



Thèse

2006

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

Prophylaxie de la maladie thromboembolique en soins palliatifs  
oncologiques : contexte général, étude clinique et difficultés de la  
recherche

---

Weber, Catherine

**How to cite**

WEBER, Catherine. Prophylaxie de la maladie thromboembolique en soins palliatifs oncologiques :  
contexte général, étude clinique et difficultés de la recherche. Doctoral Thesis, 2006. doi:  
10.13097/archive-ouverte/unige:401

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:401>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:401](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:401)

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine clinique

Département de réhabilitation et gériatrie

Centre de soins continus

---

Thèse préparée sous la direction du Dr Gilbert Zulian, CC

**PROPHYLAXIE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE**  
**EN SOINS PALLIATIFS ONCOLOGIQUES :**  
**CONTEXTE GENERAL, ETUDE CLINIQUE ET**  
**DIFFICULTES DE LA RECHERCHE**

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Catherine Marie WEBER

de

Zoug (Zoug)

Thèse n°10469

Genève

2006

## TABLE DES MATIERES

<b>1. RÉSUMÉ</b> .....	4
<b>2. INTRODUCTION</b>	
2.1 Soins palliatifs .....	5
2.2 Épidémiologie du cancer .....	8
2.3 La maladie thromboembolique veineuse en oncologie .....	10
2.3.1 L'alitement .....	10
2.3.2 La chirurgie .....	11
2.3.3 La chimiothérapie .....	11
2.3.4 L'hormonothérapie .....	11
2.3.5 La radiothérapie .....	11
2.3.6 Les cathéters veineux centraux .....	11
2.3.7 L'âge .....	12
2.4 Prophylaxie thromboembolique par héparine de bas poids moléculaire .....	13
2.4.1 Chirurgie .....	13
2.4.2 Traumatisme .....	13
2.4.3 Affection médicale aiguë .....	13
2.4.4 Soins palliatifs oncologiques .....	14
2.5 Prophylaxie thromboembolique par d'autres anticoagulants .....	15
2.6 Prophylaxie thromboembolique en soins palliatifs oncologiques .....	17
<b>3. ETUDE SPOT</b>	
3.1 Objectif .....	19
3.2 Patients et méthode .....	21
3.2.1 Critères d'éligibilité .....	21
3.2.2 Critère d'inéligibilité .....	21
3.2.3 Enregistrement et traitement .....	22
3.2.4 Données collectées à l'inclusion .....	23
3.2.5 Investigations durant l'étude .....	23
3.2.6 Durée de l'étude .....	24
3.2.7 Analyse statistique .....	25
3.3 Résultats .....	26
3.4 Discussion .....	31
<b>4. RECHERCHE EN SOINS PALLIATIFS</b>	
4.1 Intérêts .....	34
4.2 Difficultés .....	35
<b>5. CONCLUSION</b> .....	39
<b>6. RÉFÉRENCES</b> .....	41
<b>7. ANNEXES</b> .....	49

Mes remerciements les plus sincères vont :

au Docteur François Herrmann pour sa participation à la partie statistique,

à Madame Nicole Marce pour son aide à la mise en page,

au Docteur Thierry Merminod, initiateur de cette thèse en étant l'auteur du protocole de recherche de l'étude SPOT,

et finalement au Docteur Gilbert Zulian, médecin-adjoint agrégé, responsable du Centre de Soins Continus à Collonge-Bellerive, pour ses encouragements, son soutien et sa disponibilité sans lesquels cette thèse n'aurait jamais été réalisée.

## 1. RESUME

Le nombre de patients cancéreux en soins palliatifs augmente. Pour que la prise en charge soit optimale, la médecine palliative doit être basée sur des preuves cliniques. Or, l'utilité d'une prophylaxie anti-thrombotique n'est actuellement pas démontrée chez ce type de patients. L'étude prospective SPOT, randomisée en simple aveugle, avait pour but d'évaluer l'efficacité, les risques et les effets secondaires de l'administration d'une héparine de bas poids moléculaire chez des patients cancéreux hospitalisés en soins palliatifs. Toutefois, seule une minorité de patients potentiels ont pu effectivement être inclus dans cette étude. Les résultats n'ont montré ni bénéfice à l'administration d'une prophylaxie ni risque accru d'hémorragie, ce qui ne permet de formuler aucune conclusion. Le faible nombre de patients (n=20) ne permet donc pas d'identifier de groupe à risque plus élevé de maladie thromboembolique ou de saignement. Un algorithme décisionnel basé sur des études préalables réalisées auprès de patients différents est proposé pour la pratique quotidienne en soins palliatifs.

## 1. SUMMARY

*Number of cancer patients in palliative care is increasing. To optimise such care, palliative medicine must become evidence based. In these patients, prophylactic anti-thrombotic therapy has yet to be proved useful. SPOT was designed as a single blinded prospective randomised study with the objective to determine efficacy, risks and side effects of low molecular weight heparin administration specifically in cancer patients hospitalised for palliative care. However, only a minority of patients could effectively be included in the study. Results show neither benefit for prophylaxis administration nor increase risk for haemorrhage. Small number of patients (n = 20) do not allow identification of groups with increased risk of thrombo-embolic disease or bleeding. Based on guidelines developed from previous studies done in different patients type, a tentative decisional algorithm is proposed for daily practice in palliative care.*

## 2. INTRODUCTION

### 2.1. Soins palliatifs

Des soins palliatifs ont toujours été prodigués par la famille et les proches des personnes malades en fin de vie comme un service tout à fait naturel à rendre aux mourants. Au cours du XIX<sup>ème</sup> siècle, apparaissent les premières maisons spécialisées, appelées aussi hospices, conçues pour accueillir de tels malades tout d'abord en France et au Royaume-Uni à une époque où les moyens de guérir les maladies étaient quasi inexistantes.

Toutefois, c'est dans la seconde moitié du XX<sup>ème</sup> siècle que la notion actuelle de soins palliatifs prend probablement sa véritable origine avec Dame Cicely Saunders, tout à la fois infirmière, assistante sociale et médecin, qui fonde en 1967 l'hospice de Saint-Christophe, St-Christopher's Hospice, dans la banlieue sud de Londres et qui reste aujourd'hui encore un lieu de référence dans le domaine. Pour Dame Cicely, la médecine palliative n'est pas une médecine *a minima* faite de bonne volonté et d'abstention, mais une médecine complète réalisée par des professionnels compétents : « à ce stade de la maladie, une analyse des antécédents médicaux, une définition précise des symptômes actuels, un examen complet et bien mené, des examens complémentaires appropriés restent indispensables. Il ne s'agit plus de diagnostiquer la nature de la maladie, mais plutôt de trouver l'origine des symptômes d'une maladie désormais inguérissable. La souffrance terminale doit être abordée comme une maladie en soi, susceptible de répondre à un traitement rationnel ». Dame Cicely développe l'utilisation antalgique de la morphine de façon préventive et insiste sur l'importance de la prise en charge globale du malade et de ses proches.

En Suisse, à la suite de l'initiative de plusieurs soignants, dont Mme Rosette Poletti, ainsi qu'à celle de médecins pionniers dont le professeur Charles-Henri Rapin, c'est à Genève qu'une première unité consacrée aux soins palliatifs s'est ouverte en 1987 au Centre de Soins Continus à Collonge-Bellerive, officiellement reconnue par Monsieur Jacques Vernet, conseiller d'état en charge de la santé, ainsi que par l'OMS en tant que centre collaborateur pour les soins palliatifs. En 1988 est fondée la Société Suisse de Médecine Palliative qui deviendra plus tard la Société Suisse de Médecine et de Soins Palliatifs.

La médecine et les soins palliatifs sont une discipline en évolution constante, dont la définition la plus récemment proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé, est la suivante (1) :

*« Les soins palliatifs sont une approche qui améliore la qualité de vie des patients et de leur famille ayant à faire face aux problèmes que soulève une maladie évolutive. Cette approche comprend la prévention et le soulagement des souffrances grâce à une identification précoce, une évaluation soigneuse et un traitement efficace de la douleur et de tout autre problème, physique, psychosocial et spirituel. Les soins palliatifs :*

- *apportent un soulagement de la douleur et des autres symptômes*
- *respectent la vie et considèrent la mort comme un processus naturel*
- *ne visent ni à précipiter ni à retarder la mort*
- *proposent un système de soutien qui aident les patients à mener une vie la plus active possible jusqu'à la mort*
- *proposent un système de soutien qui aide les familles à faire face pendant la maladie de leur proche et pendant leur propre deuil*
- *utilisent une approche d'équipe pour répondre aux besoins des patients et de leur famille, y compris un travail de deuil si besoin*
- *améliorent la qualité de vie et peuvent également avoir une influence positive sur l'évolution de la maladie*
- *s'appliquent précocement dans l'évolution de la maladie, conjointement à d'autres traitements qui visent à prolonger la vie, comme par exemple la chimiothérapie ou la radiothérapie, comprenant les explorations nécessaires pour mieux comprendre et mieux prendre en charge les complications »*

Cela dit, une approche globale cherchant à prévenir et à soulager les souffrances du patient et de son entourage est appliquée dans la prise en charge de toute maladie chronique, cancéreuse ou non. Mais alors, quand débutent les soins palliatifs ?

A la découverte d'une maladie inguérissable ? Hormis en infectiologie et pour une partie de l'oncologie, les maladies sont généralement inguérissables, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent être guéries au sens d'un retour complet à l'état antérieur ou plus simplement encore disparaître ; beaucoup d'entre elles sont donc évolutives et potentiellement mortelles puisqu'elles raccourcissent la durée de vie, comme le diabète, l'insuffisance cardiaque et la broncho-pneumopathie obstructive chronique. Pourtant, tous les patients souffrant de ces maladies ne sont pas en soins palliatifs et ne doivent sûrement pas être considérés comme tel.

Faut-il alors que la maladie dont souffrent les patients soit, en dehors d'un événement accidentel, la cause attendue du décès ? Mais un patient chez qui l'on diagnostique un cancer du poumon inopérable, dont il mourra dans près de 90% des cas (2), n'est pas non plus considéré en soins palliatifs au moment du diagnostic. C'est peut être alors une question de représentation de la maladie et de perception de la proximité de la mort.

Serait-ce lorsque que les traitements spécifiques susceptibles de prolonger la vie sont abandonnés ? La chimiothérapie ou la radiothérapie peuvent être utilisés avec succès même dans les dernières semaines de vie dans un but antalgique ou de décompression, chez des malades pourtant clairement en soins palliatifs. Ce n'est donc pas non plus un critère.

En reprenant la définition de l'OMS, on s'aperçoit que les soins palliatifs ne visent ni à précipiter ni à retarder la mort, le seul objectif étant la meilleure qualité de vie possible pendant le temps qui

reste. Ce point-là permet probablement de mieux cibler la catégorie des patients réellement en soins palliatifs. En effet, le fait de renoncer à tenter d'agir pour augmenter la durée de vie implique deux cas de figure :

- le premier cas oblige à reconnaître la présence d'une maladie létale dont le corollaire est une espérance de vie courte, quelles que soient les actions thérapeutiques envisageables, et pour laquelle toutes manœuvres visant à tenter de prolonger la vie seraient futiles. C'est bien la situation fréquemment rencontrée avec les patients cancéreux en fin de vie.
- le deuxième cas fait admettre que la qualité de vie actuelle n'est pas ressentie par le patient comme suffisamment bonne pour que sa continuation soit désirée et recherchée, et qu'il n'y a aucune intervention qui permette d'espérer une amélioration. Cette situation rassemble des patients souffrant de maladies cardiaques ou respiratoires chroniques, de démence ou ceux très âgés que plusieurs maladies atteignent conjointement.

Ainsi, la durée d'une prise en charge palliative peut varier considérablement d'une situation à une autre et d'un individu à un autre, selon des critères parfois objectifs mais aussi subjectifs.

L'espérance de vie, calculable selon l'âge, les comorbidités, l'agressivité de la maladie et la réponse attendue au traitement, fait partie des critères objectifs. Par exemple, pour un patient souffrant d'un carcinome pulmonaire non petites cellules avec insuffisance d'organe secondaire à l'envahissement métastatique, aucune manœuvre thérapeutique ne permet aujourd'hui de prolonger sa vie de manière significative.

D'autre part, il y a les critères subjectifs comme la qualité de la vie, ressentie par le patient, et le choix personnel de chacun en fonction de ses croyances morales, philosophiques ou religieuses. Les affections neurodégénératives avec atteinte progressive des fonctions cognitives illustrent bien ce cas de figure ; l'espérance de vie peut être en effet de plusieurs mois ou années, mais la qualité de vie ressentie au moment présent par le patient lui-même ou exprimée dans des directives anticipées, elles-même régulièrement actualisées et utilisées en cas d'incapacité de décision, peut être considérée insuffisante pour justifier toutes manœuvres visant à la prolonger.

## 2.2. Epidémiologie du cancer

Le nombre de cancer est en augmentation constante, ceci pour au moins deux raisons.

1. L'espérance de vie ne cesse de s'accroître. Dans les pays industrialisés, la longévité a augmenté d'environ 5 ans durant les deux dernières décennies. En Suisse, l'espérance de vie était, en 1999-2000, de 82,6 ans pour les femmes et 76,9 ans pour les hommes. (3) Plusieurs facteurs participent à cette évolution :
  - l'amélioration du régime alimentaire, en qualité et en quantité.
  - la modification du milieu environnemental et social, avec de meilleures conditions d'habitation et d'hygiène.
  - la détection et le traitement efficace de certaines maladies.

Jusque dans les années 1960, le gain en espérance de vie a essentiellement intéressé les jeunes générations et les enfants en raison des progrès effectués en infectiologie avec l'avènement des antibiotiques ; au cours de ces dernières décennies, l'augmentation de l'espérance de vie concerne en revanche les patients âgés à la suite des progrès effectués dans le traitement et la prise en charge des maladies chroniques telles que les maladies cardio-vasculaires, le diabète et les autres maladies du métabolisme.

2. L'âge constitue le principal facteur de risque du développement de nombreux cancers comme ceux de la prostate, du colon/rectum, du poumon, de la vessie et la plupart d'entre eux (60-70%) se déclarent chez les personnes de plus de 65 ans. L'incidence du cancer augmente de façon exponentielle au cours de la vie, du moins jusqu'à un certain âge; certaines études épidémiologiques suggèrent en effet que l'incidence de la plupart des cancers se manifestant cliniquement se stabilise, voire diminue, chez les personnes très âgées, à partir de 85 ans. (4, 5)

Chez l'homme, on observe une augmentation du nombre des cancers de la prostate et des mélanomes, l'incidence des cancers pulmonaires étant relativement stable ; par contre, on note une diminution des cancers gastriques et coliques.

Chez la femme, l'incidence des cancers du poumon est en augmentation, de même que celle du mélanome et du cancer mammaire ; comme chez l'homme, l'incidence des cancers gastriques et coliques est en diminution, mais la baisse la plus importante concerne le carcinome du col utérin.

Cette évolution peut être expliquée par la variation de l'exposition à des facteurs de risque bien identifiés tels que l'alcool et le tabac (cancers ORL et du poumon), à la modification des habitudes alimentaires (carcinome gastrique, colique et mammaire), à celle du style de vie (mélanome et carcinome colique) et à des mesures efficaces de dépistage (carcinome du col utérin, du sein et du colon). Toutefois, il convient de rappeler que la détection précoce de certains

cancers, comme par exemple celui de la prostate ou du sein, peut aussi en augmenter faussement l'incidence.

Ainsi, le cancer étant une maladie prédominant chez les personnes âgées et le nombre des personnes âgées étant en accroissement, le nombre de patients souffrant d'un cancer ne cessera d'augmenter ces prochaines années. Les systèmes de santé doivent s'attendre dans l'avenir à prendre en charge de plus en plus de patients âgés souffrant d'une maladie cancéreuse. Malgré un diagnostic précoce et les meilleurs soins possibles, certains de ces cancers seront toujours découverts à un stade où le traitement ne pourra plus être curatif au sens de faire définitivement disparaître la maladie. Donc, en fonction de celle-ci, des options thérapeutiques à disposition et des désirs du patient, une attitude palliative devra être plus ou moins rapidement adoptée.

Rappelons que les soins palliatifs proposent une prise en charge globale visant à apporter la meilleure qualité de vie possible aux patients, sans en augmenter la durée. En oncologie, les soins palliatifs peuvent donc être définis comme des soins généraux destinés à des patients souffrant d'une maladie cancéreuse dont le pronostic vital est limité malgré les traitements administrés. Une limite de temps est difficile à proposer d'autant plus qu'elle est évidemment variable d'un patient à un autre, et fonction de sa qualité de vie actuelle et de ses propres souhaits de vie. Par exemple, un patient nonagénaire souffrant d'un carcinome de la prostate multimétastatique avec paraplégie sur compression médullaire peut se trouver en situation de soins palliatifs durant plus d'une année, alors qu'un patient sexagénaire souffrant d'un carcinome à petites cellules du poumon multimétastatique pourra recevoir des traitements cytostatiques dans le but de lui prolonger la vie de quelques mois. Dans les 2 cas, l'objectif général des soins est évidemment d'ordre palliatif et consiste en premier lieu à assurer la maîtrise des symptômes jusqu'à la mort, mais la prise en charge peut être plus ou moins agressive selon la situation générale du patient et l'efficacité attendue des traitements proposés. Néanmoins, on peut estimer, à la lumière de l'expérience et des habitudes d'autres systèmes sanitaires, que les six derniers mois de la vie d'un malade cancéreux correspondent généralement à la période pendant laquelle des soins palliatifs devraient être appliqués. Il n'est pas inutile de signaler que, dans le canton de Genève, à la fin des années 90, la moitié des patients mourraient encore dans les hôpitaux. (6)

### **2.3. La maladie thromboembolique veineuse en oncologie**

L'association entre cancer et maladie thromboembolique veineuse (MTEV) a été décrite en premier par Trousseau en 1865. (7) Selon la triade classique de Virchow, le risque global de MTEV est augmenté en raison de l'existence de facteurs thrombogènes tels que l'altération de la composition du sang avec activation de la coagulation, la stase veineuse et les anomalies de la

paroi vasculaire. (8-16) Or, la maladie cancéreuse engendre des modifications de l'hémostase et de la paroi vasculaire. Parmi les multiples mécanismes pro-coagulants décrits, on doit citer :

- les cellules cancéreuses disposant de facteurs membranaires se liant aux facteurs VII et VIIa qui initient la coagulation. (11,16)
- les cellules cancéreuses relâchant des agents pro-coagulants spécifiques tels que la cystéine protéase qui active le facteur X, ou de la mucine qui active la prothrombine. (11,16)
- la toxicité hépatique liée au cancer ou à la chimiothérapie qui peut diminuer la protéine C, la protéine S et l'antithrombine. (11,16)
- les cellules cancéreuses produisant l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène, qui empêche l'activateur du plasminogène de transformer le plasminogène en plasmine pour lyser la fibrine. (8, 10, 15)
- des récepteurs d'adhésion sur les cellules cancéreuses qui peuvent se lier et activer les monocytes, les plaquettes et les cellules endothéliales. (11,16)

Les cancers les plus fréquemment associés à la MTEV sont ceux du pancréas, de l'ovaire et du cerveau et le risque dépend aussi de l'extension de la maladie cancéreuse. (17-18)

Parmi de nombreux autres facteurs favorisant la survenue de MTEV, on doit encore citer :

### **2.3.1 L'alitement**

L'alitement et l'immobilisation sont associés à un risque accru de thrombose veineuse en lien avec la stase veineuse secondaire à la réduction de l'activité musculaire. Différentes études démontrent l'augmentation de l'incidence de la MTEV chez les patients alités de façon aiguë (19-20); le rôle de l'alitement par rapport à celui de la cause de l'alitement reste toutefois mal défini. Plus la mobilité est réduite, plus le risque d'événements thromboemboliques est important (21) ; le risque est surtout augmenté au début de l'immobilisation, les deux premières semaines ; par contre, chez les patients chroniquement alités (plus de trois mois), le risque thromboembolique n'est pas plus élevé que chez les patients mobiles. (22)

### **2.3.2 La chirurgie**

La période post-opératoire de toute chirurgie, générale, viscérale, gynécologique, urologique ou orthopédique, est bien réputée pour favoriser l'apparition de la MTEV, l'incidence de celle-ci dépendant également du type de chirurgie et d'anesthésie. Les deux premières semaines après l'intervention sont les plus délicates mais le risque de thrombose reste encore augmenté jusqu'à 4 semaines après la sortie de l'hôpital. De plus, en chirurgie abdominale, le risque de MTEV est doublé chez les patients cancéreux par rapport aux non cancéreux. (23-27)

### **2.3.3 La chimiothérapie**

Plusieurs études ont mis en évidence l'augmentation du risque d'événement thromboembolique veineux au cours des chimiothérapies dans le cadre de cancer du sein, qu'elles soient administrées comme traitement adjuvant ou dans le cadre de maladie de stade avancé. (28-31) Le risque de MTEV est aussi augmenté dans le cadre des cancers du colon traités par chimiothérapie de fluorouracil et leucovorin. (32)

#### **2.3.4 L'hormonothérapie**

Une revue récente montre qu'une hormonothérapie en chimio-prévention du cancer du sein, qu'elle soit à base de tamoxifène ou de raloxifène, de même qu'en traitement adjuvant, avec tamoxifène et, de façon moindre, avec anastrozole, augmente le risque de MTEV. (33-34)

#### **2.3.5 La radiothérapie :**

La radiothérapie provoque des lésions ou modifications endothéliales favorisant l'agrégation, puis l'adhésion et, finalement, le thrombus plaquettaire à l'origine de thrombose. (35-37)

#### **2.3.6 Les cathéters veineux centraux :**

Les cathéters veineux centraux, comprenant les cathéters tunnelisés et les dispositifs d'accès veineux centraux totalement implantables, sont le facteur de risque le plus important pour l'apparition d'une thrombose veineuse profonde aux membres supérieurs. (38) Actuellement, les dispositifs d'accès veineux centraux totalement implantables sont le plus fréquemment utilisés chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie intraveineuse sur une longue période. La thrombose veineuse profonde est une complication reconnue, souvent sous-estimée, dont la fréquence varie considérablement d'une étude à l'autre de 25% à 60% en partie en raison des différentes méthodes de détection ; seule une minorité des patients, de 5 à 28 %, est symptomatique. (39-40) Dans une étude hollandaise chez des patients cancéreux porteurs d'un dispositif d'accès veineux implantable, en chimiothérapie, l'incidence des thromboses veineuses profondes symptomatiques (œdème ou érythème du membre supérieur ou de la tête, douleurs, circulation veineuse collatérale ou dysfonctionnement du cathéter) était de 14% ; les facteurs de risque identifiés étaient l'implantation dans une veine du membre supérieur (contrairement à l'implantation thoracique dans une veine sous-clavière ou jugulaire), l'implantation du côté gauche (par rapport à droite), l'extrémité du cathéter située dans la veine cave supérieure (plutôt que dans l'oreillette droite) et un taux élevé d'homocystéine sérique. (41) Une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire diminuait fortement le risque de la maladie thrombotique.

#### **2.3.7 L'âge**

Souvent cité comme facteur de risque, il est toutefois difficile de savoir si l'augmentation de l'incidence de la MTEV est attribuable à des changements physiologiques liés à l'âge ou aux comorbidités associées à un état hypercoagulable. (21)

Les autres facteurs favorisant la maladie thromboembolique, mais *a priori* non liés spécifiquement à la maladie cancéreuse, sont :

- les traumatismes
- les maladies neurologiques avec parésie
- les pacemakers
- les varices
- l'obésité
- l'insuffisance respiratoire chronique
- l'insuffisance cardiaque chronique
- la thrombophilie
- les antécédents de maladie thromboembolique (42-43)

La prévalence de la MTEV chez les patients cancéreux hospitalisés en soins palliatifs n'est pas connue avec précision. Une étude rétrospective de 1'000 décès consécutifs au Centre de Soins Continus des HUG a toutefois révélé un taux d'événements thromboemboliques dûment répertoriés (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) chez 8,5% des patients (unpublished data). Il est toutefois vraisemblable que cette proportion, pourtant déjà importante, soit en réalité nettement supérieure plus particulièrement chez des patients à l'approche de la mort quand les mesures diagnostiques se réduisent au minimum pour donner le temps d'assurer le confort. Dans une série de 3000 autopsies consécutives effectuées dans le département de gériatrie (44), 28,4% des patients décédés d'une maladie tumorale disséminée présentaient conjointement une embolie pulmonaire.

## **2.4 Prophylaxie thromboembolique par héparine de bas poids moléculaire**

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont actuellement considérées comme le traitement le plus adapté pour prévenir la MTEV, tant en chirurgie qu'en médecine, du fait de leur efficacité, de leur simplicité d'administration et de la rareté de leurs effets secondaires. (45)

La prophylaxie par HBPM est reconnue efficace dans plusieurs situations :

### **2.4.1 Chirurgie**

L'utilité de la prophylaxie thromboembolique dans la période post-opératoire est clairement établie car cela diminue l'incidence des événements thromboemboliques dans la proportion de deux tiers à trois quarts. (46) Par ailleurs, une méta-analyse a comparé l'utilisation d'héparines de bas poids moléculaire et d'héparine non fractionnée dans la prophylaxie thromboembolique. En chirurgie générale, l'efficacité des HBPM et de l'héparine standard est équivalente ; par

contre, en chirurgie orthopédique, l'héparine de bas poids moléculaire s'est avérée plus efficace et plus sûre. (24-26, 47) La durée de l'anticoagulation prophylactique varie selon le type de chirurgie, d'anesthésie et selon l'évolution clinique. Dans la plupart des études, l'anticoagulation prophylactique est poursuivie jusqu'à la sortie de l'hôpital ou jusqu'à ce que le patient soit ambulancier. Dans le cas d'une chirurgie orthopédique de la hanche ou prothétique de la hanche ou du genou, la durée minimale de l'anticoagulation doit être de 10 jours.

#### **2.4.2 Traumatologie**

La thrombose veineuse profonde est une complication fréquente au cours de l'immobilisation des membres inférieurs consécutive à un traumatisme. L'HBPM diminue de moitié l'incidence de MTEV chez les patients ayant un plâtre jambier ou cruro-jambier ou une attelle en raison d'une fracture de la jambe ou d'une rupture du tendon d'Achille. (48)

#### **2.4.3 Affection médicale aiguë**

La première étude sur ce sujet, MEDENOX (49), randomisée en double-aveugle, comparant une héparine de bas poids moléculaire contre un placebo, a démontré l'efficacité et la sécurité de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire chez les patients hospitalisés pour des problèmes médicaux tels qu'une insuffisance cardiaque congestive, une insuffisance respiratoire aiguë, ou alors présentant une infection, un problème rhumatologique aigu, une arthrite, une maladie inflammatoire de l'intestin associés à un facteur de risque tel qu'âge supérieur à 75 ans, un cancer, un antécédent de MTEV, une obésité, des varices, une hormonothérapie, une insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique. En effet, alors que sous placebo l'incidence de MTEV était de 14,9%, elle diminuait à 5,5% sous l'influence du traitement prophylactique par HBPM, Par la suite, d'autres études sont venues confirmer le bénéfice de la prophylaxie chez les patients hospitalisés pour un problème médical aigu (50-52).

#### **2.4.4 Soins palliatifs oncologiques**

A ce jour, il n'existe aucun essai contrôlé ayant permis de démontrer l'utilité ou la futilité d'une prophylaxie thromboembolique par HBPM en soins palliatifs oncologiques.

## 2.5 Prophylaxie thromboembolique par d'autres anticoagulants

Depuis la fin des années 80, l'héparine standard n'est actuellement plus indiquée en routine pour la prophylaxie de la MTEV car les avantages pharmacologiques des HBPM sont trop nombreux : les HBPM sont mieux absorbées après injection sous-cutanée et se lient moins aux protéines plasmatiques, plaquettes et macrophages, ce qui donne une demi-vie plus longue. De surcroît, la courbe dose-réponse linéaire permet de se passer de monitoring.

Excepté durant certaines chimiothérapies bien particulières, les coumarines n'ont pas fait l'objet d'études de prophylaxie primaire en oncologie. En revanche, en prophylaxie secondaire et lors d'anticoagulation thérapeutique par une MTEV, les patients cancéreux recevant des coumarines présentent un risque hémorragique augmenté par rapport aux patients non-cancéreux en raison de la survenue de saignements sur le lieu tumoral ou de l'administration d'autres traitements qui augmentent le risque hémorragique (cytostatiques et anti-inflammatoires non-stéroïdien). De plus, on observe de nombreuses difficultés pour obtenir un International Normalized Ratio (INR) efficace à dose thérapeutique adéquate en raison notamment des problèmes du monitoring, des interactions médicamenteuses ou d'une insuffisance hépatique. Toutefois, même avec un INR efficace, non seulement le risque hémorragique mais également le risque thrombotique sont plus élevés chez les patients cancéreux. (53-56) En prévention secondaire, l'HBPM est donc plus efficace et présente surtout moins de risque de saignement que les coumarines. (57-59)

De nouveaux anticoagulants sont également apparus : le fondaparinux et l'idraparinux, des analogues synthétiques pentasaccharidiques de la famille des glycosaminoglycanes qui se lient à l'antithrombine III pour l'activer sans engendrer de toxicité plaquettaire. Le fondaparinux, administré par une injection quotidienne sous-cutanée, a démontré une meilleure efficacité anti-thrombotique chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique majeure sans augmentation significative du risque hémorragique et sans risque de thrombopénie induite. Son efficacité est également reconnue dans d'autres types de chirurgie, ainsi que lors des affections médicales aiguës et dans le traitement initial de la MTEV (60-62). Il n'y a actuellement aucune donnée concernant la prophylaxie chez les patients souffrant d'affections médicales chroniques.

Le ximélagatran, une antithrombine directe se fixant comme un leurre sur la thrombine et inactivant ainsi le processus d'activation de la coagulation, possède le triple intérêt d'être administré par voie orale, d'être rapidement efficace et de ne pas nécessiter de surveillance biologique. Ce médicament a démontré son efficacité en prophylaxie post-chirurgicale, dans le traitement de la MTEV et dans celui de la fibrillation auriculaire. En revanche, il n'y a pas encore d'études disponibles pour la prophylaxie de la MTEV chez des patients souffrants d'affections médicales aiguës. Le ximélagatran présente cependant une toxicité hépatique chez environ 7% des patients qui prennent ce traitement durant plusieurs semaines.

Ces nouvelles molécules ont toutefois l'inconvénient de ne pas avoir d'antidote spécifique. (63-69)

## 2.6. Prophylaxie thromboembolique en soins palliatifs oncologiques

La prise en charge des patients en soins palliatifs oncologiques a pour but principal l'amélioration ou le maintien de la meilleure qualité de vie possible pendant le temps qui reste et non le prolongement de la vie. (70-72)

Ainsi, toute intervention, qu'elle soit d'ordre médical (diagnostic, investigations, traitements), infirmier, psychologique, social, diététique ou autre, doit être en mesure d'apporter un bénéfice réel sur la qualité de vie. En soins palliatifs, il est nécessaire d'évaluer avec précaution les avantages et les inconvénients de chaque option diagnostique ou thérapeutique, encore plus particulièrement dans les situations où il existe déjà une détérioration physique ou psychique. Dans ce contexte, un traitement prophylactique devrait pouvoir être administré sans entraver la qualité de vie ni provoquer d'effets secondaires de telle manière à permettre d'éviter l'apparition de toutes conséquences qui entraîneraient alors des investigations supplémentaires ou des symptômes désagréables au patient. (73)

L'administration d'une prophylaxie thromboembolique est donc facilement défendue chez la plupart des patients hospitalisés en raison de la haute prévalence de la MTEV (fréquence des facteurs de risque, faible sensibilité des symptômes, difficultés d'identifier les patients à risque de complications), de ses conséquences (symptômes, décès, coûts et risque des investigations et du traitement), de l'efficacité et de la sécurité du traitement prophylactique.

En revanche, pour des patients cancéreux hospitalisés en soins palliatifs, et malgré la fréquence des facteurs de risque (alitement, traitement favorisant, antécédents de MTEV, âge avancé, comorbidités médicales, cathéter veineux central, etc.), l'utilité réelle d'une prophylaxie primaire n'est pas démontrée et aucun consensus n'est donc établi (74) ; l'administration d'une prophylaxie thromboembolique varie donc considérablement selon les lieux de soins et se discute de cas en cas, en fonction de l'estimation de la durée de vie, du confort et de la qualité de vie, des risques et bénéfices d'une anticoagulation pour chaque situation particulière, de la volonté et des désirs de chaque patient et de sa famille, et finalement des habitudes individuelles des médecins ou des établissements de soins. Dans l'étude rétrospective faite au Centre de Soins Continus entre 1993 et 1998, 85 patients avaient présenté une MTEV, soit 8,5% du collectif de patients en soins palliatifs oncologiques. Or, seuls 4 d'entre eux (4,7%) étaient au bénéfice d'une prophylaxie thromboembolique. (75) Ceci montre bien que le médecin clinicien est peu enclin à administrer d'emblée un traitement prophylactique aux situations cancéreuses identifiées comme palliatives. De plus, alors qu'une prophylaxie anti-thrombotique est souvent la règle et peut être largement prescrite dans certains services hospitaliers, elle est généralement arrêtée à la sortie du patient, que celui-ci se rende à son domicile ou en établissement médico-social, bien que les facteurs de risque thromboemboliques ne soient pas différents ni modifiés par le séjour hospitalier.

Si le traitement préventif de la MTEV est rarement administré au domicile ou en établissement médico-social, en revanche, une fois le diagnostic de MTEV suspecté, une majorité des patients en soins palliatifs, même s'ils ne reçoivent pas de prophylaxie, sont soumis à des investigations et traités par anticoagulation. (76) La pratique vient confirmer cette tendance car on constate que plus de 60% des patients présentant une complication thromboembolique sont traités à visée curative. (75) Cela pourrait s'expliquer par le fait que le clinicien se sente obligé d'introduire un traitement anticoagulant devant un diagnostic établi de MTEV ou alors qu'il tente ainsi d'éviter une aggravation des symptômes déjà présents. L'aspect financier pourrait également jouer un rôle. En effet, le prix d'une seringue prête à l'emploi d'HBPM, de CHF 7.00 à 10.00, peut paraître relativement élevé pour une utilisation en prophylaxie de situation cancéreuse palliative, mais alors que dire du coût d'un écho-doppler veineux, d'un CT-scan ou d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique sinon qu'il est encore plus élevé. (77)

L'administration d'HBPM prophylactique se fait donc le plus probablement au bon vouloir des soignants et de plus chez une faible proportion des patients en raison de la méconnaissance du nombre exact de MTEV qui surviennent en situations palliatives oncologiques et de la crainte des effets secondaires hémorragiques d'une anticoagulation même prophylactique. De plus, la pratique des soins palliatifs enseigne que seuls les symptômes désagréables doivent être traités, et l'administration d'un traitement prophylactique pour des symptômes qui n'apparaîtront que dans une minorité des cas pourrait aussi inciter les soignants à ne pas prescrire ce type traitement.

Finalement, ajoutons par intérêt et curiosité que des observations rétrospectives semblent montrer que les HBPM, à dose thérapeutique, auraient un effet bénéfique sur la survie des patients cancéreux ; elles seraient capables de modifier la biologie tumorale. (25, 78-80)

A ce stade, il nous est donc apparu indispensable de tenter de répondre à la question de l'anticoagulation prophylactique en soins palliatifs oncologiques par une étude prospective.

### 3. ETUDE SPOT (Soins Palliatifs Oncologiques et Thrombose)

#### 3.1. Objectif

Pour cette étude, nous avons tout d'abord défini les patients en soins palliatifs oncologiques comme des malades souffrant d'une maladie cancéreuse pour laquelle aucun traitement à visée curative ne peut plus être proposé et dont l'espérance de vie estimée est inférieure à 6 mois. Pour ces patients, les soins palliatifs ont donc pour but primordial une amélioration des symptômes ou du moins leur contrôle et mettent l'accent sur la qualité de la vie restante.

La morbidité engendrée par la MTEV est réelle, qu'elle soit due à une thrombose veineuse profonde (douleur, impotence fonctionnelle, œdème) ou à une embolie pulmonaire (douleur, dyspnée, insuffisance cardiaque droite). D'autre part, une fois la MTEV suspectée, les investigations peuvent être source de désagréments (transferts, ponctions veineuses, produits de contraste) et d'effets secondaires (hématome, insuffisance rénale, allergie). De plus, le traitement anticoagulant n'est lui-même pas dénué d'inconfort (injections sous-cutanées, contrôles sanguins) et d'effets secondaires particulièrement dans ce groupe de patients vulnérables.

Mais alors, faut-il vraiment prescrire une anti-coagulation prophylactique chez les patients en soins palliatifs oncologiques, proches de la fin de leur vie ? Est-ce un bénéfice ou un désagrément supplémentaire, inutile et coûteux ?

Ainsi, deux objectifs généraux ont été déterminés pour l'étude SPOT :

1. L'efficacité et l'utilité d'une prophylaxie thromboembolique par HBPM chez les patients cancéreux hospitalisés en soins palliatifs en répertoriant les événements thromboemboliques. Ceux-ci sont répertoriés suite à l'apparition d'une suspicion clinique de thrombose veineuse profonde, qui est alors confirmée par un écho-doppler veineux des membres inférieurs, ou suite à la survenue d'une embolie pulmonaire qui est confirmée par la démarche diagnostique habituellement préconisée, c'est-à-dire la présence d'une thrombose veineuse profonde ou la visualisation d'une embolie pulmonaire au CT thoracique spiralé.

Compte tenu des données de la littérature et de l'étude rétrospective précitée, on estime la prévalence de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs en soins palliatifs oncologiques à 5% sans traitement, et on peut espérer une efficacité de 75% de la prophylaxie, permettant de diminuer la prévalence de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs à 1,25% sous prophylaxie dans le cadre des soins palliatifs oncologiques.

Un test de  $\chi^2$  bilatéral appliqué à 2 groupes avec une erreur  $\alpha$  à 5% aura une puissance de 80% pour détecter une différence entre un taux de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs estimé de 5% dans le groupe non traité et un taux de 1,25% dans le

groupe traité, en admettant que le traitement préventif diminue le risque de trois quarts, quand la taille de chaque groupe sera de 389.

2. Les risques et effets secondaires de la prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire en répertoriant les événements hémorragiques, mineurs et majeurs, et les cas de thrombopénie induite à l'héparine chez les patients recevant une HBPM

Selon les données de la littérature, le pourcentage d'événements hémorragiques sous prophylaxie est estimé inférieur à 1% dans le cadre des soins palliatifs oncologiques, c'est-à-dire équivalent aux patients tout venant sous prophylaxie anti-thrombotique par les HBPM.

L'analyse des données pourrait également permettre d'identifier les facteurs favorisant les événements thromboemboliques et hémorragiques. Parmi ces facteurs, les antécédents de MTEV, l'histologie, la localisation et l'extension du cancer et des métastases, l'administration concomitante d'un traitement tel que chimiothérapie, radiothérapie ou hormonothérapie, et la mobilité devraient se dégager. Ceci devrait permettre de mieux caractériser les patients pouvant profiter le plus de la prophylaxie par HBPM.

## 3.2. Patients et méthode

Cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique et de la recherche des Hôpitaux universitaires de Genève sous la N° 99-54.

### 3.2.1. Critères d'éligibilité

Critères d'éligibilité
1. Patients cancéreux de tout âge admis au Centre de soins continus pour soins palliatifs
2. Patients informés de leur diagnostic de cancer
3. Patients ne présentant pas de critères d'inéligibilité
4. Consentement informé et signé des patients éligibles

### 3.2.2. Critères d'inéligibilité

Critères d'inéligibilité
1. Patients non cancéreux ou dont le cancer est guéri
2. Présence d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs au moment de l'hospitalisation, d'évolution inférieure à 6 mois. <i>Au cas où le diagnostic n'aurait pas été préalablement confirmé par un écho-doppler veineux des membres inférieurs, cet examen est alors organisé à l'admission du patient et il doit également être pratiqué si une thrombose veineuse des membres inférieurs est suspectée anamnestiquement et/ou cliniquement afin que le traitement adéquat soit immédiatement administré.</i>
3. Incapacité de discernement permettant de donner un consentement éclairé sur la base d'une évaluation clinique par le médecin responsable du patient
4. Traitement anti-thrombotique en cours (héparines ou coumarines)
5. Thrombopénie inférieure à 50 G/litre
6. PTT supérieur à 45 secondes
7. TP inférieur à 35%
8. Saignement significatif cliniquement actif
9. Insuffisance rénale sévère, clairance de la créatinine < 20 ml/minute, estimée selon la formule de Cockcroft [(150 – âge (années)) x poids (kg)/créatininémie (µmol/l)]
10. Antécédents de thrombopénie induite à l'héparine

### 3.2.3. Enregistrement et traitement

Les patients éligibles sont enregistrés au Centre de soins continus et sont randomisés par bloc de 20 dans l'un des deux groupes suivants (rapport 1 : 1) :

- le "**groupe héparine**", traité par HBPM selon le poids
- le "**groupe contrôle**", qui ne reçoit pas de traitement prophylactique anti-thrombotique

L'HBPM choisie pour le traitement est celle habituellement utilisée dans les Hôpitaux universitaires de Genève, soit la nadroparine (Fraxiparine®) à la dose de 0,3 ml, soit 2850 U anti-Xa, pour les patients dont le poids est inférieur à 70 kgs, et de 0,4 ml, soit 3800 nU anti-Xa, pour les patients dont le poids est égal ou supérieur à 70 kgs et l'administration se pratique en injection sous-cutanée une fois par jour. Un contrôle du taux plaquettaire est organisé au 7<sup>ème</sup> et au 14<sup>ème</sup> jour pour dépister la thrombopénie induite à l'héparine.

Au cours de l'hospitalisation, une suspicion clinique de thrombose veineuse profonde impose un échodoppler veineux des membres inférieurs pour confirmer le diagnostic (81-82) sur la base des critères habituels suivants :

- œdème unilatéral ou asymétrique des membres inférieurs
- chaleur cutanée, tension ou douleur dans un membre inférieur
- dilatation veineuse
- présence du signe d'Hohman
- diminution du ballant du mollet
- cyanose de déclivité
- circulation collatérale

De même, une suspicion clinique d'embolie pulmonaire motive tout d'abord un échodoppler veineux à la recherche d'une thrombose veineuse profonde puis un CT thoracique spiralé en cas de négativité (83-86) sur la base des critères habituels suivants :

- dyspnée aiguë
- douleur thoracique
- tachypnée
- hypoxie

Parallèlement, on recense les accidents hémorragiques cliniques mineurs et majeurs sous prophylaxie par HBPM, avec un contrôle sanguin des facteurs favorisants. Les accidents hémorragiques mineurs comprennent les ecchymoses (spontanées ou post-traumatiques) et les

épistaxis. Les accidents hémorragiques majeurs comprennent les hémorragies cérébrales, digestives, génito-urinaires et rétro-péritonéales.

### **3.2.4. Données collectées à l'inclusion**

Les variables collectées à l'inclusion de chaque patient sont :

- a. la formule d'information et de consentement éclairé signée
- b. les données socio-administratives :
  - nom et prénom
  - date de naissance
  - sexe
  - date d'entrée au Centre de soins continus
  - numéro de dossier de l'hospitalisation
  - numéro d'identification attribué au patient
- c. les critères d'éligibilité et d'inéligibilité
- d. les investigations initiales qui comprennent :
  - une échographie veineuse des membres inférieurs si une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs est suspectée anamnestiquement et/ou cliniquement lors de l'admission
  - le poids
  - un bilan sanguin comprenant TP, PTT, taux de plaquettes et créatininémie

### **3.2.5. Investigations durant l'étude**

Plusieurs données anamnestiques et cliniques sont recueillies durant l'étude :

- a. présence ou absence d'antécédents personnels de MTEV.
- b. présence ou absence d'une hormonothérapie, définie par la prescription d'oestro-progestatifs, de tamoxifène ou d'inhibiteurs de l'aromatase.
- c. présence ou absence d'événements hémorragiques mineurs (spontanés ou provoqués).
- d. présence ou absence d'événements hémorragiques majeurs.
- e. bilan sanguin lors d'événements hémorragiques majeurs comprenant le TP, le PTT, le fibrinogène, l'activité anti-Xa HBPM, le taux de plaquettes et la créatininémie.
- f. nombre d'événements thrombotiques veineux cliniques avec la date de survenue, à savoir les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs lors de suspicion clinique et les embolies pulmonaires.
- g. taux de plaquettes à J7 et J14 en mentionnant la présence ou l'absence d'une thrombopénie induite à l'héparine.
- h. présence ou absence d'une contention élastique.
- i. degré de mobilité du patient selon l'échelle de l'OMS à J1 et J14.
- j. score de la Mesure d'Indépendance Fonctionnelle (MIF) à J1 et J14.
- k. établir le Mini Mental State (MMS).

- l. Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) au moins 3 fois par semaine.
- m. type histologique, localisation et date du diagnostic de la ou des tumeurs malignes, ainsi que la présence et la localisation des métastases.
- n. date du décès, de la sortie ou de l'arrêt de l'étude.

### **3.2.6. Durée de l'étude**

L'étude dure jusqu'à la sortie des patients du fait de :

- leur décès
- leur sortie de l'hôpital
- leur souhait
- la survenue d'événements hémorragiques majeurs
- la survenue d'événements thrombotiques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)
- la nécessité d'instaurer un traitement anticoagulant à dose prophylactique ou thérapeutique

L'étude est également arrêtée si les données statistiques après la collecte des 100 premiers cas montrent un excès (> 1%) d'événements hémorragiques majeurs sous prophylaxie anti-thrombotique par les héparines de bas poids moléculaire, ou lorsque le nombre de patients requis selon les données statistiques établies avant l'étude a été atteint, ce qui correspond à une durée estimée de 30 mois sur le site hospitalier où l'étude sera conduite selon la prévalence estimée de la survenue d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.

Ajoutons finalement que tous les patients sont potentiellement éligibles s'ils remplissent les critères d'éligibilité. Le médecin en charge du patient l'informe sur les buts de l'étude et sur les connaissances actuelles des HBPM en mentionnant particulièrement les avantages, les risques et la procédure des examens complémentaires durant l'étude. Le patient peut en tout temps s'adresser au médecin en charge de son cas, ou au médecin de garde, s'il constate un problème ou a des questions particulières, et ce durant toute la durée de l'hospitalisation. Le patient peut refuser d'entrer dans l'étude et peut en sortir à tout moment. Son consentement éclairé écrit est obtenu avant sa participation à l'étude.

### **3.2.7. Analyse statistique**

Les comparaisons entre les 2 groupes ont été réalisées par le test exact de Fischer pour les variables binaires et le test de Mann-Whitney pour les variables ordinales ou continues. Toutes les analyses ont été réalisées par le logiciel Stata version 9.1

### 3.3. Résultats

Tous les patients consécutivement hospitalisés au Centre de soins continus en soins palliatifs oncologiques ont été recensés entre le 30 janvier 2001 et le 22 juillet 2002.

Durant cette période de 17 mois, seuls 20 patients ont été inclus dans l'étude SPOT et 10 (50%) ont reçu une prophylaxie par HBPM.

La localisation initiale du cancer est la suivante :

- poumon : n = 5 (25%)
- tube digestif : n = 4 (20%)
- sein : n = 4 (20%)
- pancréas : n = 2 (10%)
- ORL : n = 2 (10%)
- ovaire : n = 1 (5%)
- vessie : n = 1 (5%)
- lymphome : n = 1 (5%)

Les caractéristiques générales des patients et celles du cancer figurent dans le tableau 1 alors que les événements recensés pendant la durée de l'étude figurent dans le tableau 2 augmentés de renseignements complémentaires tels que :

- l'administration d'un traitement anticancéreux
- le motif de sortie de l'étude
- la durée de la participation dans l'étude
- la durée totale de l'hospitalisation
- la destination à la sortie de l'hôpital

**Tableau 1 : caractéristiques générales des patients et du cancer**

N°	Groupe	Age (ans)	Sexe	Poids (kg)	TP (%)	PTT (sec)	Th (G/l)	Créat (μmol/l)	Ccréat (ml/')	MTEV	T-cancer (mois)	L-cancer	H-cancer	L-métas
1	C	79	M	54,6	72	29,1	254	146	27	-	1	ORL	épider	ganglion
2	H	69	F	61,9	100	24,2	304	96	52	-	96	os	LLC	ganglion
3	C	71	F	68,3	94	27	376	99	55	-	36	sein	adéno	foie os
4	C	65	M	75	100	24,8	225	56	114	-	15	ORL	épider	os
5	C	74	F	62,8	87	40,1	191	76	63	-	9	sein	adéno	foie os
6	H	78	F	45,5	81	25,8	247	57	57	-	21	rectum	adénoca	foie péritoine poumon
7	H	88	F	69,6	96		1000	104	41	-	4	poumon	épider	poumon
8	H	63	F	68,4	83	38,6	187	67	89	-	47	sein	adéno	foie os poumon
9	H	84	M	65	100	28,5	203	64	67	-	36	poumon	adéno	poumon
10	C	81	F	28	100	21	242	68	28	-	10	pancréas	adéno	foie
11	H	67	M	45,5	65	28,1	454	93	41	-	60	rectum	adéno	foie
12	H	55	M	82,2	75	22,6	115	123	63	-	24	estomac	adéno	foie
13	C	79	M	43,7	95	31,4	590	86	36	-	24	ORL poumon	épider	cerveau
14	C	61	F	79,6	84	25,6	278	67	105	-	15	poumon	petites cellules	cerveau foie poumon
15	H	84	F	44,3	98	23,6	102	84	35	-	15	ovaire	adéno	péritoine
16	H	56	F	51,9	56	34,5	208	44	111	-	12	pancréas	adéno	poumon
17	H	83	M	62,8	93	30,3	211	95	44	-	36	estomac	adéno	foie
18	C	67	M	85,3	97	29,6	123	69	103	-	6	poumon	épider	cerveau
19	C	64	F	67,3	82	26,6	194	151	38	-	48	sein	adéno	cerveau
20	C	57	M	92,9	88	33,1	474	58	149	-	2	vessie	Transit-tionnel	foie

Légende :

Groupe : H : groupe recevant de l'héparine de bas poids moléculaire en prophylaxie  
C : groupe contrôle ne recevant pas de prophylaxie thromboembolique

Th : nombre de thrombocytes à l'inclusion

Créat : créatininémie

Ccréat : clairance de la créatinine selon la formule de Cockroft

MTEV : + : présence d'antécédents de maladie thromboembolique veineuse  
- : absence d'antécédents de maladie thromboembolique veineuse

T-cancer : temps écoulé en mois depuis le diagnostic de cancer

L-cancer : localisation de la tumeur maligne primaire

H-cancer : histologie du cancer

L-métas : localisation des métastases connues au moment de l'inclusion dans l'étude

**Tableau 2 : événements survenus pendant l'étude et renseignements complémentaires**

N° Identi- fication	ET	DS	Eh	EH	DS	CE	TTT anticancéreux	OMS		MIF		MMS		Motif sortie étude	Durée Étude (jours)	Durée Séjour (jours)	Lieu de sortie
								J1	J14	J1	J14	J1	J14				
1	-		expect. + sang	-		-	-	III	IV	72	66	30	imp	DCD	23	23	DCD
2	-		-	-		-	-	I		147		29		RAD	9	9	RAD
3	-		-	-		-	-	III	III	128	119	24	23	DCD	84	84	DCD
4	-		diarrhées + sang	-		-	-	I V	IV	52	52	27		DCD	33	33	DCD
5	-		-	-		-	-	I				30		anticoagulation	3	31	DCD
6	-		-	rectorragie	14 j	-	-	II	IV	95	90	26	impos- sible	Hémorragie majeure	14	21	DCD
7	-		-	-		-	-	II	II	100	90	25	27	RAD	34	34	RAD
8	-		-	-		-	-	I	I	140	140	30	30	RAD	18	18	RAD
9	-		-	-		-	-	I		135		30		RAD	8	8	RAD
10	-		-	-		-	-	III	III	138	134	28	28	DCD	37	37	DCD
11	-		-	-		-	-	III				28		DCD	7	7	DCD
12	-		-	-		+	-	II		114		19		DCD	2	2	DCD
13	-		-	-		-	-	III	IV	135	51	refu s		DCD	17	17	DCD
14	-		-	-		-	-	I	I	122	134	30	30	DCD	105	105	DCD
15	-		-	-		-	-	II		102		28		thrombopénie	10	11	DCD
16	TVP + EP	36 j	-	-		-	-	III	III	124	128	30	30	thrombose veineuse profonde	36	47	DCD
17	-		-	-		-	-	I	I	140	140	28	30	RAD	42	42	RAD
18	-		-	-		-	-	III	II	104	122			RAD	49	49	RAD
19	-		-	-		-	-	III	III	139	140	28	29	DCD	55	55	DCD
20	-		-	-		-	-	III		90		30		DCD	24	24	DCD

ET : Événement thrombo-embolique

DS : Délai de survenue

Eh : Événement hémorragique mineur

EH : Événement hémorragique majeur

MIF : Mesure d'indépendance fonctionnelle (annexe 2)

CE : Présence ou non d'une contention élastique

OMS : Echelle de déambulation de l'OMS (annexe 1)

MMS : Mini Mental Status (annexe 3)

RAD : Retour à domicile

DCD : Décès

La comparaison des caractéristiques des patients entre le groupe contrôle et le groupe recevant une prophylaxie anti-thrombotique, groupe HBPM, est résumée dans le tableau suivant :

	<b>Total des patients<sup>1</sup></b>	<b>Groupe contrôle<sup>1</sup></b>	<b>Groupe HBPM<sup>1</sup></b>	<b>Valeur p<sup>2</sup></b>
<b>Âge (an)</b>	70	69.0	73.5	0.520
<b>Sexe M/F</b>	9/11	5/5	4/6	1.000
<b>Poids (kg)</b>	63.9	67.8	62.4	0.384
<b>TP (%)</b>	90.5	91	88	0.544
<b>PTT (sec)</b>	28.1	28.1	28,1	0.744
<b>Plaquettes (G/l)</b>	234	248	210	0.450
<b>Créatininémie (µmol/l)</b>	80	73	89	0.910
<b>Clairance de la créatinine (ml/min)</b>	56	59	55	0.910
<b>Durée de maladie cancéreuse (mois)</b>	18	12.5	30	0.075
<b>Score OMS</b>	2.5	3	2	0.029
<b>Score MIF</b>	123	122	124	0.321
<b>Score MMS</b>	28	29	28	0.517

<sup>1</sup>: médiane pour valeurs continues et nombre (%) pour valeurs non continues

<sup>2</sup> : p calculé par Fisher exact test 2-sided (valeurs non continues)

et Student t-test pour valeurs continues

Il faut noter une grande disparité, tant au niveau de l'âge (de 55 à 88 ans, médiane de 70 ans), du poids (de 28 à 93 kg, médiane de 64 kg), que des différents types de cancers et de la durée de la maladie (de 1 mois à 8 ans, médiane 18 mois).

Pour toutes les données, les deux groupes sont comparables, hormis pour le score de déambulation de l’OMS qui indique un score médian de 3 pour le groupe contrôle contre 2 pour le groupe recevant une HBPM prophylactique, différence est statistiquement significative ( $p = 0,029$ ).

La comparaison de l’évolution clinique des patients de l’étude est résumée ci-dessous :

	<b>Total des patients<sup>1</sup></b>	<b>Groupe héparine<sup>1</sup></b>	<b>Groupe contrôle<sup>1</sup></b>	<b>Valeur p <sup>2</sup></b>
<b>Événement thromboembolique</b>	1 (5)	1 (10)	0 (0)	1.000
<b>Événement hémorragique mineur</b>	2 (10)	0 (0)	2 (20)	0.474
<b>Événement hémorragique majeur</b>	1 (5)	1 (10)	0 (0)	1.000
<b>Décès</b>	14 (70)	5 (50)	9 (90)	0.141

<sup>1</sup>: nombre (%)

<sup>2</sup> : p calculé par Fisher exact test 2-sided

Durant l’étude, seul un événement thromboembolique comprenant à la fois une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire s’est produit chez un patient sous prophylaxie.

Une hémorragie majeure, sous forme d’une rectorragie, s’est également présentée chez un patient recevant de l’HBPM

Deux événements hémorragiques mineurs, soit des expectorations teintées de sang et des diarrhées légèrement sanglantes, sont apparus dans le groupe contrôle.

Vu le peu d’événements thromboemboliques et hémorragiques, il n’y a aucune différence significative entre les deux groupes. En revanche, il existe dans le groupe contrôle une tendance vers un nombre plus élevé de décès, différence qui n’atteint pas toutefois de signification statistique.

### 3.4. Discussion

L'utilité d'une prophylaxie anti-thrombotique en soins palliatifs oncologiques n'est actuellement pas démontrée. La petite taille de collectif de l'étude SPOT ne permet pas de démontrer de bénéfice à l'administration d'une HBPM à dose prophylactique pour prévenir l'apparition d'événements thromboemboliques cliniquement symptomatiques chez ce type de patients. De même, et pour la même raison, le risque hémorragique pour cette population à risque de saignement pourtant globalement augmenté ne peut être démontré. Il apparaît d'emblée qu'un nombre nettement plus élevé de patients aurait été nécessaire pour confirmer ou infirmer ces résultats ce qui était d'ailleurs initialement prévu dans le plan de l'étude et nous reviendrons sur ce fait plus loin dans le texte.

En revanche, les résultats de l'étude SPOT mettent en évidence une tendance vers un risque de décès augmenté dans le groupe contrôle qui ne reçoit pas de prophylaxie. Ceci peut être expliqué par la présence d'un risque d'événements thromboemboliques fatals augmenté en l'absence de prophylaxie. En effet, la cause précise de la mort n'est pas toujours cliniquement évidente dans les situations de soins palliatifs oncologiques puisqu'elle n'est souvent pas documentée par des examens complémentaires. Sur le collectif de patients décédés durant l'étude, quatre ont fait l'objet d'une autopsie, dont trois faisant partie du groupe contrôle et un du groupe recevant de HBPM prophylactique. L'autopsie a mis en évidence des embolies pulmonaires chez l'un des patients du groupe contrôle qui n'avaient pas été cliniquement suspectées. Chez les trois autres patients, par contre, aucune lésion thromboembolique n'a été découverte à l'autopsie.

<b>N° identification</b>	<b>Cause du décès (groupe contrôle sans prophylaxie)</b>
1	Bronchopneumonie bilatérale
3	Ponts fibreux bilatéraux dans les artères pulmonaires relativement centraux fortement évocateurs de thromboembolies récentes Bronchopneumonie bilatérale
14	Métastases cérébrales

<b>N° identification</b>	<b>Cause du décès (groupe HBPM)</b>
6	Bronchopneumonie bilatérale

Une autre raison pouvant expliquer la tendance aux décès dans le groupe contrôle peut être la différence statistiquement significative entre les deux groupes qui existe à l'échelle de mobilité de l'OMS. Le groupe recevant de l'HBPM est en effet plus mobile que le groupe contrôle et peut-être

porteur de moins de comorbidités ce qui détermine une espérance de vie plus longue ; l'autre hypothèse étant bien sûr qu'une meilleure mobilité diminue en elle-même le risque de MTEV.

Actuellement, aucune règle ne peut donc être établie concernant la pertinence de l'administration d'une prophylaxie anti-thrombotique en soins palliatifs oncologiques. Le petit nombre de patients inclus dans l'étude SPOT ne permet pas non plus d'identifier, dans cette population, de groupes à risques plus élevés d'événements thromboemboliques symptomatiques, tels que le type ou la localisation initiale du cancer ou des métastases, les traitements associés ou le degré de mobilité.

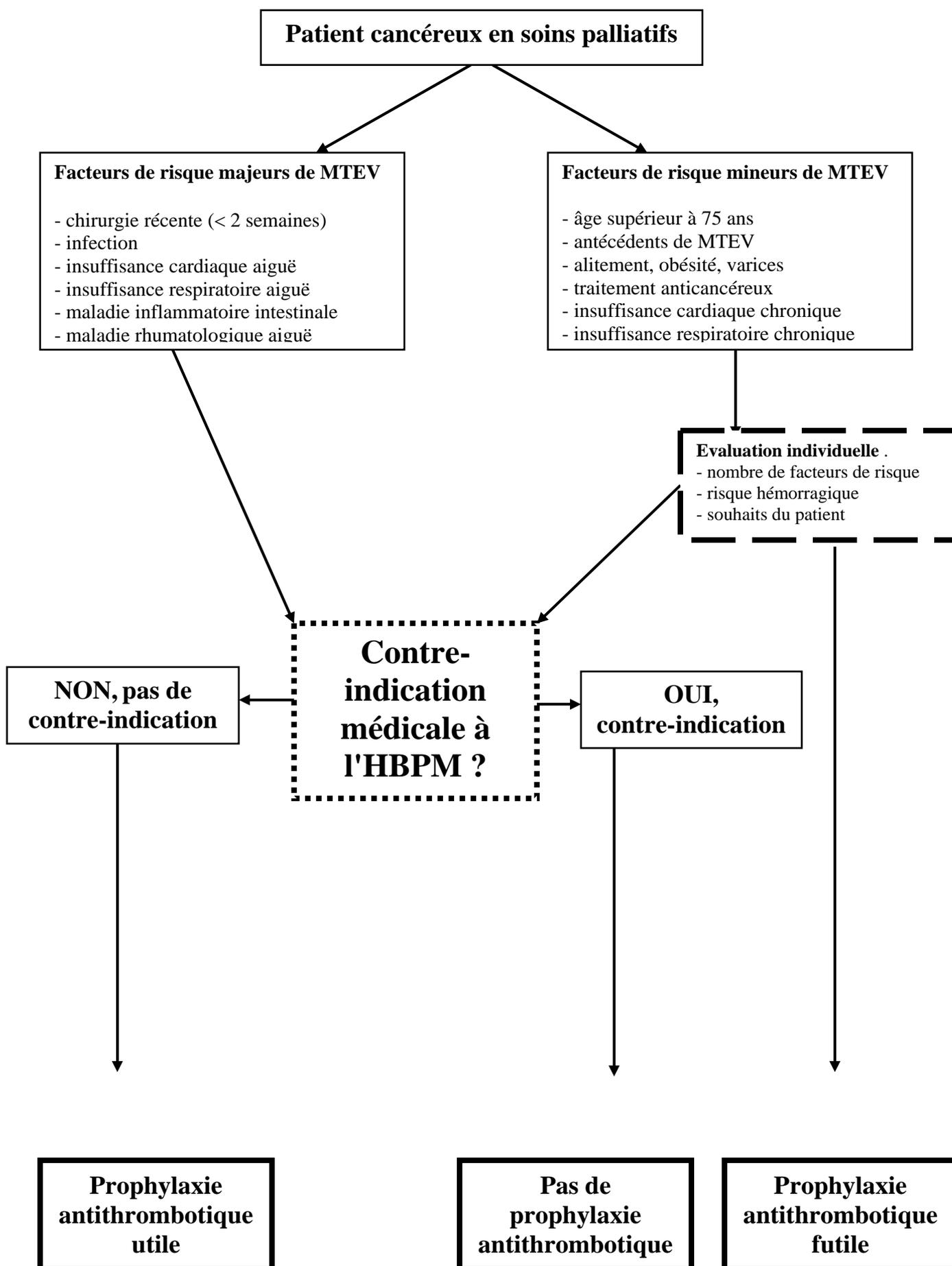
Cette absence de données spécifiques continue d'empêcher de baser les recommandations thérapeutiques sur des preuves et d'établir clairement le bénéfice ou non d'une prophylaxie anti-thrombotique chez les patients hospitalisés en soins palliatifs oncologiques.

Ainsi, le seul fait d'être hospitalisé et de souffrir d'une maladie cancéreuse ne justifie pas l'administration obligatoire d'une prophylaxie anti-thrombotique. En revanche, celle-ci apparaît mieux justifiée en présence de facteurs de risque additionnels majeurs tels qu'on les rencontre dans les 2 semaines suivant une intervention chirurgicale, orthopédique ou viscérale ainsi qu'en présence d'une affection médicale aiguë telle qu'une insuffisance respiratoire ou cardiaque, une infection, un problème rhumatologique aigu (syndrome vertébral aigu, sciatique, arthrite aiguë, poussée d'arthrite rhumatoïde) ou une maladie inflammatoire de l'intestin en poussée aiguë. Par contre, la seule présence de facteurs de risque, *a priori* mineurs, tels que l'âge avancé (plus de 75 ans), un antécédent de MTEV, une obésité, des varices, un traitement anticancéreux ou l'alitement doit encore conduire à la détermination individuelle de l'indication à une prophylaxie anti-thrombotique. La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque mineurs en l'absence de risque hémorragique significatif pourrait justifier l'administration d'une prophylaxie anti-thrombotique dans le but d'éviter l'apparition de symptômes gênants ou d'une comorbidité supplémentaire. Cette attitude semblerait légitime dans les situations où le pronostic, l'état général et la qualité de vie du patient atteignent un tel niveau que le médecin clinicien n'hésiterait pas à traiter par anticoagulation thérapeutique une MTEV si elle se présentait.

Il n'en va pas de même en situation terminale ; lorsque le pronostic vital se compte en jours, l'administration d'une prophylaxie n'est certainement pas justifiée. En effet, les symptômes de la maladie thromboembolique, thrombose ou embolie pulmonaire, peuvent à ce moment être soulagés efficacement par des moyens physiques ou médicamenteux (chaud-froid, bandage, oxygène, antalgiques, opiacés, sédation) sans nécessiter ni investigation ni anticoagulation thérapeutique. Pour ces patients, l'administration d'une prophylaxie thromboembolique par héparine de bas poids moléculaire paraît futile

L'algorithme suivant est proposé :

#### **Algorithme pour l'indication à l'anticoagulation prophylactique en soins palliatifs oncologiques**



## 4. RECHERCHE EN SOINS PALLIATIFS

### 4.1. Intérêts

Prendre soin des patients en fin de vie est une part importante du travail médical. Le but des soins palliatifs est de soulager et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, mais malheureusement cet objectif n'est pas toujours atteint ; les médecins sont souvent démunis en raison du peu de connaissances permettant d'appliquer une médecine basée sur les preuves à ce stade de l'évolution de l'état des patients dont ils s'occupent.

En effet, la plupart des recherches en médecine palliative sont descriptives et non de réelles études longitudinales. (87) La pratique clinique est basée sur l'expérience ou extrapolée de la recherche dans les phases plus précoces de la maladie. Par exemple, en oncologie, même palliative, le but premier recherché et étudié dans la plupart des études est la prolongation de la vie ou l'efficacité du traitement sur la taille du cancer; les patients inclus dans de telles études sont généralement peu poly-morbides, ont peu de symptômes, possèdent une espérance de vie supérieure à 6 mois, ont un index ou un score de performance favorable et sont le plus souvent âgés de moins de 70 ans ; ils ne correspondent donc pas à la grande majorité des patients admis dans les services de soins palliatifs.

Un des objectifs en médecine palliative est de soulager ou de prévenir les symptômes directs ou indirects provoqués par les maladies. Il est donc nécessaire d'avoir des outils d'évaluation faciles, efficaces et reproductibles pour chacun de ces symptômes, particulièrement lorsqu'ils sont subjectifs. L'amélioration ressentie de la qualité de vie, des douleurs ou de la respiration n'est pas toujours accompagnée d'une amélioration biologique ou radiologique en correspondance des marqueurs tumoraux ou de la taille de la tumeur.

En fait, la relative faiblesse voire même la pauvreté de la recherche clinique en médecine palliative aurait donc dû entraîner une prolifération d'études scientifiques et sérieuses pour pouvoir assurer des soins de qualité optimale, ce qui n'est pas le cas, même certains progrès ont sans nul doute été accomplis au cours des dernières décennies.

Certaines études ont joué un grand rôle dans la prise en charge des patients en soins palliatifs, même si leur collectif se révèle de petite taille. Citons par exemple l'étude démontrant l'utilité de la morphine dans le soulagement de la dyspnée chez les patients cancéreux (88), et celle de l'octréotide dans la prise en charge palliative de l'iléus obstructif. (89)

Cependant, d'autres études ont pu être menées à bien en soins palliatifs avec un collectif satisfaisant ; citons en exemple, l'étude randomisée en double aveugle comparant méthylphénydate versus placebo pour la fatigue chez les patients cancéreux. (90)

Il vaut donc la peine de s'arrêter sur les problèmes que rencontre le chercheur clinicien en milieu hospitalo-universitaire qui sont bien illustrés par la conduite de l'étude SPOT et son échec en termes de recrutement par rapport aux objectifs initialement fixés.

## 4.2. Difficultés

La recherche clinique en soins palliatifs présente plusieurs difficultés spécifiques :

1. Les patients en soins palliatifs sont souvent considérés comme vulnérables, ce qui les rendrait incapables - ou moins capables - de protéger leurs propres intérêts. (91-94) Beaucoup de soignants sont mal à l'aise face à la perspective d'inclure ces patients en fin de vie dans des études médicales. Or les patients en soins palliatifs ne sont pas tous vulnérables au point de ne pouvoir décider pour eux-mêmes ; ceci dépend d'une quantité d'autres facteurs tels que le pronostic général, l'état clinique et la situation sociale. Il n'est donc pas juste de les priver de participer à des études qui aideront ensuite à l'amélioration de la qualité des soins en fin de vie ; le médecin responsable de l'étude et de l'inclusion ne devrait avoir ni une attitude trop protectrice, anciennement paternaliste, en évitant de proposer la participation à une étude aux "moins bons" patients, ni trop insistante en cherchant à forcer les "meilleurs" à accepter.

Dans ce cadre, nous aimerions simplement rappeler les principes éthiques de base avec lesquels nos sociétés fonctionnent, applicables aussi à la recherche scientifique sur les sujets humains, qui comprennent notamment les quatre principes bioéthiques fondamentaux que sont l'autonomie, la bienfaisance, la non-malfaisance et la justice.

2. Certains soignants pensent que les études en soins palliatifs n'apporteront pas beaucoup de progrès et que l'expérience clinique et la sagesse suffisent à prodiguer de bons soins en fin de vie. Toutefois, il existe fréquemment d'importantes divergences entre soignants et patients dans le vécu de la maladie concernant l'espérance de vie, la qualité de vie, et surtout l'attente de l'effet des soins proposés. Il a été démontré que, malgré les meilleures informations possibles, les patients reconnaissent difficilement l'efficacité des soins palliatifs comparativement aux traitements anticancéreux, en particulier sur la qualité de vie. De plus, l'effet attendu du traitement cytotatique, particulièrement sur la durée de vie, est largement surestimé par les patients, ce qui les encourage à opter pour un traitement plus intensif. (95-96) L'approche décisionnelle est donc complexe et compliquée parce qu'elle doit prendre en compte de multiples facteurs liés aux soignants, à la maladie, et bien évidemment aux patients (âge, milieu socio-économique, vécu cancérologique personnel ou familial, qualité de vie, enjeux, etc). L'ensemble du domaine reste donc grandement à explorer et la poursuite d'une attitude de soins qui ne serait pas basée sur les preuves n'est plus justifiable.
3. Chez les patients en fin de vie, le consentement éclairé est souvent difficile à obtenir en raison de la présence de troubles cognitifs, psychiatriques et de la vigilance, ainsi que d'une

altération importante de l'état somatique. Leur consentement présumé et l'obtention de celui de leurs proches pourraient permettre d'en inclure un plus grand nombre de façon éthiquement correcte pour autant que la prise de risque soit minimale par rapport au bénéfice attendu.

4. La population en soins palliatifs est par définition très (trop) hétérogène pour permettre la réalisation des études cliniques.
5. En soins palliatifs, les intérêts de l'investigateur de l'étude qui est aussi souvent le médecin clinicien auprès du patient peuvent parfois se confronter particulièrement en cas de l'apparition de symptômes insuffisamment soulagés. Ces deux rôles étant souvent tenus par la même personne, on comprend aisément la difficulté à conduire de telles études.
6. Les risques et les bénéfices des études sont souvent difficiles à évaluer en soins palliatifs. En effet, les avantages potentiels de la participation à une étude s'accompagnent de nombreux désagréments parfois dus à l'étude elle-même tels que les questionnaires, les évaluations, l'administration de médicaments supplémentaires, les contrôles sanguins et les examens complémentaires.
7. L'adhésion au principe de la recherche du patient lui-même, des personnes de son entourage, voir des professionnels eux-mêmes est indissociable de la bonne conduite et de la réussite de l'étude. En effet, les bénéfices réels attendus ne s'appliqueront qu'aux patients suivants.
8. Finalement, l'espérance de vie en soins palliatifs est difficile à estimer; autant la survie à 5 ou 10 ans est bien décrite pour les patients souffrant de maladies cancéreuses, autant la durée de vie durant la dernière période de l'existence, en mois ou semaines, est plus difficile à évaluer. Certains patients ne terminent pas les études auxquelles ils ont accepté de participer du fait de leur décès prématuré par rapport à l'estimation initiale.

Pour revenir à l'étude SPOT, nous avons été confrontés à d'importantes difficultés de recrutement qui se sont finalement avérées insurmontables et ont conduit à l'arrêt de l'étude.

Au début, durant les 9 premiers mois de recensement, 118 patients souffrant d'un cancer à un stade avancé ont été hospitalisés au Centre de soins continus pour des soins palliatifs. Tous étaient donc potentiellement éligibles.

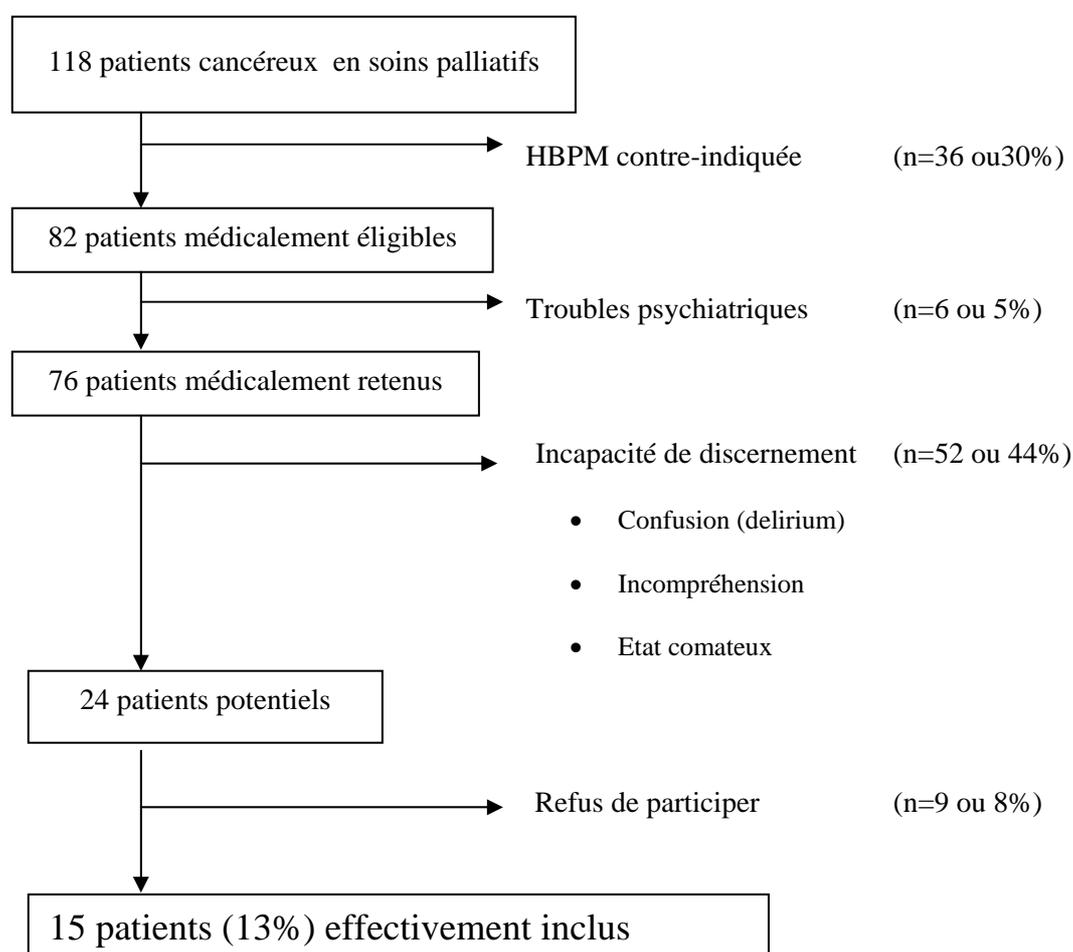
Sur ce collectif, 36 patients (30%), présentaient une contre-indication formelle à l'administration d'HBPM (insuffisance rénale, thrombopénie, anticoagulation préalable).

Ensuite, 6 patients n'ont pu être inclus en raison de troubles psychiatriques majeurs empêchant toute approche à visée de recherche clinique.

Parmi les 76 patients restants, les deux tiers (n=52 ou 68%) ne pouvaient être inclus en raison d'une incapacité à signer le consentement éclairé. Les raisons de cette incapacité étaient la présence d'un état confusionnel (n=35 ou 46%), des difficultés de compréhension secondaire à une asthénie extrême (n=11 ou 14%) ou un état comateux (n=6 ou 8%). Notons, qu'excepté un patient dont la capacité à offrir son consentement à été jugée toutefois suffisante par le clinicien, tous les patients possédaient un MMS (Mini Mental Status) supérieur à 23, ce qui n'est pourtant pas le cas d'une grande partie des patients hospitalisés en soins palliatifs.

Il n'est donc resté finalement que 24 patients potentiellement éligibles dont 9 (38 %) ont refusé de participer à l'étude en question.

Ainsi, après les neuf premiers mois d'activation de l'étude, seuls 15 patients ont pu être effectivement inclus, soit seulement 13% du collectif initial.



Les troubles cognitifs sont une complication clinique fréquemment observée en soins palliatifs oncologiques, surtout durant les derniers jours et semaines de vie, et ils sont présents chez une majorité des patients hospitalisés ; certaines études montrent une prévalence de plus de 80% durant cette période. (97) Bien que ces troubles puissent être transitoires et régressifs, ils entraînent souvent des difficultés de communication insurmontables et rendent ainsi le consentement éclairé du patient

impossible à obtenir dans le cadre d'une recherche clinique voire dans celui qui est toujours nécessaire pour l'application de traitements particuliers.

Les troubles cognitifs constituent un facteur de mauvais pronostic sur le plan de la survie et pour la survenue de complication chez les patients en soins palliatifs oncologiques. L'exclusion de ces patients des études ou l'impossibilité de leur inclusion dans des études pourtant bien préparées modifie ainsi le profil de la population cible initialement prévue et perturbe certainement aussi les résultats qui sont ensuite obtenus.

A l'avenir, il serait souhaitable d'obtenir la présence d'un collaborateur entièrement dédié à la conduite d'étude clinique, ce qui pourrait ainsi augmenter le taux d'inclusion, de même que la participation d'un ou plusieurs autres centres de soins, telle manière à rendre la discipline également basée sur les preuves.

En raison de tous les aspects particuliers que nous avons essayés de souligner ici, la recherche clinique en médecine et soins palliatifs nécessite d'être pratiquée par des équipes de soins exceptionnellement bien formées dans ce domaine. Leur connaissance de la population étudiée, de l'intervention même et des objectifs de la recherche doivent leur permettre de choisir au mieux le profil de l'étude, le nombre adéquat de patients à inclure et le propre contenu du formulaire de consentement si tant est que les autorités souhaitent que des progrès décisifs soient accomplis dans ce domaine bien spécifique et universel des soins médicaux. (98-99)

## 5. CONCLUSION

Les soins palliatifs sont en expansion, en partie du fait de l'accroissement du nombre de patients âgés cancéreux. La qualité de ces soins dépend, entre autres, de la qualité de la recherche clinique. Du fait de l'insuffisance de cette recherche, beaucoup de pratiques actuellement appliquées en soins palliatifs sont basées sur l'expérience des soignants ou sont déduites d'études effectuées sur une population différente de patients plus jeunes et à un stade plus précoce de leur maladie. L'absence de connaissances scientifiques dans certains domaines bien spécifiques contraint les cliniciens à prodiguer des soins sur une base instinctive empirique et non pas sur l'évidence expérimentale générée par des preuves cliniques.

Telle est la situation de l'anticoagulation prophylactique en soins palliatifs oncologiques.

Il existe clairement un lien entre le cancer et la maladie thromboembolique veineuse, ainsi qu'entre plusieurs autres facteurs favorisants souvent présents en soins palliatifs, comme l'alitement, l'âge avancé, les comorbidités médicales ou chirurgicales et les traitements anticancéreux. Mais, en soins palliatifs, particulièrement dans les situations où il existe une détérioration physique ou mentale, l'objectif primordial est le maintien de la meilleure qualité de vie possible. Le problème est donc de mesurer les bénéfices et les inconvénients attendus des différentes options diagnostiques et thérapeutiques. La maladie thromboembolique peut être la cause d'une morbidité certaine entravant encore plus la qualité de vie des patients. L'administration d'une anticoagulation prophylactique par HBPM est également contraignante et peut être la source de saignement. Le défi est alors d'identifier les patients qui bénéficient de l'administration d'une prophylaxie anti-thrombotique.

La taille du collectif de l'étude SPOT ne permet aucune conclusion quant au risque hémorragique ou thrombotique de l'administration d'une anticoagulation prophylactique chez tous les patients hospitalisés en soins palliatifs oncologiques.

Dans certaines conditions à haut risque de MTEV, l'administration d'une prophylaxie anti-thrombotique est justifiée. Ces situations se présentent en période post-opératoire ou lors de l'association avec une affection médicale aiguë.

Dans les autres situations, là où il existe des facteurs favorisants qualifiés de mineurs, le clinicien doit encore évaluer le bénéfice individuel attendu et les risques de l'administration d'une prophylaxie par HBPM. La combinaison de plusieurs facteurs favorisants justifie probablement l'administration d'une prophylaxie anti-thrombotique aux patients cancéreux en soins palliatifs, mais des études sérieuses sont nécessaires pour identifier et stratifier avec certitude les facteurs de risque de développer une MTEV dans cette population.

A l'heure actuelle, il semble bien que l'indication à une prophylaxie anti-thrombotique doive encore être évaluée cliniquement pour chaque situation en fonction des risques hémorragiques, de l'espérance de vie, du confort et des désirs du patient, cela dans l'attente de données objectives issues d'une recherche scientifique en devenir.

## 6. REFERENCES

1. World Health Organization  
<http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
2. Association suisse du registre des tumeurs  
<http://www.asrt.ch/rgt/>
3. Office fédéral de la statistique  
<http://www.bfs.admin.ch/>
4. Miyaishi O, Ando F, Matsuzawa K, Kanawa R, Isobe K  
Cancer incidence in old age  
Mechanisms of ageing and development, 117(1-3), 2000, 47-55
5. Smith DW  
Cancer mortality at very old ages  
Cancer, 77(7), 1996, 1367-72
6. Site officiel de l'Etat de Genève  
<http://www.geneve.ch/balises/1999/?link=13>
7. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M  
Venous thromboembolism and cancer  
Lancet, 351, 1998, 1077-80
8. O'Reilly MS, Pirie-Shepherd S, Lane WS, Folkman J  
Antiangiogenic activity of the cleaved conformation of the serpin antithrombin  
Science, 285(5435), 1999, 1926-28
9. Gao S, Escalante C  
Venous thromboembolism and malignancy  
Expert Review of Anticancer Therapy, 4(2), 2004, 303-20
10. Agorogiannis EI, Agorogiannis GI  
Coagulation, angiogenesis, and venous thromboembolism in cancer  
Lancet, 359, 2002, 1440
11. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ  
Cancer and venous thromboembolism  
American Heart Journal, 132(4), 1996, 850-5
12. Sutherland GDE, Weitz IC, Liebman HA  
Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment.  
American Journal of Hematology, 72(1), 2003, 43-52
13. Rickles FR, Levine MN  
Venous thromboembolism in malignancy and malignancy in venous thromboembolism  
Haemostasis, 28(3), 1998, 43-9
14. Mandala M, Ferretti G, Cremonesi M, Cazzaniga M, Curigliano G, Barni S  
Venous thromboembolism and cancer: new issues for an old concept  
Critical Reviews in Oncology/Hematology, 48(1), 2003, 65-80
15. Gately S, Twardowski P, Stack MS, Cundiff DL, Grella D, Castellino FJ, Enghild J, Kwann HC, Lee F, Kramer RA, Volpert O, Bouck N, Stoff GA  
The mechanism of cancer-mediated conversion of plasminogen to the angiogenesis inhibitor

- angiostatin  
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94, 1997, 10868-72
16. Walsh-McMonagle D, Green D  
Low molecular-weight heparin in the management of Trousseau's syndrome  
Cancer, 80(4), 1997, 649-55
  17. Lee AYY  
Epidemiology and management of venous throboembolism in patients with cancer  
Thrombosis Research, 110(4), 2003, 167-72
  18. Guoin-Thibaut I, Samama MM  
Venous thrombosis and cancer  
Annales de Biologie Clinique, 58(6), 2000, 675-82
  19. Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A, Piette F, Saint-Jean O, Sachet A, Beinis JY, Gallinari C, Grancher AS, Vincent JP, Naga H, Belmin J, Salvatore R, Kazes M, Pautas E, Boiffin A, Piera JB, Duviquet M, Knafo D, Piau A, Miric D, Jean A, Bellamy V, Tissandier O, Le Blanche AF  
Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: A case-control multicenter study  
Journal of the American Geriatrics Society, 52, 2004, 1299-304
  20. Kierkegaard A, Norgren L, Olsson CG, Castenfors J, Persson G, Persson S  
Incidence of deep vein thrombosis in bedridden non-surgical patients  
Acta Medica Scandinavica, 222(5), 1987, 409-14
  21. Jacobs LG  
Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolic disease in geriatric patients  
Journal of the American Geriatrics Society, 51, 2003, 1472-8
  22. Gatt ME, Paltiel O, Bursztyn M  
Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients ? Results of a historical-cohort study  
Thrombosis and Haemostasis, 91(3), 2004, 538-43
  23. Rickles FR, Levine M  
Epidemiology of thrombosis in cancer  
Acta Haematologica, 106(1-2), 2001, 6-12
  24. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Brownell Wheeler H  
Prevention of venous thromboembolism  
Chest, 108, 1995, 312-327S
  25. Kakkar AK, Williamson RC  
Prevention of venous thromboembolism in cancer patients  
Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 25(2), 1999, 239-43
  26. Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, Victor N  
Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: Meta-analysis based on original patient data  
Thrombosis Research, 102 (4), 2001, 295-309
  27. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG  
Prevention of venous thromboembolism: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy  
Chest, 126, 2004, 338S-400S
  28. Saphner T, Tormey DC, Gray R

- Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer  
Journal of Clinical Oncology, 9, 1991, 286-94
29. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J  
Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomised trial of adjuvant therapy for women with breast cancer  
National cancer institute of Canada clinical trials group breast cancer site group  
Journal of Clinical Oncology, 14, 1996, 2731-37
  30. Levine MN, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear MD, Hryniuk W, De Pauw S  
The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer  
New England Journal of Medicine, 318, 1988, 404-7
  31. Goodnough LT, Saito H, Manni A, Jones PK, Pearson OH  
Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen. A study of 159 patients  
Cancer, 54(7), 1984, 1264-8
  32. Otten HM, Mathijssen J, Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, Prins MH  
Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon  
Archives of Internal Medicine, 164, 2004, 190-4
  33. Deitcher SR, Gomes MP  
The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma : a systematic review  
Cancer, 101(3), 2004, 439-49
  34. Meier CR, Jick H  
Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism  
British Journal of Clinical Pharmacology, 45(6), 1998, 608-12
  35. Mouthon MA, Vereycken-Holler V, Van der Meeren A, Gaugler MH  
Irradiation increases the interactions of platelets with the endothelium in vivo: analysis by intravital microscopy  
Radiation Research, 160(5), 2003, 593-9
  36. Wilson CB, Lambert HE, Scott RD  
Subclavian and axillary vein thrombosis following radiotherapy for carcinoma of the breast  
Clinical Radiology, 38(1), 1987, 95-6.
  37. Schreiber DP, Kapp DS  
Axillary-subclavian vein thrombosis following combination chemotherapy and radiation therapy in lymphoma  
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 12(3), 1986, 391-5
  38. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ  
Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients  
Circulation, 110, 2004, 1605-11
  39. Inan I, Bühler L, Morel P  
Dispositif d'accès veineux central totalement implantable  
Médecine et Hygiène, 60, 2002, 1204-8
  40. Kuter DJ  
Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients.  
Oncologist, 9(2), 2004, 207-16
  41. Tesselaar MET, Ouwerkerk J, Nooy MA, Rosendaal FR, Osanto S  
Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients  
European Journal of Cancer, 40, 2004, 2253-9

42. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ  
Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism  
Archives of Internal Medicine, 160, 2000, 809-15
43. Leizorovicz A, Mismetti P  
Preventing venous thromboembolism in medical patients  
Circulation, 110(IV), 2004, 13-19
44. Mac Gee W  
Causes of death in a hospitalized geriatric population: an autopsy study of 3000 patients  
Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology, 423, 1993, 343-9
45. Zacharski LR, Loynes JT  
Low-molecular-weight heparin in oncology  
Anticancer Research, 23(3C), 2003, 2789-93
46. Jilma B, Kamath S, Lip GYH.  
Antithrombotic therapy in special circumstances. II-in children, thrombophilia, and  
miscellanaous conditions  
British Medical Journal, 326, 2003, 93-6
47. Hofmann T  
Clinical application of enoxaparin  
Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2(3), 2004, 321-37
48. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL  
Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg  
injury requiring immobilization  
New England Journal of Medicine, 347(10), 2002, 726-30
49. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A,  
Nguyen H, Olsson CG, Turpie AGG, Weisslinger N  
A comparaison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in  
acutely ill medical patients  
New England Journal of Medicine, 341, 1999, 793-800
50. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ  
Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous  
thromboembolism in acutely ill medical patients  
Circulation, 110, 2004, 874-9
51. Cohen AT, Gallus AS, Lassen MR, Tomkowski W, Turpie AGG, Davidson BL, Cariou RG,  
Lensing AWA, Egberts JFM  
Fondaparinux vs placebo for the prevention of venous thromboembolism in acute medical  
patients (ARTEMIS)  
The XIX congress of the international society on Thromb Haemost, 2004, Birmingham
52. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, Spyropoulos AC, Tapson  
VF, Turpie AG  
Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in  
medical patients  
Thrombosis and Haemostasis, 94(4), 2005, 750-9
53. Levine M.  
Low-molecular-weight heparin or oral anticoagulation for secondary prevention of deep vein

- thrombosis in cancer patients  
Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 29(1), 2003, 9-11
54. Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, d'Angelo A, Pengo V, Moia M, Coccheri S  
A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy  
Thrombosis and Haemostasis, 84(5), 2000, 805-10
  55. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JGP, Büller HR  
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, 19(17), 2000, 3078-83
  56. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A  
Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis  
Blood, 100(10), 2002, 3484-8
  57. Deitcher SR  
Cancer and thrombosis: mechanisms and treatment  
Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 16(1-2), 2003, 21-31
  58. Johnson MJ  
Problems of anticoagulation within a palliative care setting: an audit of hospice patients taking warfarin  
Palliative Medicine, 11(4), 1997, 306-12
  59. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Marh M, Haley S, Kovacs MJ, Gent M  
Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer  
New England Journal of Medicine, 349, 2003, 146-53
  60. Wolozinsky M, Yavin YY, Cohen AT  
Pharmacological prevention of venous thromboembolism in medical patients at risk  
American Journal of Cardiovascular Drugs, 5(6), 2005, 409-15
  61. Bauersachs RM  
Fondaparinux: an update on new study results  
European Journal of Clinical Investigation, 35 (suppl 1), 2005, 27-32
  62. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, Turpie AG, Egberts JF, Lensing AW, ARTEMIS Investigators  
Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial  
British Medical Journal, 332(7537), 2006, 325-9
  63. Weitz JI  
New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism  
Circulation, 110(9 suppl 1), 2004, 19-26
  64. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM  
New anticoagulant drugs  
Chest, 126, 2004, 265S-86S
  65. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW  
Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis:

- A randomised trial  
Annals of Internal Medicine, 140, 2004, 867-73
66. The MATISSE investigators  
Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism  
New England Journal of Medicine, 349, 2003, 1695-702
  67. Drager WE, Vondracek T, McIntosh B, Nutescu EA  
Ximelagatran: An oral direct thrombin inhibitor  
Annals of Pharmacology, 38, 2004, 1881-97
  68. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H  
Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran  
New England Journal of Medicine, 349, 2003, 1713-21
  69. Olsson SB, executive steering committee on behalf of the SPORTIF III investigators  
Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A randomised controlled trial  
Lancet, 362, 2003, 1691-8
  70. Pautex S, Berger A, Chatelain C, Herrmann F, Zulian GB  
Symptom assessment in elderly cancer patients receiving palliative care  
Critical Reviews in Oncology/Haematology, 47, 2003, 281-6
  71. Bruera E, Neumann CM  
Management of specific symptom complexes in patients receiving palliative care  
Canadian Medical Association Journal, 158(13), 1998, 1717-26
  72. Pautex S, Moynier K, Weber C, Zulian GB  
L'évaluation des symptômes en oncologie palliative  
Médecine et Hygiène, 60, 2002, 1313-7
  73. Kirkova J, Fainsinger RL  
Thrombosis and anticoagulation in palliative care: an evolving clinical challenge  
Journal of Palliative Care, 20(2), 2004, 101-4
  74. Otten HM, Prins MH, Smorenburg SM, Hutten BA  
Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in non-surgical patients : cancer as a risk factor  
Haemostasis, 30(2), 2000, 72-6
  75. Merminod Th, Zulian GB  
Diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse en soins palliatifs  
Medecine et Hygiène, 59, 1999, 2300-2
  76. Johnson MJ, Sherry K  
How do palliative physicians manage venous thromboembolism?  
Palliative Medicine, 11(6), 1997, 462-8
  77. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, Avritscher EBC, Kurtin D, Hamblin L, Gupta Khosla S, Rivera E  
Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer  
Archives of Internal Medicine, 164, 2004, 1653-61
  78. Mousa SA  
Low-molecular weight heparin in thrombosis and cancer

- Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 30(1), 2004, 25-30
79. Kakkar AK  
Low-molecular-weight heparins : beyond thrombosis in the management of the cancer patient  
Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 29(1), 2003, 13-5
  80. Kakkar AK  
Thrombosis and cancer  
Hematology Journals, 5(3), 2004, S20-3
  81. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, De Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H  
Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients  
Lancet, 353, 1999, 190-5
  82. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Wells PS, Villalta S, Büller HR, Turpie AG, Prandoni P  
Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study  
British Medical Journal (Clinical research ed), 316(7124), 1998, 17-20
  83. Goldhaber SZ  
Pulmonary embolism  
New England Journal of Medicine, 339(2), 1998, 93-104
  84. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, Artaud D, Berregi JP, Houssein-Foucher C, Marchandise X, Duhamel A  
Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparaison with pulmonary angiography and scintigraphy  
Radiology, 200(3), 1996, 699-706
  85. Merminod T, Zulian GB  
Diagnosis of venous thromboembolism in cancer patients receiving palliative care  
Journal of Pain and Symptom management, 19(4), 2000, 238-9
  86. De Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, Rieber G, Perrier A, Dupuy G, Pittet JL  
Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism  
Thrombosis and Haemostasis, 75(1), 1996, 11-13
  87. Kaasa S, De Conno F  
Palliative care research  
European Journal of Cancer, 37, 2001, S153-S159
  88. Mazzocato C, Buclin T, Rapin CH  
The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: a randomized double-blind controlled trial  
Annals of Oncology, 10 (12), 1999, 1511-4
  89. Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, Zecca E, De Conno F, Casuccio A  
Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomised trial  
Journal of Pain and Symptom Management, 19(1), 2000, 23-34
  90. Bruera E, Valero V, Driver L, Shen L, Willey J, Zhang T, Palmer JL  
Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial  
Journal of Clinical Oncology, 24(13), 2006, 2073-8

91. Berry SR  
For purposes of research care patients should not be considered a vulnerable population  
Clinical Oncology, 16, 2004, 223-4
92. Dean RA, McClement SE  
Palliative care research: methodological and ethical challenge  
International Journal of Palliative Nursing, 8(8), 2002, 376-80
93. Hawryluck L  
People at the end of life are a vulnerable research population  
Clinical oncology, 16, 2004, 225-226
94. Casarett DJ, Karlawish JHT  
Are special ethical guidelines needed for palliative care research?  
Journal of Pain and Symptom Management, 20(2), 2000, 130-9
95. Koedoot CG, de Haan RJ, Stiggelbout AM, Stalmeier PF, De Graeff A, Bakker PJ, De Haes JC  
Palliative chemotherapy or best supportive care? A prospective study explaining patients' preference and choice  
British Journal of Cancer, 89(12), 2003, 2219-26
96. Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, Neuberg D, Morrison V, De Angelo DJ, Galinsky I, Lee SJ  
Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukaemia or advanced myelodysplastic syndrome.  
Leukemia, 18(4), 2004, 809-16
97. Bruera E, Miller L, McCallion J, Macmillan K, Krefting L, Hanson J  
Cognitive failure in patients with terminal cancer: a prospective study  
Journal of Pain and Symptom Management, 7(4), 1992, 192-5
98. Agrawal M, Danis M  
End-of-life care for terminally ill participants in clinical research  
Journal of Palliative Medicine, 5(5), 2002, 729-37
99. Mazzocato C, Sweeney C, Bruera E  
Clinical research in palliative care: choice of trial design  
Palliative Medicine, 15(3), 2001, 261-4



## **7. ANNEXES**

### **ANNEXE 1**

Echelle de l'OMS :

- IV. Patient confiné au lit le jour et la nuit.
- III. Patient confiné au lit >50 % du temps de veille.
- II. Patient confiné au lit <50% du temps de veille.
- I. Patient symptomatique mais autonome et ambulant.
- 0. Patient totalement actif capable de mener un vie normale sans restriction.

# ANNEXE 2



**Belle-Idée**  
Département de réhabilitation et gériatrie

*Etiquette patient*  
**Attention de respecter le cadre!**

## M.I.F. MESURE DE L'INDEPENDANCE FONCTIONNELLE

### NIVEAU AVEC AIDE

#### Dépendance complète

1. Aide totale (indépendance < 25 %)
2. Aide maximale (indépendance = 25 %)

#### Dépendance modifiée

3. Aide moyenne (indépendance = 50 %)
4. Aide minimale (indépendance = 75 %)
5. Surveillance

### NIVEAU SANS AIDE

6. Indépendance modifiée (appareil)
7. Indépendance complète (appropriée aux circonstances et sans danger)

No EdS							Sexe	<input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/> Homme						Initiales nom	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>						Date de naissance:	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>						Unité	<input type="text"/>					
Dates MIF		J1							J2							J3																		
Soins Personnels		1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7												
A. Alimentation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
B. Soins de l'apparence		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
C. Toilette		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
D. Habillage-supérieur		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
E. Habillage-inférieur		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
F. Utilisation des toilettes		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
Contrôles des sphincters		1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7												
G. Vessie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
H. Intestins		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
Mobilité / Transferts		1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7												
I. Lit, chaise, fauteuil		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
J. W.C.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
K. Baignoire, douche		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
Locomotion		1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7												
L. Marche (M)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
Fauteuil roulant (F)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
M. Escaliers		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
Communication		1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7												
N. Compréhension Auditive		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
Visuelle		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
O. Expression Verbale		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
Non Verbale		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
Conscience du monde ext.		1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7												
P. Interaction sociale		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
Q. Résolutions des problèmes		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
R. Mémoire		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
TOTAL (Min 18, Max 126)		<input type="text"/>							<input type="text"/>							<input type="text"/>																		

Formulaire unique pour saisie automatisée  
Teleform\Mifger10 FRH-SC 29.01.99

Pour le maximum de précision, veuillez écrire au feutre noir, en évitant de toucher les bords de la case. Le champ suivant vous servira d'exemple.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9			

6568





