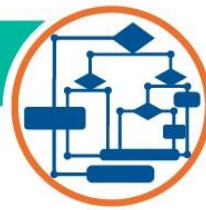




# Référentiels en Soins Oncologiques de Support



## Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie



## Contributeurs

### Coordination

Didier MAYEUR, Oncologue médical, Dijon

### Membres du groupe de travail

Audrey BELLESOEUR, Oncologue, Paris ; Philippe DEBOURDEAU, Oncologue, Avignon ; Audrey ECHE GASS, Médecin généraliste, Toulouse ; Ismaïl ELALAMY, Hémostasien, Paris ; Nicolas FALVO, Angiologue, Dijon ; Isabelle MAHÉ, Médecine Interne, Colombes ; Martin NILS, Médecin généraliste, Dijon

### Relecture

Delphine CORNUAULT FOUBERT, Médecin, Angers ; Ivan KRAKOWSKI, Oncologue médical, Bordeaux ; Sandrine MAHE, IDEC, Compiègne ; Anny PAROT-MONPETIT, Médecin, Vannes ; Christine PRÉAUBERT – SICAUD, IDE, Montauban ; Nathalie TRUFFLANDIER, PH Oncologue médical, La Rochelle ; Jérôme SICARD, Pharmacien Officine, Châlons en Champagne

### Participants aux ateliers JRSOS du 06/06/2021

Capucine AELBRECHT-MEURISSE, Médecin Soins de Support, Lille ; Imane AIT OUAHMAN, Oncologue Médical, Agadir ; Astrid AUBRY, Médecin soins palliatifs, Aix-en-Provence ; Naima BELKALAI, Médecin soins de support, Etioilles ; Sofiane BEN KADDOUR, Oncologue médical, Alger ; Carole BOULEUC, Oncologue, Chef de Service Soins de support, Paris ; Mounir BRAHIMI, Praticien Hospitalier, Blois ; Katia COLMA, IDE, Vandœuvre-lès-Nancy ; Delphine CORNUAULT-FOUBERT, Médecin Généraliste, Angers ; Fatima DALI, IDE, Trooz ; Erika DOS SANTOS, Chargé de projet, Valence ; Elodie EDWIGE, Médecin Hospitalier, Pierre-Bénite ; Ismaïl ELALAMY, Hématologue, Paris ; Nadège FLEURY, IDE, Le Chesnay ; Noémie HEYSER, Interne, Lyon ; Mohamed KHETTAB, Oncologue médical, Saint-Pierre ; Nadine LAFFORGUE, IDE, Cenon ; Alexandre LEROY, Médecin Hospitalier, Bayonne ; Emmanuela Valentina LIGABO, Médecin douleur-soins palliatifs, Bruxelles ; Sandrine MAHE, IDEC, Compiègne ; Willy MANGIN, Diététicien, Poitiers ; Christine PAILLER, Médecin soins de support, Villejuif ; Anny PAROT-MONPETIT, Médecin soins de support, Vannes ; Rodolphe PAULON, Oncologue Médical, Castres ; Miroslav PETROVIC, Pharmacien, Neuilly-sur-Seine ; Claude PIOT BOISSIER, Médecin Hospitalier, Albigny-sur-Saône, Bénédicte POULLENNEC, Médecin douleur-soins palliatifs, Paris ; Florence RANCHON, Pharmacien, Pierre-Bénite ; Jérôme SICARD, Pharmacien, Chalons en Champagne ; Borhane SLAMA, Hématologue, Avignon ; Nathalie TRUFFLANDIER, Oncologue médical, La Rochelle ; Véronique VERSPYCK, Praticien Hospitalier, Rouen ; N'Détodji Bill WANKPO, Aide-soignant, Saint Laurent du Maroni



# Sommaire

	Page
<b>Contributeurs</b>	2
<b>Abréviations</b>	5
<b>Méthodologie</b>	6
<b>Populations cibles</b>	7
<b>Traitement initial de la MTEV, hors thrombose de cathéter</b>	8
<b>Traitement au long cours de la MTEV, hors thrombose de cathéter</b>	10
<b>Récidive de MTEV sous traitement anticoagulant</b>	11
<b>Thrombose chez un patient thrombopénique</b>	12
<b>Traitement initial, thrombose sur cathéter central</b>	13
<b>Traitement au long cours, thrombose sur cathéter central</b>	14
<b>Traitement thrombose veineuse superficielle</b>	15
<b>Prévention primaire de la MTEV, hors cathéter, en milieu chirurgical oncologique</b>	16



	Page
<b>Prévention primaire de la MTEV, hors cathéter, en milieu médical</b>	17
<b>Prophylaxie primaire de la thrombose sur cathéter central longue durée</b>	18
<b>Myélome multiple sous thalidomide ou lénalinoïde avec chimiothérapie et/ou dexaméthasone</b>	19
<b>Algorithme de gestion du risque: thrombocytémie essentielle et polyglobulie</b>	20
<b>Annexes</b>	21
Score de Khorana, COMPASS-CAT, ThroLy, IPSET-thrombosis	22
Gestion des traitements	26
Tableaux HBPM et AOD	30
FAQ: surveillance plaquettaire en cas de traitement par héparines	32
FAQ: Thrombose et tamoxifène	36
Bévacizumab et risque de MTEV	37
FAQ : que faire en cas de facteur V Leiden?	38
<b>Bibliographie</b>	40



## Abréviations

- ACFA: Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire
- AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
- AOD: Anticoagulant Oral Direct
- AVK: Anti Vitamine K
- DO : Densité Optique (résultat ELISA)
- EP: Embolie Pulmonaire
- ETEV: Evènement Thromboembolique Veineux
- FDR, FdR CV: Facteur de Risque (Cardiovasculaire)
- G/L: Giga par Litre
- HBPM: Héparine de Bas Poids Moléculaire
- HNF: Héparine Non Fractionnée
- IMC: Indice de Masse Corporelle
- KT: cathéter
- MI: Membre Inférieur
- MTEV: Maladie Thromboembolique Veineuse
- PPT : Probabilité Post-Test
- RCP: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- TIH: Thrombopénie Induite par l'Héparine
- TVS: Thrombose Veineuse Superficielle
- UI: Unité Internationale
- VEGF: Vascular Endothelial Growth factor
- VPN: Valeur Prédictive Négative



## Méthodologie

- Travail réalisé initialement dans le cadre du réseau ONCORA.
- Constitution d'un groupe de travail pluridisciplinaire (médecine générale, médecine interne, cancérologie, hématologie, pathologie vasculaire)
- Evaluation des Préconisations disponibles (ACCP, ASCO, AIOM, ASH, ISTH, NCCN, SOR) par la grille AGREE
- Adaptation des Préconisations retenues avec la méthode ADAPT en 2009
- Mise en forme des Préconisations suivant le format du réseau ONCORA en 2009
- Relecture externe par des membres du réseau ONCORA en 2009
- Présentation de la méthodologie pour validation lors des journées inter réseaux de mise en commun des référentiels en soins oncologiques de support (ONCORA / ONCOLOR; Lyon les 02 et 03 juillet 2009)
- Actualisation des données en 2011, 2013, 2016, 2018 et 2020
- Nota Bene: il s'agit de référentiels de bonnes pratiques et non de recommandations type INCA ou HAS



## Populations cibles

Sachant que le cancer est un contexte majorant le risque thromboembolique veineux...

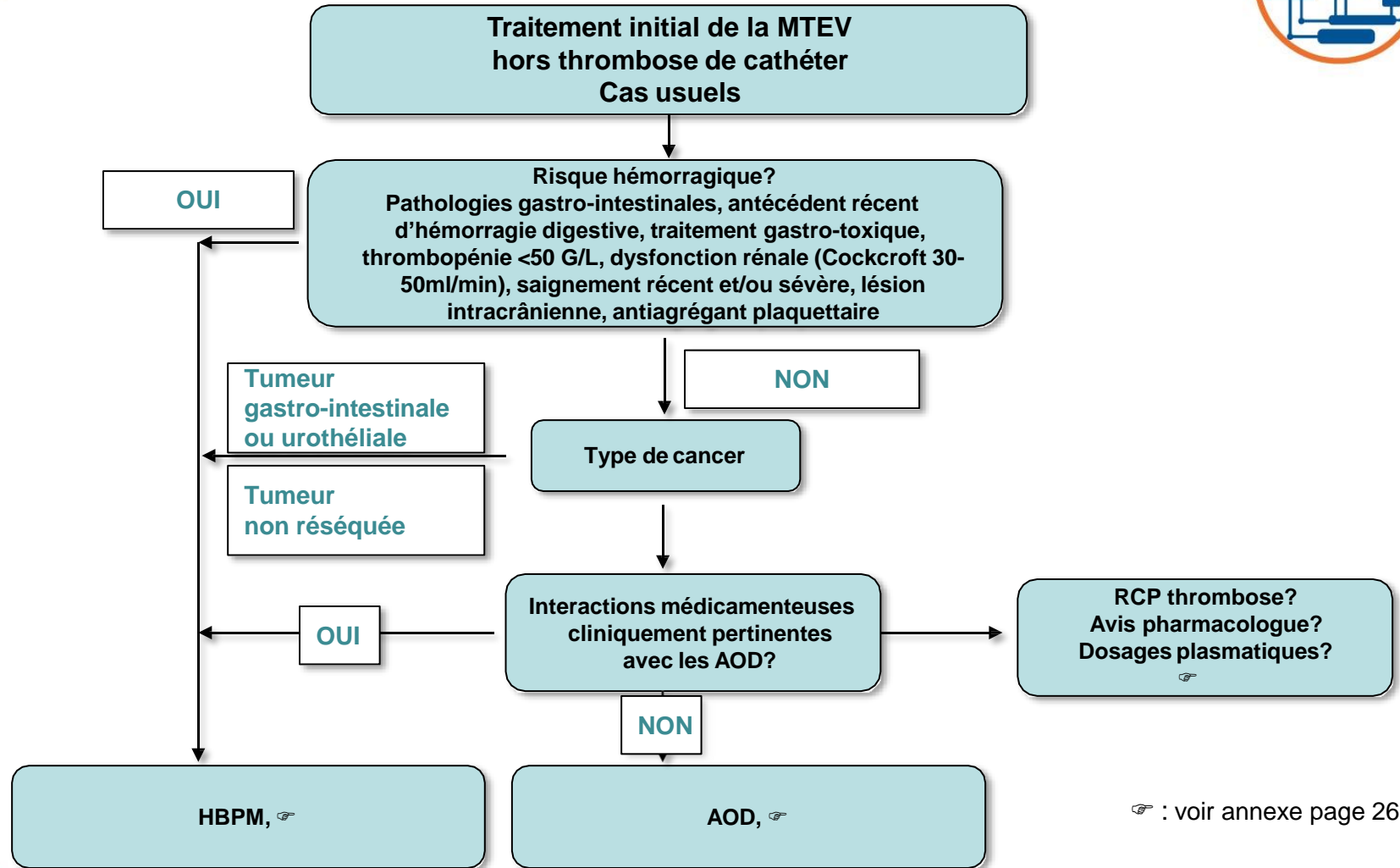
### Patients

Sujets âgés de plus de 18 ans atteints de cancer ou d'hémopathie maligne :

- Ayant une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou une embolie pulmonaire (EP) et/ou une thrombose sur cathéter central (TVKTC).
- Ou étant à risque d'évènement thromboembolique veineux (ETEVE) car :
  - Porteurs d'un cathéter central longue durée (> 3 semaines) dans le territoire cave supérieur : soit avec chambre implantable, soit tunnélisé avec ou sans manchon de Broviac.
  - Bénéficiant d'une intervention chirurgicale
  - Etant alité
  - Etant hospitalisé (> 24 h)
  - Ayant un traitement anti-tumoral majorant le risque thrombotique
- Ou ayant une thrombose veineuse superficielle.

### Professionnels de santé

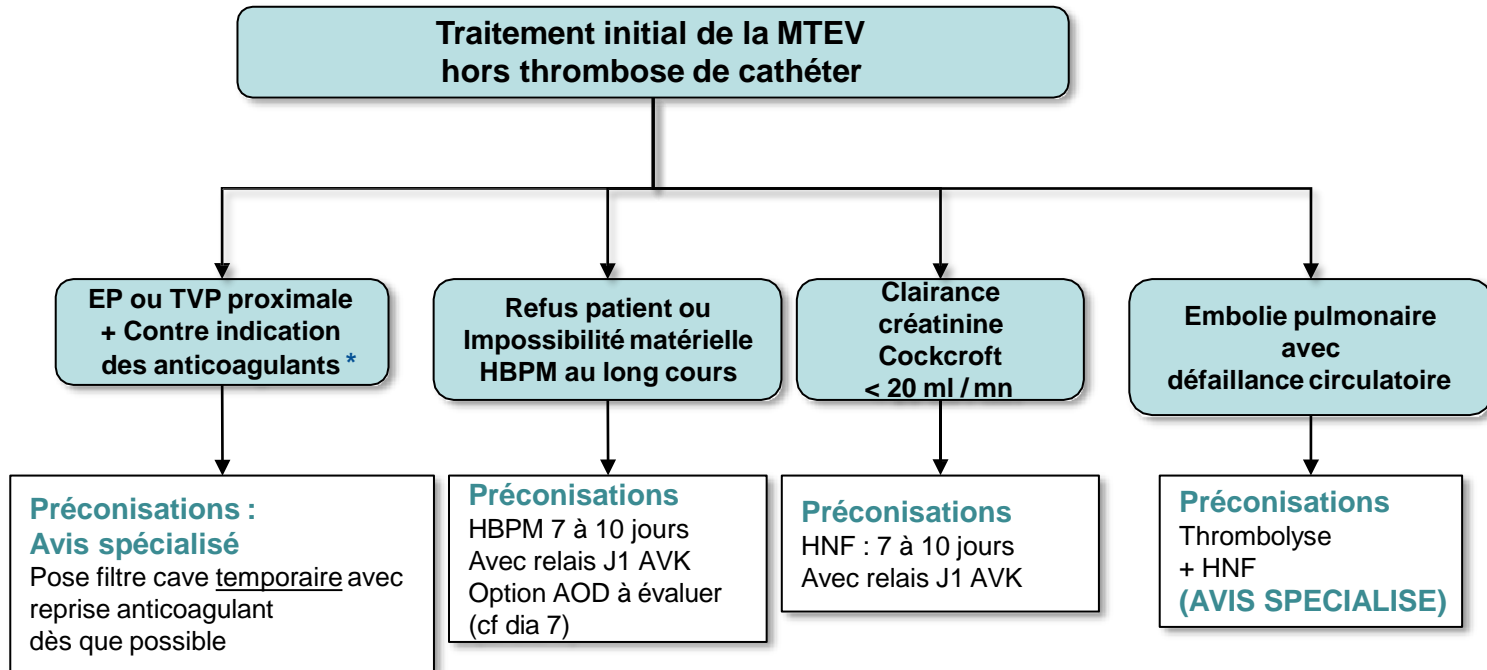
- Médecins généralistes et spécialistes prenant en charge une MTEV liée au cancer (prescription)
- Personnels paramédicaux prenant en charge la MTEV au cours du cancer (suivi des prescriptions)



## Autres facteurs à prendre en considération

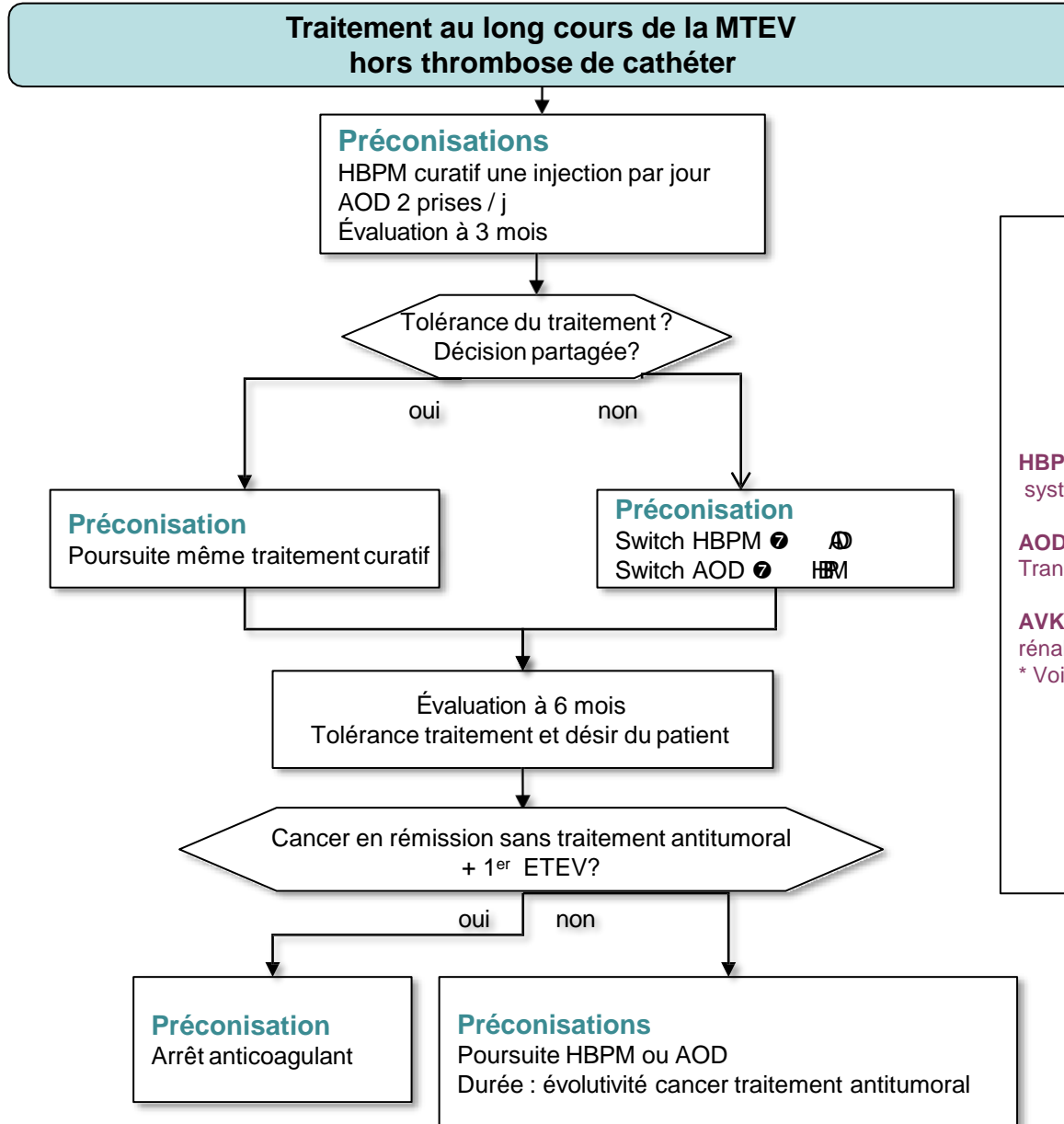
- Préférence du patient, après information du rapport Bénéfices/Risques
- IMC (préférer HBPM si IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> ou poids > 120 kg)
- Stade du cancer, gravité de l'évènement thrombotique (préférer HBPM chez les patients présentant des évènements sévères)
- Fonction rénale (préférer HBPM chez les patients avec une clairance Cockcroft entre 20 et 50 ml/min)
- Antécédents récents de chirurgie gastro-intestinale ou malabsorption : préférer HBPM
- Interactions médicamenteuses éventuelles (Cytochrome P450, Pgp, ...)





## \* Contre indications anticoagulants à doses curatives

- Chirurgie cérébrale récente (< 1 mois)
- Métastase cérébrale hémorragique
- Accident vasculaire cérébral hémorragique (< 1 mois)
- Diathèse hémorragique
- Lésion hémorragique active
- Endocardite infectieuse
- Péricardite



**N.B.**

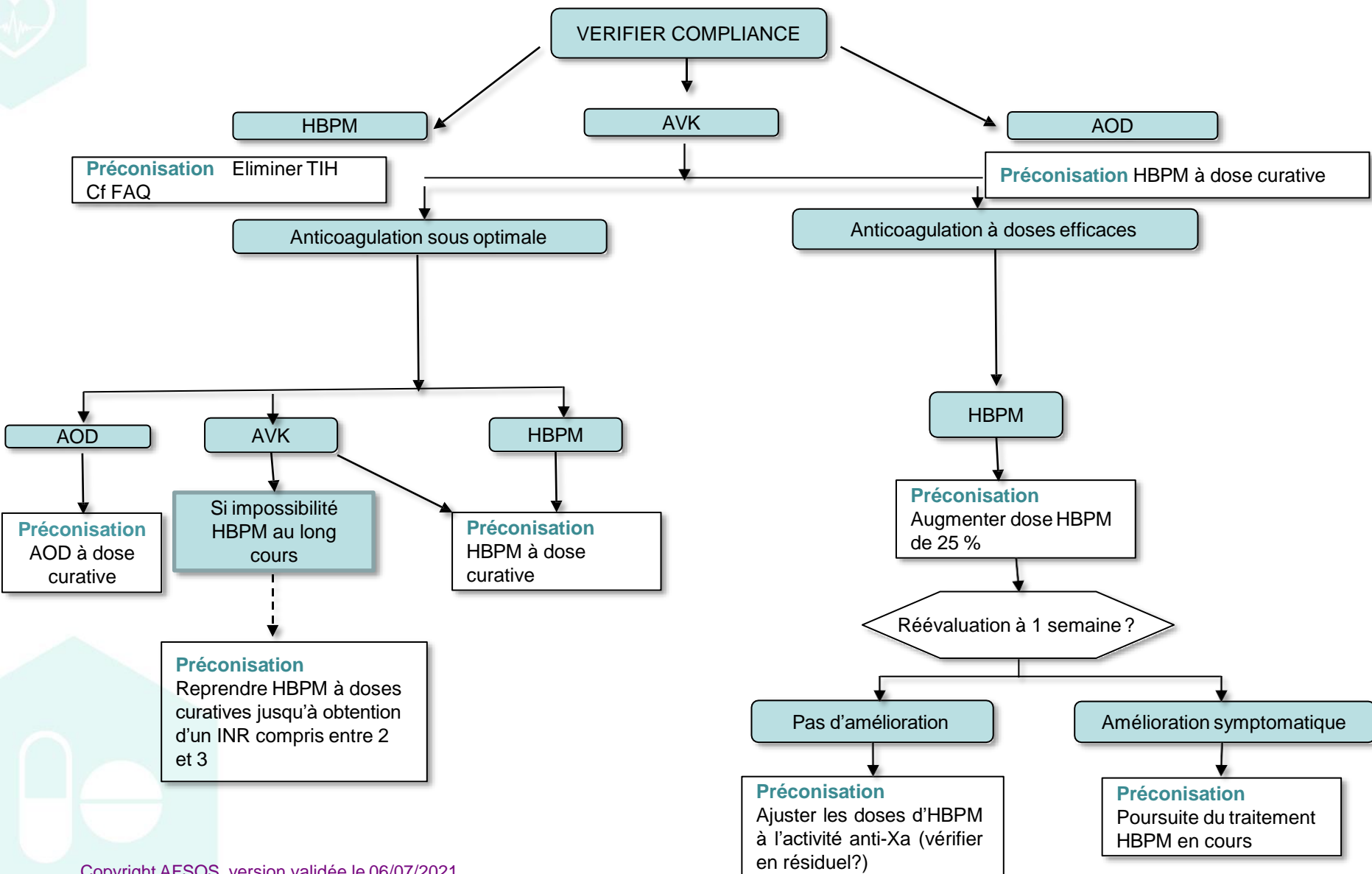
**HBPM:** pas de surveillance systématique

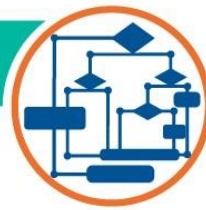
**AOD:** surveillance clairance et Transaminases

**AVK:** déconseillé sauf insuffisance rénale sévère  
\* Voir annexes p 26

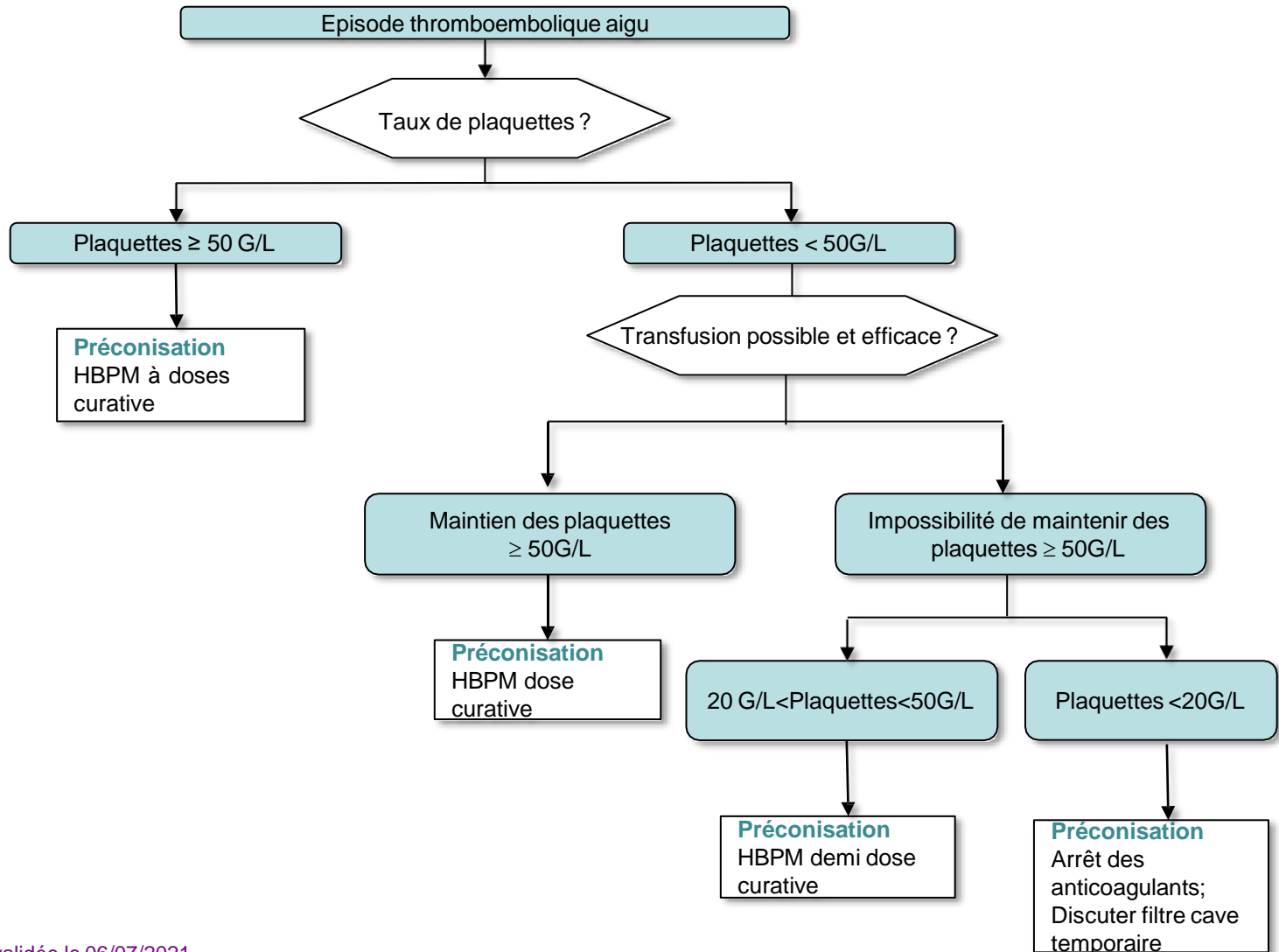


## Récidive MTEV sous traitement anticoagulant



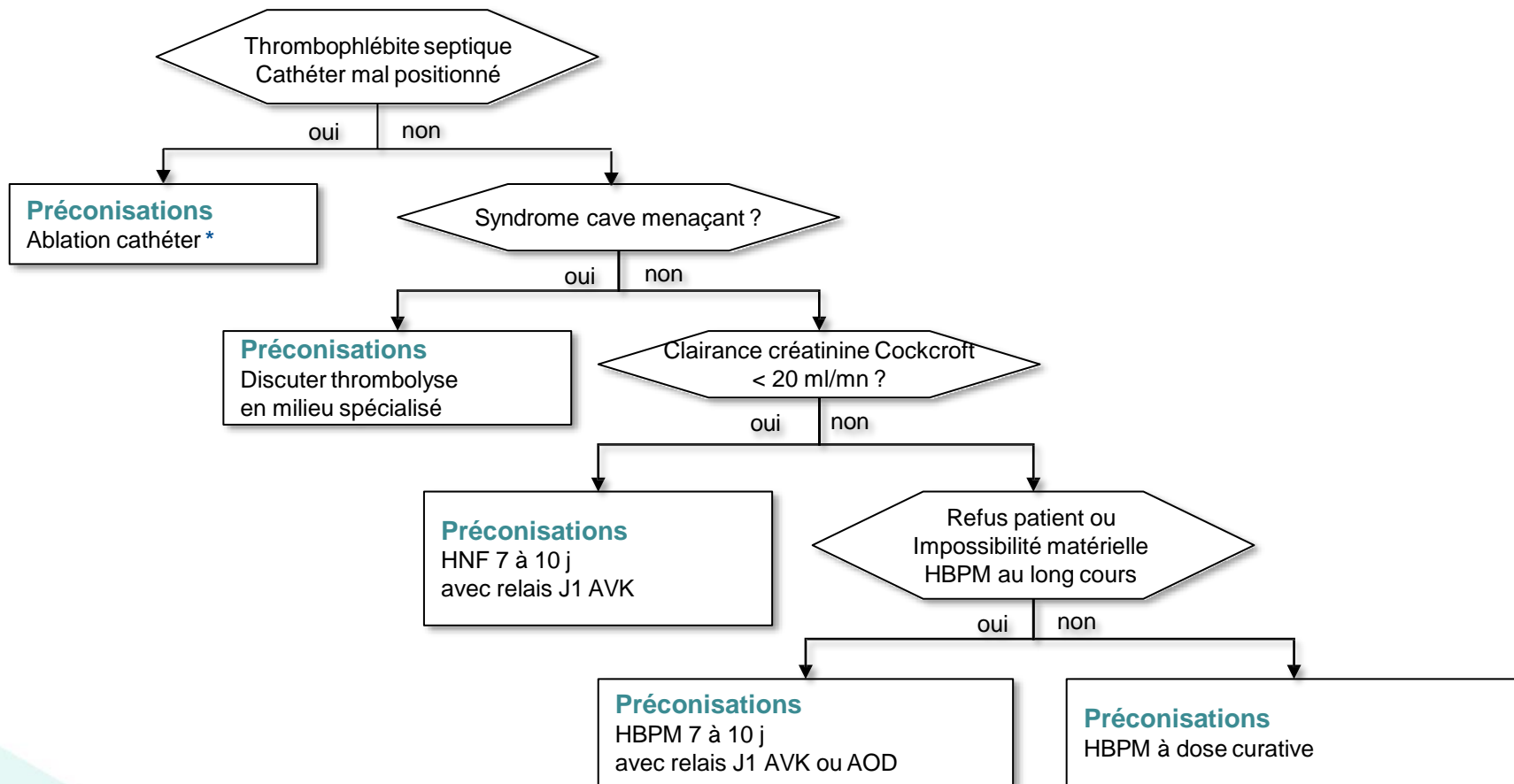


## Thrombose chez un patient thrombopénique





## Traitement initial thrombose veineuse sur cathéter central



\* en cas d'ablation de KT, pas de recommandations sur le timing par rapport au début des anticoagulants, ni sur la durée d'anticoagulation (au moins 6 semaines)  
A discuter en fonction de la survie, si KT mal positionné



## Traitement au long cours thrombose de cathéter veineux central

### Préconisations

HBPM à dose curative

### Évaluation régulière de :

- Évolution sous traitement
- Fonctionnement cathéter

Évolution favorable

oui | non

### Évaluation à 3 mois

Tolérance HBPM  
Décision partagée

oui

non

### Préconisations

Poursuite HBPM 3 mois

### Préconisations

Relais AVK, discuter AOD 2 prises

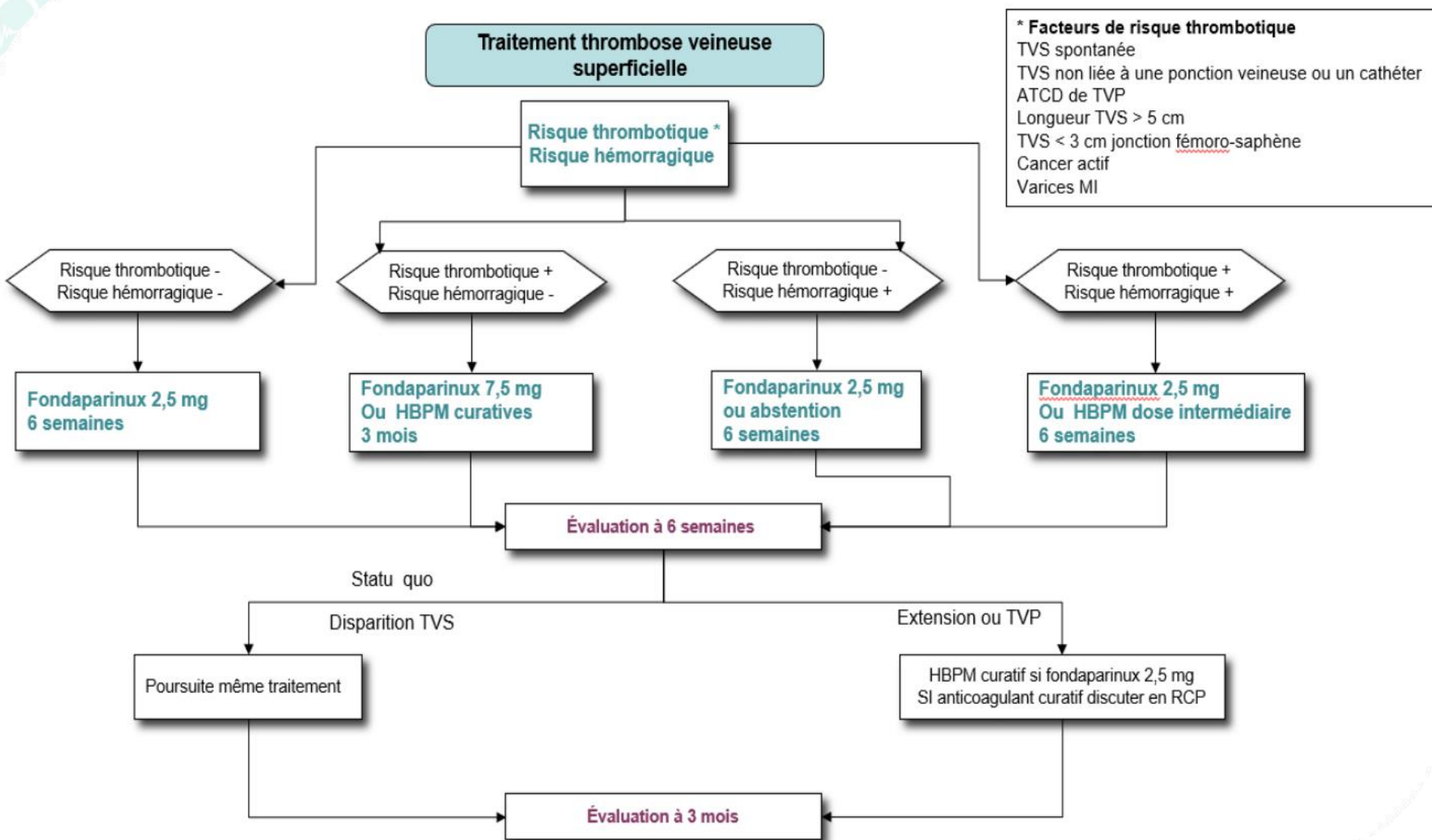
### Préconisations

- Ablation cathéter
- Poursuite HBPM 3 mois après ablation KT puis discuter durée totale du traitement
- Repositionnement du KT

### Évaluation à 6 mois :

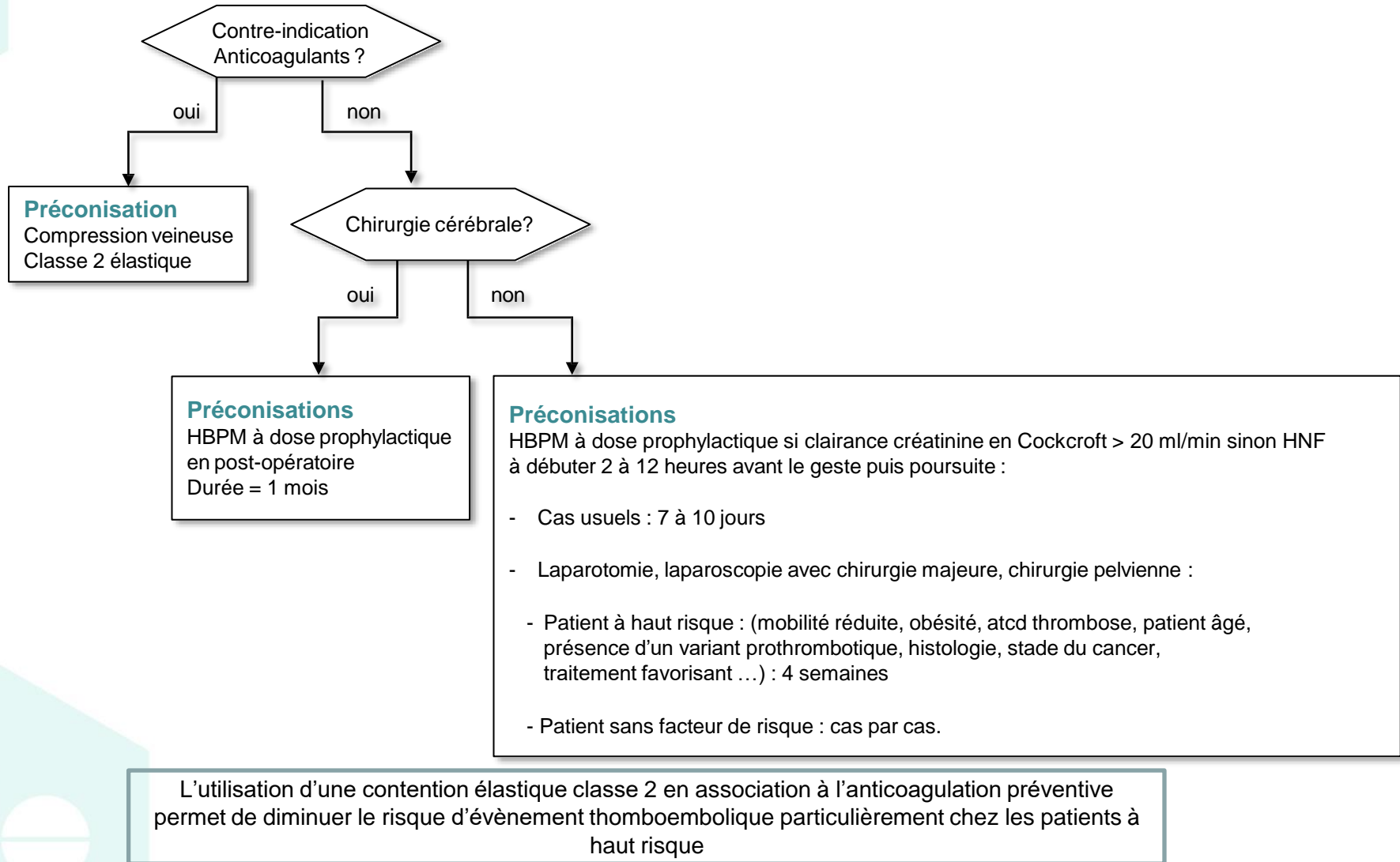
- Tolérance HBPM ou AVK ou AOD
- Décision partagée

Poursuite même anticoagulant ou relais AVK  
Discuter AOD 2 prises  
Durée : durée du cathéter





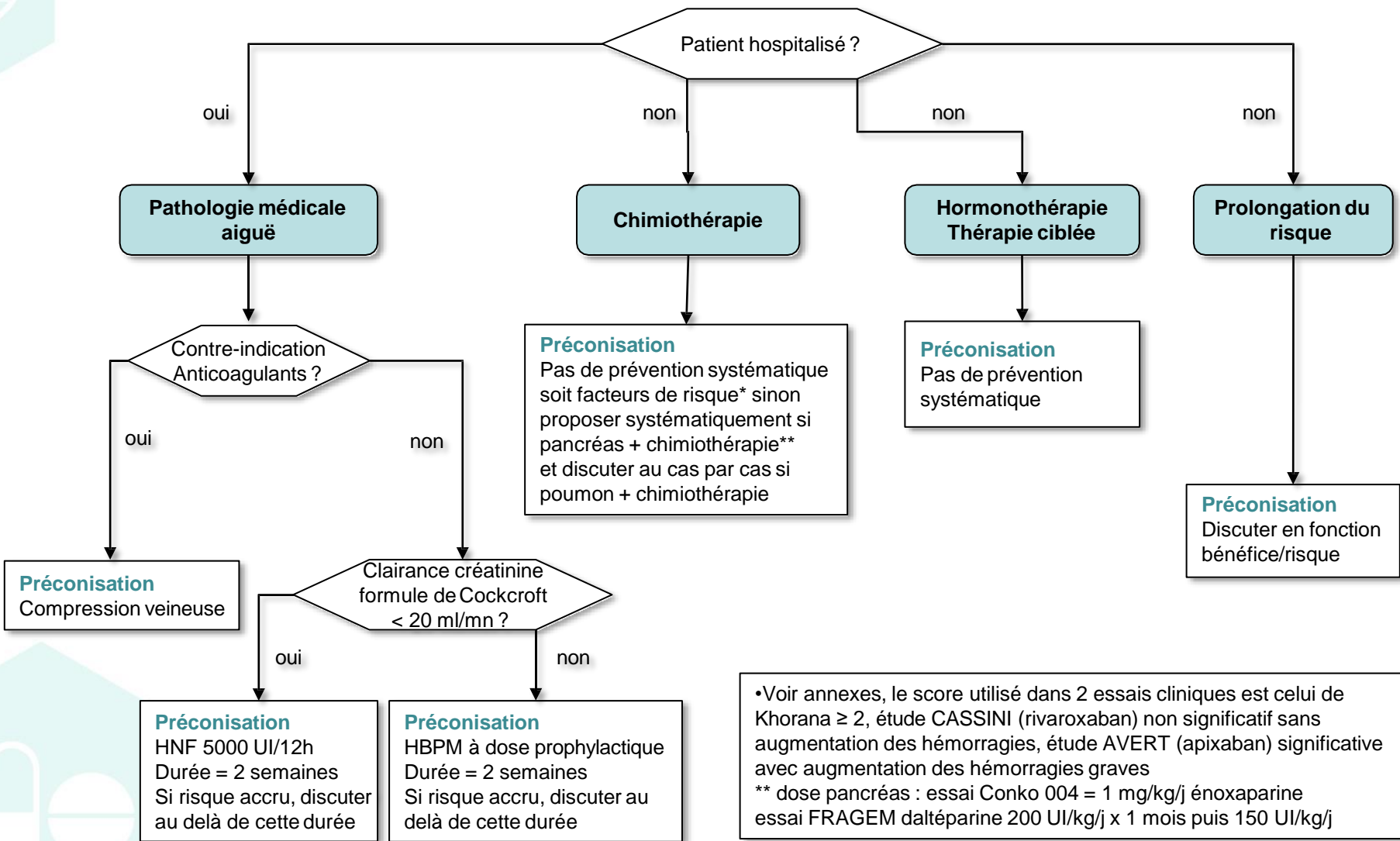
## Prévention primaire de la MTEV hors cathéter en milieu chirurgical oncologique



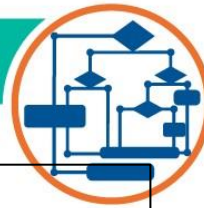




## Prévention primaire de la MTEV hors KT en milieu médical



• Voir annexes, le score utilisé dans 2 essais cliniques est celui de Khorana  $\geq 2$ , étude CASSINI (rivaroxaban) non significatif sans augmentation des hémorragies, étude AVERT (apixaban) significative avec augmentation des hémorragies graves  
 \*\* dose pancréas : essai Conko 004 = 1 mg/kg/j énoxaparine  
 essai FRAGEM daltéparine 200 UI/kg/j x 1 mois puis 150 UI/kg/j



## Prophylaxie primaire thrombose sur cathéter central longue durée (> 3 semaines)

Voir Référentiel AFSOS  
«Abord veineux et cancer (indications, pose, complications, extravasations)»

### 1- Matériel et pose du cathéter

- Cathéter avec Groshong = cathéter sans Groshong
- Insertion côté droit sauf cancer du sein droit, poumon unique fonctionnel droit, KT central droit récent et désir patient
- Repérage échographique indispensable de la veine si ponction percutanée
- Extrémité distale du cathéter à la jonction veine cave supérieure - oreillette droite
- Si masse médiastinale > 6 cm, pas de cathéter longue durée dans le territoire cave supérieur en première intention mais à discuter après tentative de réduction tumorale (corticoïdes, radiothérapie ou chimiothérapie sur voie veineuse périphérique ou voie veineuse centrale temporaire)
- Pose si possible par équipe entraînée
- Si KT mal positionné, demander de le repositionner avant de s'en servir

### 2 Prévention médicamenteuse

- Ni indication d'AVK à petites doses, ni indication d'AOD
- Pas d'indication d'HBPM à dose prophylactique
- Ne pas faire de rinçure héparinée :
  - pas d'effet sur thrombose,
  - même efficacité rinçure sérum physiologique
  - risque TIH



### **Dysfonctionnement de cathéter ≠ thrombose sur cathéter**

Dysfonctionnement de cathéter = impossibilité à aspirer ou perfuser

Causes dysfonctionnement :

- manchon de fibrine
- thrombus limité extrémité du KT
- pinch off (KT coudé dans la pince costoclaviculaire)
- thrombose sur cathéter

La thrombose sur cathéter ne se traduit pas toujours par un dysfonctionnement



## Myélome multiple sous thalidomide ou lénalinomide avec chimiothérapie et/ou dexaméthasone

### Facteurs de risque

Obésité (IMC>30)

ATCD thrombose

KT Central

Thrombophilie congénitale

Insuffisance Cardiaque ou Rénale

Diabète

Infection Aiguë

Immobilisation...

Chirurgie (< 6 sem.)

Anesthésie

Traumatisme

Voyage prolongé...

EPO

≤ 1 facteur de risque

#### Préconisations:

Aspirine 75-325 mg/j  
ou  
HBPM à dose prophylactique\*  
Durée 3 à 6 mois ?

≥ 2 facteurs de risque

#### Préconisations:

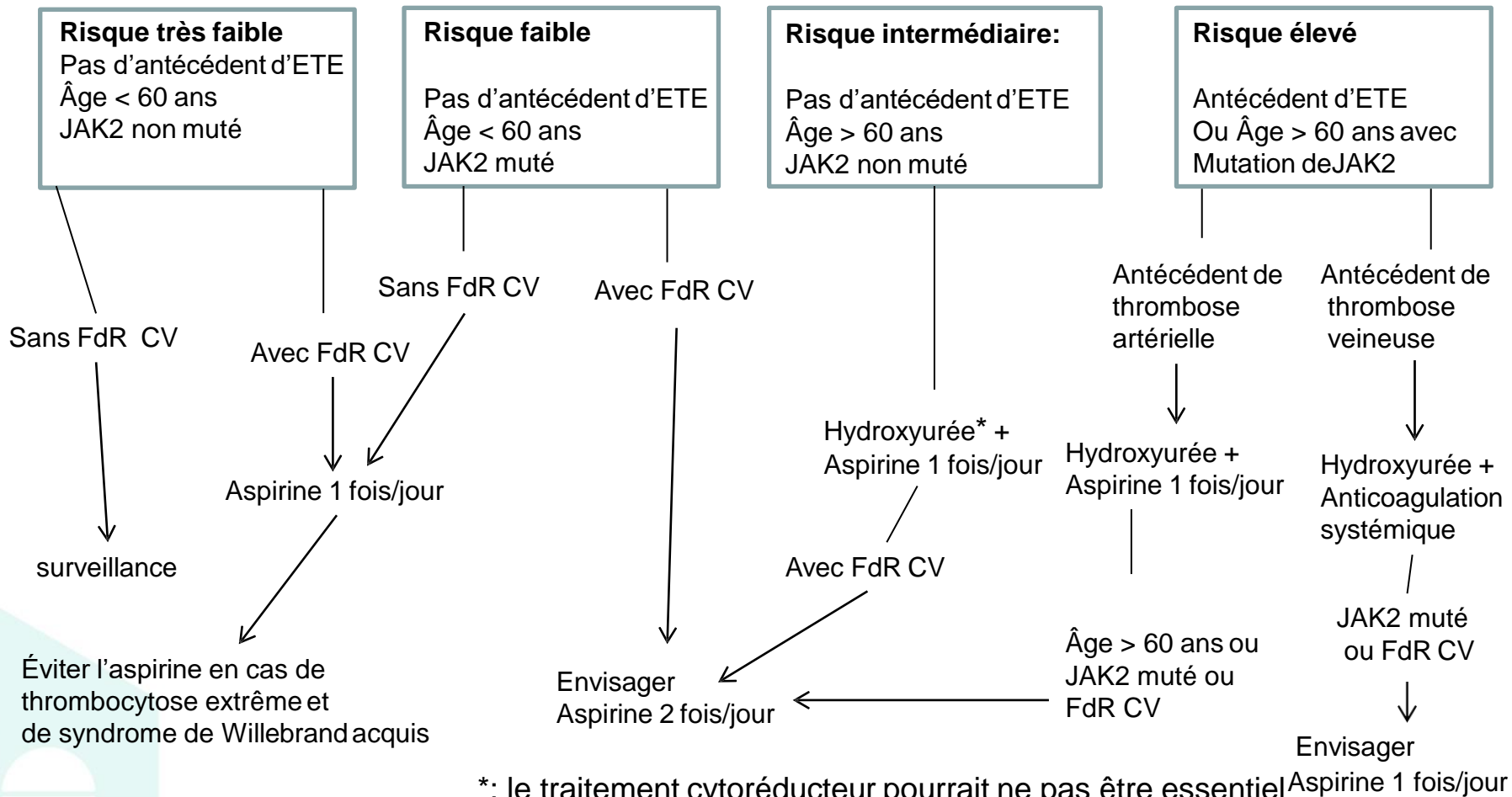
HBPM à dose prophylactique\*  
ou  
AVK (INR 2-3)  
Durée 3 à 6 mois ?



Pla<sub>q</sub> ≤ 50G/L : arrêt aspirine ou ↓ 50% HBPM  
Pla<sub>q</sub> ≤ 20 G/L : arrêt HBPM



# ALGORITHME DE GESTION DU RISQUE: THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE ET POLYGLOBULIE



\*: le traitement cytoréducteur pourrait ne pas être essentiel

FdR CV = facteurs de risque cardiovasculaires



# Annexes



## Thromboprophylaxie chez les patients ambulatoires : Score de Khorana

### Stratification du risque de MTEV avant chimiothérapie chez les patients ambulatoires

Il n'y a pas d'indication à une thromboprophylaxie systématique. Elle sera décidée au cas par cas en prenant en compte le rapport bénéfice antithrombotique / risque hémorragique établi en fonction du contexte clinique, du profil du patient, des caractéristiques du cancer et du traitement anticoagulant.

### Il existe un score de stratification du risque thromboembolique veineux à 3 mois établi chez des patients ambulatoires devant recevoir une chimiothérapie (score de Khorana)

- cancer estomac ou pancréas = 2 pts
- lymphome, poumon, vessie, testicule, gynécologique pelvien = 1 pt
- plaquettes > 350 G/L = 1 pt
- Hb < 100 g/L ou EPO = 1 pt
- GB > 11 G/L = 1 pt
- IMC > 35 = 1 pt

risque faible (score = 0) ⑦ MTEV 1,6 % à 3 mois et 2,3 % à 6 mois

risque modéré (score = 1) ⑦ MTEV 2,4 % à 3 mois et 3,7 % à 6 mois

(score 2) ⑦ MTEV 4,4 % à 3 mois et 6,4 % à 6 mois

risque élevé (score ≥ 3) ⑦ MTEV 10,1 % à 3 mois et 12,1 % à 6 mois

Ce score peut être une aide à la prise de décision en RCP (d'après Khorana et al Cancer Medicine 2020;00:1-12)

**Il n'y a pas de score de risque hémorragique actuellement validé au cours de la MTEV et encore moins au cours du cancer.**



Stratification du risque thrombotique chez les patients ambulatoires avant ou sous chimiothérapie

## SCORE COMPASS-CAT CHEZ LES PATIENTS AVEC CANCER (SEIN, POUMON, OVAIRE OU COLORECTAL)

Facteurs prédictifs d'ETE	score <sup>a</sup>	Niveau risque ETE	Intervalles du COMPASS-CAT RAM (min-max)	Intervalles du score COMPASS-CAT (min-max)	ETE (n)	Taux d'ETE
Cancer du sein sous hormonothérapie ou sous anthracycline	6	Bas/intermédiaire (n=506)	<-4,8	0 à 6	9 sein: 6 colorectal: 2 poumon: 0 Ovaire: 1	1,7%
Diagnostic de cancer ≤ 6 mois	4					
CVC	3	Haut (n= 517)	>-4,7	≥7	69 sein: 45 colorectal: 14 poumon: 5 Ovaire: 5	13,3%
Cancer de stade avancé	2					
Facteurs de risque cardiovasculaires d'au-(composé moins 2 des antécédents suivants: histoire personnelle d'AOMI, HTA, hyperlipidémie, diabète, obésité)	5					
Hospitalisation récente pour pathologie médicale aiguë	5					
Antécédent personnel d'ETE	1					
Plaquettes ≥ 350X10 <sup>9</sup> /l	2					

<sup>a</sup>:Risque bas/intermédiaire: 0-6; risque élevé ≥7  
ETE: évènement thromboembolique veineux  
CVC: cathéter veineux central

VPN: 98%

2 niveaux de risque

« Ne pas administrer de prophylaxie au patient à faible risque »

D'après Gerotziapas et al The Oncologist 2017; 22:1-10  
Key et al J Clin Oncol 2019



Stratification du risque thrombotique chez les patients ambulatoires  
avant ou sous chimiothérapie

## SCORE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LYMPHOME

### Thro(MBOSIS)Ly(MPHOMA) score

Variable	points
Antécédent d'ETEV	2
Mobilité réduite	1
Antécédent d'IDM ou d'AVC	2
Obésité (IMC > 25)	2
Extra-ganglionnaire	1
Médiastin	2
Stade avancé	2
Neutropénie	1
Hb < 100 g/L	1

Risque faible	0-1
Risque intermédiaire	2-3
Risque élevé	≥ 4

**VPN 96%**

*D'après Antic et al. Blood Rev 2018;32(2): 144-158*





Stratification du risque thrombotique chez les patients ambulatoires:

## Score Pronostic International de thrombose dans la thrombocythémie essentielle (IPSET-thrombosis)

- A. Âge > 60 ans (HR 1.5 => 1 point),
- B. Antécédent d'ETE (HR 1.9 => 2 points),
- C. Facteur de risque cardiovasculaire (HR 1.6 => 1 point),
- D. JAK2V617F (HR 2.0 => 2 points).

Modèle pronostique: Risque faible < 2 points (1.03% pt-ans)  
Risque intermédiaire = 2 points (2.35% pt-ans)  
Risque élevé > 2 points (3.56% pt-ans)

*D'après Barbui et al Blood 2012*



## Gestion des traitements

### Gestion des traitements

#### **1. Patient traité par HNF**

##### **A dose curative**

- Si IV, bolus 5000 UI IVD puis 450 à 500 UI/kg/j, TCA 4 h après le début du traitement
- En SC 500 UI/kg/j en 2 à 3 injections, TCA à mi distance entre deux injections
- TCA entre 2 et 3 fois le témoin ou ou Anti-Xa 0.3 à 0.7 U/ml

##### **A dose préventive**

- 5000 UI en SC toutes les 8 heures en chirurgie
- 5000 UI en SC toutes les 12 heures en médecine

##### **Surveillance plaquettes 2 à 3 fois par semaine**

#### **2. Patient traité par HBPM**

- Pas d'activité anti Xa sauf patient > 100 kg ou < 40 kg et clairance créatinine entre 30 et 60 ml/mn (curatif)
- Dans le traitement curatif, privilégier la gestion en ambulatoire chaque fois que possible
- Pas de surveillance des plaquettes (Cf FAQ en annexes) en l'absence de chirurgie, d'exposition préalable aux héparines ou de traumatisme, dans les cas contraires numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant un mois et en cas de manifestation évoquant une TIH

#### **3. Patient traité par AVK**

- En association HNF, HBPM ou fondaparinux pendant au moins 5 j à la phase initiale en curatif
- INR entre 2 et 3 en curatif
- Fréquence de la surveillance adaptée à l'équilibre de l'INR

#### **4. Compression veineuse :**

##### **Prévention de la TVP**

- Pendant l'hospitalisation ou plus si alitement
- Bas de compression classe 2

##### **Prévention maladie veineuse post phlébitique**

- Si TVP MI symptomatique, non indiqué TVP MS
- De classe 3 par collant ou chaussette en fonction de la tolérance et des capacités d'habillage
- Indication à nuancer avec la survie du patient




## Risque pharmacologique de l'association anti-tumoraux et AOD

- **Peu/Pas d'effet attendu de l'AOD sur le traitement antitumoral**
- **Mais risque d'interaction de l'anti-tumoral sur l'AOD** (peu de données cliniques disponibles)
- **Recommandations (ASCO 2019 et ITAC 2019) :**
  - **Vérifier le risque d'interaction avant de débuter un traitement par AOD (niveau de preuve haut)**
  - Les interactions peuvent être pharmacocinétiques (variation de l'exposition plasmatique de l'AOD) ou pharmacodynamiques (cumul de risque hémorragique)
  - Prévoir une **consultation pharmaceutique** pour conciliation médicamenteuse (AOD, anti-tumoral, traitement de support +/- auto-médication et médecines complémentaires)
- **Pharmacologie Apixaban et rivaroxaban :**
  - Absorption digestive haute (prendre en compte les résections digestives)
  - Biodisponibilité : apixaban 50% / rivaroxaban 90%
  - Métabolisme par le CYP3A4 et substrats de la P-gp : donc risque d'interaction
  - Index thérapeutique large :
    - Permettant d'accepter un certain nombre d'interaction de niveau faible ou modéré.
    - Néanmoins, certaines interactions fortes doivent faire privilégier une alternative thérapeutique. Cf RCP apixaban/ rivaroxaban (EMA) : utilisation non recommandée avec des inhibiteurs/inducteurs puissants du 3A4 et de la P-gp
- **En oncologie, risque de cumul de facteurs de risque (FDR) de sur/sous-exposition à l'AOD +/- FDR de saignement :**
  - Age élevé, poids extrêmes, sarcopénie, altération de la fonction rénale, interaction, polymédication, résection digestive, thrombopénie, métastases cérébro-méningées, cancer digestif...
  - Intérêt d'une discussion collégiale en RCP dans ces situations:
    - Prendre en compte les FDR liés au patient/cancer + les interactions éventuelles + les caractéristiques de la MTEV
    - En l'absence de données, il est raisonnable de privilégier une alternative à l'AOD
- **Il n'est pas recommandé de réaliser une surveillance anti-Xa**



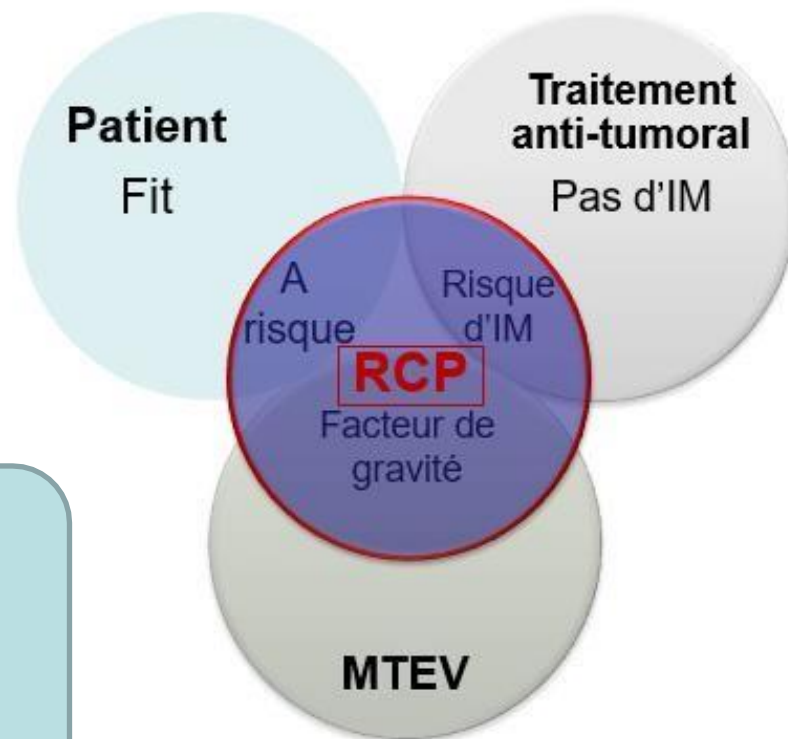
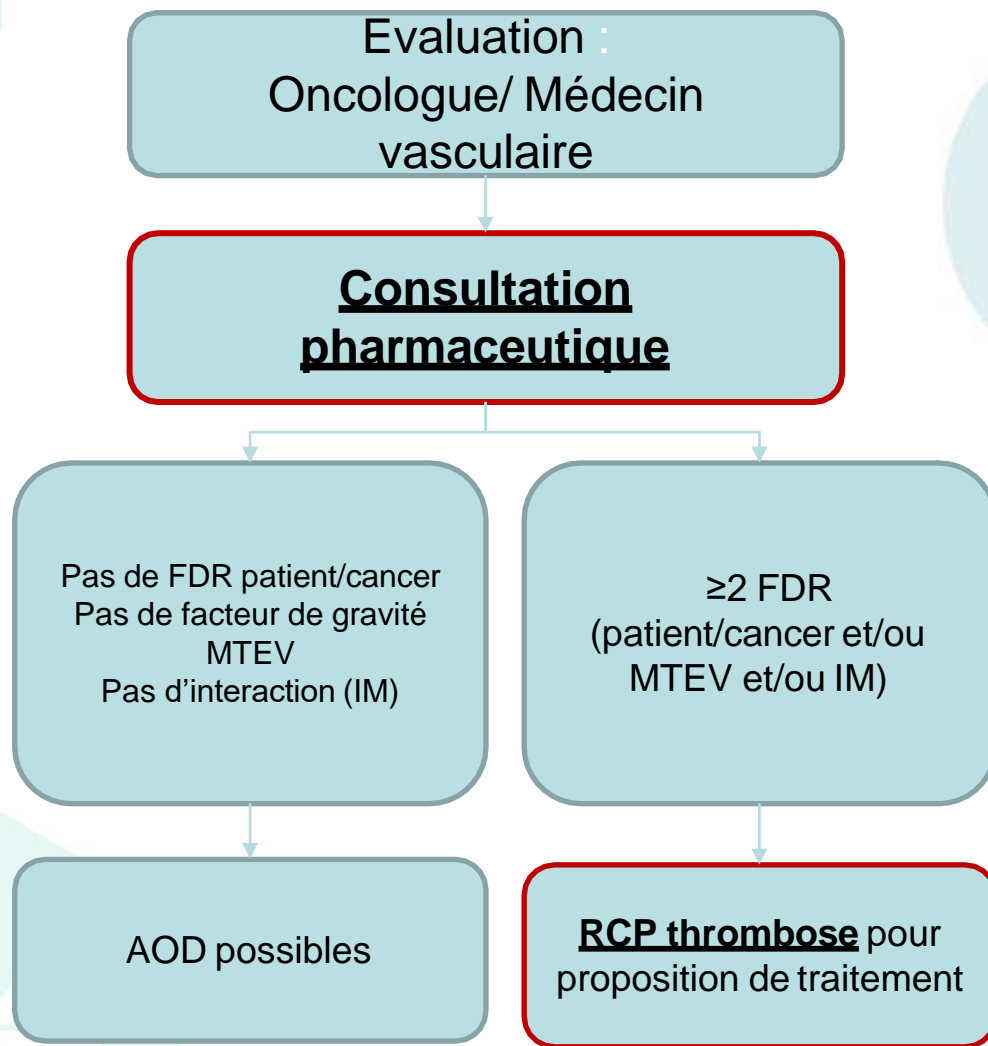
## AOD/Anti-tumoraux : exemples d'interaction contre-indiquées (Liste non exhaustive : nécessité de consultation pharmaceutique)


Associations non recommandées	Interactions à prendre en compte
Ibrutinib : interaction pharmacodynamique (risque de saignement)	Imatinib, nilotinib, panobinostat, ponatinib, venetoclax, ruxolitinib
Apalutamide, enzalutamide	Cobimetinib, Dabrafenib, trametinib, vemurafenib
Tucatinib	Imatinib, ifosfamide
Idelalisib, dasatinib	Lapatinib, Neratinib, ribociclib, alpelisib, tamoxifene
Mitotane	Niraparib, Rucaparib
	Cabozantinib, abiraterone, sunitinib, temsirolimus, Tivozanib
	Regorafenib, sorafenib, ramucirumab, encorafenib,
	Brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib, entrectinib,
	Larotrectinib
	Ipilimumab,
	Trastuzumab-emtansine

 Sources :  
[www.drugs.com](http://www.drugs.com)  
<https://cancer-druginteractions.org>  
 Ehra guidelines  
 Bellesoeur et al



## Eligibilité au traitement par AOD ?



 phase aigue d'un évènement thrombo-embolique, il n'est pas recommandé de proposer un AOD à dose diminuée



## Héparines de bas poids moléculaires

HBPM		Dose préventive haut risque	Dose curative
DCI	Nom commercial		
Enoxaparine	LOVENOX®	4 000 UI/j AMM	100 UI/kg/12h Pas d'AMM spécifique en cancérologie
Daltéparine (AMM)	FRAGMINE®	2 500 à 5 000 UI/j AMM spécifique en chirurgie oncologique	200 UI/kg/j x 1 mois puis 150 UI/kg/j x 5 mois AMM spécifique en cancérologie
Nadroparine	FRAXIPARINE®	Poids < 70 kg: 3 800 UI/j Poids > 70 kg: 3 800 UI/j Pas d'AMM spécifique en cancérologie	85 UI/kg/12h (0,1 ml/10kg/12h)
	FRAXODI®	Pas d'AMM en prophylaxie en médecine	171 UI/kg/j (0,1 ml/10kg/12h) Pas d'AMM spécifique en cancérologie
Tinzaparine (AMM)	INNOHEP®	3 500 à 4 500 UI/j AMM spécifique en chirurgie et en médecine oncologique	175 UI/kg/j AMM spécifique en cancérologie



## AOD

AOD		Dose préventive haut risque	Dose curative
DCI	Nom commercial		
Apixaban	ELIQUIS®	Pas d'AMM en prophylaxie en médecine en dehors de l'ACFA	10 mg 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour Pas d'AMM spécifique en cancérologie
Dabigatran	PRADAXA®	Pas d'AMM en prophylaxie en médecine en dehors de l'ACFA	150 mg 2 fois/jour après anticoagulation par voie parentérale pendant au-moins 5 jours Pas d'AMM spécifique en cancérologie
Edoxaban	Non commercialisé en France	Non commercialisé en France	Non commercialisé en France
Rivaroxaban	XARELTO®	Pas d'AMM en prophylaxie en médecine en dehors de l'ACFA	15 mg 2 fois/jour pendant 21 jours puis 20 mg 1 fois/jour Pas d'AMM spécifique en cancérologie



## Foire Aux Questions (FAQ) Faut-il surveiller les plaquettes sous HBPM?

### ➤ Pas de surveillance plaquettaire systématique :

- Dans un contexte non chirurgical / non traumatique, en particulier sous chimiothérapie:  
le risque de TIH est  $< 0.1\%$ .

L'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence nécessitant un avis spécialisé.  
Toute baisse significative (de l'ordre de 50% de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne le seuil critique ( $< 150\ 000\text{mm}^3$ ).

➤ **Surveillance plaquettaire systématique** pendant toute la durée du traitement, que l'indication du traitement soit préventive ou curative **en cas de** :

- contexte chirurgical (dans le mois) ou traumatique (immobilisation plâtrée ...) actuel ou récent (dans les 3 mois),
- contexte non chirurgical / non traumatique chez des patients à risque :  
antécédents d'exposition à l'Héparine Non Fractionnée ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu du risque de TIH (risque de TIH  $> 0.1\%$ , voire  $> 1\%$ )  
ou comorbidité importante, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.



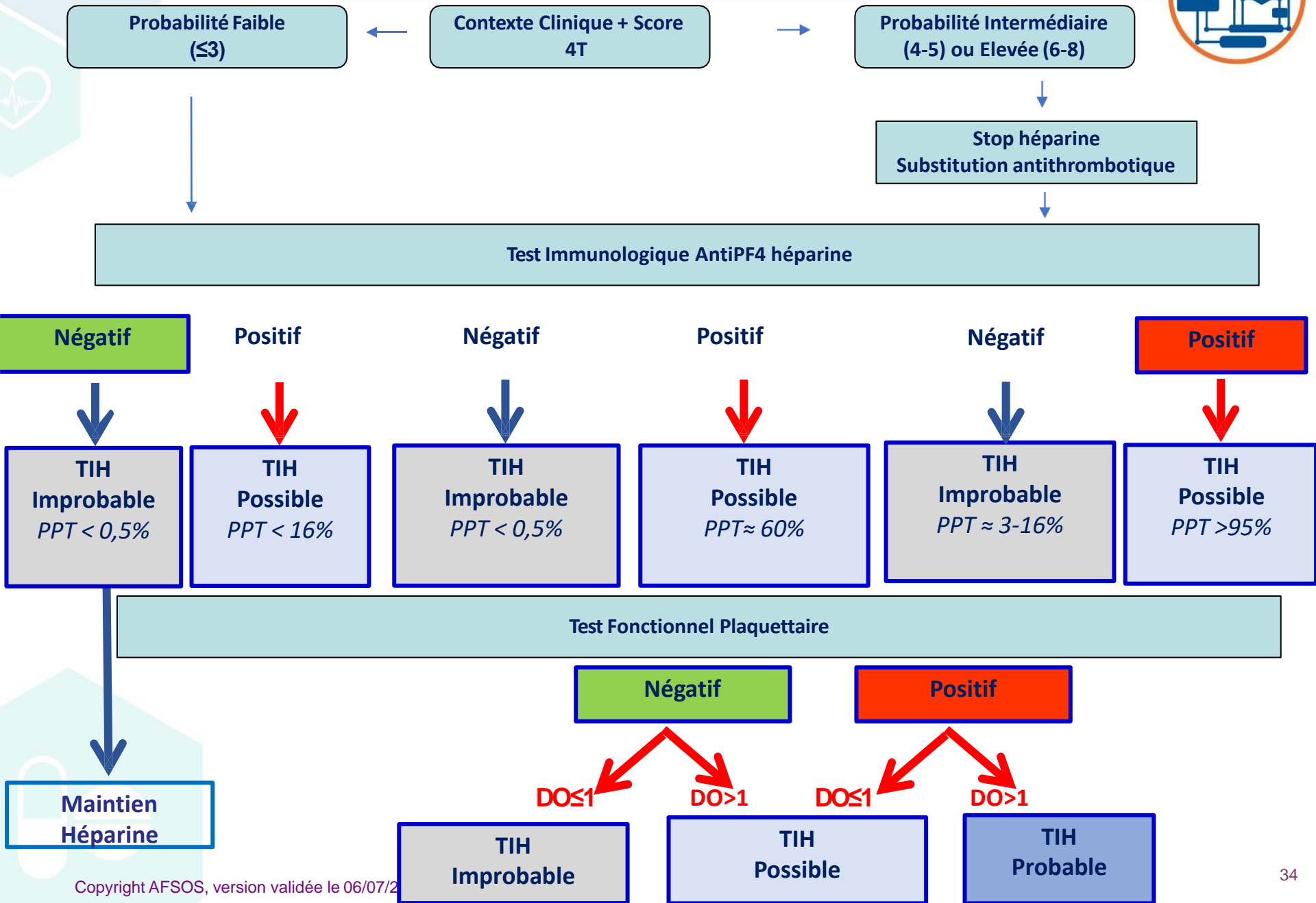


## SUSPICION DE TIH: SCORE DES 4 T

Probabilité faible 0-3  
 Probabilité intermédiaire 4-5  
 Probabilité élevée 6-8

points	2	1	0	Score
<b>Thrombopénie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution &gt; 50% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou</li> <li>- plaquettes entre 20000 et 100000</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de 30 à 50% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou</li> <li>- plaquettes entre 10000 et 19000</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de moins de 30% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou</li> <li>- plaquettes &lt; 10000</li> </ul>	/2
<b>Temps de survenue de la thrombopénie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie survenue dans les 5 à 10 jours après le début du traitement ou</li> <li>- au 1<sup>er</sup> jour si traitement antérieur (5-30 jrs)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie survenue après le 10<sup>e</sup> jour de traitement ou</li> <li>- au 1<sup>er</sup> jour si traitement antérieur (31-100 jrs) ou</li> <li>- à J10.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie survenue dans les 4 premiers jours de traitement mais sans exposition à l'héparine dans les 100 jours précédents.</li> </ul>	/2
<b>Thrombose ou autres complications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nouvelle thrombose</li> <li>- Nécrose cutanée (point d'injection)</li> <li>- Réaction anaphylactique après bolus IV</li> <li>- Hémorragie surrénale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombose veineuse récidivante</li> <li>- Suspicion de thrombose</li> <li>- Lésions cutanées érythémateuses au point d'injection</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspicion de thrombose</li> </ul>	/2
<b>AuTre cause de la thrombopénie (médicaments etc...)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pas d'autre cause évidente</li> </ul>	<u>Autres causes possible</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sepsis sans contamination microbienne</li> <li>- Thrombocytopénie</li> </ul>	<u>Autres causes</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections</li> <li>- Chimio / radiothérapie</li> <li>- CIVD</li> </ul>	/2
			<b>Total</b>	

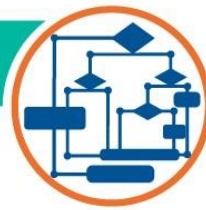
# Référentiels en Soins Oncologiques de Support





## GESTION DU TRAITEMENT EN CAS DE TIH

Traitement non héparinique	Danaparoïdesodique Orgaran®	Argatroban Arganova® Argatra®
Origine	Mélange de GAG (dermatane, héparane et chondroïtine sulfate)	Produit de synthèse à partir de la L-Arginine
Action	Indirecte, AT dépendant anti-Xa et anti-IIa (Ratio 22) Irréversible	Anti-thrombine directe Se lie à la thrombine libre et liée réversible
Élimination	Rénale	Hépatique
Demi-vie	25 h = activité anti-Xa 7 h = activité anti-IIa	40-50 min
Posologie Surveillance biologique	Bolus IV en fonction du poids 150 à 200 U/h IVSE (perfusion continue) Cible anti-Xa = 0.5 à 0.8 UI/ml	0.5 (ECMO ou risque hémorragique) à 2 µg/kg/min en IVSE TCA ratio 1.5 à 3: Max <100sec TCA non spécifique ⇒ Tps d'Ecarine ou TT dilué Cible anti-IIa : 1 µg/ml (0.5-1.5)
Inconvénients	Demi-vie longue Réaction croisée avec HNF (3%)	Allonge TQ+++ Interfère avec l'INR
Avantages	Surveillance biologique simple Expérience clinique	Durée de vie courte Rapidement réversible
Évolution	Remontée des plaquettes en 24-48h Sinon vérifier posologie et réactivité croisée immune	Remontée des plaquettes en 24-48 heures Sinon vérifier posologie



## Foire Aux Questions (FAQ) Thrombose et tamoxifene

### ➤ Indication de tamoxifene chez une patiente aux antécédents de thrombose:

Discussion en RCP:

- Maintien du tamoxifene?
- Thromboprophylaxie?

### ➤ Evènement thromboembolique chez une patiente sous traitement par tamoxifene:

Discussion en RCP:

- Poursuite du tamoxifene et traitement par HBPM ou AOD, prolongé pendant toute la durée du tamoxifene?
- Arrêt du tamoxifene, modification de l'hormonothérapie, traitement anticoagulant selon recommandations?




## Bevacizumab (Anti-VEGF) et risque de MTEV

- Bevacizumab + chimiothérapie
  - Pas d'augmentation du risque MTEV (18.5/100 PA vs 20.3/100 PA)  
Quelque soit le type histologique, l'âge, le performance status, les antécédents de MTEV  
*méta-analyse données individuelles*
- MTEV sous bevacizumab et chimiothérapie : sous anticoagulants à dose curative
  - Pas d'augmentation du risque hémorragique  
Risque de saignement majeur faible (1%) et indépendant du traitement par bevacizumab  
*méta-analyse données individuelles*



## FAQ : que faire en cas de mutation du facteur V Leiden?

 Les études impliquant les patients atteints de cancer et porteurs de thrombophilie constitutionnelle sont rares avec des collectifs limités, il est donc difficile d'en déduire des lignes directrices pour la gestion du risque thrombotique et l'influence d'une thrombophilie génétique dans ce contexte

### ➤ Faut-il contre indiquer un traitement antinéoplasique ?

L'existence d'une particularité génétique à l'état hétérozygote type facteur V Leiden ou FII Leiden est associée à un risque thrombotique modéré et ne doit pas contre-indiquer un traitement anti-tumoral majorant potentiellement ce risque. Le bénéfice anti-néoplasique attendu doit l'emporter face au risque thrombotique après discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Deux essais prospectifs dans le cancer du sein n'ont pas montré d'incidence thrombotique accrue chez des patientes recevant du tamoxifène alors qu'elles étaient porteuses d'une mutation hétérozygote du facteur V Leiden ou du facteur II Leiden. En revanche, un essai plus récent a révélé que cette association était significativement plus délétère au plan vasculaire. Ces données contradictoires soulignent l'hétérogénéité des populations étudiées et l'importance des caractéristiques des patientes à considérer dans cette optique.



## FAQ : que faire en cas de mutation du facteur V Leiden?



Les études impliquant les patients atteints de cancer et porteurs de thrombophilie constitutionnelle sont ~~avec~~ avec des collectifs limités, il est donc difficile d'en déduire des lignes directrices pour la gestion du risque thrombotique et l'influence d'une thrombophilie génétique dans ce contexte

### ➤ Faut-il rechercher systématiquement la mutation?

Les particularités génétiques type facteur V Leiden ou Facteur II Leiden ayant une prévalence plus ou moins grande dans la population générale (facteurs de risques dits extraordinaires), leur screening systématique n'est pas nécessaire. En revanche, il est important de vérifier le profil de risque vasculaire des patients atteints de cancer (facteurs de risques dits ordinaires) : tabac, surpoids, antécédents thrombotiques personnels et familiaux, type de cancer, stade évolutif, chimiothérapie anti-tumorale, chirurgie...

Les paramètres recueillis conditionneront la nécessité d'une thromboprophylaxie avisée, qu'ils soient associés ou non à ce type de thrombophilie génétique.



## Bibliographie

- Méthode et processus d'adaptation des Préconisations pour la pratique clinique existantes. HAS février 2007.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/method\\_process\\_adaptation\\_rpc\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/method_process_adaptation_rpc_2.pdf)
- Grilles d'évaluation de la qualité des Préconisations pour la pratique clinique. The AGREE collaboration, version française, HAS 2002.  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/grille.pdf>
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Venous Thromboembolic Disease: V1 2021  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf)
- Risk assesment for venous thromboembolism (VTE) NICE  
[http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/@ps/documents/digitalasset/dh\\_113355.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/@ps/documents/digitalasset/dh_113355.pdf)
- Khorana AA et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost; 2018; 16(9):1891-1894
- Wang TF et al: The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost; 2019; 17(10):1772-1778
- Farge D et al.: 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer Lancet Oncol, 2019, 20: e566-581.
- Key NS et al.: Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol; 2020; 38:496-52
- Lyman GH et al: American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv; 2021; 5:927-974
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse : [www.afssaps.fr/.../5/.../RBPThromboemboliqueVeineuse-Argu.pdf](http://www.afssaps.fr/.../5/.../RBPThromboemboliqueVeineuse-Argu.pdf)
- Modifications des recommandations de la surveillance plaquettaire:  
[http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/58af9a851799004cfc1317baf34a70c9.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/58af9a851799004cfc1317baf34a70c9.pdf)  
[http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf)





## Bibliographie

- Kearon C et al: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest, 2016; 149:315-352
- Hurwitz HI et al: Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. J Clin Oncol 2011; 29:1757-64

### Traitement curatif de la MTEV

- Meyer G et al: Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled étude. Arch Intern Med; 2002 162:1729–35
- Lee A et al: Low-molecular- weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med; 2003 349:146–53
- Hull et al: Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. Am J Med 2006;119:1062–72
- Den Exter PI et al. New anticoagulants in the treatment of patients with cancer-associated venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol 2013;26:163-9
- Lee AY et al: Treatment of cancer-associated thrombosis. Blood 2013; 122:2310-2317
- Lee AY et al: Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2015; 314: 677-86
- Raskob GE et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2018; 378;7: 615-624
- Young AM et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol; 2018; 36:2017-2028
- Marshall A et al: Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D trial (SELECT-D: 12m). J Thromb Haemost.;2020; 18:905-15
- McBane II RD et al: Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. J Thromb Haemost.;2020; 18:411-21
- Agnelli G et al: Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med; 2020; 82:1599-1607
- Ageno W et al: Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study .Thromb Haemost. 2021;121:616-624



## Bibliographie

### Prophylaxie chirurgicale

- Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group Br J Surg. 1997;84:1099-103
- Bergqvist D et al: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. New England Journal of Medicine 2002;346:975-80
- Kakkar A et al: Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized étude. J Thromb Haemost 2010; 8:1223-9
- Lausen I et al: Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled of prolonged thromboprophylaxis. Eur J Surg 1998;164:657-63

### Prophylaxie médicale

- Macbeth F et al: Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMATIC trial. J Clin Oncol, 2016, 34: 488-494
- Pelzer U et al: Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. J Clin Oncol, 2016, 34: 2028-34
- Gerotziafas GT et al: A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS–Cancer-Associated Thrombosis Study. The Oncologist, 2017;22:1222-1231
- Barbui T et al: Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization–essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood, 2012, 120:5128-5133
- Tefferi A, Barbui T: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2017; 92: 95–108
- Carrier M et al: Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med; 2019;380:711-719
- Khorana AA et al: Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. N Engl J Med; 2019;380:720-728



## Bibliographie

### AOD:

- Key NS et al: Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin oncol 2020;38:496-520
- Farge D et al: International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, Lancet Oncol 2019; 20:e566-e581
- Jan Steffel et al: The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39:1330-1393
- Bellesoeur A et al : Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: Clinical consequences. Crit Rev Oncol Hematol . 2018;129:102-112
- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xarelto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xarelto-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eliquis-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eliquis-epar-public-assessment-report_en.pdf)

### TIH:

- Gruel Y et al: Members of the French Working Group on Perioperative Haemostasis Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire GIHP. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Anaesth Crit Care Pain Med. 2020 Apr;39:291-310
- Marchetti M et al: Rapid and accurate Bayesian diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2020;135:1171-1184
- Gkalea V. et al: Prospective Evaluation of a Rapid Functional Assay for Heparin-Induced Thrombocytopenia Diagnosis in Critically Ill Patients. Crit. Care Med. 2019;47:353–359
- [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983162/fr/arganova-argatroban](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983162/fr/arganova-argatroban)
- [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3167435/fr/orgaran-danaparoide-sodique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167435/fr/orgaran-danaparoide-sodique)



## Bibliographie

### Facteur V Leyden:

- Decousus H, Moulin N, Quenet S, Bost V, Rivron-Guillot K, Laporte S, Mismetti P. Thrombophilia and risk of venous thrombosis in patients with cancer. *Thromb Res.* 2007;120 Suppl 2:S51-61.
- Ozkan M et al Ozkan M1, Sivgin S, Kocyigit I, Emirogullari F, Dikilitas M, Kaynar L, Ozkul Y, Er O. Do thrombophilic gene mutations have a role on thromboembolic events in cancer patients? *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012 Sep;8(3):e34-41
- Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, Drouet L, Jude B, Lecompte T, Le Gal G, Trillot N, Wahl D; French group on haemostasis and thrombosis; French Society of vascular medicine. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc.* 2009 May;34(3):156-203
- Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the IBIS Breast Cancer Prevention Trial. *Lancet.* 2002;360(9336):817–824.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerman DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1371–1388.
- Garber JE, Halabi S, Tolaney SM, et al. Factor V Leiden mutation and thromboembolism risk in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(13):942–949.
- Cuzick J. Tamoxifen and the factor V Leiden mutation. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Jul 7;102(13):918-9.

## Liens d'intérêt actualisation 2021



- **Dr Audrey Bellesoeur:**
  - Consultant et orateur: Leo Pharma, Pfizer
- **Dr Philippe Debourdeau:**
  - Consultant et orateur: Bayer, Léo Pharma, Pfizer, Vifor Pharma
- **Dr Audrey Echegass:**
  - Consultant et orateur: Leo-Pharma, Pfizer
- **Pr Ismail Elalamy:**
  - Projet de recherche: BMS, Leo-Pharma, Pfizer, Sanofi
  - Consultant et orateur: Bayer, BMS, Leo-Pharma, Pfizer, Sanofi, Boehringer-Ingelheim
- **Dr Nicolas Falvo:**
  - Consultant et orateur: Bayer, BMS, Pfizer, Sanofi
- **Pr Isabelle Mahé:**
  - Projet de recherche: BMS, Leo-Pharma, Pfizer
  - Consultant et orateur: Bayer, BMS, Leo-Pharma, Pfizer
- **Dr Nils Martin:**
  - Aucun
- **Dr Didier Mayeur:**
  - Consultant et orateur: Leo Pharma, Pfizer, Roche, ThermoFischer, Vifor Pharma



# Contributeurs version initiale

## Coordination

Dr Philippe Debourdeau, oncologue, Institut Sainte Catherine, Avignon; Dr Mayeur Didier, oncologie-hématologie, Centre Georges François Leclerc, Dijon

## Membres du groupe de travail

Dr Assad Souad, Interniste, hôpital Saint Luc Saint Joseph-Lyon; Dr Bellesoeur Audrey, Oncologue, Institut Curie, Paris; Dr Bonhomme Stéphanie, Médecin vasculaire, hôpital saint Joseph, Paris; Mr Brunet Abdelmadjid RRC-RA, Lyon; Dr Bureau du Colombier Pascale, Angiologue, hôpital Edouard Herriot- Lyon; Dr Chareyre Stéphane, Médecin généraliste-Bron; Dr Cajfinger Francis, Oncologue, hôpital La Pitié Salpêtrière – Paris; Dr Deblock Mathilde , Oncologue, centre Alexis Vautrin – Nancy; Dr Demolombe Sylvie, Interniste infirmerie protestante – Lyon; Dr Denis Jean Claude, Médecin généraliste – Bron; Dr Durant Cécile, Interniste hôpital Saint Louis – Paris; Dr Eche Gass Audrey, Oncologue, institut Claudius Regaud, Toulouse; Pr Elalamy Ismaïl, Hémostasien hôpital Tenon-Paris; Dr Falvo Nicolas, Angiologue, hôpital François Mitterand, Dijon; Dr Jaulmes Dominique, Hématologie, Hôpital Saint Antoine-Paris; Dr Laborier Frédéric, Médecin généraliste – Lyon; Dr Labrosse Hélène, RRC-RA, Lyon; Pr Lecompte Thomas, Hématologie - CHU Nancy; Dr Leger Philippe, Médecine vasculaire, Clinique Pasteur - Toulouse; Pr Long Anne, Pathologie vasculaire hôpital Robert Debré-Reims; Dr Magnet Marc, Oncologue Soins et Santé (Hospitalisation à domicile)-Lyon; Pr Isabelle Mahé, Médecine Interne, hôpital Louis Mourier-Colombes ; Dr Nils Martin, Médecin généraliste, Centre Georges François Leclerc, Dijon; Pr Guy Meyer, Département de soins intensifs et maladies respiratoires, hôpital Européen Georges Pompidou- Paris; Pr Nguyen Philippe, Hémostasien hôpital Robert Debré-Reims; Dr Roux Marielle, Interniste hôpital Pierre Oudot - Bourgoin-Jallieu.

## In Memoriam Pr Guy Meyer