l'infirmière de recherche ainsi que les résultats d'examens

diagnostiques à l'aide d'une revue des dossiers médicaux et de recherche. Elle revoit et discute des rapports de phlébographies avec les radiologistes lorsque nécessaire. Elle récupère les informations pertinentes à partir des cahiers d'observation clinique (Case Report Forms ou CRFs) pour ensuite les intégrer de façon anonyme et confidentielle dans une base de données électronique conçue à l'aide du logiciel Excel pour des fins d'analyse statistique ultérieure. La validation des données cliniques et radiologiques suivie du regroupement et recodage des variables d'intérêt constituent des étapes importantes dans la construction de la base de données.

### 3.3 DÉFINITION DES VARIABLES

Toutes les variables sont sous forme dichotomique ou catégorielle sauf les données de laboratoire qui représentent des variables continues.

#### 3.3.1 VARIABLES INDÉPENDANTES

##### 3.3.1.1 INTERVENTION À L'ÉTUDE

L'intervention consiste à irriguer la voie libre du PICCline une fois par jour pendant une durée maximale de trente jours ou jusqu'au retrait du cathéter, si celui-ci survient avant. La quantité de médicament utilisée pour l'irrigation varie selon le protocole de chimiothérapie administré et du nombre de voies ainsi que de la durée de vie du cathéter. Les sujets participants ou les intervenants aidants pratiquent l'irrigation du cathéter avec un des deux produits suivants :

- a) ***Tinzaparine***: héparine de faible poids moléculaire disponible sur le

marché sous forme injectable. Une solution est préparée par la pharmacie de façon à obtenir une dose quotidienne de 900 UI dans chaque voie libre du cathéter par jour. On prélève 2 ml d'un vial de Tinzaparine d'une concentration de 10 000 UI/ml (vials de 2 ml) pour injecter dans un vial vide de 100 ml et ajouter à ceci 64,7 ml de NaCl physiologique (total de 66,7 ml). De cette solution, 3 ml est prélevé et dilué dans une seringue de 10 ml prête à utiliser. La dose de 900 UI de Tinzaparine a été calculée à partir de deux tiers d'une dose d'Héparine standard de 1500 UI à une concentration de 500 UI/ml. Cette concentration utilisée pour l'irrigation du cathéter a été recommandée par Lersch et al. <sup>[86]</sup>. Celle-ci équivaut à environ 300 UI/ml de Tinzaparine.

b) **Héparine non fractionnée** : 3 ml d'héparine standard prélevé à partir d'un vial de 10 ml contenant 100 UI/ml et dilué dans une seringue de 10 ml donne 300 UI par jour qui peut servir pour l'irrigation de chaque voie libre du PICCline. Il s'agit de la dose utilisée dans la pratique médicale usuelle à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont.

### 3.3.1.2 CATHÉTER VEINEUX CENTRAL

Tous les cathéters sont de type PICC (peripherally inserted central catheter). Au début de l'étude, les cathéters en silicone de la marque *CLC2000* (Cook Canada) étaient disponibles et ceux installés chez les premiers patients avaient une lumière. Tous les cathéters suivants de marque *Vaxcel* en polyuréthane comportent une ou deux lumières et proviennent du manufacturier

Boston Scientific USA. Les cathéters à deux voies ou lumières) ont un calibre plus grand que ceux à une voie. Il s'agit d'un calibre 6 French par rapport au 4 French plus petit.

Une variante de cathéter PICC de type *PASV* a fait l'objet d'un essai temporaire au département de radiologie de l'hôpital pendant une période de quelques mois jusqu'en janvier 2006. Par la suite, à cause des problèmes mécaniques engendrés par ce nouveau type de cathéter, les radiologistes ont recommencé à utiliser le type de cathéter précédant.

Le radiologiste choisit le côté le plus accessible pour l'insertion et en général privilégie d'abord la partie distale du bras au lieu de l'avant-bras pour éviter les mouvements du pli du coude. La position idéale recherchée de l'extrémité distale du cathéter se situe à la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite. La phlébographie faite à l'installation du cathéter permet de visualiser la position de son extrémité distale. Une fois le cathéter en place, le radiologiste irrigue le cathéter une première fois avec 3 ml d'héparine standard dans chaque voie du cathéter (100 UI/ml).

### **3.3.1.3 CANCER**

Lors de la collecte de données, le type histologique et le site primaire du cancer font partie des variables pertinentes à considérer ainsi que le stade de la maladie.

***Type histologique***

- Carcinome épidermoïde
- Adénocarcinome
- Carcinome canalaire
- Carcinome mal différencié
- Lymphome hodgkinien et non hodgkinien
- Myélome multiple
- Macroglobulinémie de Waldenström

***Site du cancer primaire***

- Sphère ORL (otorhinolaryngologique) : cavité buccale, pharynx, larynx
- Appareil digestif supérieur : œsophage, estomac, intestin grêle
- Colorectal : côlon ascendant, transverse, descendant, sigmoïde, rectum
- Système hématopoïétique : ganglions, moëlle osseuse
- Sein
- Inconnu

***Stade du cancer***

- II
- III
- IV

Tableau 4 Caractéristiques du cancer rencontrées dans l'étude

### 3.3.1.4 CHIMIOTHÉRAPIE

#### 3.3.1.4a Protocoles

Le **tableau 5** suivant résume les principaux protocoles utilisés pour les types de cancer rencontrés dans l'étude :

***Sphère ORL***

- Cisplatine ou Carboplatine et 5-Fluorouracile

***Appareil digestif supérieur***

- Épirubicine, Cisplatine, 5-Fluorouracile (ECF)
- Cisplatine, Carboplatine, 5-Fluorouracile (RTOG 9904)

<p><b>Colorectal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Fluorouracile et Leucovorin (De Gramont)</li> <li>• Oxaliplatine, 5-Fluorouracile, Leucovorin (FOLFOX)</li> <li>• Irinotécan, 5-Fluorouracile, Leucovorin (FOLFIRI)</li> </ul> <p><b>Système hématopoïétique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Étoposide, Cisplatine, Cytarabine (ESHAP)</li> <li>• Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone (VAD)</li> </ul> <p><b>Sein</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docétaxel</li> </ul>
--

Tableau 5 Protocoles de chimiothérapie utilisés

### 3.3.1.4b Visée thérapeutique

**Néoadjuvante** : La chimiothérapie précède un traitement chirurgical à visée curative dans le but de réduire la masse tumorale afin de permettre une résection complète.

**Adjuvante** : La chimiothérapie adjuvante complète le traitement du cancer dans les semaines qui suivent une résection chirurgicale curative.

**Curative** : La chimiothérapie induit une rémission complète pour certains types de néoplasies qui ne nécessitent pas une résection chirurgicale. Le cancer du poumon à petites cellules et les néoplasies hématologiques font partie de ce groupe.

**Palliative** : La chimiothérapie est offerte lorsqu'une tumeur est non résécable ou à un stade avancé, dans le but de prolonger la survie et pour diminuer les complications reliées au cancer.



### **3.3.2 VARIABLES DÉPENDANTES**

#### **3.3.2.1 THROMBOSE VEINEUSE ASSOCIÉE AU CATHÉTER (TVAC)**

Il s'agit d'un événement composé de tout ce qui résulte en la formation d'un thrombus incluant le manchon de fibrine suite à l'insertion du cathéter dans le réseau veineux profond et superficiel du membre supérieur. Une phlébographie décrit de façon objective la présence de ce phénomène. Étant donné la grande variabilité dans la définition de la TVAC retrouvée dans la littérature, il paraît utile pour les fins de l'analyse de cette étude de considérer cette variable dépendante en parallèle avec la thrombose veineuse profonde (TVP). On verra plus loin que la présence ou l'absence de la TVAC et de la TVP dépend aussi de l'interprétation de la phlébographie par le radiologiste.

#### **3.3.2.2 THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE (TVP)**

La TVP se définit comme la formation de thrombus dans la lumière des veines du réseau profond du membre supérieur, elle peut être occlusive ou non. Les veines distales comprennent les brachiales (humérales), radiales et cubitales. Les veines plus proximales correspondent aux veines axillaires, sous-clavières, brachiocéphaliques (innominées) et la veine cave supérieure.

Les symptômes et signes associés à une TVP ont été décrits dans la revue de la littérature. La collecte de données enregistrées au cahier d'observation clinique permet de définir les caractéristiques de la TVP.

### **3.3.2.3 OCCLUSION DU CATHÉTER**

L'occlusion de l'extrémité distale du cathéter dont la lumière s'ouvre à l'intérieur de la veine peut causer une dysfonction de celui-ci. Ce phénomène provient de l'extension d'un thrombus formé au pourtour du cathéter à partir de son site d'entrée. L'occlusion se manifeste au début par une difficulté d'aspirer et lorsque celle-ci devient complète, par une impossibilité d'injecter dans la lumière. La phlébographie permet d'objectiver la gaine de fibrine en particulier après le retrait du cathéter. On ne pratique pas dans cette étude la phlébographie pour documenter une occlusion du cathéter PICC pour des raisons budgétaires.

Aussi dans le cadre de la pratique à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont, les cathéters de type PICC sont remplacés d'emblée suite à une occlusion soit sur guide au même endroit ou suite à une ponction dans un nouveau site. Les radiologistes ne pratiquent pas la thrombolyse dans le but de rétablir la perméabilité de ce type de cathéter pour des raisons de coûts.

### **3.3.2.4 EMBOLIE PULMONAIRE (EP)**

L'embolie pulmonaire consiste en la migration du thrombus à partir des veines vers les artères pulmonaires. On peut la documenter par une scintigraphie ventilation-perfusion ou une tomodensitométrie avec infusion lorsque le patient présente des symptômes associés. La sémiologie et les méthodes diagnostiques ont été discutées dans la revue de la littérature.

### **3.3.2.5 INNOCUITÉ DE L'INTERVENTION**

Le protocole prévoit des prélèvements sanguins à 7, 14, 21 et 30 jours et

lorsque indiqué. On surveille au niveau de la formule sanguine complète l'hémoglobine et les plaquettes. La formule sanguine permet de suivre l'évolution des patients pendant la chimiothérapie et de mesurer les pertes sanguines pouvant survenir durant la période d'intervention de l'étude. Le suivi du coagulogramme ainsi que du bilan rénal et hépatique nous aide à évaluer si l'intervention peut être poursuivie de façon prévue. Les deux principales variables suivantes font l'objet de l'évaluation des effets adwerses reliés à l'anticoagulothérapie :

**a) Hémorragie**

La définition courante utilisée en recherche clinique permet de quantifier de façon objective la principale complication due aux anticoagulants <sup>[91]</sup>:

**Hémorragie majeure:** chute d'au moins 2 grammes d'hémoglobine et nécessité de transfusions sanguines; saignement rétropéritonéal, intracérébral ou dans un site non compressible amenant un état hémodynamique instable.

**Hémorragie mineure:** tout autre saignement sans répercussion clinique.

**b) Thrombopénie immune associée à l'héparine (TIH)**

Elle se définit par une baisse des plaquettes d'au moins 50% par rapport à la décompte initiale durant les 5 à 14 jours inclusivement suivant une première exposition à l'héparine et/ou par les manifestations thrombotiques associées <sup>[92]</sup>.

La présence d'anticorps anti-héparine nous permet de confirmer le diagnostic. Malgré la survenue peu fréquente connue de cet effet adwerses relié à l'héparine,

la surveillance de celui-ci demeure importante à considérer chez les patients cancéreux prédisposés à des anomalies plaquettaires à notre avis.

### 3.4 MESURE DU RÉSULTAT DE L' INTERVENTION

Les patients qui présentent les symptômes suggestifs de thrombose veineuse sont appelés à subir une phlébographie en dedans des trente premiers jours d'observation de l'étude. Ceci s'applique également à ceux chez qui un retrait du cathéter aura lieu durant la même période. Pour les autres, le protocole de recherche prévoit une phlébographie systématique à  $30 \pm 7$  jours.

Les phlébographies et l'insertion de cathéters PICC ont lieu dans une salle d'angiographie où le radiologiste s'installe de façon aseptique avec blouse et gants stériles. Il injecte de 40 à 50 cc de produit de contraste iodé Omnipaque dans une veine superficielle localisée à l'aide d'une sonde d'échographie idéalement au dessus du pli du coude. Un appareil numérique de marque Multistar fabriqué par la compagnie Siemens sert à l'acquisition et au traitement des images de la phlébographie. Dans un deuxième temps, le radiologiste introduit un cathéter de type PICC par le même site de la veine superficielle ponctionnée pour l'angiographie.

Le radiologiste qui a procédé à la phlébographie produit un premier rapport. Suite au même examen fait à la fin de la première période d'observation, on demande à un deuxième radiologiste d'interpréter la phlébographie de façon indépendante du premier. Les rapports discordants font l'objet d'une révision

conjointe entre les deux radiologistes et un consensus doit s'en suivre. Les deux premières versions sont retenues pour l'analyse de la concordance interévaluateurs. Le rapport final sert au calcul de la fréquence des variables dépendantes cibles. Une phlébographie normale signifie l'absence de thrombus au niveau du réseau veineux. Un examen anormal inclut la visualisation d'un caillot ou d'un thrombus dans une veine du réseau superficiel ou profond ou une enveloppe de fibrine au pourtour du cathéter. Le radiologiste décrit sur son rapport la taille et la localisation de l'anomalie objectivée.

L'examen complet en échographie-Doppler se déroule dans une autre salle du département de radiologie avec un appareil Aplio SSA770A fabriqué par la compagnie Toshiba. À l'aide des sondes de 7,5 MHz et 3,5 MHz, cet appareil permet une technique d'imagerie en temps réel avec flot sanguin en couleurs combinée à l'ultrasonographie par compression. La meilleure interprétation se fait par le radiologiste qui a assisté au déroulement de l'échographie-Doppler. Le deuxième examinateur ne peut décrire les trouvailles de façon aussi juste étant donné qu'il n'a pas été témoin de l'aspect dynamique de l'imagerie. Par conséquent un seul radiologiste interprète l'échographie-Doppler.

Le **tableau 6** résume la démarche diagnostique proposée par le protocole.

***Pré-randomisation***

- Phlébographie avant l'installation du cathéter

***Événement asymptomatique***

- Phlébographie systématique à  $30 \pm 7$  jours
- Phlébographie au retrait du cathéter si moins de 30 jours

***Événement symptomatique***

- Phlébographie de préférence ou échographie-Doppler pour confirmer le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde symptomatique
- Phlébographie si échographie-Doppler normale
- Scintigraphie ventilation-perfusion ou angio-CT pour confirmer le diagnostic d'une embolie pulmonaire symptomatique

Tableau 6 Diagnostic de la thromboembolie veineuse

Après les 30 premiers jours, le médecin traitant du patient assurera le suivi et le traitement des événements thromboemboliques selon la pratique standard. En général, on prescrit une échographie-Doppler en première ligne et une phlébographie par la suite si le premier ne permet pas de faire le diagnostic malgré une suspicion clinique élevée.

Le protocole prévoit aussi un dosage du D-dimère selon la technique ELISA aux jours 1, 7, 14, 21 et 30 de l'étude dans le but d'étudier la valeur prédictive de ce paramètre de laboratoire connu dans le dépistage de la thrombose veineuse.

### 3.5 MÉTHODES STATISTIQUES

Les données pertinentes colligées dans les cahiers d'observation de l'étude (CRFs électroniques) sont transférées dans une base de données du logiciel Statistical Analysis System (Windows Version 9.1 du SAS Institute, Cary NC) sous forme de variables à étudier. Ces variables une fois recodées et regroupées sont soumises aux analyses statistiques.

**Méthodes descriptives** : comprennent le calcul de la moyenne et la médiane, de l'écart-type, valeurs minimale et maximale pour les variables continues ; le calcul des proportions, des tableaux de fréquence pour les variables non continues. Analyse de la courbe de survie des cathéters selon la méthode Kaplan-Meier. La durée de vie du cathéter était mieux estimée par une valeur médiane plutôt que moyenne étant donné la grande variation de celle-ci selon différents facteurs déterminants. Pour les variables continues, la comparaison des valeurs moyennes et médianes peuvent suggérer une distribution normale lorsque celles-ci se superposent.

Un calcul de l'incidence des événements d'intérêt fait partie des analyses de critères d'évaluation incluant thrombose veineuse associée au cathéter, thrombose veineuse profonde et phénomène d'occlusion du cathéter. Il s'agit d'une incidence cumulée du nombre d'événements divisé par la somme des durées de vie de tous les cathéters étudiés durant une période ciblée.

**Méthodes analytiques** : incluent le calcul du degré de significativité (p value) selon un test du Chi-carré ou test exact de Fisher pour la comparaison des proportions. Une valeur p inférieure à 0,05 est considérée significative. Pour l'analyse univariée des facteurs de risque, on estime les rapports de cotes avec les intervalles de confiance. Les variables significatives à l'analyse univariée sont ensuite intégrées dans un modèle de régression logistique multivariée. L'analyse multivariée a pour but d'éliminer les variables considérées non significatives

dans le modèle et de retenir les facteurs de risque significatifs contribuant à la TVAC et la TVP. Elle permet aussi d'identifier les variables confondantes.

Le coefficient Kappa est calculé pour les rapports de phlébographies interprétés par deux radiologues. Ce coefficient mesure la fiabilité interévaluateurs des résultats de phlébographies.

L'analyse en intention de traiter est utilisée pour évaluer les résultats des interventions à l'étude.

## **4. RÉSULTATS**

### **4.1 POPULATIONS DE L'ÉTUDE**

La période de recrutement a duré 34 mois, à partir du début mai 2005 jusqu'au début mars 2008. Parmi 131 patients éligibles, 23 n'ont pas répondu aux critères d'inclusion, 30 ont refusé et 8 patients exclus pour d'autres raisons. Les 70 sujets randomisés sont répartis dans les deux groupes : 34 dans le groupe Tinzaparine et 36 dans le groupe Héparine standard. Un sujet a été randomisé mais le traitement ne lui a pas été alloué par la suite à cause d'un événement hémorragique récent qui a justifié son exclusion de l'étude.

La population en intention de traiter inclut tous les sujets randomisés pour lesquels une évaluation du critère primaire est réalisée. La population per protocole se réfère aux sujets ayant reçu le traitement proposé et participé à l'évaluation du critère primaire prévue dans le protocole. L'observance au



traitement est définie comme une participation pendant au moins 7 jours à l'intervention qui consiste en l'irrigation du cathéter PICC avec un des médicaments de l'étude. Les déviations majeures au protocole comprennent le refus d'adhérer à l'intervention et à se soumettre à l'évaluation de l'issue d'intérêt primaire. Notre population en intention de traiter (ITT) comprend les 65 sur 70 sujets randomisés qui ont participé à l'intervention proposée chez qui une évaluation radiologique a eu lieu lors du retrait du cathéter ou à la fin de l'intervention expérimentale.

Sur les 70 sujets randomisés dans l'étude, un a refusé de prendre le médicament expérimental proposé, et deux ont refusé leur deuxième phlébographie dans les 30 jours malgré qu'ils ont reçu le médicament depuis au moins 14 jours. Deux autres sujets sont retirés de l'intervention suite à la décision du médecin traitant. Dans le premier cas on décide de ne pas débiter la chimiothérapie au jour 4 après l'insertion du cathéter et dans l'autre cas le patient a présenté un événement coronarien aigu au jour 3 qui a justifié une anticoagulothérapie thérapeutique. En tout, après avoir exclu 5 sujets pour les raisons ci-haut mentionnées, nous retenons 65 dans notre échantillon en intention de traiter. Celle-ci correspond aussi à notre population per protocole que nous avons retenu pour l'analyse.

La **figure 6** résume la distribution des populations avant et après la randomisation. Ce schéma s'inspire du modèle Consort suggéré pour la présentation des résultats d'études cliniques <sup>[93]</sup>.

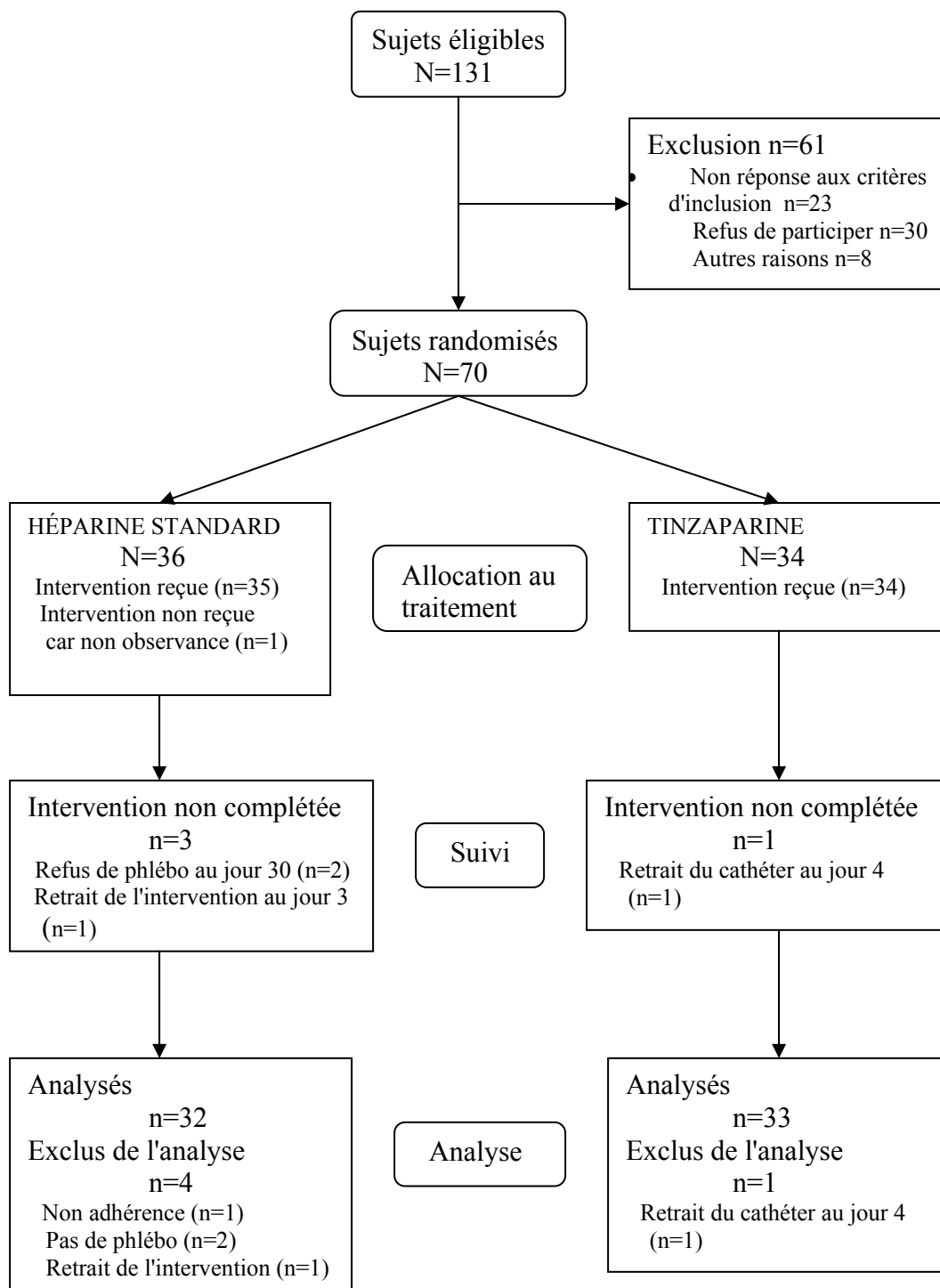


Figure 6 Population de l'étude

## 4.2 CARACTÉRISTIQUES DES SUJETS ET DES VARIABLES

Les deux groupes étudiés sont comparables par rapport à l'âge et le sexe, et aux différentes caractéristiques reliées au cancer et au cathéter veineux central. Les tableaux suivants décrivent les caractéristiques des sujets et des variables reliées au cancer et au cathéter.

### 4.2.1 ÂGE ET SEXE

L'âge moyen des sujets est de 60 ans dans les deux groupes. Moins de sujets se retrouvent dans la tranche d'âge de 18-49 ans que dans les autres. Plus de sujets âgées de 50 à 59 ans participent au groupe Héparine standard qu'au groupe Tinzaparine et l'inverse est observé dans la tranche d'âge de 60 à 69 ans.

	<b>Héparine Standard</b>	<b>Tinzaparine</b>
Nombre de patients par groupe	36	34
Age (années)	60.2±11.4	59.6±12.2
	n (%)	n (%)
Nombre de sujets selon groupe d'âge (années)		
[18-49]	4 (11)	4 (12)
[50-59]	14 (39)	9 (26)
[60-69]	9 (25)	14 (41)
[70-+69]	9 (25)	7 (21)
Sexe		
Masculin	21 (58)	20 (59)
Féminin	15 (42)	14 (41)

**Tableau 7.1 Description des groupes à l'inclusion**

#### 4.2.2 CANCER

L'adénocarcinome représente 66% de tous les types histologiques rencontrés, suivis de 21% pour le carcinome épidermoïde et 10% pour les néoplasies lymphoprolifératives. Par rapport au site primaire du cancer, le côlon occupe 40% de tous les sites alors que l'appareil digestif supérieur compte pour 26% suivi de la sphère ORL 19% et du système hématopoiétique 10%. Nous avons randomisé 61% des sujets au stade IV, 30% au stade III et 9% au stade II.

	Héparine Standard	Tinzaparine
Nombre de patients par groupe	36	34
	n (%)	n (%)
Type histologique		
adénocarcinome	21 (58)	25 (73)
carcinome épidermoïde	11 (31)	4 (12)
syndrome lymphoprolifératif	3 (8)	4 (12)
<i>lymphome Hodgkin</i>	1	1
<i>myélome</i>	1	1
<i>lymphome non-Hodgkin</i>	0	2
<i>Waldenstrom</i>	1	0
autres	1 (3)	1 (3)
<i>carcinome canalaire</i>	1	0
<i>carcinome mal différencié</i>	0	1
Site du cancer		
Sphère ORL	9 (26)	4 (12)
<i>cavité buccale</i>	2 (6)	0 (0)
<i>pharynx</i>	6 (17)	4 (12)
<i>larynx</i>	1 (3)	0 (0)
Appareil digestif supérieur	7 (20)	11 (33)
<i>œsophage</i>	4 (11)	5 (15)
<i>estomac</i>	2 (6)	4 (12)
<i>intestin grêle</i>	1 (3)	2 (6)

Colorectal	15 (42)	13 (36)
<i>rectosigmoïde</i>	6 (17)	8 (23)
<i>côlon ascendant</i>	7 (19)	4 (11)
<i>côlon descendant</i>	2 (6)	0 (0)
<i>côlon transverse</i>	0 (0)	1 (3)
Système hématopoiétique	3 (9)	4 (12)
<i>moelle osseuse</i>	2 (6)	1 (3)
<i>ganglion</i>	1 (3)	3 (9)
Autres	2 (6)	2 (6)
<i>primaire inconnu</i>	1 (3)	2 (6)
<i>sein</i>	1 (3)	0 (0)
Stade		
II	3 (8)	3 (9)
III	12 (33)	9 (26)
IV	21 (59)	22 (65)

**Tableau 7.2 Description des groupes à l'inclusion par rapport au cancer**

#### 4.2.3 CHIMIOTHÉRAPIE

Le **tableau 7.3** montre la répartition des sujets selon les protocoles de chimiothérapie prescrits. Seulement deux sujets reçoivent un traitement à visée néoadjuvante dans le groupe Tinzaparine. Les autres sont distribués de façon plus partagée entre les deux groupes d'intervention. Sept sujets avec cancer lympho-prolifératif et un avec cancer du sein ne reçoivent pas une combinaison contenant le 5-Fluorouracile parmi les 70 sujets randomisés.

	Héparine Standard	Tinzaparine
Nombre de patients par groupe	36	34
	n (%)	n (%)
Visée thérapeutique		

Adjuvante	16(44)	9 (26)
Néo-adjuvante	0 (0)	2 (6)
Curative	10 (28)	8 (24)
Palliative	10 (28)	15 (44)

#### Protocoles de chimiothérapie

<i>5FU+Leucovorin</i>	8 (22)	9 (26)
<i>Cisplatine+5FU</i>	3 (8)	1 (3)
<i>Carboplatine+5FU</i>	8 (22)	4 (12)
<i>Cisplatine+Carboplatine+5FU</i>	0	1 (3)
<i>Cisplatine+5FU+Épirubicine</i>	1 (3)	3 (9)
<i>Oxaliplatine+5FU+Leucovorin</i>	9 (25)	5 (15)
<i>Irinotécan+5FU+Leucovorin</i>	3 (8)	7 (20)
<i>Étoposide+Cisplatine+Cytarabine</i>	2 (6)	3 (9)
<i>Vincristine+Doxorubicine+Dexaméthasone</i>	1 (3)	1 (3)
<i>Docétaxel</i>	1 (3)	0

**Tableau 7.3 Description des groupes à l'inclusion – chimiothérapie**

#### 4.2.4 CATHÉTER

Parmi les premiers 70 cathéters de type PICC installés, 45 (64%) ont une seule lumière (voie) et 25 (36%) ont deux lumières (voies). Il semble y avoir un plus grand nombre de cathéters insérés dans la veine basilique que dans la céphalique. Dans 81% des cas, le cathéter est installé au membre supérieur gauche comparé au côté droit dans 19% des cas. La position de l'extrémité distale du premier cathéter est décrite chez 63 sujets parmi les 70. Sur ce nombre, 59 cathéters se localisent dans la veine cave supérieure (VCS). Nous n'avons pas de détail sur le segment de la VCS dans 35/59 cas. Deux cathéters sont situés à la jonction de la VCS et du tronc innominé et deux autres dans le tronc innominé distal.

Durant la durée d'observation de l'étude, 63/70 sujets ont eu un seul cathéter, 6/70 ont eu besoin de deux cathéters et un seul sujet a eu recours à trois cathéters. En tout 39 cathéters de type PICC sont installés chez les 36 sujets randomisés dans le groupe Héparine standard et 38 cathéters chez 34 sujets du groupe Tinzaparine. Dans le **tableau 7.4**, on constate que la distribution selon le site d'insertion du cathéter dans les deux groupes d'intervention semblait inégale lorsqu'on tient compte de la veine ainsi que du côté, mais la différence devient non significative si on considère seulement le côté de l'insertion. Compte tenu de la contribution possible du site d'insertion du cathéter au risque de TVAC, une distribution non balancée de cette variable dans les deux groupes aurait pu rendre l'interprétation du rôle attribuable aux interventions sur la fréquence de TVAC moins valable.

	<b>Héparine Standard</b>	<b>Tinzaparine</b>
Nombre de patients par groupe	36	34
	n (%)	n (%)
Type de cathéter		
1 voie 4 French	23 (64)	22 (65)
Vaxcel non PASV	17	14
Vaxcel PASV	3	6
Cook	3	2
2 voies 6 French	13 (36)	12 (35)
Site d'insertion du cathéter (veine)	<b>p=0.032</b>	
basilique droite	6 (17)	1 (3)
basilique gauche	15 (42)	20 (59)
céphalique droite	1 (3)	0 (0)
céphalique gauche	2 (6)	2 (6)

non spécifiée droite	0 (0)	5 (15)
non spécifiée gauche	12 (33)	6 (18)
basilique	21 (59)	21 (62)
céphalique	3 (9)	2 (6)
non spécifiée	12 (33)	11 (33)
<b>Côté</b>		
gauche	29 (81)	28 (83)
droit	7 (20)	6 (18)
<b>Position extrémité distale du premier cathéter</b>		
Veine cave supérieure (VCS)	22 (61)	13 (38)
VCS tiers proximal	5 (14)	7 (21)
VCS tiers moyen	0	3 (9)
VCS tiers distal	4 (11)	5 (15)
Jonction VCS et tronc innominé	1 (3)	1 (3)
Tronc innominé tiers distal	0	2 (6)
Non précisée	4 (11)	3 (9)
<b>Nombre de sujets par nombre de cathéters</b>		
1 cathéter	36	34
2 cathéters	32 (89)	31 (91)
3 cathéters	4 (11)	2 (6)
	0	1 (3)
<b>Nombre total de cathéters installés</b>		
	40	38
PICC	39 (98)	38(100)
Broviac	1 (2)	0

**Tableau 7.4 Description des groupes à l'inclusion - cathéter**

#### 4.2.5 LABORATOIRE

Au cours de l'étude, un nombre significatif de prélèvements sanguins a été conservé pour des analyses ultérieures à la discrétion de Dre Jeannine Kassis



(alors responsable du département de laboratoire en hématologie à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont et co-investigatrice de ce projet de recherche). Étant donné qu'un grand nombre de données sur le dosage du D-dimère manque incluant celles des sujets ayant présenté un événement thrombotique ce qui limiterait l'interprétation, la présentation de ces données est considérée non pertinente.

Seuls les résultats disponibles sont présentés dans les **tableaux 7.5 et 10**. Au bilan de laboratoire de base fait chez les sujets des deux groupes, il n'y a pas de déviation majeure dans les valeurs moyennes et médianes d'hémoglobine et des plaquettes par rapport à la normale, ni d'anomalie importante au coagulogramme de dépistage. Le niveau moyen de la fibrinogène est augmenté témoignant d'un état inflammatoire associé au cancer. Les valeurs moyennes et médianes du bilan de la fonction rénale et hépatique se situent dans les limites normales. Ces paramètres sont comparables dans les deux groupes.

Le **tableau 7.5** illustre les résultats des paramètres de laboratoire pré-randomisation mesurés.

Variable	Héparine standard						Tinzaparine					
	N	Moyenne	Écart-type	Médiane	Minimum	Maximum	N	Moyenne	Écart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Hb (g/L)	34	125.9	21.3	123	82.0	158.0	33	131.7	17.6	133	91.0	172.0
Plaquettes (x10 <sup>9</sup> /L)	34	318.6	115.9	301	154.0	657.0	33	284.0	73.1	280	181.0	546.0
PTT (sec)	23	32.0	4.0	31.0	26.0	39.5	24	44.2	58.8	31.9	26.2	320.0
INR (sec)	23	1.0	0.1	1.0	0.8	1.3	24	1.0	0.1	1.0	0.9	1.2
Fibrino-gène (g/L)	23	5.0	1.5	5.2	2.5	8.0	24	4.7	1.2	4.7	2.8	6.9
Anti-Xa (UI/ml)	21	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	23	0.1	0.1	0.1	0.0	0.2
Créatinine (µmol/L)	34	86.4	22.9	84	8.9	139.0	33	83.7	10.6	82	64.0	109.0
AST (U/L)	34	25.9	13.2	22	13.0	73.0	32	26.0	13.4	22.5	14.0	74.0
ALT (U/L)	34	26.3	18.8	20	11.0	104.0	33	30.2	31.3	19.0	9.0	163.0

**Tableau 7.5 Paramètres de laboratoire pré-randomisation**

### 4.3 VARIABLES DÉPENDANTES

L'évaluation des variables d'intérêt s'applique à la population en intention de traiter pour ce qui est de la thrombose veineuse et les autres événements. Les tableaux correspondant à chacune des variables mesurées rapportent le nombre et la fréquence des événements qui caractérisent les critères d'évaluation. Nous avons complété l'analyse des variables cibles avant de lever l'insu sur l'attribution des groupes aux types de médicament utilisé pour l'irrigation des cathéters.

#### 4.3.1 CRITÈRE D'ÉVALUATION PRIMAIRE

Il s'agit de la thrombose veineuse associée au cathéter (TVAC) définie préalablement. Parmi les sujets présentant une thrombose veineuse, un seul participant a eu recours à l'échographie-Doppler diagnostique alors que tous les autres ont subi une phlébographie à la fin de la première période d'observation de 30 jours. Il faut mentionner que les analyses de laboratoire n'ont pas été réalisées au moment de la rédaction des rapports d'analyses pour les sujets ayant présenté une thrombose veineuse profonde.

	<b>Héparine standard</b>	<b>Tinzaparine</b>	
Nombre de patients	32	33	
	n (%)	n (%)	
TVAC			
TVP	7 (22)	7 (21)	-1 [-21; +20]

TVS	4 (13)	7 (21)	+9 [-10; +27]
Fibrine	1 (3)	1 (3)	0 [-9; +9]
Résultat normal	20 (63)	18 (55)	

**Tableau 8.1 Thrombose veineuse associée au cathéter (TVAC)**

#### **4.3.1.1 THROMBOSE VEINEUSE ASSOCIÉE AU CATHÉTER (TVAC)**

##### **a) INCIDENCE DE LA TVAC**

L'incidence cumulée de la TVAC objectivée à 30 jours  $\pm 7$  par les examens radiologiques est calculée sur la durée de vie cumulée de tous les cathéters ayant été irrigués avec le médicament de l'étude pendant une durée maximale de trente jours. Pour tous les sujets inclus dans l'analyse, elle est de 14,9 par 1000 cathéter-jours (intervalle de confiance à 95%: [9,00;19,79]/1000 cathéter-jours). Dans le groupe Héparine standard, la phlébographie a permis de détecter 12 événements thrombotiques incluant thrombose veineuse profonde et superficielle ainsi que thrombus du manchon (gaine de fibrine) par rapport à 15 événements au total dans le groupe Tinzaparine. Si l'on tient compte des strates en fonction du nombre de voies des cathéters, 14 événements sur 41 cathéters sont documentés dans le groupe une voie et 13 sur 24 cathéters dans l'autre. Aucun cas de phlébite superficielle symptomatique n'a été documenté dans cette étude.

Le coefficient Kappa est de 80% (intervalle de confiance à 95% :[0,65;0,95] pour la TVAC chez 64 sujets participants ayant été soumis à une deuxième phlébographie durant les trente premiers jours de l'étude. Les tableaux suivants

montrent la répartition des résultats sur la fréquence de la TVAC dans les deux groupes d'intervention respectifs. Dans le **tableau 8.2**, il n'y a pas de différence statistique démontrée par les valeurs p dans la distribution des groupes selon le nombre de voies du cathéter.

	<b>Héparine Standard</b>	<b>Tinzaparine</b>	<b>p</b>		
Nombre de patients	32	33			
	n/tot (%)	n/tot (%)			
TVAC (TVP+TVS+Fibrine)					
1 voie	5/20 (25)	9/21 (43)	0.23	+18	[-5; +18]
2 voies	7/12 (58)	6/12 (50)	0.68	-8	[-52; +36]
1 ou 2 Voies	12/32 (38)	15/33 (45)	0.51	+7	[-15; +34]

**Tableau 8.2 Fréquence de la TVAC selon le nombre de voies**

**b) NOMBRE DE CATHÉTERS INSTALLÉS DU MÊME CÔTÉ**

Tous les événements thrombotiques symptomatiques et asymptomatiques sont documentés pendant la période de vie du premier cathéter. Le nombre de cathéters installés ne semble pas associé à une fréquence plus importante de thrombose veineuse sous réserve d'un petit nombre de sujets ayant nécessité plus d'un cathéter dans l'étude.

**c) POSITION DE L'EXTRÉMITÉ DISTALE DU CATHÉTER**

Dans la présente étude, la description incomplète de cette variable ne permet pas une analyse précise de sa contribution au risque de thrombose

veineuse. Sur les cinq cathéters du groupe Tinzaparine dont l'extrémité distale se projète au niveau du tiers distal de la veine cave supérieure, on a documenté une thrombose veineuse profonde (TVP) dans deux cas, un de ces deux étant symptomatique en comparaison avec aucun dans le groupe Héparine standard. Aussi dans le groupe Tinzaparine, on a objectivé une TVP asymptomatique alors que l'extrémité distale du cathéter se retrouve dans le tronc innominé à son tiers distal.

### **4.3.2 CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES**

#### **4.3.2.1 THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE (TVP)**

##### **a) INCIDENCE DE LA TVP ASYMPÔMATIQUE ET SYMPÔMATIQUE**

Un nombre de 7 événements de TVP a été documenté dans chacun des deux groupes durant les 30 premiers jours de l'étude. De ces 14 événements, 12 n'ont pas été associés à des symptômes. On estime donc une incidence cumulée à 3,73 par 1000 cathéter-jours pour chacun des deux groupes (intervalle de confiance à 95% : [0,97;6,49]/1000 cathéter-jours) sur une durée de vie maximale à 30 jours du cathéter. Le coefficient Kappa est de 60% (intervalle de confiance à 95% : [0,34;0,82] ) pour la TVP chez les 64 sujets chez lesquels nous avons obtenu une deuxième phlébographie durant les trente premiers jours de l'étude. Parmi les 4 cas de TVP sur 14 documentés au niveau de la veine sous-clavière dont deux dans chaque groupe d'intervention, un seul sujet du groupe Tinzaparine a présenté des symptômes. Le deuxième cas de TVP symptomatique au niveau d'une veine axillaire a été diagnostiqué par échographie-Doppler chez un sujet du

même groupe. Le petit nombre de TVP ne suffit pas pour étudier la relation entre l'étendue de la thrombose et la présence de symptômes associés.

	Héparine Standard	Tinzaparine	p		
Nombre de patients évaluables	32	33			
	n/tot (%)	n/tot (%)			
TVP selon le nombre de voies					
1 voie	3/20 (15)	4/21 (19)	0.73	+4	[-20; +28]
2 voies	4/12 (33)	3/12 (25)	0.65	-8	[-48; +31]
1 ou 2 Voies	7/32 (22)	7/33 (21)	0.95	-1	[-21; +20]
Étendue de la TVP					
V sous-clavière	2	2			
V axillaire	2	3			
V humérale	3	2			

**Tableau 8.3 Thrombose veineuse profonde**

#### b) INCIDENCE DE LA TVP SYMPTÔMATIQUE

Nous avons documenté deux cas de TVP symptomatique durant la durée d'observation de 90 jours ce qui donne une incidence cumulée à 0,41 par 1000 cathéter-jours (intervalle de confiance à 95%: [0,08;0,81]/1000 cathéter-jours) sur la durée de vie maximale du cathéter à 90 jours.

Le premier était un homme de 48 ans avec lymphome non hodgkinien stade IV qui a reçu un premier cycle du protocole ESHAP (Étoposide, Cisplatine, Cytarabine) du jour 1 au jour 5. À la demande du patient, le médecin traitant a prescrit le retrait de son cathéter PICC 2 voies au membre supérieur gauche au

jour 7 et il a refusé d'avoir une phlébographie à ce moment. Au jour 19, il se plaignait de douleur et d'œdème à l'avant-bras gauche et une échographie-Doppler a démontré alors une TVP humérale et axillaire de ce côté.

Le deuxième sujet âgé de 51 ans non fumeur a subi une oesophagectomie ainsi que gastrectomie partielle et jéjunostomie suite à un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne T3N3. Au jour 1 de l'étude, il entreprend un protocole ECF (Épirubicine, Cisplatine, 5-Fluorouracile en infusion continue pendant 21 jours) via son cathéter PICC 2 voies. Au jour 18 il présente l'œdème au membre supérieur gauche, du côté de son cathéter et on documente à la phlébographie une TVP étendue jusqu'à la veine sous-clavière gauche. Malgré ceci, le cathéter PICC demeure perméable jusqu'au retrait de celui-ci au jour 86 après la fin de la chimiothérapie.

#### **c) TRAITEMENT DE LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE**

La conduite thérapeutique adoptée suite au diagnostic de la thrombose veineuse symptomatique ou asymptomatique varie selon le médecin qui prescrit dans cette étude. Des deux sujets chez qui on a diagnostiqué une thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique durant les 30 premiers jours, le premier a reçu de la Daltéparine à dose thérapeutique pendant 30 jours alors que le cathéter n'est plus en place et l'autre a reçu Tinzaparine suivie de Coumadin à doses thérapeutiques pendant 66 jours jusqu'au retrait du cathéter.



Un cas de TVP asymptomatique a été traité avec Tinzaparine pendant un mois suite aux trouvailles de la phlébographie. Il s'agit d'une thrombose des veines humérale, axillaire et sous-clavière.

#### 4.3.2.2 SURVIE DU CATHÉTER

##### A) DURÉE DE VIE DES CATHÉTERS

Le **tableau 9.1** montre qu'il n'y a pas de différence significative dans la distribution des deux groupes d'intervention par rapport à la durée de vie des premiers cathéters. On observe une durée de vie d'au moins 90 jours chez plus de la moitié de tous les cathéters étudiés. Les raisons de retrait diverses se répercutent sur la durée de vie. Ces raisons sont énumérées dans le **tableau 9.2**. Chez les 14 cas de TVP, six premiers cathéters sont restés en place jusqu'à 90 jours et plus. Chez un des deux cas de TVP symptomatique, le cathéter est demeuré perméable jusqu'à son retrait à la fin de la chimiothérapie au jour 86.

	Héparine Standard	Tinzaparine	Valeur p
Nombre de patients randomisés	36	34	
Nombre de cathéters inclus	32	33	
Durée de vie			0,22
5-29 jrs	3	2	
30-59 jrs	10	5	
60-89 jrs	1	5	
≥ 90 jrs	18	21	

**Tableau 9.1** Durée de vie du cathéter PICC

### b) RAISON DU RETRAIT DU PREMIER CATHÉTER

La grande majorité des cathéters sont retirés suite à l'arrêt de la chimiothérapie. La dysfonction du cathéter inclut les problèmes mécaniques et l'occlusion. Il y a autant de dysfonction motivant un retrait dans les deux groupes d'intervention. Aucun cathéter n'a été retiré à cause d'une thrombose veineuse.

	Héparine Standard	Tinzaparine
Nombre de patients randomisés	36	34
Nombre total de cathéters retirés	17	13
Raisons du retrait		
Chimiothérapie reportée	0	1
Fin de chimiothérapie	10	7
Demande du sujet	2	2
Dysfonction du cathéter	3	3
Fièvre neutropénique	2	0
Thrombose veineuse	0	0

**Tableau 9.2 Raison du retrait du premier cathéter sur 90 jours**

### c) DURÉE DE L'IRRIGATION DU CATHÉTER AVEC LE MÉDICAMENT DE L'ÉTUDE

Tous les cathéters inclus dans l'étude à l'exception de deux dans chaque groupe d'intervention sont irrigués avec le médicament étudié pendant au moins 23 jours. Les deux cas de thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique surviennent après une durée d'irrigation avec le médicament étudié de 8 et 19 jours à partir de la date de randomisation alors que les sujets chez qui l'on a documenté une TVP asymptomatique ont reçu le médicament pendant 30 jours.

	Héparine standard	Tinzaparine
Nombre de patients randomisés	36	34
Nombre de cathéters inclus	32	33
Durée de l'irrigation		
7-14 jrs	0	1
15-22 jrs	0	1
23-30 jrs	32	31

**Tableau 9.3** Durée de l'irrigation du premier cathéter

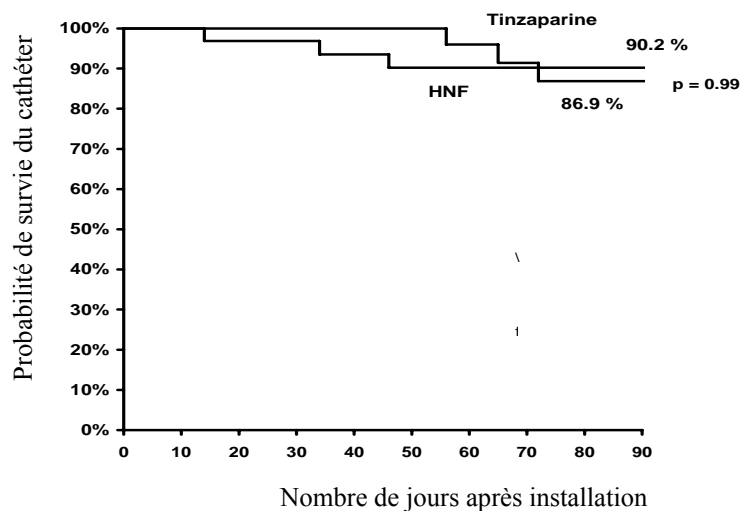
**d) FRÉQUENCE DE L'OCCLUSION DU CATHÉTER**

L'occlusion figure parmi les causes de dysfonction qui motive le retrait du cathéter. L'occlusion du cathéter n'a pu être objectivée par phlébographie telle que prévue dans le protocole, ce qui ne permet pas de préciser si le phénomène d'occlusion origine d'une thrombose ou d'un problème mécanique. Par ailleurs, étant donné que la gestion du cathéter ne relève pas de l'équipe de recherche, nous n'avons probablement pas documenté de façon prospective tous les cas d'occlusion. La fréquence de la dysfonction du cathéter semble comparable entre les deux groupes d'intervention étudiés (**tableau 9.2**).

**e) COURBE DE SURVIE**

Le retrait du cathéter à cause d'une thrombose veineuse ou d'une dysfonction représente un événement d'intérêt. Les autres causes de retrait sont censurées dans le calcul de la survie du cathéter. La **figure 7** illustre la probabilité de survie à 90 jours du cathéter de type PICC dans les deux groupes

d'intervention. La probabilité que le cathéter demeure perméable au jour 90 est de 90% dans le groupe Héparine standard et de 87% dans le groupe Tinzaparine si l'on ne tient pas compte des causes de retrait du cathéter autres que la dysfonction du cathéter dans le cadre de cette étude. Le rapport des risques est de 1 (intervalle de confiance à 95% : [0,2;5,0]) entre les deux groupes.



	Héparine standard	Tinzaparine
Pallier 1 (t1)	56 jours	14 jours
Pallier 2 (t2)	65 jours	34 jours
Pallier 3 (t3)	72 jours	46 jours

Figure 7 Courbes de survie des cathéters selon la méthode Kaplan-Meier

#### 4.3.2.3 EMBOLIE PULMONAIRE

Aucun sujet de l'étude n'a présenté de symptôme suggestif d'embolie pulmonaire qui nécessite une investigation.

#### 4.3.2.4 INNOCUITÉ DE L'INTERVENTION

Il n' y a pas eu de saignement ni thrombopénie immune associé à l'héparine. Au bilan du jour 30, les valeurs de laboratoire demeurent peu modifiées par rapport à l'inscription. Le **tableau 10** illustre les données de laboratoire au jour 30.

Variable	Héparine standard						Tinzaparine					
	N	Moyenne	Écart-type	Médiane	Minimum	Maximum	N	Moyenne	Écart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Hb (g/L)	30	123.0	18.8	123.0	86.0	153.0	30	127.6	14.8	129.5	93.0	155.0
Plaquettes (x10 <sup>9</sup> /L)	30	288.0	114	259.0	98.0	564.0	30	273.4	94.8	256	145.0	519.0
PTT (sec)	22	30.5	3.8	30.0	23.4	37.0	27	30.2	4.5	29.0	21.8	41.6
INR (sec)	22	1.0	0.1	1.02	0.9	1.3	27	1.0	0.1	1.02	0.8	1.2
Créatinine (µmol/L)	30	90.7	19.5	91.5	48.0	134.0	30	85.2	12.8	81.5	60.0	113.0
AST (U/L)	29	23.8	7.6	21.0	11.0	41.0	30	25.8	8.2	24.5	13.0	45.0
ALT (U/L)	29	23.8	10.8	21.0	11.0	52.0	30	34.8	20.9	29.5	14.0	86.0

**Tableau 10 Paramètres de laboratoire au jour 30**

#### **4.3.2.5 THROMBOEMBOLIE ARTÉRIELLE ET VEINEUSE NON RELIÉE AU CATHÉTER**

Un sujet a présenté un syndrome coronarien aigu au jour 3 de l'étude dans le groupe des cathéters PICC à une voie. Il s'agit d'un homme de 76 ans avec antécédants de maladie coronarienne et d'ancien infarctus du myocarde et d'hypertension artérielle. Il a reçu de la radiothérapie et une hormonothérapie de type Lupron il y a deux ans pour un cancer de la prostate. Au jour 1 de l'étude, un premier cycle de chimiothérapie de visée adjuvante lui a été prescrit à dose réduite à 75%. Le protocole comprend Oxaliplatine, 5-Fluorouracile en bolus suivi d'une infusion sur 48 heures et Leucovorin. Le patient a subi une résection antérieure basse quelques semaines auparavant suite à un diagnostic de néoplasie du côlon sigmoïde T3N2. Il reçoit au cours de l'évolution de sa maladie actuelle un traitement médical incluant héparine intraveineuse à dose thérapeutique, Aspirine et Plavix auquel il a répondu de façon satisfaisante. Le patient est retiré de l'étude. Le médecin traitant se questionne sur la possibilité que le 5-Fluorouracile ait pu contribuer à l'événement coronarien chez ce patient. Malgré tout, le deuxième cycle de la chimiothérapie a eu lieu comme prévu deux semaines plus tard. Au jour 77, on diagnostique chez lui une thrombose veineuse profonde étendue au membre inférieur gauche alors qu'il entreprend le 6<sup>e</sup> cycle de chimiothérapie. Le patient reçoit le traitement approprié et son cathéter veineux central demeure perméable au jour 90, la veille du 7<sup>e</sup> cycle de chimiothérapie.

Le cas suivant concerne une dame de 74 ans, ancienne fumeuse qui a reçu le diagnostic de carcinome épidermoïde du sinus pyriforme T1N2 (hypopharynx) et qui entreprend un traitement à visée curative avec Carboplatine, 5-Fluorouracile en infusion continue sur 96 heures via un cathéter 2 voies et radiothérapie. Au jour 5 de l'étude, elle se présente pour parésie du membre inférieur droit et on objective alors une poussée hypertensive. Un accident cérébrovasculaire est documenté suite auquel la patiente reçoit de l'aspirine et un thiazide. Deux mois plus tard, elle récupère très bien sur le plan neurologique. À la demande de la patiente, son médecin traitant prescrit le retrait du cathéter au jour 24 au moment de l'arrêt de la chimiothérapie.

#### **4.4 ANALYSES STATISTIQUES UNIVARIÉES**

Nous aimerions évaluer le rôle des facteurs de risque suivants pour la thrombose veineuse associée au cathéter ainsi que la thrombose veineuse profonde : l'âge, le sexe, le cancer, la chimiothérapie et le cathéter veineux central. Nous tentons d'aborder aussi les facteurs de risque possibles en relation avec la survie du cathéter de type PICC étudié dans l'étude.

##### **4.4.1 FACTEURS DE RISQUE RELIÉS À LA THROMBOSE VEINEUSE ASSOCIÉE AU CATHÉTER (TVAC)**

###### **4.4.1.1. ÂGE ET SEXE**

Les observations similaires s'appliquent à la TVAC en ce qui concerne l'âge. Le sexe masculin augmente de façon nettement plus significative le risque de TVAC que le sexe opposé.



Nombre de patients évaluable		65		
			<b>OR, IC à 95%</b>	<b>p</b>
Age (années)				
[70-+79]	(n=14)		1.33 (0.21, 8.28)	0.52
[60-69]	(n=22)		0.92 (0.16, 5.16)	0.88
[50-59]	(n=22)		0.76 (0.13, 4.30)	0.54
[18-49] (réf)	(n=7)			
Sexe				
Masculin	(n=40)		4.89 (1.53, 15.61)	<b>0.005</b>
Féminin (réf)	(n=25)			

**Tableau 11.1 Facteurs de risque de la TVAC – âge et sexe**

#### 4.4.1.2 CANCER

Par rapport au cancer d'origine lymphoproliférative et à l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde semble associé à un risque plus élevé de TVAC. La différence n'est pas statistiquement significative cependant. On n'observe pas de différence non plus entre les sites de cancer primaire ni entre les différents stades du cancer.

Nombre de patients évaluable		65		
			<b>OR, IC à 95%</b>	<b>Valeur p</b>
Type histologique				NS
<i>lymphoprolifératif</i>	(n=6)		0.31 (0.03, 2.85)	
<i>carcinome épidermoïde</i>	(n=15)		2.29 (0.69, 7.62)	
<i>adénocarcinome (réf)</i>	(n=43)			
Site du cancer				NS
<i>appareil digestif supérieur</i>	(n=17)		0.56 (0.13, 2.41)	
<i>colorectal</i>	(n=25)		0.24 (0.06, 1.00)	
<i>système hématopoïétique</i>	(n=6)		0.12 (0.01, 1.41)	

sphère ORL (réf)	(n=13)		
Stade			NS
IV	(n=39)	1.29 (0.19, 8.57)	
III	(n=20)	0.81 (0.11, 6,04)	
II (réf)	(n=5)		

**Tableau 11.2 Facteurs de risque de la TVAC – cancer**

#### 4.4.1.3 CATHÉTER

Le cathéter à deux voies semble rehausser le risque de TVAC par rapport à une voie. Le côté de l'insertion du cathéter n'influence pas de façon statistiquement significative le risque de TVAC. On ne peut démontrer une corrélation entre la durée de l'irrigation du cathéter durant la période des trente premiers jours de l'étude et la survenue d'une TVAC. L'irrigation du cathéter avec un des deux médicaments dans le but de préserver sa perméabilité ne semble pas prédire la survenue d'une TVAC d'une façon différente par rapport à l'autre suite à l'observation d'un nombre comparable de cathéters perméables au jour 90 dans les deux groupes d'intervention.

Nombre de patients évaluables	65		
		<b>OR, IC à 95%</b>	<b>Valeur p</b>
Type de cathéter			
2 voies	(n=24)	2.28 (0.81, 6.38)	0.11
1 voie (réf)	(n=41)		
Côté			
gauche	(n=53)	0.99 (0.28, 3.54)	0.99
droit (réf)	(n=12)		

**Tableau 11.3 Facteurs de risque de la TVAC – cathéter**

#### 4.4.1.4 CHIMIOTHÉRAPIE

On n'observe aucune différence significative entre les différents protocoles de chimiothérapie donnés selon la visée thérapeutique ni par leur composition selon les types de tumeurs solides ou hématologiques.

Nombre de patients évaluable		65		
			OR, IC à 95%	Valeur p
Visée				NS
Palliative	(n=22)		0.97 (0.30, 3.14)	
Néoadjuvante	(n=2)		1.40 (0.08, 25.14)	
Curative	(n=17)		0.98 (0.28, 3.46)	
Adjuvante (réf)	(n=24)			
Protocoles				
Tumeurs solides			3.9 (0.43, 35.82)	0.19
<i>5FU+Leucovorin</i>	(n=15)			
<i>Cisplatine+5FU</i>	(n=4)			
<i>Carboplatine+5FU</i>	(n=12)			
<i>Cisplatine+5FU+Épirubicine</i>	(n=1)			
<i>Oxaliplatine+5FU+Leucovorin</i>	(n=13)			
<i>Irinotécan+5FU+Leucovorin</i>	(n=10)			
Néoplasies hématologiques (référence)				
<i>Étoposide+Cisplatine+Cytarabine</i>	(n=4)			
<i>Vincristine+Doxorubicine+Dexaméthasone</i>	(n=2)			

**Tableau 11.4 Facteurs de risque de la TVAC – chimiothérapie**

#### 4.4.2 FACTEURS DE RISQUE RELIÉS À LA THROMBOSE

##### VEINEUSE PROFONDE (TVP)

##### 4.4.2.1 ÂGE ET SEXE

L'âge avancé ne semble pas augmenter de façon significative le risque de TVP dans notre échantillon. On observe cependant un risque plus élevé dans la tranche d'âge de 70 ans et plus relativement aux autres. Le sexe masculin semble associé à un risque de TVP deux fois plus élevé que le sexe féminin mais la différence n'est pas statistiquement significative.

Nombre de patients évaluables		65	
		OR, IC à 95%	Valeur p
Age (années)			
[70-+79]	(n=14)	1.00 (0.13, 7.45)	0.57
[60-69]	(n=22)	0.56 (0.08, 3.96)	0.56
[50-59]	(n=22)	0.56 (0.08, 3.96)	0.56
[18-49] (réf)	(n=7)		
Sexe			
Masculin	(n=40)	2.78 (0.69, 11.18)	0.14
Féminin (réf)	(n=25)		

**Tableau 12.1 Facteurs de risque de la TVP – Âge et sexe**

#### 4.4.2.2 CANCER

Il ne semble pas y avoir de différence entre les types histologiques, les sites du cancer primaire ni les stades du cancer dans la contribution de ces facteurs au risque de TVP.

Nombre de patients évaluables		65	
		OR, IC à 95%	Valeur p
Type histologique			
lymphoprolifératif	(n= 6)	0.76 (0.08, 7.31)	0.97
carcinome épidermoïde	(n=15)	1.37 (0.35, 5.35)	0.96

adénocarcinome (réf)	(n=43)		
Site du cancer			NS
appareil digestif supérieur	(n=17)	1.82 (0.36, 9.27)	
colorectal	(n=25)	0.29 (0.04, 2.01)	
système hématopoïétique	(n=6)	0.67 (0.05, 8.16)	
sphère ORL (référence)	(n=13)		
Stade			NS
IV	(n=39)	1.03 (0.09, 11.11)	0.45
III	(n=20)	0.33 (0.02, 4.92)	0,25
II (référence)	(n=5)		

**Tableau 12.2 Facteurs de risque de la TVP – cancer**

#### 4.4.2.3 CATHÉTER

Le cathéter à deux voies semble prédisposer à un risque de TVP deux fois plus élevé que le cathéter à une voie malgré une différence non significative sur le plan statistique. Aux membres supérieurs, installer un cathéter du côté gauche ou droit n'augmente pas le risque de TVP par rapport à l'autre côté.

Nombre de patients évaluables 65

		OR, IC à 95%	Valeur p
Type de cathéter			
2 voies	(n=24)	2.00 (0.60, 6.63)	0.25
1 voie (réf)	(n=41)		
Côté			
gauche	(n=53)	0.78 (0.18, 3.40)	0.77
droit (réf)	(n=12)		

**Tableau 12.3 Facteurs de risque de la TVP – cathéter**

#### 4.4.2.4 CHIMIOTHÉRAPIE

La chimiothérapie donnée dans un but palliatif n'augmente pas de façon statistiquement significative le risque de TVP en comparaison avec le traitement à visée curative ou adjuvante. Les protocoles contenant du 5-Fluorouracile pour les tumeurs solides ne semblent pas exposer les sujets qui en reçoivent à un risque de TVP significativement plus important que les protocoles de traitement des néoplasies hématologiques.

Nombre de patients évaluable	65		
		<b>OR, IC à 95%</b>	<b>p</b>
<b>Visée</b>			
Palliative	(n=22)	1.88 (0.45, 7.80)	0.92
Curative	(n=17)	1.07 (0.21, 5.55)	0.41
Adjuvante (réf)	(n=24)		
<b>Protocoles</b>			
Tumeurs solides		1.41 (0.15, 13.18)	0.76
5FU+Leucovorin	(n=15)		
<i>Cisplatine+5FU</i>	(n=4)		
<i>Carboplatine+5FU</i>	(n=12)		
<i>Cisplatine+5FU+Épirubicine</i>	(n=1)		
<i>Oxaliplatine+5FU+Leucovorin</i>	(n=13)		
<i>Irinotécan+5FU+Leucovorin</i>	(n=10)		
<b>Néoplasies hématologiques (référence)</b>			
<i>Étoposide+Cisplatine+Cytarabine</i>	(n=4)		
<i>Vincristine+Doxorubicine+Dexaméthasone</i>	(n=2)		

**Tableau 12.4 Facteurs de risque de la TVP – chimiothérapie**

#### **4.4.3 FACTEURS DE RISQUE RELIÉS À LA SURVIE DU CATHÉTER**

Malgré la présence de thrombose veineuse associée au cathéter (TVAC), les cathéters demeurent perméables jusqu'à au moins 90 jours dans 15 des 27 cas de TVAC documentée par phlébographie. Différentes raisons ayant justifié un retrait agissent sur la survie du cathéter dans les 12 autres cas.

La TVAC ne semble pas prédire une diminution de la survie du cathéter. Aucun retrait de cathéter n'a été associé à une thrombose intramurale. Nous ne pouvons pas évaluer l'impact de l'occlusion d'origine thrombotique sur la survie du cathéter à cause de l'impossibilité d'objectiver ce phénomène par phlébographie et de la fréquence probablement peu élevée de l'occlusion dans notre échantillon.

La durée de l'irrigation du cathéter avec le médicament étudié aurait-elle un rôle dans le maintien de la perméabilité du cathéter? Pas de différence n'a été mise en évidence dans la survie du cathéter entre les deux groupes d'intervention qui permet de conclure à un bénéfice de l'un par rapport à l'autre.

#### **4.5 ANALYSE STATISTIQUE MULTIVARIÉE**

Cette analyse a pour but de rechercher les facteurs de risque associés à la TVAC et la TVP après ajustement de plusieurs variables indépendantes retenues de l'analyse univariée, de tester l'interaction entre les facteurs déterminants et aussi d'identifier les facteurs confondants. La petite taille de l'échantillon obtenu donne lieu à un nombre d'observations moins élevé que prévu par rapport au

nombre de variables à étudier dans un modèle multivarié (entre dix et quinze observations par variable requises pour la mise en œuvre du modèle).

Les variables intégrées dans le modèle comprennent le sexe, le type histologique du cancer, le site primaire du cancer et le nombre de voies du cathéter de type PICC. Aucune de ces variables ne s'est révélée significative d'après l'analyse. La puissance de l'étude était insuffisante pour détecter les facteurs associés à la TVAC et la TVP. On ne peut pas alors conclure à une contribution de ces variables reconnues dans la littérature comme facteurs de risque de la TVAC <sup>[12, 14, 30, 48]</sup>. Par ailleurs, il est possible que le sexe masculin soit un facteur confondant dans cette étude où plusieurs variables interagissent sur la fréquence de la TVAC mais ceci n'a pu être démontré dans l'analyse multivariée.



## DISCUSSION

Dans cette étude, l'incidence de la TVAC documentée de façon systématique est de 14,39 par 1000 cathéter-jours sur 30 jours ou 41,5% (27/65). Cette donnée confirme la fréquence élevée de TVAC aussi rapportée par d'autres études utilisant d'autres types de cathéter veineux central (CVC) [5, 6, 7, 10, 11, 16]. Seulement deux cas de thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique observés sur 90 jours ont été diagnostiqués aux jours 8 et 19 de l'étude et un troisième cas est documenté après 90 jours. L'incidence de la TVP symptomatique dans notre étude est de 0,41 par 1000 cathéter-jours sur une période de 90 jours ou 3% (2/65) ce qui est comparable à celle retrouvée dans la littérature avec plusieurs types de CVC [8, 10, 12, 13, 14]. Nous n'avons objectivé aucune embolie pulmonaire symptomatique chez nos sujets associée à la TVAC par rapport à d'autres auteurs [5, 7, 11, 20]. Notre trouvaille corrobore avec celle observée dans une autre étude prospective publiée par Lee et al. en 2006 [12].

Cette étude clinique a aussi comme objectif de vérifier l'efficacité d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en irrigation dans la prévention de la thrombose veineuse associée au cathéter (TVAC). Le bénéfice d'une irrigation avec l' Héparine standard a été peu étudié ni démontré de façon probante dans la littérature. Malgré ceci, on continue à pratiquer cette intervention de façon routinière. D'un autre côté, le rôle d'une anticoagulothérapie en prophylaxie systémique n'est pas établi actuellement malgré que cette approche a fait l'objet de plusieurs études randomisées récentes [77-86].

L'emploi d'une HBPM en irrigation est proposé par Lersch dans une étude observationnelle sur le risque de TVAC de type Port-a-cath chez les patients oncologiques. Nous avons étudié la dose de Tinzaparine calculée d'après la suggestion de l'auteur de cette étude à partir d'une concentration d'héparine standard équivalente à 500 UI/ml <sup>[88]</sup>. Selon notre hypothèse de travail, cette concentration plus élevée que celle utilisée dans la pratique clinique devrait procurer une protection meilleure contre la TVAC.

La Tinzaparine, une HBPM a été choisie dans cette étude pour ses avantages au niveau du profil pharmacocinétique et de l'activité antithrombotique et antinéoplasique. Celle-ci est déjà utilisée de façon courante pour la prévention et le traitement des maladies veineuses thromboemboliques. Compte tenu de la dose utilisée en irrigation, aucun effet adverse n'a été observé dans la population ciblée de notre étude.

La durée de la prophylaxie choisie tient compte du fait que la thrombose veineuse survient en dedans de trente jours après l'installation du cathéter pour la grande majorité des études rapportées dans la littérature et dans lesquelles on a documenté cet événement de façon objective <sup>[6, 7]</sup>. Le dépistage de la TVAC à la fin de la période d'irrigation a permis de documenter 38% de cas dans le groupe Héparine standard et 45% dans le groupe Tinzaparine. Cette fréquence pourrait être plus grande si la période d'observation se prolongeait au-delà de 90 jours

mais la répercussion de ces trouvailles semble peu significative sur le plan clinique.

Tous les cas de TVAC asymptomatique ont reçu une irrigation pendant au moins 23 jours et très peu de cas d'occlusion ont été observés sur 90 jours. La durée de l'intervention de 30 jours est-elle suffisante? Étant donné qu'il n'y ait aucune différence observée entre l'Héparine standard et la Tinzaparine et que le cathéter continue à être irrigué par l'héparine standard après la période d'intervention expérimentale, on peut difficilement départager le rôle de l'irrigation avec la Tinzaparine. Il serait intéressant de comparer l'intervention à un groupe placebo pour pouvoir mieux apprécier l'efficacité d'une HBPM.

En ce qui concerne la taille de notre échantillon, nous avons rencontré certaines contraintes au niveau du recrutement. Le nombre de sujets randomisés est de loin inférieur au nombre escompté pour pouvoir obtenir la puissance attendue et les résultats concluants. Notre population est plus homogène que celle rapportée dans la littérature car nous avons étudié un seul type de cathéter veineux central. Malheureusement le choix d'un seul type de cathéter aurait pu restreindre le recrutement des sujets pour l'étude. Notre population est limitée à un seul centre à cause de la difficulté à uniformiser les types différents de cathéters PICC et les pratiques variables d'un centre à l'autre relatives à l'irrigation des cathéters et aux méthodes diagnostiques accessibles. Ceci réduit la probabilité d'obtenir la taille d'échantillon nécessaire à la puissance de l'étude et la validité externe. Le recrutement d'un nombre insuffisant de sujets peut

s'expliquer aussi en partie par l'application de critères d'exclusion sévères qui ont pour but de minimiser l'attrition due aux événements adverses possibles et la présence de biais mais en même temps pourraient affecter la généralisabilité des résultats. L'inobservance à l'intervention expérimentale ainsi que le refus de se soumettre à l'évaluation objective du critère primaire comptent dans la diminution de la taille de l'échantillon malgré que ceci survient chez un petit nombre de sujets.

L'absence d'une différence au niveau des résultats entre les deux types d'intervention suggère qu'il n'y ait pas de différence dans l'efficacité des deux interventions indépendamment de la faible puissance de l'étude. De ce fait, même si le recrutement ait pu atteindre le nombre prévu de 150 patients, les résultats obtenus ne laisseraient pas prédire une meilleure efficacité d'une intervention par rapport à l'autre. Ceci ne supporte pas la nécessité de reprendre cette étude avec un plus grand nombre de sujets. Les résultats de notre étude ne permettent pas de recommander une modification de la pratique courante dans l'entretien du cathéter par la méthode d'irrigation. La durée de vie du cathéter observée suggère que l'irrigation avec une héparine pourrait encore avoir un rôle dans le maintien de la perméabilité du cathéter. Nos résultats n'indiquent pas un taux de dysfonction du cathéter ni de phlébite superficielle aussi important que ceux rapportés dans la littérature <sup>[9, 10, 12, 17]</sup>, par contre nous n'avons pas pu objectiver l'occlusion par phlébographie afin de documenter ce phénomène.

Notre étude n'a pas été conçue pour démontrer ni réfuter l'efficacité de

l' héparine standard utilisée de façon conventionnelle. Si l'on croyait toujours à l'efficacité de l'irrigation par un anticoagulant de la classe des HBPMs, il faudrait probablement utiliser une dose plus élevée que celle étudiée en sachant que plusieurs études prospectives récentes n'ont pas réussi à démontrer l'efficacité d'une prophylaxie systémique malgré l'emploi de doses plus importantes <sup>[79-86]</sup>. Aucune étude antérieure n'a comparé une HBPM à l' héparine standard. La combinaison de deux formes de prophylaxie primaire pourrait faire l'objet d'un futur essai clinique randomisé. La rationnelle derrière une prophylaxie combinée s'explique par le fait que le médicament en irrigation n' agit probablement pas sur le thrombus veineux endoluminal responsable d'une éventuelle thrombose veineuse profonde alors que son effet s' exerce surtout au niveau de la partie intraluminale du cathéter .

Par conséquent, on peut se questionner sur la pertinence de pratiquer l'irrigation du cathéter comme seule mesure de prévention avec un anticoagulant versus du salin physiologique étant donné que l'efficacité de ces deux méthodes a été rapportée comme étant comparable pour le maintien de la perméabilité du cathéter <sup>[87]</sup>. De façon intéressante cependant, nous avons observé une probabilité de survie élevée et comparable des cathéters de type PICC chez les sujets ayant reçu la Tinzaparine par rapport à ceux dont le cathéter est irrigué avec l' héparine standard dans notre étude. Nos résultats suggèrent que la durée de vie du cathéter n'est pas réduite par la survenue d'une TVAC ni augmente le risque de développer une TVAC. Ceci correspond aux trouvailles rapportées dans des

études antérieures [8, 12, 76], par contre les résultats de notre étude ne confirment pas le fait que l'occlusion du cathéter prédit l'apparition d'une TVP [12].

Après une longue période de recrutement étalée sur 34 mois nous avons décidé de mettre fin à l'étude n'ayant pas obtenu la taille de l'échantillon nécessaire et pour des raisons éthiques étant donné l'absence d'une différence apparente dans l'efficacité de l'intervention expérimentale par rapport à l'intervention standard. La puissance de l'étude ne nous a pas permis de retrouver les facteurs prédictifs de la TVAC habituellement reconnus dans la littérature.

La population randomisée est-elle comparable à celle visée par les objectifs mentionnés? La distribution de l'âge des sujets, des types de cancer rencontrés, la répartition des patients selon le stade TNM et le traitement du cancer semble comparable à la population rencontrée en clinique. Il s'agit d'une clientèle ambulatoire qui serait moins malade que la clientèle hospitalisée mais la chimiothérapie est offerte en majorité à cette clientèle dans la population. La fréquence de la maladie lymphoproliférative est peu élevée dans notre échantillon par rapport aux tumeurs solides, reflétant un mode de traitement différent car ces patients reçoivent moins souvent de la chimiothérapie en infusion continue étant donné qu'ils sont prédisposés à la thrombopénie.

Au niveau de la collecte de données, la gestion des cathéters ne relève pas de notre équipe de recherche ce qui fait que nous n'avons pas le contrôle de tous les aspects de l'intervention. Ceci pourrait expliquer une perte de certaines

informations pertinentes sur les cathéters étudiés notamment les raisons de retrait du cathéter ce qui peut avoir influencé l'évaluation des variables dépendantes cibles incluant la durée de vie du cathéter. D'un autre côté le suivi clinique des sujets ainsi que la gestion du cathéter laissés à la discrétion des personnes soignantes font en sorte que la population étudiée représente bien la population rencontrée dans la pratique clinique de l'hôpital. Malgré ceci, les résultats observés sur les cathéters ne seraient probablement pas tout à fait généralisables aux autres milieux à cause de la différence au niveau des variantes du type et des protocoles de gestion du cathéter.

Le contrôle à priori des facteurs confondants potentiels par l'entremise des critères d'exclusion ainsi que la randomisation à double insu permettent d'assurer la validité interne de l'étude. Une stratification selon le nombre de voies du cathéter planifiée au moment de la randomisation fait partie des mesures de contrôle de facteurs confondants. Dans le processus de la randomisation réalisé, la séparation de l'attribution du traitement de la génération de la séquence d'allocation contribue à minimiser le biais de sélection.

Une deuxième phlébographie à la fin de l'intervention permet une évaluation de la fiabilité de cet instrument dans la mesure du critère d'évaluation primaire de l'étude. Le coefficient Kappa évalue la fiabilité des résultats de la phlébographie de suivi. Le radiologiste qui n'a pas assisté au déroulement de la procédure ne peut interpréter les images dans les mêmes conditions que son collègue puisqu'il n'a pas objectivé les mouvements dynamiques du flot sanguin

lors de la fluoroscopie. La présence d'un résidu de colorant à proximité des valves peut donner l'impression d'un défaut de remplissage endoluminal et suggérer une thrombose alors qu'il n'y en a pas en réalité. À cause des variantes anatomiques dans le réseau veineux du membre supérieur, la démarcation entre les réseaux veineux profond et superficiel n'est pas toujours bien établie objectivement selon l'avis des radiologistes observateurs. Cette variabilité dans l'interprétation explique la discordance entre les rapports radiologiques fournis par deux observateurs à des moments différents. Le coefficient Kappa évaluant la concordance interobservateur sur le diagnostic de TVP est de 60%, ce qui est moins élevé que celui de la TVAC (critère composé défini précédemment) qui est de 80% à cause des problèmes d'interprétation mentionnés. On pourrait aussi se questionner sur l'expertise des évaluateurs et sur la qualité de l'appareillage. La discordance entre les rapports de phlébographie pourrait influencer les résultats sur l'incidence de la TVAC.

Au cours de cette étude, nous avons remarqué un manque d'uniformité dans l'approche au traitement de la TVAC chez les sujets de notre population, ce qui reflète le fait que l'indication du traitement de la thrombose à ce niveau n'était pas aussi clairement établie que dans le cas de la thrombose veineuse aux membres inférieurs. L'arrivée récente du consensus sur le traitement antithrombotique devrait uniformiser la pratique dans ce domaine <sup>[4]</sup>.

Cette étude contribue-t-elle à avancer les connaissances sur la prévention de la TVAC? Malgré que nous n'avons pas obtenu de résultats concluants, cette



étude ajoute certaines informations sur le cathéter de type PICC et sur la prévention de la thrombose veineuse associée à ce type de cathéter. L'impact de la TVAC paraît non significative sur le plan clinique malgré la fréquence élevée de ce phénomène. Un problème de taille d'échantillon insuffisant limite la puissance de cette étude comme c'est le cas avec les études récentes sur la prophylaxie systémique [79-86]. L'incidence des événements symptomatiques peu élevée justifie le besoin d'un plus grand échantillon de sujets qui permettra une estimation plus précise des critères d'évaluation dans le but de confirmer ou non une différence dans l'efficacité entre les interventions de façon plus définitive.

En conclusion, notre étude n'a pas réussi à démontrer une meilleure efficacité de la Tinzaparine par rapport à l'héparine standard dans la prévention de la TVAC de type PICC. L'incidence observée de la TVP symptomatique est peu élevée même chez nos patients à haut risque et comparable à celle rapportée dans la littérature. Ceci justifie un grand nombre de sujets à recruter pour obtenir des résultats plus significatifs dans une étude future. Une meilleure expertise des observateurs pourrait améliorer la concordance des résultats entre ces évaluateurs. Une plus grande répercussion clinique de l'événement thrombotique justifierait une étude à plus grande échelle avec une nouvelle forme de prophylaxie plus efficace. Il serait intéressant de tester le rôle des nouveaux anticoagulants incluant les inhibiteurs directs de la thrombine dans la prévention de la thrombose associée au cathéter si une telle prévention demeure pertinente.

## RÉFÉRENCES

1. *American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines*. (6<sup>th</sup> edition). Chest, 2004.126(3) supplement: p. 401s-428s.
2. Prandoni, P., et al., *Upper-extremity deep vein thrombosis*. Archives of Internal Medicine, 1997. 157: p. 57-62.
3. Joffe, H.V., et al., *Upper-extremity deep vein thrombosis. A prospective registry of 592 patients*. Circulation, 2004. 110: p. 1605-11.
4. *American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines*. (8<sup>th</sup> edition). Chest, 2008.133(6) supplement: p. 340s-545s.
5. Debourdeau, P., et al., *Thromboses sur catheter central chez le patient cancéreux*. La Revue de Médecine Interne, 2007. 28: p. 471-83.
6. De Cicco, M., et al., *Central venous thrombosis : an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study*. Thrombosis Research, 1997. 86(2): p. 101-13.
7. Rosovsky, R.P., et al., *Catheter-related thrombosis in cancer patients : pathophysiology, diagnosis and management*. Hematology/Oncology Clinics of North America, 2005. 19: p. 183-202.
8. Grove, J.R., et al., *Venous thrombosis related to peripherally inserted central catheters*. JVIR, 2000. 11: p. 837-40.
9. Cortelezzi, A., et al., *Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters : a*

- prospective multicenter study*. British Journal of Haematology, 2005. 129: p. 811-17.
10. Walshe, L.J., et al., *Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters*. Journal of Clinical Oncology, 2002. 20(15): p. 3276-81.
  11. Verso, M., et al., *Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients*. Journal of Clinical Oncology, 2003. 21(19): p. 3665-75.
  12. Lee, A.Y.Y., et al., *Incidence, risk factors and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2006. 24(9): p. 1404-8.
  13. Allen, A.W., et al., *Venous thrombosis associated with the placement of peripherally inserted central catheters*. JVIR, 2000. 11: p. 1309-14.
  14. Ong, B., et al., *Peripherally inserted central catheters and upper extremity deep vein thrombosis*. Australasian Radiology, 2006. 50: p. 451-54.
  15. Balestreri, L., et al., *Central venous catheter-related thrombosis in clinically asymptomatic oncologic patients : a phlebographic study*. European Journal of Radiology, 1995. 20: p. 108-11.
  16. Van Rooden, J.C., et al., *Central venous catheter related thrombosis in haematology patients and prediction of risk by screening with doppler-ultrasound*. British Journal of Haematology, 2003. 123: p. 507-12.

17. Bottino, J., et al., *Long-term intravenous therapy with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters in patients with malignant diseases*. American Cancer Society, 1979. 43 : p. 1937-43.
18. Marie, I., et al., *Les thromboses veineuses profondes des membres supérieurs. À propos de 49 cas*. La Revue de Médecine Interne, 1998. 19: p. 399-408.
19. Monreal, M., et al., *Pulmonary embolism in patients with upper extremity DVT associated to venous central line – a prospective study*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 1994. 72(4): p. 548-50.
20. Sutherland, D.E., et al., *Thromboembolic complications of cancer : epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment*. American Journal of Hematology, 2003. 72: p. 43-52.
21. Raimondi P. et Bongard O., *D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism*. Thrombosis Research, 1993. 69(1) : p. 125-30.
22. Di Nisio, M., et al., *Combined use of clinical pretest probability and d-dimer test in cancer patients with clinically suspected deep venous thrombosis*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006. 4: p. 52-57.
23. Lee, A.Y.Y., et al., *Clinical utility of a rapid whole-blood d-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis*. Annals of Internal Medicine, 1999. 131(6): p. 417-23.

24. ten Wolde, M, et al., *The clinical usefulness of d-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis*. Archives of Internal Medicine, 2002. 162: p. 1880-84.
25. Mustafa, B.O., et al., *Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis*. Archives of Internal Medicine, 2002. 162: p. 401-04.
26. Baarslag, H., et al., *Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities*. Annals of Internal Medicine, 2002. 136(12): p. 865-72.
27. Fedullo, S.P. et Tapson V.F., *The evaluation of suspected pulmonary embolism*. New England Journal of Medicine, 2003. 349: p. 1247-56.
28. Raad, I.I., et al., *The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters*. JAMA, 1994. 271(13): p. 1014-16.
29. Galloway, S., et al., *Long-term central venous access*. British Journal of Anaesthesia, 2004. 92(5): p. 722-34.
30. Tesselaar, M.E.T., et al., *Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients*. European Journal of Cancer, 2004. 40: p. 2253-59.
31. Ng, P.K., et al., *Peripherally inserted central catheters in general medicine*. Mayo Clinics Proceedings, 1997. 72: p. 225-33.

32. Merrell, S.W., et al., *Peripherally inserted central venous catheters, low-risk alternatives for ongoing venous access*. Western Journal of Medicine, 1994. 160: p. 25-30.
33. Fong, N.I., et al., *Peripherally inserted central catheters : outcome as a function of the operator*. J Vasc Interv Radiol, 2001. 12: p. 723-29.
34. Bona, R.D., *Central line thrombosis in patients with cancer*. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2003. 9: p. 362-66.
35. Biffi, R., et al., *A randomized, prospective trial of central venous ports connected to standard open-ended or groshong catheters in adult oncology patients*. American Cancer Society, 2001. 92(5): p. 1204-12.
36. Hoffer, E., et al., *Prospective randomized comparison of valved versus nonvalved peripherally inserted central vein catheters*. AJR, 1999. 173: p. 1393-98.
37. Buehrle, D.C., *A prospective, randomized comparison of three needleless IV systems used in conjunction with peripherally inserted central catheters*. JAVA, 2004. 9(1).
38. Eastridge, B.J., et al., *Complications of indwelling venous access devices in cancer patients*. Journal of Clinical Oncology, 1995. 13(1): p. 233-38.
39. Morazin, F., et al., *Thrombose symptomatique sur cathéter veineux central de longue durée en oncologie : un score de risque prédictif*. La Revue de Médecine Interne, 2005. 26: p. 279-79.

40. Luciani, A., et al., *Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients : a prospective study based on doppler us.* Radiology, 2001. 220(3): p. 655-60.
41. Bona, R.D., *Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients.* Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 1999. 25 (2): p. 147-155
42. Nightingale, C.E., et al., *A prospective analysis of 949 long term central venous access catheters for ambulatory chemotherapy in patients with gastrointestinal malignancy.* European Journal of Cancer, 1997. 33(3):p.398-403.
43. Levitan, N., et al., *Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy : risk analysis using medicare claims data.* Medicine, 1999. 78(5): p. 285-91.
44. Lee, A.Y., *Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms.* Cancer Treatment Reviews, 2002. 28: p. 137-40.
45. Rickles, F.R., et al., *Tissue factor, thrombin and cancer.* Chest, 2003. 124: p.58-68.
46. Goldenberg, N., et al., *Markers of coagulation and angiogenesis in cancer-associated venous thromboembolism.* Journal of Clinical Oncology, 2003. 21 (22): p. 4194-99.
47. Pavic, M., et al., *Maladie veineuse thromboembolique et cancer.* La Revue de Médecine Interne, 2006. 27: p.313-22.

48. Lee, A.Y., et al., *Venous thromboembolism and cancer : risks and outcomes*. Circulation, 2003. 107: p. I17-I21.
49. Arkel, Y., *Thrombosis and cancer*. Seminars in Oncology, 2000. 27(3): p. 362-74.
50. American joint committee on cancer. AJEC cancer staging manual 6th edition, 2002 Springer.
51. Chew, H.K., et al., *Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers*. Arch Intern Med, 2006. 166: p. 458-64.
52. Prandoni, P., et al., *Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis*. Blood, 2002. 100(10): p. 3484-88.
53. Boersma, R.S., et al., *Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies*. Annals of Oncology, 2008. 19: p. 433-42.
54. Levine, M.N., *Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 1997. 78(1): p. 133-36.
55. Khorana, A.A., et al., *Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study*. Cancer, 2005. 104(12): p. 2822-29.
56. Sauer, R., et al., *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. New England Journal of Medicine, 2004. 351: p. 1731-



57. Anand, A.J., *Fluorouracil cardiotoxicity*. The Annals of Pharmacotherapy, 1994. 28: p. 374-78.
58. Robben, N.C., et al., *The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity*. Cancer , 1993. 71(2): p. 493-509-408.
59. Kuzel, T., et al., *Thrombogenicity of intravenous 5-fluorouracil alone or in combination with cisplatin*. Cancer, 1990. 65: p. 885-89.
60. André, T., et al., *Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer*. The New England Journal of Medicine, 2004. 350(23): p. 2343-51.
61. Zipes, D.P et al., *2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death*. Journal of The American College of Cardiology, 2006. 48(5): p. e247-e346.
62. Bergqvist, D., *Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis*. Journal of Surgical Oncology, 2007. 95: p. 167-174.
63. Decousus, H., et al., *Thrombophilia and risk of venous thrombosis in patients with cancer*. Thrombosis Research, 2007. 2: p. 551-61.
64. Abdelkefi, A., et al., *Prevention of central venous line-related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin in patients with haemato-oncological disease*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2004. 92: p. 654-61.

65. Tagalakis, V., et al., *The effect of anticoagulants on cancer risk and survival : systematic review*. Cancer Treatment Reviews, 2007. 33: p. 358-68.
66. Lee, A.Y.Y., et al., *Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism*. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23(10): p. 2123-29.
67. Stevenson, J.L., et al., *Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins – correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity*. Clin Cancer Res, 2005. 11(19): p. 7003-11.
68. Bobek, V. et Kovarik, J., *Antitumor and antimetastatic effect of warfarin and heparins*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2004. 58: p. 213-19.
69. Mousa S.A., *Anticoagulants in thrombosis and cancer: the missing link*. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 2002. 28: p.45-52.
70. Hettiarachchi R.J.K., et al., *Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread*. Thrombosis and Haemostasis, 1999. 82(2): p. 947-52.
71. Morita S., et al., *High affinity binding of heparin by necrotic tumour cells neutralises anticoagulant activity*. Thrombosis and Haemostasis, 2001. 86: p.616-22.
72. Savage, K.J., et al., *Outpatient use of low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity*. Thrombosis and Haemostasis, 1999. 82: p. 1008-10.

73. Hutten, B.A., et al., *Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio : a retrospective analysis*. Journal of Clinical Oncology, 2000. 18(17): p. 3078-83.
74. Haire, W.D., et al., *Recombinant urokinase for restoration of patency in occluded central venous access devices*. Thrombosis and Haemostasis, 2004. 92: p. 575-82.
75. Haire, W.D. et Herbst, S.F., *Consensus conference on the use of Alteplase for the management of thrombotic catheter dysfunction*. Journal of Vascular Access Devices, 2000. p.1-8.
76. Kovacs, M.J., et al., *A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (the catheter study)*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2007. 5: p. 1650-53.
77. Bern, M.M., et al., *Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters*. Annals of Internal Medicine, 1990. 112: p. 423-28.
78. Monreal, M., et al., *Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices-phrophylaxis with a low molecular weight heparin (fragmin)*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 1996. 75(2): p. 251-53.

79. Heaton, D.C, et al., *Minidose (1mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis*. Internal Medicine Journal, 2002. 32: p. 84-88.
80. Couban, S., et al., *Randomized placebo – controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter – associated thrombosis in patients with cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23(18): p. 4063-69.
81. Young, A.M., et al., *WARP – a multicenter prospective randomised controlled trial (rct) of thrombosis prophylaxis with warfarin in cancer patients with central venous catheters (CVCs)*. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23(16S).
82. Reichardt, P., et al., *A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficiency and safety of daily low-molecular-weight heparin (dalteparin sodium, fragmin) in preventing catheter-related complications (CRCs) in cancer patients with central venous catheters (CVCs)*. Proceedings of ASCO, 2002. 21.
83. Verso, M., et al., *Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter : a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients*. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23(18): p. 4057-62.
84. Karthaus, M., et al., *Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters : final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial*. Annals of Oncology, 2006. 17: p. 289-96.

85. Niers, T.M.H., et al., *Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies : a randomized, placebo-controlled study*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2007. 5: p. 1878-82.
86. Mismetti, P., et al., *Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters : a pilot randomized trial*. Journal of Hematology, 2003. 88(1): p. 67-73.
87. Stephens, L.C., et al., *Normal saline versus heparin flush for maintaining central venous catheter patency during apheresis collection of peripheral blood stem cells (PBSC)*. Transfusion Sciences, 1997. 18(2): p. 187-193.
88. Lersch, C., et al., *Prophylaxis of port system-associated thromboses in advanced oncology patients using heparin flushing*. Journal of Cancer Research in Clinical Oncology, 2004. 130: p. 235-41.
89. Mayo, D.J., et al., *Serologic evidence of heparin sensitization in cancer patients receiving heparin flushes of venous access devices*. Support Care Cancer, 1999. 7: p. 425-427.
90. Kadidal, V.V., et al., *Heparin-induced thrombocytopenia due to heparin flushes: report of three cases*. Journal of Internal Medicine, 1999. 246: 325-329.
91. Schulman S. et Kearon C., *Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005. 3: p.692-94.

92. Warkentin, T.E., et al., *Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin*. New England Journal of Medicine, 1995. 332: p.1330-35.
93. Altman, D.G., et al., *The revised consort statement for reporting randomized trials : explanation and elaboration*. Annals of Internal Medicine, 2001. 134(8): p. 663-94.