

**Prévention et traitement des thromboses  
veineuses sur cathéter central chez les patients  
atteints de cancer**

**Comité de l'évolution des pratiques en oncologie  
(CEPO)**

Juin 2010

Direction de la lutte contre

# le cancer



Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la *Liste de médicaments - établissements* prévus à l'article 116 de la *Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux*, laquelle constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse [www.msss.gouv.qc.ca/cancer](http://www.msss.gouv.qc.ca/cancer).

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

**Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2010

Bibliothèque et Archives Canada, 2010

ISBN : 978-2-550-59500-7 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction partielle ou complète de ce document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire québécois et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2010

Le guide *Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter central chez les patients atteints de cancer* a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.

### Rédaction

Docteur Normand Blais, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Docteure Stéphanie Cloutier, hématologue, Hôpital de l'Enfant-Jésus (CHAUQ)

Madame Mariève Doucet, Ph.D., Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS)

Madame Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Madame Mélanie Kavanagh, Ph.D., Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)

Docteur Jean-François Landry, interniste, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

Docteur Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

### Révision externe

Docteur Alain Gilbert, chirurgien, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Docteure Jeannine Kassis, hématologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Docteure Nadine Martel, hématologue et oncologue médicale, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Docteure Chantal Séguin, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Général de Montréal (CUSM)

Docteur Stéphan Servant, radiologiste, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

### Révision interne et adoption

#### Comité de l'évolution de la pratique en oncologie

<b>Exécutif :</b>	Docteur Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Docteure Isabelle Roy, vice-présidente, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM) Monsieur Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix (CSSS Drummond) Madame Mélanie Kavanagh, coordonnatrice, Ph.D., Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)
<b>Membres :</b>	Docteur Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme) Madame Nicole Déry, pharmacienne, représentante du Conseil du médicament (observatrice) Madame Mariève Doucet, Ph.D., méthodologiste, AETMIS Madame Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Docteur Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup) Madame Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS) Monsieur Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, représentant de l'AETMIS Docteur Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ Madame Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Saint-Luc (CHUM), représentante du PGTM Madame Mélanie Morneau, M.Sc., MBA, méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS) Docteur Jean-François Ouellet, chirurgien, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Madame Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Monsieur Éric Potvin, Ph.D., méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS) Docteur Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM) Docteur Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles Lemoyne Docteur Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Madame Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's Docteur François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

## RÉSUMÉ

---

Depuis quelques années, la pose à long terme d'un cathéter veineux central (CVC) a facilité la gestion des traitements curatifs et palliatifs des patients atteints de cancer, et ce, particulièrement lors de traitements en perfusion continue. Néanmoins, elle a été associée à une hausse de la fréquence des complications thromboemboliques, laquelle représente une cause importante de morbidité.

Le présent guide a pour objectif de faire état de la documentation scientifique pertinente et vise à évaluer le rôle de la prévention primaire et du traitement curatif des événements thromboemboliques induits par un cathéter chez des patients atteints de cancer. Les questions du traitement de la maladie thromboembolique veineuse non relié au port d'un CVC, du traitement de la thrombose du cathéter et de l'interaction entre la warfarine et la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer ne seront pas traitées dans ce guide.

En février 2008, la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer de France publiait une revue systématique suivie de recommandations pour la prévention primaire et le traitement des thrombose veineuse sur cathéter (TVC) chez les patients atteints de cancer. La recherche de la documentation scientifique réalisée par ce groupe couvrait la période de janvier 1990 à janvier 2008. Cette recherche constitue l'assise du présent guide de pratique clinique. Un suivi prospectif et continu de la documentation scientifique publiée entre janvier 2008 et février 2010 a été effectué en utilisant l'outil de recherche *PubMed*.

Seules les études ayant comme population cible des patients atteints de cancer et porteurs d'un CVC ont été retenues. Les articles de revue, les lettres à l'éditeur, les études de cas, les études à caractère économique et celles portant sur un échantillon de vingt patients ou moins ont été exclus. De même, les études portant sur le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse non reliée aux cathéters ainsi que celles portant sur les TVC en lien avec le risque d'infection ont été exclues. Les abrégés de communication présentés lors des principaux congrès internationaux de même que les sites Internet d'organismes effectuant des revues systématiques, des lignes directrices et des consensus d'experts ont également été consultés.

Au total, 33 études ont été répertoriées, dont 31 traitant de la prévention primaire et 2 portant sur le traitement de la TVC chez les patients atteints de cancer. Concernant le volet de la prévention primaire, plusieurs agents anticoagulants ont été évalués : anticoagulants oraux, héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, thérapies antithrombotiques et agents fibrinolytiques. Des études traitant du type de cathéter, de son positionnement ou de la technique d'insertion ont également été retenues. Pour ce qui est du volet du traitement curatif, une étude portant sur un traitement avec agents fibrinolytiques et une autre traitant du retrait du cathéter ont été recensées.

Actuellement, les études abordant cette problématique ont présenté une grande variabilité de leurs devis, des techniques diagnostiques utilisées et de la population à l'étude. Tous ces éléments ont rendu difficile l'établissement d'un consensus sur le taux d'incidence réel de TVC chez les patients atteints de cancer. Même si une variation existe dans la littérature concernant le taux d'incidence de thrombose, l'hypercoagulabilité liée au cancer et le port du CVC sont des facteurs de risque indépendants du développement de thrombose.

En présence d'une TVC, un traitement est indiqué afin de réduire la morbidité ainsi que l'apparition de complications tardives. Toutefois, très peu d'études ont jusqu'à maintenant évalué cette problématique chez l'adulte. Récemment, l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) et le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) ont émis des recommandations qui se sont appuyées sur le retrait du CVC et sur une anticoagulothérapie.

Compte tenu des données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) émet les recommandations suivantes pour les patients adultes atteints de cancer et portant un cathéter veineux central :

En prévention primaire du développement d'évènements thromboemboliques :

- 1) que le cathéter veineux central soit inséré préférentiellement du côté droit et que son extrémité distale soit positionnée au niveau du tiers inférieur de la veine cave supérieure à la jonction de l'oreillette droite (recommandation de grade C);
- 2) qu'un traitement anticoagulant (antivitamines K, héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, agents fibrinolytiques) ne soit pas utilisé (recommandation de grade A).

En traitement de la thrombose veineuse sur cathéter :

- 3) si le cathéter veineux central est laissé en place pour le traitement de chimiothérapie et en absence de contre-indications à l'anticoagulothérapie, qu'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique soit recommandé pour un minimum de trois mois ou pour la durée du port du cathéter (recommandation de grade D);
- 4) si le cathéter veineux central est requis pour le traitement de chimiothérapie, mais qu'il y a présence de contre-indications à l'anticoagulothérapie, que ce dernier soit tout de même retiré et remplacé (recommandation de grade D);
- 5) si le cathéter veineux central n'est plus requis pour le traitement de chimiothérapie, que ce dernier soit retiré (recommandation de grade D);
- 6) à la suite du retrait du cathéter, qu'un traitement anticoagulant soit recommandé durant au moins trois mois si celui-ci n'est pas contre-indiqué (recommandation de grade D).

## 1. QUESTION CLINIQUE

---

Déterminer l'efficacité et l'innocuité d'une prévention primaire et d'un traitement des événements thromboemboliques induits par le port d'un cathéter veineux central chez des patients adultes et pédiatriques atteints d'un cancer.

## 2. INTRODUCTION

---

Depuis les années 80, la pose à long terme d'un cathéter veineux central (CVC) a facilité la gestion des traitements curatifs et palliatifs des patients atteints de cancer, particulièrement lors de traitements en perfusion continue. Néanmoins, elle a été associée à une hausse de la fréquence des complications thromboemboliques, qui est une cause importante de morbidité [1].

La présence du cancer est en soi un facteur de risque du développement de thromboses veineuses. Cette association pourrait s'expliquer par les propriétés procoagulantes des cellules tumorales, ainsi que par les anomalies de coagulation souvent retrouvées à des stades avancés de la maladie [2-4]. Actuellement, de multiples hypothèses sont soulevées pour expliquer ce phénomène : la diminution du niveau de l'antithrombine, l'augmentation de l'expression du facteur tissulaire, les interactions entre les systèmes fibrinolytique et de la protéine C, ainsi que l'activation de l'endothélium, des plaquettes et des leucocytes [5].

Le port du CVC pourrait aussi avoir un rôle dans l'initiation de la thrombose. Des éléments tels que l'agression veineuse causée par la procédure d'insertion, le type, le diamètre et la position de l'embout distal ainsi que le côté d'insertion du CVC pourraient contribuer à la présence de thromboses veineuses [3, 5, 6]. La nature du traitement perfusé contribuerait également au développement de thromboses veineuses. En effet, le type de chimiothérapie administré pourrait, par son effet sclérosant ou irritant, entraîner des dommages à la paroi veineuse [5-7].

Comme la population adulte, la population pédiatrique atteinte de cancer et portant un CVC est à risque d'évènement thromboembolique. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés tels que le type de traitement antinéoplasique et les anomalies de coagulation [5]. Par ailleurs, une physiopathologie différente de l'adulte et le faible calibre des veines des enfants amplifient les anomalies rhéologiques causées par la présence du cathéter [5].

Le port d'un CVC et la présence de cancer sont des facteurs de risque indépendants de thrombose. Aucune définition de la thrombose veineuse sur cathéter (TVC) n'a été universellement reconnue à ce jour. Celle-ci est cependant associée au développement d'un thrombus à partir de la paroi veineuse sur le cathéter et dans la lumière de la veine, ce qui la distingue des autres obstructions de cathéter tels le thrombus distal, les manchons de fibrine et le syndrome de la pince costoclaviculaire (« *pinch off* ») [6, 8].

Les TVC peuvent se manifester par des symptômes de congestion veineuse en amont du site d'obstruction, par un dysfonctionnement du cathéter ou par des symptômes évocateurs d'embolie pulmonaire. Elles peuvent également être asymptomatiques et sont alors mises en évidence fortuitement lors d'examen radiologiques. Leurs conséquences négatives sont multiples et se traduisent par un retard de traitement, une augmentation du temps de prise en charge du malade par les professionnels et des coûts de remplacement du cathéter et de traitement de la TVC [3].

Actuellement, les études publiées sur le sujet présentent une variabilité au niveau des devis, des techniques diagnostiques utilisées et de la population à l'étude, rendant difficile l'établissement d'un

consensus sur le taux d'incidence de la TVC. Dans la population atteinte de cancer, l'incidence de TVC symptomatique rapportée varie de 0,3 % à 28,3 % [9]. Cependant, la majorité des présentations de TVC sont asymptomatiques. En effet, lorsqu'une phlébographie est réalisée systématiquement, l'incidence de TVC asymptomatique est plus importante que celle symptomatique et varie de 27 % à 66 % [9].

Les premières études faites dans les années 90 ont rapporté une fréquence plus importante de TVC [10, 11] que les études plus récentes [12, 13]. Cette différence pourrait s'expliquer par l'inclusion ou non des résultats de TVC asymptomatiques, le perfectionnement du CVC au fil des années ainsi qu'un meilleur suivi et entretien du CVC.

L'utilisation d'une prophylaxie avec des agents antithrombotiques (antivitamines K [AVK], héparine non fractionnée [HNF], héparine de bas poids moléculaire [HBPM], agents fibrinolytiques) a été évaluée dans plusieurs essais cliniques et reste à ce jour controversée. Les résultats d'études plus anciennes étaient en faveur de la prise en prophylaxie d'AVK ou d'HBPM [10, 11]. Cependant, depuis 2004, ces résultats sont remis en question par plusieurs groupes de recherche [14-17].

L'objectif du traitement curatif de la TVC est de réduire la mortalité, la morbidité ainsi que l'apparition de complications tardives (dysfonctionnement du cathéter, infection) [2]. Actuellement, très peu d'études ont été publiées sur le sujet et une standardisation du traitement est nécessaire.

Le présent guide a pour objectif de faire état de la documentation scientifique pertinente et vise à évaluer le rôle de la prévention primaire et du traitement curatif des événements thromboemboliques induits par un cathéter chez des patients atteints de cancer. Les questions du traitement de la maladie thromboembolique veineuse non reliée au port d'un CVC, du traitement de la thrombose du cathéter et de l'interaction entre la warfarine et la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer ne seront pas traitées dans ce guide.

### 3. MÉTHODE

---

En février 2008, la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer de France publiait, via son programme Standards, Options et Recommandations (SOR), une revue systématique suivie de recommandations pour la prévention primaire et le traitement des TVC chez les patients atteints de cancer [8]. La recherche de la documentation scientifique réalisée par le SOR couvrait la période de janvier 1990 à janvier 2008. Cette recherche constitue l'assise du présent guide de pratique clinique.

Toutes les études primaires retenues par le SOR ont été consultées. Un suivi prospectif et continu de la documentation scientifique publiée entre janvier 2008 et février 2010 a été effectué en utilisant l'outil de recherche *PubMed*. Seules les études ayant comme population cible des patients atteints de cancer et porteurs d'un CVC ont été retenues. Les études prospectives (comparatives ou non), les méta-analyses et les revues systématiques ainsi que les études rétrospectives ont été recensées. Les articles de revue, les lettres à l'éditeur, les études de cas, les études à caractère économique et celles portant sur un échantillon de vingt patients ou moins ont été exclus. De même, les études portant sur le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse non reliée aux cathéters ainsi que celles portant sur les TVC en lien avec le risque d'infection ont été exclues.

Les abrégés de communication présentés en 2008 et 2009 lors du congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) et de l'*American Society of Hematology* (ASH) ont été consultés. Seuls les abrégés rapportant les résultats d'essais cliniques randomisés ont été retenus.

Les recommandations pour la pratique clinique et consensus d'experts émis par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriés. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : le SOR, l'ASCO, l'ASH, l'ESMO, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), le *Thrombosis Interest Group of Canada* (TIGC), l'*American College of Chest Physicians* (ACCP), l'*Italian Association of Medical Oncology* (IAMO), la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence*, la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), *Cancer Care Ontario* (CCO), le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, la *British Society for Haematology* (BSH), la *National Guideline Clearinghouse* et la Haute Autorité de Santé. La bibliographie des publications sélectionnées a permis de compléter la revue de la documentation scientifique. Seuls les documents en anglais ou en français ont été consultés.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (voir l'annexe I). Dans le cas des abrégés de communication, étant donné que les informations nécessaires pour en évaluer la qualité sont manquantes, le niveau des données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations qui découlent d'abrégés de communication.

Les principaux critères d'évaluation des études primaires prises en considération ont été les suivants :

- pour le volet de la prévention primaire : incidence de thromboses symptomatiques et asymptomatiques, incidence de thromboses symptomatiques ou asymptomatiques confirmées par une technique diagnostique, incidence d'embolie pulmonaire et incidence d'hémorragies majeures;
- pour le volet du traitement curatif : incidence de récurrences de thromboses, incidence d'embolie pulmonaire et incidence d'hémorragies majeures.



Une hémorragie majeure est considérée comme étant une hémorragie fatale, une hémorragie symptomatique à topographie critique<sup>1</sup>, une hémorragie entraînant une chute du taux d'hémoglobine de 20 g/l ou plus, ou encore nécessitant une transfusion de deux unités ou plus de globules rouges ou de sang total. Les hémorragies qui ne remplissent pas ces critères sont considérées comme des hémorragies mineures [18].

Un groupe de travail mandaté par le CEPO a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

---

<sup>1</sup> Intracrânienne, intraspinale, rétropéritonéale, intraoculaire, intra-articulaire ou péricardique, intramusculaire avec un syndrome de compartiment.

## 4. RÉSULTATS

---

Les recommandations émises par le programme SOR ont été appuyées sur les résultats de 38 études, mais seules 29 d'entre elles ont satisfait aux critères de sélection du présent guide (voir l'annexe II pour les raisons d'exclusion). La mise à jour de la documentation scientifique a permis de répertorier cinq études supplémentaires [14, 17-20], mais une d'entre elles a été rejetée (voir l'annexe II pour les raisons d'exclusion). Conséquemment, 33 études ont été répertoriées, dont 31 traitant de la prévention primaire et 2 portant sur le traitement de la TVC chez les patients atteints de cancer.

Concernant le volet de la prévention primaire, les études recensées peuvent être classifiées comme suit :

- cinq études randomisées évaluant la prise d'anticoagulants oraux [10, 12, 14, 21, 22];
- une étude randomisée traitant de la prise d'HNF [23];
- cinq études, dont quatre randomisées et une sous-analyse, traitant de la prise d'HBPM [11, 13, 18, 24, 25];
- deux études randomisées évaluant l'efficacité de deux traitements antithrombotiques [20, 26];
- une étude prospective non randomisée traitant de la prise d'agents fibrinolytiques [27].

Toujours en prévention primaire, douze autres études traitant du type de cathéter, de son positionnement ou de la technique d'insertion ont également été retenues. Parmi celles-ci se retrouvent deux études randomisées [28, 29], cinq études prospectives non randomisées [30-34], quatre études rétrospectives [35-38] et une méta-analyse publiée en abrégé de communication [19]. Enfin, cinq méta-analyses portant sur la prévention primaire faite par un traitement d'anticoagulants de tous types ont été recensées [15, 16, 39-41].

Pour ce qui est du volet du traitement curatif, une étude rétrospective [42] portant sur un traitement d'agents fibrinolytiques et une étude rétrospective traitant du retrait du cathéter [43] ont été recensées.

À l'origine, le programme SOR a recensé deux revues systématiques, trois guides de recommandations pour la pratique clinique et trois consensus d'experts. Toutefois, un guide de recommandations pour la pratique clinique [44] et un consensus d'experts [45] qui ne portaient pas sur la TVC chez des patients atteints de cancer ont été d'emblée exclus du présent guide. Un second guide de recommandations pour la pratique clinique, préparé par le *Thrombosis Interest Group of Canada* en 2005, a été exclu car les recommandations de 2005 mises à jour en 2007 ne sont plus valides et aucune nouvelle mise à jour n'est disponible présentement [46, 47]. Finalement, les recommandations de l'ACCP publiées en 2004 [48, 49] et le consensus du NCCN, publié en 2006 [50], ont été exclus aux dépens de leurs mises à jour publiées en 2008 et 2009, respectivement.

En conséquence, deux revues systématiques portant sur la prévention et le traitement de la TVC chez les patients atteints de cancer [51, 52], deux guides de recommandations pour la pratique clinique [1, 53, 54, 55] et trois consensus d'experts, incluant celui du programme SOR, ont été retenus [8, 56, 57].

### 4.1. Résultats de la revue des données probantes

Les principaux résultats des 33 études retenues sont sommairement décrits ci-dessous. Une classification des divers types de cathéters utilisés est présentée à l'annexe III. Des informations complémentaires sur les critères d'inclusion et d'exclusion, les caractéristiques de base des sujets, la posologie et les analyses de sous-groupes de ces études sont présentées aux annexes IV à XI. Lorsque disponibles, les valeurs *p* associées aux résultats sont incorporées dans le texte.

#### 4.1.1. La prévention primaire de la thrombose veineuse sur cathéter chez l'adulte

##### 4.1.1.1 Anticoagulants oraux : antivitamine K

En 2009, **Young et al.** ont publié un essai clinique randomisé multicentrique qui a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un AVK (dose fixe / ajustée) pour la prévention de thromboses veineuses chez des patients atteints de cancer et portant un CVC (données probantes de niveau I) [14]. Les objectifs primaires portaient sur l'incidence de TVC symptomatiques et d'embolies pulmonaires confirmées radiologiquement (phlébographie, ultrasonographie, scintigraphie ventilation-perfusion, angio-TDM). Les objectifs secondaires concernaient le taux d'hémorragies majeures, l'augmentation du rapport international normalisé (RIN) et la survie globale.

Les patients inclus dans l'étude présentaient autant des tumeurs hématologiques que solides. La prophylaxie de warfarine (Coumadin<sup>MC</sup>) était administrée soit en une dose fixe de 1 mg/jour ou en une dose ajustée en fonction du maintien du RIN entre 1,5 et 2,0. L'administration de warfarine était débutée trois jours précédant l'insertion du cathéter et se terminait au moment du retrait du cathéter ou au moment de la détection d'une TVC. Il est à noter que la majorité des patients n'ont pas initié leur traitement de warfarine trois jours avant l'implantation du cathéter comme prévu initialement dans le devis.

Tous les types de CVC ont été admis dans l'étude. Dans tous les cas, l'extrémité distale de l'embout a été positionnée à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite et a été vérifiée radiologiquement. Aucune précision sur l'entretien du cathéter n'a été rapportée par les auteurs.

Un total de 1 590 patients ont été randomisés pour recevoir une dose fixe de warfarine, une dose ajustée ou aucun traitement. L'opinion clinique du médecin traitant sur l'efficacité de la prophylaxie a influencé la distribution des patients randomisés dans un ou l'autre des deux groupes d'évaluation de l'étude<sup>2</sup>. L'analyse de l'efficacité d'une dose fixe de warfarine a été réalisée en comparant 408 patients traités à 404 patients n'ayant pas reçu de traitement. L'analyse de l'efficacité de la dose de warfarine a quant à elle été réalisée en comparant 471 patients ayant reçu une dose fixe de warfarine et 473 patients ayant reçu une dose ajustée.

Un suivi médian de 45 mois a été effectué. Les résultats ont démontré une incidence de TVC symptomatique de 5 %. La prise de warfarine n'a pas entraîné une diminution de l'incidence de TVC lorsque comparée à aucune prophylaxie (6 % contre 6 %,  $p = 0,98$ ). Cependant, chez les patients bénéficiant d'une prophylaxie de warfarine, l'incidence de TVC symptomatique était plus élevée lorsque la dose était fixe que lorsqu'elle était ajustée (7 % contre 3 %,  $p = 0,002$ ).

Peu d'hémorragies majeures ont été rapportées, autant dans le groupe warfarine que dans le groupe sans traitement (2 % contre < 1 %,  $p = 0,07$ ). La fréquence d'hémorragies majeures était également similaire lorsqu'un traitement de warfarine à dose fixe ou à dose ajustée était administré (1 % contre 3 %,  $p = 0,09$ ). Aucun avantage de survie globale n'a été rapporté lorsque le type de traitement (avec contre sans traitement,  $p = 0,26$ ) ou de dose (fixe contre ajustée,  $p = 0,53$ ) ont été comparés.

En 2005, **Couban et al.** ont publié un essai clinique randomisé multicentrique qui a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un traitement d'AVK à faible dose comparativement à un placebo pour la prévention de thromboses veineuses chez des patients atteints de cancer et portant un CVC (données probantes de

---

<sup>2</sup> Le devis de l'étude a permis que les résultats de 10 % des patients randomisés ( $n = 166$ ) puissent contribuer aux deux analyses comparant soit l'efficacité de l'AVK (traitement contre sans traitement) ou l'efficacité de la dose d'AVK utilisée (fixe contre ajustée).

niveau I) [12]. L'objectif primaire concernait l'incidence de TVC symptomatiques confirmées radiologiquement (phlébographie ou échographie doppler). Les objectifs secondaires concernaient les taux de mortalité et d'hémorragies majeures.

La prophylaxie a été administrée à raison d'une dose orale de 1 mg/jour de warfarine. L'administration de warfarine ou du placebo était initiée 72 heures après l'insertion du cathéter et se terminait au moment du retrait du cathéter ou à la détection d'une TVC.

Tous les types de CVC, les sites d'insertion ainsi que les différentes positions de l'embout étaient admissibles à l'étude. Les deux groupes à l'étude étaient similaires à cet égard. Aucune précision sur l'entretien du cathéter n'a été rapportée.

Un total de 255 patients principalement atteints de tumeurs hématologiques ont été inclus, dont 130 dans le groupe warfarine et 125 dans le groupe placebo. Un suivi de 25 semaines a été effectué. Les résultats ont démontré une incidence globale de TVC symptomatiques de 4,3 %. La prise en prophylaxie de warfarine n'a pas eu d'effet sur l'incidence de TVC symptomatiques comparativement au placebo (4,6 % contre 4,0 %). De plus, aucune différence significative n'a été rapportée entre les deux groupes au niveau de la mortalité (17 % contre 17 %,  $p = 0,98$ ) et des hémorragies majeures (0 % contre 2 %,  $p = 0,05^3$ ).

**Heaton et al.** ont réalisé en 2002 un essai clinique randomisé qui a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un AVK de faible dose comparé à aucun traitement de prévention de thromboses veineuses chez des patients atteints de cancer et portant un CVC (données probantes de niveau I) [22]. L'objectif de l'étude concernait l'incidence de TVC symptomatiques confirmées radiologiquement (phlébographie).

La prophylaxie était administrée à raison d'une dose orale de 1 mg/jour de warfarine. L'administration de warfarine débutait le jour même de l'insertion du cathéter et se terminait au moment du retrait du cathéter, à la détection d'une TVC ou après un suivi de 90 jours.

Les CVC portés durant cette étude étaient de type Hickman<sup>MC</sup> ou Groshong<sup>MC</sup>. Les CVC ont été insérés au niveau de la sous-clavière et la distribution selon le côté d'insertion était similaire entre les groupes (côté droit :  $n = 33$  contre  $n = 31$ , côté gauche :  $n = 12$  contre  $n = 12$ ). Notamment, les auteurs ont précisé que l'entretien du cathéter Hickman<sup>MC</sup> consistait en un rinçage d'héparine (50 µg/BID) tandis que l'entretien du cathéter Groshong<sup>MC</sup> consistait en un rinçage avec une solution saline. Chez plusieurs des patients inclus dans l'étude, plus d'un cathéter ont été installés durant la durée l'étude.

Bien que 102 patients atteints de cancers hématologiques aient été randomisés, les résultats de seulement 88 patients ont été analysés (warfarine :  $n = 45$ , aucun traitement :  $n = 43$ ). Un suivi de 90 jours a été effectué. Les résultats démontrent que le traitement en prophylaxie de warfarine n'a pas eu d'effet sur l'incidence de TVC symptomatiques chez les patients traités, lorsque comparés aux patients non-traités (18 % contre 11 %,  $p = 0,42$ ). De plus, un ajustement statistique en fonction du côté d'insertion du CVC n'a pas affecté significativement l'incidence de TVC ( $p = 0,42$ ).

En 1990, **Bern et al.** ont publié un essai clinique randomisé qui a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un AVK à faible dose pour la prévention de thromboses veineuses chez des patients atteints de cancer et portant un CVC (données probantes de niveau I) [10]. L'objectif primaire de l'étude concernait

---

<sup>3</sup> Valeur  $p$  ajustée statistiquement par le test exact de Fisher. Ce test est non paramétrique et permet de faire une comparaison de variances sur un petit échantillon de sujet.

l'incidence de TVC asymptomatiques et symptomatiques dépistées radiologiquement à 90 jours par phlébographie.

Les patients inclus dans l'étude étaient atteints de tumeurs solides ou hématologiques. La prophylaxie a été administrée à raison d'une dose orale de 1 mg/jour de warfarine. L'administration de warfarine était débutée le jour même de l'insertion du cathéter et se terminait au moment du retrait du cathéter, à la détection d'une TVC ou après un suivi de 90 jours.

Les cathéters portés durant cette étude étaient de type Port-a-Cath<sup>MC</sup> et tous ont été insérés au niveau de la veine sous-clavière. L'entretien des cathéters consistait en des rinçages d'héparine (jusqu'à 500 UI/semaine).

Bien que 121 patients aient été randomisés, les résultats de seulement 82 patients ont été analysés (warfarine : n = 42, sans warfarine : n = 40). Un suivi de 90 jours a été effectué. Les résultats ont démontré une diminution de l'incidence d'évènements thrombotiques asymptomatiques ou symptomatiques chez les patients ayant pris de la warfarine comparés à ceux n'ayant reçu aucun traitement (9,5 % contre 37,5 %, p < 0,001). Aucune différence n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne le temps de la prothrombine et divers facteurs de coagulation.

En 2006, **Ruud et al.** ont publié le seul essai clinique randomisé qui a évalué et rapporté l'efficacité d'une thromboprophylaxie d'AVK dans une population pédiatrique atteinte de cancers hématologiques ou solides (données probantes de niveau II) [21]. L'objectif primaire concernait l'incidence de TVC asymptomatiques diagnostiquées par échographie doppler durant les six mois de l'intervention. Une évaluation a été effectuée à un, trois et six mois de l'initiation du traitement. L'objectif secondaire concernait l'incidence d'hémorragies majeures.

La prophylaxie consistait à une dose de départ de 0,1 mg/kg de warfarine. Cette dose était ajustée afin de maintenir un RIN entre 1,3 et 1,9. Le traitement débutait le jour même de l'insertion du cathéter et se terminait au moment du retrait du cathéter, à la détection d'une TVC ou après 6 mois d'intervention.

L'étude a inclus des patients portant des CVC de type à émergence cutanée (non-tunnellisé, tunnellisé simple, tunnellisé double), qui ont tous été insérés au niveau de la veine jugulaire. Aucune précision sur l'entretien des CVC n'a été rapportée.

Bien que 73 patients aient été randomisés, les résultats de seulement 62 patients ont été analysés (warfarine : n = 29; sans traitement : n = 33). Un suivi de 6 mois a été effectué. Les résultats ont démontré une incidence de la thromboembolie veineuse asymptomatique de 42 %. L'administration d'une prophylaxie n'a pas eu d'effet sur cette incidence (warfarine : 48 % contre témoin : 36 %, p = 0,44). Un ajustement statistique pour l'âge (p = 0,19), le sexe (p = 0,60) et le type de CVC (tunnellisé simple contre double : p = 0,06, non tunnellisé contre tunnellisé double : p = 0,10) n'a eu aucun effet sur le taux d'incidence. De plus, les thromboses veineuses symptomatiques et les hémorragies majeures se sont avérées peu fréquentes.

#### 4.1.1.2 Héparine non fractionnée

En 2004, **Abdelkefi et al.** ont évalué dans un essai randomisé l'efficacité et l'innocuité d'une prophylaxie d'HNF comparée à un placebo chez des patients atteints d'un cancer hématologique et portant un CVC (données probantes de niveau I) [23]. Les objectifs concernaient l'incidence de TVC symptomatiques et asymptomatiques confirmées radiologiquement (échographie doppler), ainsi que l'incidence d'hémorragies majeures.

La thromboprophylaxie consistait en une perfusion intraveineuse continue d'HNF de 100 IU/kg/jour. Le groupe placebo a quant à lui reçu 50 ml/jour de solution saline. La prophylaxie était arrêtée au moment de la détection d'une TVC ou en présence d'évènements hémorragiques majeurs.

Les cathéters portés étaient de type à émergence cutanée non tunnalisé à double lumière. Tous les cathéters ont été insérés au niveau de la veine sous-clavière et leur position a été confirmée par radiographie. De plus, un rinçage des cathéters par une solution d'urokinase (2 500 UI dans 9,5 ml) était effectué à la suite d'un dysfonctionnement du cathéter relié à un évènement thrombotique.

Une population âgée de 4 à 60 ans a été incluse dans l'étude. Cent-huit (108) patients ont été randomisés (HNF : n = 55; placebo : n = 53). Au total, 65 CVC ont été installés chez les patients du groupe HNF et 63, chez les patients du groupe placebo. Une incidence de TVC symptomatiques ou asymptomatiques de 7 % (9 TVC/128 CVC) a été observée ; celle-ci a été significativement moindre chez les patients ayant reçu de l'HNF comparativement à ceux ayant reçu le placebo (1,5 % contre 12,6 %, p = 0,03). Un nombre d'évènements hémorragiques sévères similaire entre les groupes HNF et placebo a été rapporté (n = 2/55 contre n = 3/53, p = 0,18).

#### 4.1.1.3 Héparine de bas poids moléculaire

**Niers *et al.*** ont publié en 2007 un essai clinique randomisé évaluant l'efficacité et l'innocuité d'une thromboprophylaxie d'HBPM comparée à un placebo chez des patients atteints de cancer et portant un CVC (données probantes de niveau I) [24]. L'objectif primaire concernait l'incidence de TVC asymptomatiques confirmées par phlébographie à 21 jours. L'objectif secondaire concernait l'incidence d'hémorragies majeures.

Tous les patients inclus dans cette étude présentaient des cancers hématologiques (leucémie myéloïde aiguë, myélome multiple). La prophylaxie a consisté en une dose quotidienne de 2 850 UI d'anti-facteur Xa (nadroparine; Fraxiparine<sup>MC</sup>). Le groupe contrôle a reçu un placebo administré sous forme sous-cutanée. La médication débutait deux heures avant l'insertion du CVC et se poursuivait pendant trois semaines ou jusqu'au moment du retrait du cathéter.

Plusieurs types de CVC ont été utilisés durant l'étude et leur insertion a été réalisée à plusieurs niveaux. Les deux groupes étaient similaires à cet égard. Aucune précision n'a été spécifiée en ce qui concerne l'entretien du cathéter.

Un total de 113 patients ont été randomisés (HBPM : n = 56, placebo : n = 57). Onze TVC ont été confirmées par phlébographie. L'incidence de TVC asymptomatiques n'était pas significativement différente entre les groupes HBPM et placebo (17 % contre 9 %, p = 0,49). Aucun évènement hémorragique majeur n'est survenu durant cette étude.

En 2006, **Karthauss *et al.*** ont évalué dans une étude randomisée multicentrique l'efficacité d'une HBPM donnée en prophylaxie comparée à un placebo chez des patients atteints de cancer et portant un CVC (données probantes de niveau I) [25]. Les objectifs primaires concernaient l'incidence de TVC symptomatiques et d'embolies pulmonaires. Les objectifs secondaires concernaient l'incidence de TVC asymptomatiques et d'hémorragies majeures.

Les patients inclus dans l'étude étaient atteints de tumeurs solides ou hématologiques. La prophylaxie consistait en une dose quotidienne de 5 000 UI de daltéparine (Fragmin<sup>MC</sup>). Le groupe témoin a reçu un placebo administré sous forme sous-cutanée. La médication débutait de cinq à sept jours suivant l'insertion du CVC et se poursuivait pendant seize semaines ou jusqu'à l'apparition de complications ou du retrait du cathéter.

Différents types de CVC ont été installés à plusieurs niveaux, mais aucune information supplémentaire n'a été fournie à cet égard. Le rinçage par une solution d'héparine (500 UI) était permis durant l'utilisation du cathéter.

Un total de 439 patients ont été randomisés. Cependant, seulement 425 patients ont été traités avec l'HBPM (n = 285) ou le placebo (n = 140). Les résultats ont démontré une incidence globale de TVC de 3,6 % et des taux de TVC symptomatiques (3,7 % contre 3,4 %, p = 0,88) et asymptomatiques (3,4 % contre 4,1 %) semblables entre les groupes HBPM et placebo. Aucun événement hémorragique sévère n'a été rapporté durant l'étude.

**Verso et al.** ont publié en 2005 une étude randomisée multicentrique comparant l'efficacité d'une prophylaxie d'HBPM comparée à un placebo chez des patients atteints de cancer et portant un CVC (données probantes de niveau I) [13]. Les objectifs primaires concernaient l'incidence d'événements thrombotiques confirmés radiologiquement à 42 jours (TVC symptomatiques, embolie pulmonaire). Les objectifs secondaires touchaient l'incidence de TVC asymptomatiques, le taux d'hémorragies majeures et de décès.

La population à l'étude était composée majoritairement de patients atteints d'un adénocarcinome gastro-intestinal (50 %) et de maladie métastatique (75 %). La prophylaxie a consisté en une dose quotidienne de 40 mg d'énoxaparine (Lovenox<sup>MC</sup>). Le groupe contrôle a reçu un placebo administré sous forme sous-cutanée. La médication était initiée deux heures précédant l'insertion du CVC et se terminait au moment à la détection d'une TVC ou après 42 jours de traitement.

Les patients portaient des cathéters de type Port-a-Cath<sup>MC</sup> et ont tous été insérés au niveau des veines sous-clavières ou jugulaires. L'emplacement de l'extrémité distale de l'embout a été confirmé par radiographie (jonction de la veine cave et de l'oreillette droite). Le rinçage par une solution d'héparine (500 UI) était permis lors de l'utilisation du cathéter.

Un total de 385 patients ont été inclus dans l'étude. Cependant, l'évaluation de l'efficacité d'une HBPM s'est effectuée sur la base des résultats de seulement 310 patients, qui ont été distribués en deux groupes de 155 patients chacun (HBPM ou placebo). Tous les patients ont été suivis durant trois mois. Les résultats ont démontré une incidence globale de TVC de 16,1 %, tous patients confondus. Lorsque les groupes HBPM et placebo sont comparés, l'incidence globale de TVC n'est pas significativement différente (14,1 % contre 18,0 %, p = 0,35). L'incidence de TVC symptomatiques (1 % contre 3,1 %), l'incidence d'embolies pulmonaires (0 % contre 1,6 %) et le taux de décès (2,6 % contre 1,0 %) semblent similaires entre les deux groupes malgré l'absence d'évaluation statistique. La dose d'HBPM utilisée dans cette étude n'a pas entraîné d'hémorragies majeures.

Les mêmes auteurs ont publié en 2008 une sous-analyse de cet essai clinique qui avait pour but l'identification des facteurs de risque reliés aux TVC chez les patients atteints d'un cancer ayant reçu une thromboprophylaxie ou un placebo (aucun niveau de données probantes) [18]. Les analyses multivariées ont démontré que la position inadéquate de l'extrémité distale du CVC (p = 0,002), l'insertion du côté gauche du CVC (p = 0,05) ainsi que la radiothérapie du thorax (p = 0,017) étaient des facteurs de risque indépendants de thromboses. La présence d'une maladie métastatique augmentait le risque de thrombose chez les patients ayant reçu le placebo (p = 0,01).

**Monreal et al.** ont publié en 1996 une étude randomisée qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de la prise en prophylaxie d'un traitement d'HBPM chez des patients atteints de cancer et portant un CVC (données probantes de niveau II) [11]. L'objectif primaire de l'étude concernait l'incidence de TVC

asymptomatiques diagnostiquées par phlébographie à 90 jours. L'objectif secondaire concernait le taux d'hémorragies majeures.

La médication consistait en une dose quotidienne de 2 500 UI de daltéparine. La prophylaxie était initiée deux heures avant l'insertion du CVC et se poursuivait pendant 90 jours ou jusqu'à la détection d'une TVC. Les cathéters portés étaient de type Port-a-Cath<sup>MC</sup> et tous ont été insérés au niveau des veines sous-clavières. Les cathéters étaient rincés avec une solution saline héparinée (10 ml) une fois par semaine.

Bien qu'un total de 32 patients aient été randomisés, les résultats de seulement 29 patients ont été évalués (16 patients dans le groupe HBPM et 13 dans le groupe placebo). La population à l'étude était composée de patients atteints de tumeurs solides métastatiques. Les résultats ont démontré une incidence globale de TVC de 31 %. Le taux de TVC asymptomatiques était plus faible chez les patients recevant la médication que chez ceux qui n'en ont pas reçu (6,2 % contre 61,5 %,  $p = 0,002$ ). La dose utilisée n'a pas entraîné de complication majeure telle que des événements d'hémorragies majeures.

**De Cicco et al.** ont publié en 2009 une étude randomisée qui a comparé l'efficacité et l'innocuité de deux médications antithrombotiques (AVK contre HBPM) chez une population atteinte de cancer et portant un CVC (données probantes de niveau I) [20]. L'objectif primaire concernait l'incidence de TVC confirmées par phlébographie. Les objectifs secondaires concernaient l'incidence des événements thromboemboliques et le taux d'hémorragies majeures.

La thromboprophylaxie consistait en une dose de nicoumalone (acénocoumarine; Sintrom<sup>MC</sup>) ou de daltéparine. Un troisième groupe à l'étude n'a reçu aucune anticoagulothérapie. Une dose de 1 mg/jour de nicoumalone a été administrée les trois jours précédent et huit les jours suivant l'insertion du CVC, tandis que le traitement de daltéparine (5 000 UI) a été initié deux heures précédant et quotidiennement durant huit jours après l'insertion du CVC. Le traitement était arrêté au moment à la détection d'une TVC.

Les cathéters portés étaient tunnélisés à émergence cutanée ou totalement implantée, lesquels ont tous été insérés au niveau des veines sous-clavières droites ou gauches. Le positionnement de l'extrémité distale de l'embout a été confirmé par radiographie. Aucune précision n'a été spécifiée en ce qui concerne l'entretien du cathéter.

Bien qu'un total de 450 patients aient été randomisés, les résultats de seulement 348 patients ont été analysés : 114 patients recevant de l'AVK, 120 patients recevant de l'HBPM et 114 patients ne recevant aucun traitement. La population à l'étude était composée autant de patients atteints de tumeurs solides que de cancers hématologiques. Les résultats ont démontré des taux globaux de TVC symptomatiques diagnostiquées à huit jours (37,4 %) et trente jours (38,2 %) suivant l'insertion du CVC. Autant le traitement d'AVK (21,9 % contre 52,6 %,  $p < 0,01$ ) que d'HBPM (40 % contre 52,6 %,  $p = 0,05$ ) ont réduit le taux de CVC lorsque ceux-ci étaient comparés à aucun traitement. Cependant, le traitement d'AVK s'est montré plus efficace que le traitement d'HBPM ( $p = 0,01$ ). Aucun épisode de saignement majeur et aucun décès relié à la prise d'un traitement d'anticoagulant n'a été rapporté. Des saignements mineurs ont été trouvés dans chaque groupe (AVK = 3 patients; HBPM = 3 patients; sans traitement = 4 patients).

**Mismetti et al.** ont publié en 2003 une étude multicentrique randomisée qui a comparé l'efficacité et l'innocuité de deux médications antithrombotiques (HBPM contre AVK) chez une population atteinte de cancer et portant un CVC [26]. Cette étude pilote de 60 patients permettait de déterminer la faisabilité d'un essai clinique plus important (données probantes de niveau II). L'objectif primaire concernait



l'incidence de TVC symptomatiques et asymptomatiques au niveau des membres supérieurs confirmées par phlébographie à 90 jours. Les objectifs secondaires concernaient l'incidence des événements thromboemboliques et le taux d'hémorragies majeures.

La thromboprophylaxie consistait en une dose quotidienne sous-cutanée de 2 850 UI de nadroparine ou en l'administration orale de 1 mg de warfarine. L'administration de nadroparine a été initiée deux heures précédant l'insertion du CVC, tandis que le traitement de warfarine a été initié trois jours précédant l'insertion du CVC. Le traitement était arrêté au moment à la détection d'une TVC ou après 90 jours d'intervention.

Les cathéters portés étaient de types Port-a-Cath<sup>MC</sup>, DistriCath<sup>MC</sup> ou Braun's CVC<sup>MC</sup>, lesquels ont tous été insérés au niveau des veines sous-clavières. Le positionnement de l'extrémité distale de l'embout a été confirmé par radiographie au niveau de la veine cave supérieure. Un rinçage du cathéter avec 5 ml d'une solution saline héparinée (500 UI d'héparine) a été fait une fois par semaine.

Bien qu'un total de 59 patients aient été randomisés, les résultats de seulement 45 patients ont été analysés : 21 patients recevant de l'HBPM et 24 patients recevant de l'AVK. La population à l'étude était exclusivement composée de patients atteints de tumeurs solides et plus de 75 % des patients présentaient une maladie métastatique. Un suivi de 6 mois a été effectué. Les résultats ont démontré que le taux de TVC symptomatiques et asymptomatiques diagnostiquées au niveau des membres supérieurs était similaire à 90 jours entre le groupe HBPM et le groupe AVK (28,6 % contre 16,7 %,  $p = 0,48$ ). De plus, l'efficacité de la médication pour la prévention de tous les événements thrombotiques était semblable après 90 jours (31,8 % contre 16,7 %,  $p = 0,23$ ) et après 6 mois (36,4 % contre 16,7 %,  $p = 0,12$ ). Aucune différence significative entre les groupes au niveau de la mortalité et des épisodes de saignements majeurs n'a été rapportée.

#### 4.1.1.4 Agents activateurs du plasminogène à visée thrombolytique (agents fibrinolytiques)

**Kalmanti *et al.*** ont publié en 2002 une étude prospective non randomisée qui a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un activateur du plasminogène de type urokinase comparé à aucune prophylaxie chez des enfants atteints de cancer et portant un CVC (données probantes de niveau III) [27]. L'objectif primaire de l'étude concernait l'incidence de TVC asymptomatiques diagnostiquées par échographie doppler. L'objectif secondaire concernait le taux d'hémorragies majeures.

La prophylaxie consistait en une dose hebdomadaire de 10 000 UI d'urokinase administrée en 4 heures. À cette médication s'est ajouté un rinçage du cathéter par de l'héparine (10 UI/ml) effectué tous les trois jours. Les cathéters portés étaient de type Hickman<sup>MC</sup>. Leurs positions d'insertion n'ont pas été précisées.

Un total de 30 patients ont été inclus et distribués en un groupe de 15 patients recevant la prophylaxie (CVC :  $n = 16$ ) et en un autre groupe de 15 patients ne recevant pas de prophylaxie (CVC :  $n = 19$ ). La population à l'étude était composée de patients atteints de tumeurs solides ou hématologiques. Le suivi médian a été effectué sur une période de 210 jours pour les patients recevant la prophylaxie et 240 jours pour ceux ne recevant pas de prophylaxie. Les résultats ont démontré que la prise d'un agent fibrinolytique diminuait significativement l'incidence de TVC asymptomatiques comparativement à l'absence de traitement (43 % contre 81 %,  $p = 0,047$ ). Aucune hémorragie majeure n'est survenue au cours du suivi des patients.

#### 4.1.1.5 Méta-analyses sur toutes les sortes d'anticoagulants (relatif aux sections précédentes)

**Akl *et al.*** ont publié en 2009 une méta-analyse traitant de l'efficacité et de l'innocuité d'une thérapie anticoagulante chez les patients atteints d'un cancer et portant un CVC (données probantes de niveau I)

[39]. L'objectif primaire de la méta-analyse concernait le taux de mortalité. Les objectifs secondaires concernaient l'incidence de TVC (symptomatiques et asymptomatiques) ainsi que le taux d'hémorragies majeures.

La revue de la littérature s'est effectuée jusqu'en janvier 2007. Les abrégés de communications et les présentations de l'ASCO de 1982 à 2007 et de l'ASH de 2003 à 2007 ont également été consultés. Les critères d'inclusion des études étaient les suivants :

- les études randomisées évaluant l'efficacité d'une thromboprophylaxie (HNF, HBPM, AVK) comparée à un placebo, à l'absence de traitement ou à un autre anticoagulant chez des patients atteints d'un cancer et portant un CVC;
- les patients ne présentant pas d'évidence de thrombose veineuse sous-jacente.

Neuf études ont répondu aux critères de sélection. L'efficacité de l'HBPM a été évaluée dans trois études [11, 13, 25], l'efficacité de l'HNF dans une étude [23] et l'efficacité de l'AVK dans quatre études [10, 21, 22, 58]. De plus, une étude a comparé l'efficacité de l'HBPM et de l'AVK [26]. L'étude de Ruud *et al.* a été exclue de la méta-analyse, car elle a été réalisée chez une population pédiatrique [21]. Un total de 2 083 patients étaient donc admissibles et 1 966 d'entre eux ont été inclus dans l'analyse. L'hétérogénéité entre les études était qualifiée de faible à modérée ( $I^2 \leq 60\%$ )<sup>4</sup>.

Les résultats statistiques de la méta-analyse ont démontré que les héparines (HNF ou HBPM) comparées à un placebo n'étaient pas associées à une réduction du risque de mortalité. De plus, l'incidence d'événements thrombotiques (symptomatiques / asymptomatiques) ainsi que la présence d'hémorragies majeures étaient similaires entre les groupes. En ce qui concerne l'évaluation d'une dose fixe d'AVK comparée à un placebo, l'incidence de TVC symptomatiques était semblable. Aucune donnée n'était disponible concernant l'incidence de mortalité. Des différences non significatives concernant le taux de mortalité, la thromboembolie veineuse et les événements d'hémorragies majeures ont été observées dans le seul essai clinique comparant deux agents anticoagulants (HBPM contre AVK).

L'analyse combinée de toutes les études comparant les anticoagulants de tous types à aucune thérapie a permis d'observer une réduction significative du risque de TVC symptomatiques liées à la prise d'anticoagulothérapie ( $p = 0,02$ ).

En 2008, **Chaukiyal *et al.*** ont publié une méta-analyse portant sur l'efficacité et l'innocuité d'une thromboprophylaxie chez des patients atteints de cancer et portant un CVC (données probantes de niveau I) [16]. Les objectifs concernaient l'incidence de TVC (symptomatiques / asymptomatiques) et le taux d'hémorragies majeures.

La revue de la littérature a couvert la période de 1966 à juin 2006. Les abrégés de communications présentés dans les congrès internationaux ont également été consultés. Les critères d'inclusion des études étaient :

- les études randomisées évaluant l'efficacité d'une thromboprophylaxie (HNF, HBPM, AVK) comparativement à un placebo ou à aucune médication chez des patients atteints d'un cancer et portant un CVC;

---

<sup>4</sup> Le  $I^2$  est un test statistique sur l'homogénéité qui décrit le pourcentage de variation entre les études qui est causé par l'hétérogénéité plutôt que par la chance. L'interprétation du  $I^2$  peut être différente d'un auteur à l'autre. Ici, une valeur  $I^2$  située entre 0 et 30 % indique une faible hétérogénéité, entre 30 et 60 % une hétérogénéité modérée, entre 60 et 90 % une hétérogénéité élevée, et entre 90 et 100 % une hétérogénéité permettant le regroupement des données seulement avec une précaution importante.

- les études randomisées comparant plus d'un traitement anticoagulant à la première période de randomisation.

Huit études ont répondu aux critères de sélection. Une étude a évalué l'efficacité de l'HNF [23], trois études, l'efficacité de l'HBPM [11, 13, 25], et trois études, l'efficacité de l'AVK [10, 22] [12]. De plus, une étude a comparé l'efficacité de l'AVK et de l'HBPM [26]. Un total de 1 428 patients a été inclus. L'hétérogénéité entre les études était qualifiée d'importante ( $I^2 > 50\%$ )<sup>5</sup>.

Les analyses statistiques ont démontré que l'utilisation d'HNF, d'HBPM ou d'AVK n'était pas associée à une réduction significative du risque d'évènements thrombotiques symptomatiques ou asymptomatiques lorsque comparée à un placebo. En effet, l'utilisation de warfarine (n = 425), d'héparine (n = 886) ou de la combinaison de ces agents anticoagulants (n = 1 311) n'a pas eu d'effet significatif sur l'incidence de TVC comparativement au groupe placebo (p > 0,05). De plus, la prise d'anticoagulants de tous types confondus en prophylaxie n'a démontré aucune différence statistiquement significative sur le taux de saignements majeurs comparativement au placebo (n = 1 193, p = 0,28).

**Carrier et al.** ont publié en 2007 une méta-analyse traitant de l'efficacité et de l'innocuité d'une anticoagulation prophylactique chez des patients atteints d'un cancer et portant un CVC (données probantes de niveau I) [40]. L'objectif primaire de la méta-analyse concernait l'incidence de TVC symptomatiques. Les objectifs secondaires concernaient le taux de mortalité et l'incidence d'hémorragies majeures.

La revue de la littérature a couvert la période de 1950 à 2007. Les abrégés de communication présentés dans les congrès internationaux ont également été consultés. Les critères d'inclusion des études étaient les essais cliniques randomisés et les études évaluant l'efficacité d'une thromboprophylaxie (HNF, HBPM, AVK) comparativement à un placebo ou à aucune médication chez des patients atteints d'un cancer et portant un CVC. Sept études ont répondu aux critères de sélection : trois ont évalué l'efficacité de l'HBPM [11, 13, 25] et quatre ont évalué l'efficacité de l'AVK [10, 12, 22, 58]. Un total de 2 131 patients ont été inclus : 1 145 patients assignés à un groupe de thérapie d'anticoagulant et 986 patients assignés à un groupe témoin. L'hétérogénéité entre les études était qualifiée de faible à modérée.

Les résultats ont démontré que les traitements d'HBPM et d'AVK, lorsque comparés à un placebo, n'étaient pas associés à une réduction significative du risque d'évènements thrombotiques symptomatiques. De plus, le taux de mortalité et de saignements majeurs étaient similaires entre les groupes, qu'ils soient assignés à l'HBPM, à l'AVK ou au placebo. L'analyse combinée des résultats des patients recevant une thérapie d'anticoagulants de tous types comparativement aux patients recevant un placebo n'a pas démontré de différences significatives sur l'incidence de TVC symptomatiques.

En 2007, **Kirkpatrick et al.** ont publié une méta-analyse évaluant l'efficacité et l'innocuité d'une thromboprophylaxie chez des patients portant un CVC (données probantes de niveau I) [41]. Les objectifs de la méta-analyse portaient sur l'incidence de TVC symptomatiques et asymptomatiques, le taux de mortalité et l'incidence d'hémorragies majeures.

---

<sup>5</sup> L'interprétation du  $I^2$  peut être différente d'un auteur à l'autre. Ici, une valeur  $I^2$  supérieure à 50 % indique une hétérogénéité importante.

La revue de la littérature a couvert la période de 1964 à 2006. Les abrégés de communications présentés dans les congrès internationaux ont également été consultés. Les critères d'inclusion des études étaient les suivants :

- les essais cliniques randomisés chez une population adulte;
- les études évaluant l'efficacité d'une thromboprophylaxie (HNF, HBPM, AVK) comparée à un placebo ou à aucune médication;
- les patients portant un cathéter inséré aux extrémités supérieures;
- les patients atteints de cancer ou patients nécessitant un cathéter pour une nutrition parentérale.

Quinze études ont répondu aux critères de sélection, mais seulement dix d'entre elles étaient spécifiques à la population atteinte de cancer. Cinq d'entre elles ont évalué l'efficacité de l'HBPM [11, 13, 25, 59, 60], quatre de l'AVK [10, 12, 22, 58] et une de l'HNF [23]. Un total de 1 913 patients étaient admissibles, mais seulement 1 805 d'entre eux ont été inclus dans l'analyse. L'hétérogénéité entre les études était non significative<sup>6</sup>.

Les résultats ont démontré que l'utilisation de l'AVK ( $p = 0,0001$ ) et de l'HBPM de faible dose ( $p = 0,0045$ ), lorsque comparée à un placebo, entraînait une réduction du risque d'évènements thrombotiques de toutes causes (symptomatique, asymptomatique et embolie pulmonaire). Les AVK ( $p = 0,1492$ ) et les HBPM à faible dose ( $p = 0,3808$ ) se sont avérées inefficaces pour la prévention des TVC symptomatiques lorsque l'analyse a été effectuée en ne tenant en compte que de ces dernières. L'analyse combinant tous les types d'anticoagulants<sup>7</sup> a rapporté une diminution significative des risques de TVC symptomatiques ( $p = 0,0392$ ) ainsi que de TVC de toutes causes ( $p < 0,0001$ ). L'incidence d'embolie pulmonaire n'est pas rapportée dans ce guide car, sur cinq études incluses, seulement trois étaient spécifiques au cancer. En termes d'innocuité, aucun antithrombotique n'a eu d'effet sur le taux de mortalité ainsi que sur le nombre d'épisodes de saignements majeurs.

La méta-analyse de **Rawson et al.** publiée en 2007 a évalué l'efficacité et l'innocuité d'une faible dose d'AVK chez des patients portants un CVC (données probantes de niveau I) [15]. Les objectifs primaires concernaient l'incidence de TVC de toutes causes (symptomatiques, asymptomatiques, embolie pulmonaire). Les objectifs secondaires concernaient le taux d'hémorragies majeures et les corrélations entre l'incidence de formation de TVC et le type de chimiothérapie utilisée.

La revue de la littérature a couvert la période de 1966 à 2007. Les abrégés de communications et les présentations de l'ASCO de 1999 à 2007 et de l'ASH de 2001 à 2007 ont également été consultés. Les critères d'inclusion des études étaient les suivants :

- les essais cliniques randomisés comparant l'efficacité d'un AVK à faible dose à un placebo ou à aucune médication;
- la population adulte atteinte de cancer et portant un CVC.

---

<sup>6</sup> L'interprétation du test d'hétérogénéité peut être différente d'un auteur à l'autre. Ici, les auteurs ont considéré qu'une valeur  $P \leq 0,10$  démontrait une preuve statistiquement significative d'hétérogénéité.

<sup>7</sup> Cette analyse a combiné les études incluant des patients nécessitant un cathéter pour une nutrition parentérale et celles incluant des patients atteints de cancer.

Quatre essais cliniques randomisés portant sur l'efficacité d'un AVK de faible dose ont été retenus [10, 12, 22, 58]. Un total de 1 236 patients ont été inclus dans l'analyse (AVK : n = 625 et placebo : n = 611). L'hétérogénéité entre les études était significative ( $I^2$  : 73,4 %, p = 0,01).

L'analyse statistique de la méta-analyse a démontré que la différence d'incidence de TVC de toutes causes entre le groupe AVK (6 %) et le groupe placebo (8 %) n'était pas significative (p = 0,56). Le manque de données ainsi que l'hétérogénéité importante entre les études n'ont pas permis d'effectuer une analyse des données vis-à-vis des objectifs secondaires souhaités initialement.

#### 4.1.1.6 Type, technique et position du cathéter

**Carlo et al.** ont publié en 2004 un essai clinique randomisé évaluant les complications associées au port de cathéter à chambre implantable munie d'une valve PASV<sup>MC</sup> comparativement à un système BradPort<sup>MC</sup> sans valve chez des patients atteints de cancer (données probantes de niveau I) [28]. Un des objectifs de l'étude concernait l'incidence de complications majeures à 180 jours suivant l'implantation du CVC. La présence de TVC symptomatiques au niveau de la veine jugulaire interne a été considérée comme une complication majeure.

Tous les cathéters ont été insérés au niveau des veines sous-clavières ou jugulaires internes. La position de l'extrémité distale de l'embout a été confirmée par radiographie. Le rinçage au moyen de 10 ml d'une solution saline pour les CVC de type PASV<sup>MC</sup> et de 10 ml d'une solution saline héparinée pour les CVC de type BradPort<sup>MC</sup> était permis.

Un total de 73 patients ont été inclus et distribués en un groupe de 37 patients portant un CVC de type PASV<sup>MC</sup> et un autre de 36 patients portant un CVC de type BradPort<sup>MC</sup>. La population à l'étude était composée majoritairement de patients atteints de tumeurs solides. Les résultats démontrent un taux de TVC symptomatiques à 180 jours suivant l'implantation du cathéter similaire entre le groupe portant les CVC de type PASV<sup>MC</sup> et celui portant les CVC de type BradPort<sup>MC</sup> (2,7 % contre 2,8 %, p = 1,0).

En 2001, **Biffi et al.** ont publié une étude randomisée qui a évalué les complications associées au port de CVC de type Dome Port<sup>MC</sup> muni d'un système à extrémité fermée (type Groshong<sup>MC</sup>) comparé à un système standard à extrémité ouverte (type Hickman<sup>MC</sup>) chez des patients atteints de cancer (données probantes de niveau I) [29]. L'objectif de l'étude concernait l'incidence de complications précoces (hémorragie majeure, embolie pulmonaire) ou tardives dans les six mois suivant l'implantation du CVC (retrait du cathéter, TVC symptomatiques et asymptomatiques confirmées radiologiquement).

Les cathéters ont été insérés au niveau des veines sous-clavières, jugulaires internes ou céphaliques. L'emplacement de l'extrémité distale de l'embout a été confirmé par radiographie. Un rinçage par 20 ml d'une solution saline a été effectué et la tubulure a été remplie d'une solution saline héparinée (5 ml à une concentration de 50 UI/ml) lors de chaque utilisation du cathéter.

Trois cent quatre (304) patients étaient admissibles à l'étude et 302 ont été évalués. Les patients ont été distribués en un groupe portant le système fermé (n = 152) et en un groupe portant le système standard (n = 150). La population à l'étude était atteinte de tumeurs solides (majoritairement de carcinome du sein). Aucun évènement hémorragique majeur n'a été rapporté. L'incidence globale de TVC était de 5,6 %. Lorsque comparé au système standard, le système fermé n'a pas démontré de supériorité en termes de prévention de TVC (3,9 % [symptomatique : 2 %] contre 7,3 % [symptomatique : 2 %], p = 0,22). Le délai entre l'insertion et l'apparition d'une TVC symptomatique était de moins de 30 jours pour tous les patients et le taux de retrait a été similaire entre les deux systèmes (p = 0,75).

**Lee et al.** ont publié en 2006 un essai clinique prospectif non randomisé évaluant les complications tardives associées au port de CVC et les facteurs de risque reliés au développement de TVC symptomatiques chez des patients atteints de cancer (données probantes de niveau III) [30]. Les objectifs de l'étude concernaient l'incidence de complications tardives (TVC et embolies pulmonaires symptomatiques) ainsi que l'identification des facteurs de risque reliés au développement de TVC symptomatiques.

Les cathéters portés étaient de type PICC line<sup>8</sup>, Vital Port<sup>MC</sup> ou Hickman<sup>MC</sup>. Les cathéters de type PICC line ont été insérés au niveau de la veine basilique, céphalique ou brachiale. Les autres cathéters ont été insérés au niveau de la veine jugulaire interne droite. L'emplacement de l'extrémité distale de l'embout a été confirmé par radiographie au niveau de la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite. Un rinçage par une solution héparinée (100 UI/ml) a été effectué pour les cathéters de type Vital Port<sup>MC</sup>, tandis qu'un rinçage par une solution saline a été effectué pour les autres types de cathéter.

Un total de 500 cathéters ont été insérés chez les 444 patients inclus dans l'étude. Lors de l'insertion des cathéters, 47 patients recevaient déjà une dose thérapeutique d'anticoagulants. De plus, durant le suivi, 166 patients additionnels ont reçu une médication anticoagulante (prophylactique ou thérapeutique), tandis que les autres patients (n = 231) n'ont reçu aucun anticoagulant. Le suivi s'est effectué sur une période de 4 à 52 semaines et tous les patients ont complété le suivi.

La population à l'étude présentait des tumeurs solides (66 %, dont 64 % avec métastases) ou des cancers hématologiques (34 %). Une incidence globale de TVC symptomatiques de 4,3 % a été rapportée. Les tentatives d'insertion multiples (p = 0,03), la présence d'un cancer ovarien (p = 0,01) et l'insertion précédente d'un CVC (p = 0,01) ont été identifiées comme des facteurs de risque associés aux événements thrombotiques. Aucun cas de TVC récurrente<sup>9</sup>, de TVC symptomatique ou d'embolie pulmonaire fatale n'a été rapporté. Le développement d'une TVC n'a pas influencé le taux de mortalité globale (p = 0,12).

**Morazin et al.** ont publié en 2005 un essai clinique prospectif non randomisé évaluant les facteurs de risque reliés au développement de TVC symptomatiques chez des patients atteints de cancer et portant un CVC (données probantes de niveau III) [31]. Les objectifs de l'étude concernaient l'incidence de TVC confirmées radiologiquement et l'identification des facteurs de risque reliés aux TVC symptomatiques.

Les cathéters portés étaient de type Nutricath<sup>MC</sup>, Broviac<sup>MC</sup> ou Celsite<sup>MC</sup>, et tous étaient faits en silicone. La veine sous-clavière constituait la première intention d'insertion du cathéter, mais ces derniers ont aussi été insérés dans certains cas au niveau des veines jugulaires internes et fémorales. L'emplacement de l'extrémité distale de l'embout a été confirmé par radiographie au niveau de la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite et au niveau de la veine cave inférieure pour les sites fémoraux. Aucune précision n'a été donnée concernant l'entretien des cathéters.

Un total de 5 447 cathéters ont été insérés. La population à l'étude était composée majoritairement de patients atteints de néoplasies solides, dont plus de 50 % présentaient une tumeur mammaire. La durée de vie médiane des cathéters était de 147 jours. L'incidence de TVC a été de 2,5 % à 180 jours. Le risque de TVC symptomatique était de 0,1149/1 000 jours-cathéters. De plus, 48 % des TVC sont apparues dans les 60 premiers jours suivant l'insertion du cathéter.

---

<sup>8</sup> Cathéter central inséré périphériquement (*Peripherally inserted central catheters*; PICC).

<sup>9</sup> La TVC récurrente se définit par une extension confirmée objectivement de la TVC diagnostiquée précédemment par l'utilisation des mêmes méthodes de comparaison de diagnostic d'imagerie.

Les facteurs prédictifs identifiés par les analyses multivariées sont le site d'insertion du CVC, notamment au niveau fémoral ( $p = 0,0002$ ), le sexe féminin ( $p = 0,04$ ) et la durée de pose supérieure à 25 minutes ( $p = 0,02$ ). L'insertion du CVC au niveau de la veine sous-clavière droite était le site le moins à risque d'évènements de TVC ( $p = 0,0001$ ).

En 2004, **Labourey *et al.*** ont publié une étude prospective non randomisée évaluant les complications associées au port de cathéters à chambre implantable de type B-Braun Celsite<sup>MC</sup> insérés chez des patients atteints de cancer (données probantes de niveau III) [32]. Les objectifs de l'étude concernaient l'incidence de TVC, le dysfonctionnement du cathéter et les facteurs de risque prédisposant à la TVC.

Le site d'insertion des CVC n'a pas été précisé, mais la veine sous-clavière ou la céphalique a été privilégiée. L'emplacement de la position de l'embout a été confirmé par radiographie. Un rinçage de 3 à 5 ml (100 UI/ml) a été effectué à la pose du cathéter et aucune héparinisation d'entretien n'a été réalisée.

Un total de 246 patients ont été inclus dans l'étude, pour un total de 249 cathéters installés. La population à l'étude était atteinte de néoplasies solides et 55,7 % d'entre elle présentaient des métastases. Un suivi médian de 332 jours a été effectué. Une incidence de TVC de 4,4 %, confirmées par échographie doppler ( $n = 10$ ) ou scanner ( $n = 1$ ), a été rapportée. Le délai entre la pose du cathéter et l'apparition de TVC était de 52 jours.

Les facteurs de risque d'évènement thrombotique étaient la position de l'extrémité inférieure du cathéter au-dessus de la vertèbre T4 ( $p < 0,001$ ) et la présence de ganglions cervicaux ou médiastins de taille supérieure à 6 cm ( $p < 0,001$ ).

En 2001, **Luciani *et al.*** ont publié un essai non randomisé évaluant l'effet de deux positions différentes de l'extrémité distale d'un CVC de type B-Braun Celsite<sup>MC</sup> sur l'incidence de TVC et des facteurs de risque prédisposant au développement de TVC chez des patients atteints de cancer (données probantes de niveau III) [33]. Les objectifs étaient d'évaluer l'incidence de TVC asymptomatiques confirmées par échographie doppler et le taux de dysfonctionnement du cathéter, ainsi que d'identifier les facteurs de risque prédisposant à la TVC, le côté de l'insertion, la position de l'extrémité distale de l'embout et les facteurs de risque associés aux évènements thrombotiques.

Le cathéter a été introduit par la veine sous-clavière du côté controlatéral à la tumeur. L'extrémité distale de l'embout était positionnée à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite ou à la jonction de la veine cave supérieure et du tronc veineux brachiocéphalique. Cette position a été confirmée par radiographie. En ce qui concerne l'entretien des cathéters, un rinçage de 10 ml de solution saline suivis d'un remplissage de 5 ml de solution saline héparinée (50 UI/ml) était effectué à la pose du cathéter et un rinçage par une solution héparinée était réalisé après chaque utilisation du cathéter.

Un total de 145 patients recevant un traitement néo-adjuvant ont été inclus dans l'étude et 113 cathéters ont été posés. La population de cette étude était atteinte d'un cancer de l'oropharynx et ne présentait pas de métastase. Un suivi a été effectué sur une période de plus de trois ans. Pendant les trois premiers mois suivant l'insertion du CVC, l'incidence de TVC a été de 11,7 % dont 76,5 % d'entre elles étaient asymptomatiques. Quatre-vingt-sept (87) patients ont présenté une position adéquate de l'extrémité distale du CVC comparativement à 26 patients présentant une position inadéquate. Le taux de TVC était moins important chez les patients présentant une position adéquate de l'extrémité distale (6 %,  $n = 5/87$ ) qu'une position inadéquate (46 %,  $n = 12/26$ ;  $p < 0,001$ ). Le côté d'implantation du

cathéter n'a pas influencé le taux d'incidence de TVC (côté droit : 35 % [6/17] contre côté gauche : 65 % [11/17],  $p = 0,3$ ). Les résultats à long terme n'ont pas été rapportés.

En 1997, **Nightingale et al.** ont publié un essai clinique prospectif non randomisé évaluant les complications associées au port de CVC et les facteurs de risque reliés au développement de TVC chez des patients atteints de cancer (données probantes de niveau III) [34]. L'objectif de l'étude concernait l'incidence de complications reliées au port de CVC.

Tous les cathéters portés, sauf deux, étaient à émergence cutanée à double lumière<sup>10</sup>. Ceux-ci ont été insérés à plusieurs sites, dont les veines sous-clavières, fémorale droite et jugulaire interne droite. L'extrémité distale de l'embout a été placée au niveau de la veine cave supérieure ou de l'oreillette droite. La position du CVC a été vérifiée radiologiquement. Une dose de 1 mg de warfarine a été administrée en prophylaxie chez tous les patients. De plus, un entretien des cathéters a été effectué par un rinçage deux fois par semaine d'une solution saline héparinée.

Un total de 832 patients ont été inclus dans l'étude et 949 cathéters ont été installés. La population à l'étude était atteinte de tumeurs gastro-intestinales. Les cathéters étaient portés pour une durée médiane de 121,8 jours. L'incidence des complications reliées à l'insertion du cathéter était de 13,4 % (CVC,  $n = 109/811$ ). Aucun événement thromboembolique à l'insertion n'a été rapporté. L'incidence de complications nécessitant un retrait du cathéter était de 18,6 % (CVC,  $n = 152/817$ ), dont 4,7 % ( $n = 38$ ) étaient reliées à des complications thrombotiques. Les complications ne nécessitant pas de retrait du cathéter étaient de l'ordre de 17,7 % (CVC,  $n = 145/817$ ), dont seulement 0,5 % ( $n = 4$ ) étaient reliées à une thrombose veineuse. L'incidence de TVC était semblable pour une position de l'extrémité distale du CVC au niveau de la veine cave supérieure ou au niveau de l'oreillette droite ( $p = 0,53$ ). L'analyse multivariée a démontré que le retrait du cathéter était 2,57 fois plus fréquent si l'extrémité distale était située dans la veine cave supérieure plutôt qu'à la jonction de l'oreillette droite ( $p = 0,003$ ).

**Caers et al.** ont publié en 2005 une étude rétrospective évaluant les complications ainsi que les facteurs de risque prédisposant au développement de thrombose chez des patients atteints de cancer et portant un CVC (données probantes de niveau IV) [35]. Les objectifs concernaient l'incidence de complications précoces et tardives et les facteurs de risque prédisposant aux TVC.

Quatre types de CVC ont été inclus dans l'étude (Bard Groshong<sup>MC</sup>, Bard Chronoflex<sup>MC</sup>, Port-a-Cath<sup>MC</sup> et Port-a-Cath II<sup>MC</sup>). Les cathéters ont été insérés au niveau de la veine céphalique par une technique de dissection veineuse ou par la veine sous-clavière. L'extrémité distale de l'embout a été positionnée au niveau de la veine brachiocéphalique, au niveau de la veine cave supérieure (crânienne, moyenne, caudale) ou au niveau de la jonction de l'oreillette droite et de la veine cave supérieure. La position de l'embout a été vérifiée radiologiquement. De plus, un rinçage par une solution saline de 10 ml a été effectué avant et après l'administration de la chimiothérapie. Un remplissage du cathéter avec 5 ml d'une solution saline héparinée (100 UI/ml) a suivi le rinçage.

Un total de 437 patients ont été inclus et 448 cathéters ont été posés durant l'étude. La population à l'étude était atteinte majoritairement de tumeurs solides (84,4 %). Les cathéters ont été portés pendant une durée médiane de 366 jours. Un taux de complications précoces (pneumothorax et saignement) de 1,37 % a été observé. La complication tardive la plus fréquente était la présence de TVC symptomatiques

---

<sup>10</sup> Le type de CVC utilisé n'a pas été précisé.



confirmées par échographie doppler ou phlébographie (8,46 %, n = 37) et le délai d'apparition était de 137 jours suivant la pose du CVC. Aucune embolie pulmonaire n'a été observée chez cette population.

Les analyses univariées ont démontré que la position de l'embout était le facteur de risque de complications le plus important. De plus, la présence de l'extrémité distale du CVC dans la veine brachiocéphalique (45,2 %) ou dans la partie crânienne de la veine cave supérieure (19,0 %) a été associée à un plus grand risque de développement de TVC ( $p < 0,001$ ). Les analyses multivariées ont notamment confirmé que ces deux positions étaient des variables indépendantes associées au risque de TVC (veine brachiocéphalique :  $p < 0,001$ , veine cave supérieure [partie crânienne] :  $p = 0,009$ ). Cette analyse a identifié d'autres facteurs de risque d'une TVC, dont le genre féminin ( $p = 0,03$ ) et la présence d'un cancer pulmonaire ( $p = 0,008$ ).

En 2004, **Cadman et al.** ont publié une étude rétrospective évaluant les complications reliées au port d'un CVC ainsi que les facteurs de risque prédisposant au développement de TVC chez des patients atteints de cancer (données probantes de niveau IV) [36]. Les objectifs concernaient l'incidence de complications précoces et tardives ainsi que les facteurs de risque prédisposant aux TVC.

Des cathéters de type Vygon<sup>MC</sup> ou Brad<sup>MC</sup> ont été introduits par les veines sous-clavières. L'extrémité du CVC a été positionnée soit dans la portion distale (3<sup>e</sup> tiers ou la jonction avec l'oreillette droite), la portion intermédiaire (2<sup>e</sup> tiers) ou la portion proximale (1<sup>er</sup> tiers) de la veine cave supérieure. La position de l'embout a été vérifiée radiologiquement. Les détails de l'entretien des cathéters n'ont pas été précisés.

Un total de 334 patients ont été inclus dans l'étude et 428 cathéters ont été implantés. La population était atteinte majoritairement de tumeurs solides (69,2 %). Le suivi médian a été de 72 jours. Une incidence de 9 % de TVC a été observée. Les événements thrombotiques étaient plus fréquents chez les patients avec un positionnement du cathéter dans la portion proximale que chez ceux avec un positionnement dans les portions distales et intermédiaires (41,7 % contre 2,6 % et 5,3 %,  $p < 0,0005$ ).

L'analyse univariée a permis d'identifier des facteurs de risque prédisposant au développement de TVC, dont le genre féminin ( $p = 0,025$ ), l'insertion du côté gauche ( $p < 0,0005$ ) et la position proximale de l'embout du CVC ( $p < 0,0005$ ). L'analyse multivariée a quant à elle révélé que la position de l'extrémité distale de l'embout était la seule variable liée à l'apparition d'événements thrombotiques.

**Craft et al.** ont publié en 1996 une étude rétrospective évaluant les complications reliées au port d'un CVC de type Hickman<sup>MC</sup>, ainsi que les facteurs de risque prédisposant au développement de TVC chez des patients atteints de cancer (données probantes de niveau IV) [37]. Les objectifs concernaient l'incidence de complications ainsi que les facteurs de risque prédisposant aux TVC et au dysfonctionnement du CVC.

Les cathéters ont été insérés préférentiellement via la sous-claviculaire droite. L'extrémité distale du CVC a été placée dans la veine cave supérieure, soit dans la portion distale (3<sup>e</sup> tiers de la veine ou la jonction avec l'oreillette droite) ou dans la portion proximale (1<sup>er</sup> tiers de la veine). La position de l'embout a été vérifiée radiologiquement. Un rinçage par une solution saline héparinée a été effectué une fois par semaine.

Un total de 120 patients ont été analysés et 150 cathéters ont été implantés durant l'étude. Quarante-huit pour cent (48 %) de la population à l'étude était atteinte de tumeurs solides. Les cathéters ont été portés pendant une durée médiane de 55 jours. Les complications qui ont entraîné le retrait du cathéter étaient de l'ordre de 32 %. L'incidence de TVC rapportée était de 8 %. Les insertions de CVC du côté

gauche favorisaient le développement de TVC (19 % contre 5 %,  $p = 0,04$ ) et de dysfonctionnement du CVC (48 % contre 19 %,  $p = 0,01$ ). L'extrémité distale du CVC en portion distale comparée à en portion proximale n'a pas été identifiée comme un facteur de risque de la TVC (7,5 % contre 8,2 %) ou de dysfonctionnement du CVC (35 % contre 19 %,  $p = 0,07$ ).

En 1995, **Eastridge *et al.*** ont publié une étude rétrospective évaluant les complications reliées au port d'un CVC ainsi que les facteurs de risque prédisposant au développement de TVC chez des patients atteints de cancer (données probantes de niveau IV) [38]. Les objectifs concernaient l'incidence de complications précoces et tardives ainsi que les facteurs de risque prédisposant aux TVC.

Des cathéters de type Hickman<sup>MC</sup> (65 %) ou de type Davol<sup>MC</sup> (35 %) ont été portés durant l'étude. Les CVC ont été insérés à différents sites, dont la veine sous-clavière (69 %), la veine jugulaire interne (5 %) et externe (8 %), la veine céphalique (13 %) et la veine saphène (5 %). L'extrémité distale du CVC a été placée dans la veine cave supérieure, soit dans sa portion distale (supérieure à la 3<sup>e</sup> vertèbre dorsale) ou dans sa portion proximale (inférieure à la 3<sup>e</sup> vertèbre dorsale). La position de l'embout a été vérifiée radiologiquement. L'entretien du CVC a été réalisé avec 3 ml/jour d'une solution saline héparinée (100 UI/ml).

Un total de 274 patients ont été analysés pour un total de 322 cathéters. Cinquante et un pour cent (51 %) de la population à l'étude était atteinte de tumeurs solides. Une incidence de TVC de 8 % a été observée. Le taux de TVC était similaire pour les CVC de type Hickman<sup>MC</sup> ou Davol<sup>MC</sup> (10 % contre 6 %). La position de l'embout du CVC en portion distale a entraîné un taux de TVC plus important qu'une position dans la portion proximale (78 % contre 37 %,  $p < 0,05$ ). De plus, les CVC de type Hickman<sup>MC</sup> à triple lumière étaient plus à risque de TVC que ceux à double lumière (21 % contre 7 %,  $p < 0,05$ ).

En 2008, **Saber *et al.*** ont présenté une méta-analyse dans un abrégé de communication au congrès de l'ASH portant sur les facteurs de risque reliés à la TVC chez l'adulte atteint de cancer (aucun niveau de données probantes) [19]. L'objectif de l'étude était d'identifier les facteurs de risque associés au développement de TVC et ainsi cibler les candidats à une thromboprophylaxie.

La revue de la littérature a couvert la période de 1995 à 2008. Seuls les études prospectives et les essais cliniques randomisés chez les patients atteints d'un cancer et portant un CVC ont été inclus. Douze études ont répondu aux critères de sélection dont cinq essais cliniques randomisés et sept études prospectives. Un total de 5 636 patients ont été inclus dans l'analyse. L'hétérogénéité entre les études n'était pas spécifiée dans le résumé.

Les résultats de la méta-analyse ont démontré une incidence de TVC de 8 %. Les analyses multivariées ont démontré que l'utilisation de CVC de type Port-a-Cath<sup>MC</sup> comparée à celle d'un PICC line a entraîné un risque plus faible de TVC (risque relatif = 0,43 [IC 95 % : 0,23 – 0,80]). Par contre, un historique de thrombose veineuse profonde, l'utilisation d'une technique d'insertion par phlébographie au niveau de la veine sous-clavière ainsi qu'une position inadéquate de l'extrémité distale du CVC augmentaient le risque de développement d'une TVC.

#### **4.1.2. Traitement curatif de la thrombose veineuse sur cathéter**

##### **4.1.2.1 Antivitamine K et héparine**

Aucune étude n'a répondu aux critères d'inclusion du présent guide.

#### 4.1.2.2 Agents activateurs du plasminogène à visée thrombolytique (agents fibrinolytiques)

**Pucheu *et al.*** ont publié en 1996 les résultats d'une analyse rétrospective de 32 patients atteints de cancer, portant un CVC de type Port-a-Cath<sup>MC</sup> et traités pour une TVC (données probantes de niveau IV) [42].

Les traitements reçus ont été principalement de la streptokinase (n = 16), de l'urokinase (n = 5) ou une combinaison des deux (n = 7). Quatre autres patients ont reçu un activateur recombiné du plasminogène. La fibrinolyse a été efficace chez la moitié des patients et aucune récurrence n'a été mentionnée. Aucune différence, en termes d'efficacité, n'a été rapportée entre les divers traitements utilisés. Aucun décès ni effet indésirable grave n'a été observé, et aucune transfusion n'a été nécessaire. Quinze patients ont subi des effets indésirables mineurs : hématome (n = 7), hypotension (n = 5), douleur cervicale (n = 5) et fièvre (n = 4). Deux patients ont eu des symptômes compatibles avec un diagnostic d'embolie pulmonaire. Il n'était pas mentionné si ces patients faisaient partie du groupe traité avec les agents fibrinolytiques.

#### 4.1.2.3 Retrait du cathéter

**Frank *et al.*** ont publié en 2000 une étude rétrospective évaluant divers éléments pour le traitement de TVC chez des patients atteints de cancer (données probantes de niveau IV) [43]. Parmi les thérapeutiques évaluées se retrouvait le retrait du cathéter.

Parmi les 319 patients évalués par phlébographie isotopique, 35 % ont présenté une thrombose. La survie globale a été similaire entre les patients avec ou sans thrombose ( $p = 0,535$ ). Le CVC a été retiré chez 52 % des patients (58/112) et cette intervention a été jumelée, dans 38 % des cas (22/58), à une anticoagulothérapie. Peu importe le traitement choisi (anticoagulothérapie seule, retrait de CVC seul ou avec anticoagulothérapie, urokinase, autre), une résorption des symptômes a été observée chez la quasi-totalité des patients 92 % (103/112). Seule une persistance d'un œdème des extrémités du membre supérieur a été notée chez quatre patients ayant eu un remplacement du CVC. Aucun cas d'embolie pulmonaire n'a été rapporté.

## 4.2. Résultats des revues systématiques, de la revue des recommandations pour la pratique clinique et des consensus d'experts

### 4.2.1. Revues systématiques

#### 4.2.1.1 L'évaluation des anticoagulants oraux dans la prévention primaire

**Cunningham *et al.*** ont publié en 2006 une revue systématique traitant de l'efficacité et des risques associés à la prise d'une thromboprophylaxie (mini dose de warfarine / HBPM) chez des patients atteints de cancer et portant un CVC [51]. La période couverte par cette revue s'est étendue de janvier 1966 à novembre 2005 et seulement neuf études prospectives effectuées chez une population adulte (âge  $\geq 14$  ans) ont été retenues. Les critères d'évaluation étaient le risque d'évènement thrombotique relié au port du CVC et l'innocuité d'une prophylaxie de warfarine ou d'HBPM. Basés sur les preuves disponibles, les auteurs concluent que malgré un traitement sécuritaire et bien toléré, il n'y a pas de preuve suffisante du rôle d'une thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer et portant un CVC.

En 2003, **Klerk *et al.*** ont effectué une revue systématique de la littérature scientifique visant aussi à évaluer le rôle d'une thromboprophylaxie chez des patients portant un CVC et étant sous alimentation

parentérale ou traités aux soins intensifs [52]. La période couverte par cette revue s'est étendue de 1966 à mai 2002 et seulement onze études prospectives chez des patients atteints de cancer (adulte et pédiatrique) ont été retenues.

Les principaux critères d'évaluation étaient l'incidence d'un évènement thrombotique (asymptomatique ou symptomatique) relié au port d'un CVC, l'effet d'un traitement anticoagulant sur cette incidence, ainsi que l'incidence de saignement associé au traitement. Se basant sur les deux seuls essais cliniques randomisés inclus pour la population de patients atteints de cancer [10, 11], les auteurs concluent qu'un traitement d'anticoagulant (warfarine [1 mg] ou d'HBPM) réduit considérablement l'incidence globale de thrombose. Une thérapie de prophylaxie serait donc indiquée et semble sécuritaire.

#### **4.2.2. Recommandations pour la pratique clinique**

##### **4.2.2.1 European Society for Medical Oncology**

Publiée en 2009 [55], la dernière mise à jour du guide de l'ESMO sur la maladie thromboembolique veineuse émet la recommandation suivante pour la population adulte :

- en prévention primaire, que l'utilisation d'agents antithrombotiques ne soit pas recommandée chez les patients atteints d'un cancer et portant un CVC (recommandation de grade 1A<sup>11</sup>).

##### **4.2.2.2 American College of Chest Physicians**

L'ACCP a publié en juin 2008 la huitième édition de son guide de pratique clinique sur les traitements antithrombotiques et thrombolytiques. Ce guide inclut, entre autres, deux chapitres qui s'adressent à la population adulte [1, 54] et un chapitre qui s'adresse à la population pédiatrique [53], lesquels portent sur la prévention et le traitement curatif des thromboses veineuses. Le peu de littérature scientifique disponible sur le traitement curatif des thromboses chez l'adulte et dans la population pédiatrique atteinte de cancer rend difficile l'émission de recommandations spécifiques pour les TVC.

En ce qui concerne la population adulte, les recommandations de l'ACCP sont les suivantes :

- en prévention primaire, que la prise d'HBPM ou d'une mini-dose de warfarine ne soit pas recommandée chez les patients atteints d'un cancer et porteurs d'un CVC (recommandation de grade 1B);
- pour les patients atteints de cancer et présentant des embolies pulmonaires ou une thrombose veineuse profonde située à n'importe quel site :
  - o que le traitement d'HBPM soit recommandé pour les premiers trois à six mois de la thérapie anticoagulante (TVC symptomatiques : recommandation de grade 1A et TVC asymptomatiques : recommandation 1C),
  - o qu'un traitement d'AVK ou d'HBPM soit recommandé pour une période indéterminée ou jusqu'à la rémission du cancer (recommandation de grade 1C);
- pour les patients présentant une thrombose profonde, qu'ils soient atteints ou non d'un cancer :
  - o pour les thromboses veineuses profondes aux extrémités supérieures, qu'un traitement d'AVK de plus de trois mois soit recommandé (recommandation de grade 1C). La durée

---

<sup>11</sup> Grade de recommandation de l'ASCO. Lorsqu'aucun grade n'a été émis par l'ESMO, l'énoncé est considéré comme un standard de la pratique clinique.

du traitement devrait s'appuyer sur les mêmes recommandations que pour la thrombose veineuse profonde des extrémités inférieures,

- pour les patients portant un CVC, il n'est pas suggéré de retirer le CVC, s'il est fonctionnel et toujours nécessaire (recommandation de grade 2C). De plus, si le CVC est retiré, il n'est pas recommandé d'arrêter avant trois mois la thérapie anticoagulante à long terme (recommandation de grade 2C).

En ce qui concerne la population pédiatrique, les recommandations de l'ACCP sont les suivantes :

- en prévention primaire, la prise d'antithrombotique n'est pas recommandée chez une population pédiatrique atteinte d'un cancer (recommandation de grade 2C);
- pour le traitement, les recommandations générales de la prise en charge des thromboses veineuses profondes sont proposées pour cette population (recommandations de grade 2C).

### **4.2.3. Consensus d'experts**

#### **4.2.3.1 National Comprehensive Cancer Network**

Dans la dernière mise à jour publiée en 2009 de son guide portant sur la maladie thromboembolique veineuse [56], le NCCN émet les recommandations suivantes pour la population atteinte de cancer portant un CVC :

- en prévention primaire, que la prise d'anticoagulant soit contre-indiquée ou non indiquée (recommandation de catégorie 1<sup>12</sup>);
- en ce qui concerne le traitement (recommandations de catégorie 2A<sup>13</sup>) :
  - lorsque le CVC est requis, en absence de contre-indications à l'anticoagulothérapie, un traitement d'anticoagulant est recommandé pour la durée du port du CVC,
  - en présence de contre-indications à l'anticoagulothérapie, le retrait du CVC est recommandé,
  - lorsque le CVC n'est plus requis pour le traitement, son retrait est recommandé. En absence de contre-indications à l'anticoagulothérapie, un traitement d'anticoagulant doit être pris au moins durant les trois mois suivant son retrait.

#### **4.2.3.2 Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer**

La FNCLCC, via son programme SOR en cancérologie, a émise en 2008 des recommandations sur la prévention et le traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer [8].

Les recommandations du programme SOR quant à la prévention primaire des thromboses sur cathéter chez les patients atteints d'un cancer sont les suivantes :

- l'extrémité distale du CVC doit être située à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite (standard);

---

<sup>12</sup> Recommandation de catégorie 1 : consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de haut niveau.

<sup>13</sup> Grade de recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

- la prévention primaire de la thrombose veineuse profonde sur CVC par anticoagulants n'est pas recommandée chez le patient atteint de cancer (standard);
- il faut privilégier l'insertion du CVC du côté droit, le repérage échographique de la veine et la pose en milieu spécialisé (option).

Les recommandations du programme SOR relatives au traitement curatif des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints d'un cancer sont les suivantes :

- le traitement curatif des thromboses sur cathéter doit reposer sur l'utilisation prolongée des HBPM (standards);
- en cas d'insuffisance rénale sévère, le traitement doit reposer sur l'utilisation d'HNF avec relais précoce (possible dès le jour 1) par AVK (standards);
- le maintien du cathéter nécessite qu'il soit indispensable, fonctionnel, bien positionné et non infecté, avec une évolution clinique favorable sous surveillance rapprochée. Dans ce cas, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant qu'un cathéter est en place (standards);
- en cas de retrait du cathéter, il n'y a pas d'attitude standard concernant la chronologie de la mise en route d'un traitement anticoagulant par rapport au retrait (standards);
- en cas de nécessité de poser un nouveau cathéter, il convient d'évaluer au préalable l'état du réseau veineux cave supérieur par scanner ou échographie doppler (option);
- en cas de refus ou d'impossibilité de traitement prolongé par HBPM, l'utilisation d'HBPM avec relais par AVK peut être proposée (option);
- les agents fibrinolytiques peuvent être envisagés en milieu spécialisé en cas de mauvaise tolérance clinique (syndrome de la veine cave supérieure) et en l'absence de contre-indications (option);
- concernant la durée du traitement anticoagulant en cas de retrait de cathéter :
  - o si le cathéter est retiré et que le cancer est en progression ou en cours de traitement, trois à six mois de traitement par HBPM suivi par un relais par AVK sont recommandés (option),
  - o si le cathéter est retiré et que le cancer n'est pas en progression ni en cours de traitement, six semaines de traitement par HBPM sont recommandées (option).

#### 4.2.3.3 *Italian Association of Medical Oncology*

En 2006, l'AIOM a publié un guide de pratique clinique sur la thromboembolie veineuse et le cancer [57]. L'AIOM émet les recommandations suivantes :

- en prévention primaire, que la prise d'HBPM ou de warfarine (1 mg) ne soit pas recommandée (recommandation de catégorie B<sup>14</sup>);
- pour le traitement, la prise en charge est similaire chez les patients atteints de cancer ou non :
  - o qu'un traitement d'HBPM (dose ajustée au poids) soit recommandé initialement. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 25 à 30 ml), le traitement doit reposer sur une faible dose intraveineuse d'HNF ou d'HBPM et sur une mesure de l'héparinémie par l'activité anti-Xa (recommandation de grade B).

---

<sup>14</sup> Grade de recommandation de l'ASCO.

## 5. DISCUSSION

---

Les CVC ont considérablement amélioré la sécurité des traitements et le confort des patients atteints de cancer. Cependant, cette pratique est également associée à des complications thromboemboliques pouvant amener des morbidités.

Actuellement, les études abordant cette problématique varient dans leurs devis, les techniques diagnostiques utilisées et la population à l'étude. Tous ces éléments ont rendu difficile l'établissement d'un consensus sur le taux d'incidence réel de TVC chez les patients atteints de cancer. Selon les études, le taux d'incidence rapporté varie de 0,3 % à 66 % [9]. Cette variation importante pourrait s'expliquer par un taux total d'incidence de thrombose qui ne distingue pas toujours les thromboses symptomatiques de celles qui sont asymptomatiques. De plus, les méthodes diagnostiques sont maintenant plus sensibles et détectent mieux les thromboses asymptomatiques. Même si cette controverse existe dans la littérature, l'hypercoagulabilité liée au cancer et le port du CVC sont des facteurs de risque indépendants du développement de thrombose et suggèrent l'utilité de considérer une prévention primaire.

### 5.1. Prévention primaire

La genèse de la thrombose est en relation avec le cathéter. En effet, le type et le diamètre de cathéter utilisé semblent être des facteurs de risque pour le développement d'une TVC [61]. Le site d'insertion et le positionnement du cathéter pourraient également avoir un impact sur le développement d'une TVC.

#### 5.1.1. Site d'insertion et position du CVC

Plusieurs approches d'insertion du cathéter sont utilisées, dont les veines jugulaires internes, les sous-clavières et les fémorales [62]. Le risque de TVC pourrait varier selon le site d'insertion. Morazin *et al.* ont identifié dans un essai clinique prospectif non randomisé, par des analyses multivariées, que l'insertion à l'abord fémoral était un facteur hautement prédictif du développement d'une TVC [31]. Des résultats semblables ont aussi été observés dans une étude randomisée réalisée chez des patients atteints de maladies graves, où le pourcentage de patients chez qui se développe une TVC était plus important au site d'insertion fémoral qu'au niveau sous-clavier (21,5 % contre 1,9 %,  $p \leq 0,001$ ) [63].

En plus du site d'insertion, le côté de l'insertion du CVC pourrait aussi être un facteur prédictif de thrombose. L'étude de Craft *et al.* a démontré que l'insertion du CVC à gauche était plus sujette au retrait du cathéter qu'une insertion du côté droit ( $p = 0,04$ ). De plus, l'insertion du côté gauche menait plus fréquemment à un dysfonctionnement du CVC que l'insertion du côté droit, correspondant ainsi à un risque plus élevé de développement de thromboses veineuses ( $p = 0,007$ ). Dans une autre étude rétrospective, Cadman *et al.* ont identifié par une analyse univariée que l'insertion du CVC du côté gauche était un facteur de risque de la TVC ( $p < 0,0005$ ) [36]. Néanmoins, Luciani *et al.* ont plutôt rapporté dans une étude prospective non randomisée que le côté d'implantation du cathéter n'avait pas d'influence sur le taux d'incidence de la TVC ( $p = 0,3$ ) [33].

La position de l'embout distal du cathéter semble aussi avoir un rôle dans l'initiation de la thrombose. Ainsi, plusieurs auteurs ont identifié la position de l'embout comme étant un facteur prédictif important de thrombose et de complications relatives au fonctionnement du cathéter. Trois études prospectives ont évalué cette question [32-34]. Labourey *et al.* ont démontré que le risque d'évènement thrombotique augmentait lorsque la position de l'extrémité du cathéter était au-dessus de la vertèbre T4 ( $p < 0,001$ ) [32]. De plus, Luciani *et al.* ont rapporté un taux de TVC moins important chez les patients présentant une position adéquate de l'extrémité distale, soit au niveau de la veine cave supérieure ou à la jonction de la veine cave supérieure avec l'oreillette droite, lorsque comparé à une position inadéquate de celui-ci (6 % contre 46 %,  $p < 0,001$ ) [33]. Nightingale *et al.* ont pour leur part démontré

que l'incidence de TVC était semblable, que la position de l'embout distal soit au niveau de la veine cave supérieure ou au niveau de l'oreillette droite ( $p = 0,53$ ). Cependant, l'analyse multivariée a démontré que le retrait du cathéter était 2,57 fois plus fréquent si l'extrémité distale était située dans la veine cave supérieure plutôt qu'à la jonction de l'oreillette droite ( $p = 0,003$ ) [34].

Certaines études rétrospectives ont également démontré l'importance d'un bon positionnement de l'embout distal du cathéter. Selon Caers *et al.*, le positionnement de l'extrémité du cathéter dans le tronc veineux brachiocéphalique ( $p < 0,001$ ) ou dans le premier tiers de la veine cave supérieure ( $p = 0,009$ ) étaient tous deux associés à un plus grand risque de thromboses [35]. L'étude de Cadman *et al.* a aussi mis en évidence que le positionnement de l'embout est le seul facteur indépendant prédictif des événements thrombotiques [36]. Ainsi, les positionnements aux 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> tiers de la veine cave supérieure étaient significativement plus associés aux thromboses que le positionnement à son 3<sup>e</sup> tiers ( $p < 0,0005$ ). Dans la même étude, il a été identifié qu'un positionnement au 1<sup>er</sup> tiers de la veine cave supérieure favorisait seize fois plus le développement de thromboses qu'une position inférieure au 3<sup>e</sup> tiers de la veine cave supérieure près de la jonction de l'oreillette droite. L'étude de Eastridge *et al.* a par ailleurs identifié un positionnement de l'extrémité distale du CVC à un niveau inférieur à la 3<sup>e</sup> vertèbre dorsale comme facteur favorisant la prévention d'une TVC [38].

Globalement, une insertion à l'abord de la veine sous-clavière droite ainsi qu'un positionnement de l'embout distal à la jonction de la veine cave et de l'oreillette droite seraient liées à une survenue moindre d'événements thrombotiques chez les patients atteints de cancer. Ce positionnement devrait être privilégié lorsque possible chez tous les patients.

### 5.1.2. Le type et le diamètre du CVC

Tous les CVC sont tunnélisés (lumières simples ou multiples) et possèdent une extrémité distale qui peut être ouverte ou fermée par une valve. Seulement deux études randomisées réalisées chez une population atteinte de cancer ont comparé différents types de CVC. Elles ont conclu que les différents types de CVC entraînent des incidences similaires de TVC [28, 29].

Les cathéters de gros diamètres semblent avoir une thrombogénicité plus élevée. Notamment, Eastridge *et al.* ont rapporté que le nombre de lumières du cathéter pouvait avoir un impact sur l'incidence de thrombose [38]. Un cathéter à triple lumière entraînerait plus fréquemment le développement d'événements thrombotiques lorsque comparé à un cathéter à double lumière (21 % contre 7 %,  $p < 0,05$ ) [38]. Par contre, l'état des patients chez qui on a choisi d'installer un cathéter n'a pas été décrit dans les études et demeure un élément incontournable à prendre en considération dans l'interprétation de ces résultats.

### 5.1.3. Choix du CVC

Dans le contexte clinique des patients atteints de cancer, le choix d'un CVC à émergence cutanée ou totalement implantable dépend de plusieurs facteurs tels que la fidélité du patient à son traitement, l'expérience de l'équipe médicale en place et la fréquence de l'accès veineux. En oncologie, les patients nécessitant un accès veineux à long terme pour un traitement donné sur une base intermittente comme la chimiothérapie bénéficieraient davantage d'un CVC totalement implantable que d'un CVC à émergence cutanée. Ce dernier semblerait plus approprié pour les traitements palliatifs à perfusion quotidienne (nutrition, analgésique, hydratation) [64]. D'ailleurs, Saber *et al.* ont rapporté dans leur méta-analyse que l'utilisation d'un CVC de type Port-a-Cath<sup>MC</sup> entraînerait un risque plus faible de développer une TVC comparativement à un CVC de type PICC line (risque relatif = 0,43 [IC 95 % : 0,23 – 0,80]) [19].



#### 5.1.4. Prophylaxie par des agents antithrombotiques

L'utilisation d'une prophylaxie par des agents antithrombotiques (AVK, HNF, HBPM, agents fibrinolytiques) a été évaluée dans plusieurs essais cliniques et reste à ce jour controversée. Les résultats d'études plus anciennes étaient en faveur de la prise en prophylaxie d'AVK ou d'HBPM [10, 11]. Entre autres, Bern *et al.* ont démontré qu'une faible dose de warfarine prévenait le développement de TVC lorsque comparée à l'absence de prophylaxie (37,5 % contre 9,5 %) [10]. Cependant, ces résultats n'ont pas été corroborés par de plus grandes études récentes [14-17]. Comme pour les AVK, des études subséquentes évaluant l'efficacité d'une prophylaxie au moyen d'héparines (HNF et HBPM) ou d'agents fibrinolytiques n'ont pas démontré d'avantage comparativement aux groupes n'ayant pas reçu de prophylaxie. Toutefois, l'étude de Kalmanti *et al.* a démontré que la prise d'un agent fibrinolytique diminuait significativement l'incidence de TVC asymptomatiques lorsque comparée à un groupe sans traitement (43 % contre 81 %,  $p = 0,047$ ) [27]. Ces études ont par ailleurs montré des taux de TVC plus faibles que l'étude de Bern *et al.* [6].

La prise à long terme d'agents antithrombotiques est accompagnée d'effets secondaires qui sont importants à considérer dans la décision clinique d'utiliser une thromboprophylaxie. Entre autres, plusieurs auteurs ont rapporté des risques de saignement, d'hémorragie majeure, de thrombocytopénie, d'ostéopénie et d'ostéoporose [6]. Malgré les risques associés à l'utilisation d'anticoagulants en prophylaxie, les doses utilisées dans les études retenues étaient sécuritaires et n'ont pas été associées à une hausse du taux de mortalité (AVK = 1 mg ou dose ajustée; HNF = perfusion continue de 100 UI/kg/jour; daltéparine = 2 500-5 000 UI; nadroparine = 2 850 UI; enoxaparine = 40 mg; urokinase = 10 000 UI).

Les méta-analyses sur le sujet concluent que la prise d'agents antithrombotiques dans un but prophylactique ne peut être recommandée de façon systématique. De plus, les versions récentes des lignes directrices des organismes émettant des recommandations pour la pratique clinique vont dans le même sens et ne recommandent pas de traitement en prévention primaire chez les patients atteints de cancer et portant un CVC [1, 55, 56].

#### 5.1.5. Considérations spéciales

En clinique, l'utilisation à long terme des CVC s'accompagne d'un protocole standardisé pour la méthode et la fréquence de rinçage du cathéter [6]. Le présent guide n'a pas abordé directement cette question, mais les articles retenus dans la revue de littérature mentionnent que le rinçage au moyen de solutions salines ou héparinées peut être utilisé selon différents protocoles. En raison du peu de preuves d'un bénéfice réel du rinçage du cathéter sur la prévention de thromboses veineuses, on ne peut émettre de recommandation sur ce sujet.

## 5.2. Traitement

Le but du traitement de la TVC est de réduire la mortalité, la morbidité ainsi que l'apparition de complications tardives tels le dysfonctionnement du cathéter et l'infection [2]. Actuellement, très peu d'études ont évalué cette problématique chez l'adulte. Par ailleurs, celles qui l'ont fait ont inclus un petit nombre de sujets et présentaient des faiblesses méthodologiques importantes.

L'ensemble de ces éléments crée donc une controverse concernant la gestion du traitement des TVC chez les patients atteints de cancer. Récemment, l'ACCP [54] et le NCCN [56] ont émis des

recommandations pour le traitement des TVC et les ont divisées en deux points :

- 1) le CVC est-il toujours requis pour les traitements ?
- 2) une anticoagulothérapie est-elle indiquée ?

Si le CVC n'est plus requis pour le traitement, l'ACCP et le NCCN recommandent son retrait. En raison de l'absence d'une littérature bien établie, le délai avant le retrait du CVC ne peut être déterminé. Par ailleurs, si le CVC est toujours requis pour la chimiothérapie, son maintien en place est préconisé. Dans ces deux cas, une anticoagulothérapie est recommandée lorsqu'il n'existe pas de contre-indication au traitement. La durée du traitement varie selon l'état du patient et diffère selon la pratique clinique.

### **5.3. Prévention primaire et traitement de la population pédiatrique**

Le peu d'essais cliniques randomisés et d'études de larges cohortes réalisés au sein de la population pédiatrique ne permet pas d'émettre des recommandations sur la prophylaxie ou le traitement spécifique à ce groupe.

## 6. CONCLUSION

---

Les CVC ont considérablement amélioré la sécurité des traitements et le confort des patients atteints de cancer. Cependant, cette pratique a été associée à des complications thromboemboliques qui entraîneraient une relative morbidité.

Actuellement, les études abordant cette problématique ont présenté une grande variabilité de leurs devis, des techniques diagnostiques utilisées et de la population à l'étude. Tous ces éléments ont rendu difficile l'établissement d'un consensus sur le taux d'incidence réel de TVC chez les patients atteints de cancer. Même si une variation existe dans la littérature concernant le taux d'incidence de thrombose, l'hypercoagulabilité liée au cancer et le port du CVC sont des facteurs de risque indépendants du développement de thrombose.

En présence d'une TVC, un traitement est indiqué afin de réduire la morbidité ainsi que l'apparition de complications tardives. Toutefois, très peu d'études ont jusqu'à maintenant évalué cette problématique chez l'adulte. Récemment, l'ACCP et le NCCN ont émis des recommandations qui se sont appuyées sur le retrait du CVC et sur une anticoagulothérapie.

## 7. RECOMMANDATIONS

---

Compte tenu des données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) émet les recommandations suivantes pour les patients adultes atteints de cancer et portant un cathéter veineux central :

En prévention primaire du développement d'évènements thromboemboliques :

- 1) que le cathéter veineux central soit inséré préférentiellement du côté droit et que son extrémité distale soit positionnée au niveau du tiers inférieur de la veine cave supérieure à la jonction de l'oreillette droite (recommandation de grade C);
- 2) qu'un traitement anticoagulant (antivitamines K, héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, agents fibrinolytiques) ne soit pas utilisé (recommandation de grade A).

En traitement de la thrombose veineuse sur cathéter :

- 3) si le cathéter veineux central est laissé en place pour le traitement de chimiothérapie et en absence de contre-indication à l'anticoagulothérapie, qu'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique soit recommandé pour un minimum de trois mois ou pour la durée du port du cathéter (recommandation de grade D);
- 4) si le cathéter veineux central est requis pour le traitement de chimiothérapie, mais qu'il y a présence de contre-indications à l'anticoagulothérapie, que ce dernier soit tout de même retiré et remplacé (recommandation de grade D);
- 5) si le cathéter veineux central n'est plus requis pour le traitement de chimiothérapie, que ce dernier soit retiré (recommandation de grade D);
- 6) à la suite du retrait du cathéter, qu'un traitement anticoagulant soit recommandé durant au moins trois mois si celui-ci n'est pas contre-indiqué (recommandation de grade D).

## 8. RÉFÉRENCES

---

1. Geerts, W.H., et al., *Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008. 133(6 Suppl): p. 381S-453S.
2. Agnelli, G. and M. Verso, *Therapy Insight: venous-catheter-related thrombosis in cancer patients*. Nat Clin Pract Oncol, 2006. 3(4): p. 214-22.
3. Deboureau, P., et al., [*Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients*]. Pathol Biol (Paris), 2008. 56(4): p. 211-9.
4. Schutgens, R.E., et al., *The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis*. Haematologica, 2005. 90(2): p. 214-9.
5. Shivakumar, S.P., D.R. Anderson, and S. Couban, *Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy*. J Clin Oncol, 2009. 27(29): p. 4858-64.
6. Baskin, J.L., et al., *Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters*. Lancet, 2009. 374(9684): p. 159-69.
7. Lee, A.Y. and M.N. Levine, *The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient*. Semin Thromb Hemost, 1999. 25(2): p. 137-45.
8. *Standards, Options: Recommandations (SOR), Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer et la prévention et le traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer, février 2008, www.sor-cancer.fr*.
9. Verso, M. and G. Agnelli, *Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients*. J Clin Oncol, 2003. 21(19): p. 3665-75.
10. Bern, M.M., et al., *Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial*. Ann Intern Med, 1990. 112(6): p. 423-8.
11. Monreal, M., et al., *Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices--prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin)*. Thromb Haemost, 1996. 75(2): p. 251-3.
12. Couban, S., et al., *Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer*. J Clin Oncol, 2005. 23(18): p. 4063-9.
13. Verso, M., et al., *Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients*. J Clin Oncol, 2005. 23(18): p. 4057-62.
14. Young, A.M., et al., *Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial*. Lancet, 2009. 373(9663): p. 567-74.
15. Rawson, K.M. and C.V. Newburn-Cook, *The use of low-dose warfarin as prophylaxis for central venous catheter thrombosis in patients with cancer: a meta-analysis*. Oncol Nurs Forum, 2007. 34(5): p. 1037-43.
16. Chaukiyal, P., et al., *Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. A systematic review and meta-analysis*. Thromb Haemost, 2008. 99(1): p. 38-43.
17. Akl, E.A., et al., *Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters: a systematic review and a meta-analysis*. Cancer, 2008. 112(11): p. 2483-92.
18. Verso, M., et al., *Risk factors for upper limb deep vein thrombosis associated with the use of central vein catheter in cancer patients*. Intern Emerg Med, 2008. 3(2): p. 117-22.
19. Saber, W., et al., *Independent Risk Factors of Catheter-Related Thrombosis (CRT) in Adult Cancer Patients: An Individual Patient-Level Data (IPD) Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials and*

- Prospective Cohort Studies.*, in *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008, ASH Annual Meeting 2008. p. 3814.
20. De Cicco, M., et al., *Early and short-term acenocumarine or dalteparin for the prevention of central vein catheter-related thrombosis in cancer patients: a randomized controlled study based on serial venographies*. *Ann Oncol*, 2009. 20(12): p. 1936-42.
  21. Ruud, E., et al., *Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies--a randomized, controlled study*. *Acta Paediatr*, 2006. 95(9): p. 1053-9.
  22. Heaton, D.C., D.Y. Han, and A. Inder, *Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis*. *Intern Med J*, 2002. 32(3): p. 84-8.
  23. Abdelkefi, A., et al., *Prevention of central venous line-related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with haemato-oncological disease. A randomized controlled trial*. *Thromb Haemost*, 2004. 92(3): p. 654-61.
  24. Niers, T.M., et al., *Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study*. *J Thromb Haemost*, 2007. 5(9): p. 1878-82.
  25. Karthaus, M., et al., *Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial*. *Ann Oncol*, 2006. 17(2): p. 289-96.
  26. Mismetti, P., et al., *Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: a pilot randomized trial*. *Haematologica*, 2003. 88(1): p. 67-73.
  27. Kalmanti, M., et al., *Prophylaxis with urokinase in pediatric oncology patients with central venous catheters*. *Pediatr Hematol Oncol*, 2002. 19(3): p. 173-9.
  28. Carlo, J.T., et al., *A prospective randomized trial demonstrating valved implantable ports have fewer complications and lower overall cost than nonvalved implantable ports*. *Am J Surg*, 2004. 188(6): p. 722-7.
  29. Biffi, R., et al., *A randomized, prospective trial of central venous ports connected to standard open-ended or Groshong catheters in adult oncology patients*. *Cancer*, 2001. 92(5): p. 1204-12.
  30. Lee, A.Y., et al., *Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer*. *J Clin Oncol*, 2006. 24(9): p. 1404-8.
  31. Morazin, F., et al., *[Symptomatic thrombosis in central venous catheter in oncology: a predictive score?]*. *Rev Med Interne*, 2005. 26(4): p. 273-9.
  32. Labourey, J.L., et al., *Thrombotic complications of implanted central venous access devices: prospective evaluation*. *Bull Cancer*, 2004. 91(5): p. 431-6.
  33. Luciani, A., et al., *Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US*. *Radiology*, 2001. 220(3): p. 655-60.
  34. Nightingale, C.E., et al., *A prospective analysis of 949 long-term central venous access catheters for ambulatory chemotherapy in patients with gastrointestinal malignancy*. *Eur J Cancer*, 1997. 33(3): p. 398-403.
  35. Caers, J., et al., *Catheter tip position as a risk factor for thrombosis associated with the use of subcutaneous infusion ports*. *Support Care Cancer*, 2005. 13(5): p. 325-31.
  36. Cadman, A., et al., *To clot or not to clot? That is the question in central venous catheters*. *Clin Radiol*, 2004. 59(4): p. 349-55.
  37. Craft, P.S., et al., *Hickman catheters: left-sided insertion, male gender, and obesity are associated with an increased risk of complications*. *Aust N Z J Med*, 1996. 26(1): p. 33-9.
  38. Eastridge, B.J. and A.T. Lefor, *Complications of indwelling venous access devices in cancer patients*. *J Clin Oncol*, 1995. 13(1): p. 233-8.

39. Akl, E.A., et al., *Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(2): p. CD006468.
40. Carrier, M., et al., *Thromboprophylaxis for catheter-related thrombosis in patients with cancer: a systematic review of the randomized, controlled trials*. J Thromb Haemost, 2007. 5(12): p. 2552-4.
41. Kirkpatrick, A., et al., *Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis*. Am J Med, 2007. 120(10): p. 901 e1-13.
42. Pucheu, A., et al., *[Fibrinolysis of deep venous thrombosis on implantable perfusion devices. Apropos of a consecutive series of 57 cases of thrombosis and 32 cases of fibrinolysis]*. Bull Cancer, 1996. 83(4): p. 293-9.
43. Frank, D.A., et al., *The treatment and outcome of cancer patients with thromboses on central venous catheters*. J Thromb Thrombolysis, 2000. 10(3): p. 271-5.
44. Lyman, G.H., et al., *American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer*. J Clin Oncol, 2007. 25(34): p. 5490-505.
45. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), *Évaluation de la qualité de l'utilisation et de la surveillance des chambres à cathéter implantables 2000*, [http://www.hassante.fr/portail/display.jsp?id=c\\_5233&pcid=c\\_5233](http://www.hassante.fr/portail/display.jsp?id=c_5233&pcid=c_5233)
46. *The Thrombosis Interest Group of Canada, Clinical Guide - Cancer & Thrombosis 2005*, <http://www.tigc.org>.
47. (TIGC), T.T.I.G.o.C. *Clinical Guide - Cancer & Thrombosis*. [The Thrombosis Interest Group of Canada (TIGC)] 2007 [cited 2008 November 13 ]; <http://www.tigc.org>:[1-4].
48. Geerts, W.H., et al., *Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (7th Edition)*. Chest, 2004. 126(3 Suppl): p. 338S-400S.
49. Buller, H.R., et al., *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (7th Edition)*. Chest, 2004. 126(3 Suppl): p. 401S-428S.
50. *National Comprehensive Cancer Network, Venous Thromboembolic Disease 2006*, <http://www.nccn.org>.
51. Cunningham, M.S., et al., *Primary thromboprophylaxis for cancer patients with central venous catheters--a reappraisal of the evidence*. Br J Cancer, 2006. 94(2): p. 189-94.
52. Klerk, C.P., S.M. Smorenburg, and H.R. Buller, *Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter: a systematic review*. Arch Intern Med, 2003. 163(16): p. 1913-21.
53. Monagle, P., et al., *Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008. 133(6 Suppl): p. 887S-968S.
54. Kearon, C., et al., *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008. 133(6 Suppl): p. 454S-545S.
55. Mandala, M., et al., *Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Recommendations*. Ann Oncol, 2009. 20(Suppl 4): p. iv182-iv184.
56. *National Comprehensive Cancer Network, Venous Thromboembolic Disease V.2. 2009*, <http://www.nccn.org>, consulté en ligne le 10 novembre 2009.
57. Mandala, M., et al., *Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)*. Crit Rev Oncol Hematol, 2006. 59(3): p. 194-204.

58. Young, A.M., et al., *WARP - A multicentre prospective randomised controlled trial (RCT) of thrombosis prophylaxis with warfarin in cancer patients with central venous catheters (CVCs)*. J Clin Oncol, 2005. 23(June 1 suppl): p. 8004.
59. De Cicco, M., et al., *Short-term acenocumarine (A) or dalteparine (D) for the prevention of central venous catheter-related thrombosis (CVCrT) in cancer patients. A randomized controlled study based on serial venographies*. J Clin Oncol, 2006. 24(June 20 suppl): p. 8549.
60. Conte, G.F., et al., *Prophylaxis of venous thrombosis (VT) associated with central venous catheter (CVC) with low molecular weight heparin (LMWH) in hematologic malignancies* Blood, 2003(102 ): p. Suppl 11.
61. Devie-Hubert, I., M. Carlier, and C. Pozzo Di Borgo, *[Venous thrombosis on central catheters in oncology]*. Rev Med Interne, 1996. 17(10): p. 821-5.
62. McGee, D.C. and M.K. Gould, *Preventing complications of central venous catheterization*. N Engl J Med, 2003. 348(12): p. 1123-33.
63. Merrer, J., et al., *Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial*. JAMA, 2001. 286(6): p. 700-7.
64. Gallieni, M., M. Pittiruti, and R. Biffi, *Vascular access in oncology patients*. CA Cancer J Clin, 2008. 58(6): p. 323-46.
65. Cook, D.J., et al., *Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents*. Chest, 1992. 102(4 Suppl): p. 305S-311S.
66. Magagnoli, M., et al., *High incidence of INR alteration in gastrointestinal cancer patients treated with mini-dose warfarin and 5-fluorouracil-based regimens*. Ann Oncol, 2006. 17(1): p. 174-6.
67. Magagnoli, M., et al., *Minidose warfarin is associated with a high incidence of International Normalized Ratio elevation during chemotherapy with FOLFOX regimen*. Ann Oncol, 2003. 14(6): p. 959-60.
68. Masci, G., et al., *Minidose warfarin prophylaxis for catheter-associated thrombosis in cancer patients: can it be safely associated with fluorouracil-based chemotherapy?* J Clin Oncol, 2003. 21(4): p. 736-9.
69. Rodenhuis, S., et al., *Central venous catheter associated thrombosis of major veins: thrombolytic treatment with recombinant tissue plasminogen activator*. Thorax, 1993. 48(5): p. 558-9.
70. Savage, K.J., et al., *Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity*. Thromb Haemost, 1999. 82(3): p. 1008-10.
71. Schimp, V.L., et al., *Upper extremity deep vein thrombosis associated with indwelling peripheral venous catheters in gynecology oncology patients*. Gynecol Oncol, 2003. 89(2): p. 301-5.
72. Schindler, J., et al., *Regional thrombolysis with urokinase for central venous catheter-related thrombosis in patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue*. Clin Appl Thromb Hemost, 1999. 5(1): p. 25-9.

## ANNEXE I. Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO<sup>15</sup>

### Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

### Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

<sup>15</sup> Adapté de Cook *et al.*, 1992 [65].

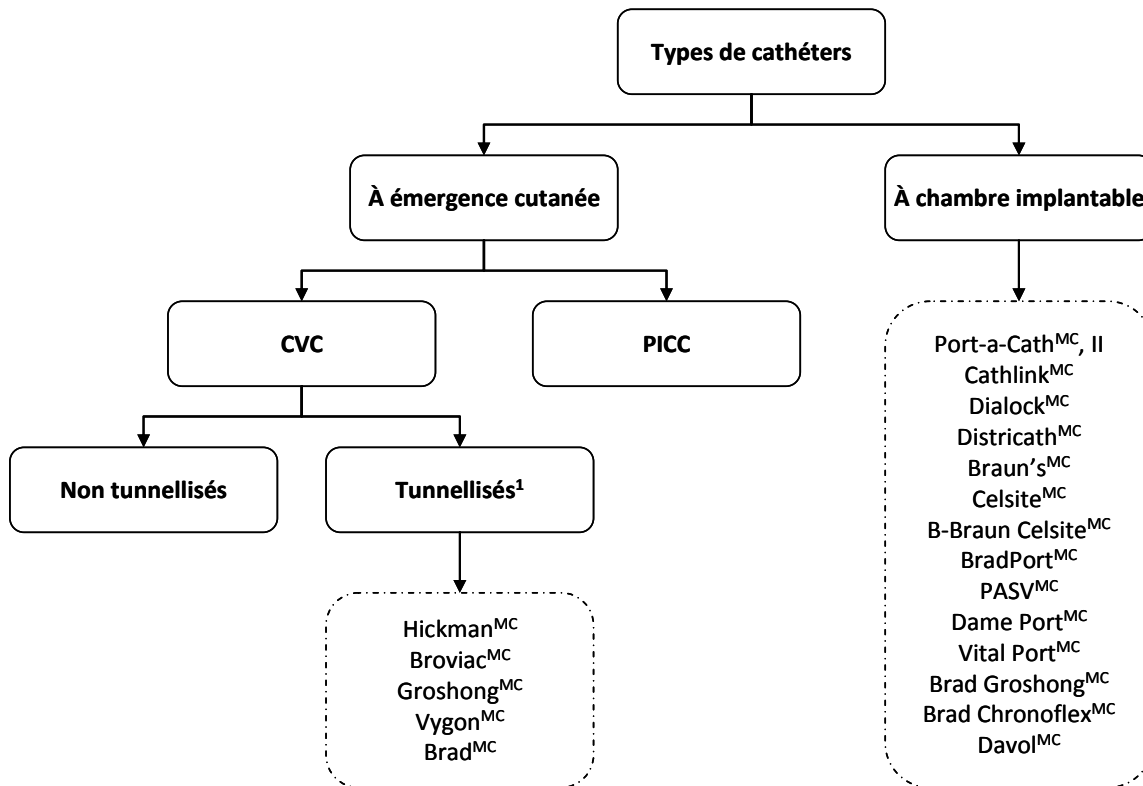


## ANNEXE II. RAISONS D'EXCLUSION

---

<b>Études exclues du guide des SOR</b>	<b>Raisons</b>
De Cicco <i>et al.</i> , 2006 [59] (abrégé de communication ASCO 2006)	Seuls les abrégés de congrès ayant eu lieu au cours des deux dernières années sont retenus
Magagnoli <i>et al.</i> , 2006 [66]	Lettre à l'éditeur traitant de l'interaction entre la warfarine et le 5-FU
Magagnoli <i>et al.</i> , 2003 [67]	Lettre à l'éditeur traitant de l'interaction entre la warfarine et le 5-FU
Masci <i>et al.</i> , 2003 [68]	Publication traitant de l'interaction entre la warfarine et le 5-FU
Rodenhuis <i>et al.</i> , 1993 [69]	Nombre de patients trop faible (n = 5)
Savage <i>et al.</i> , 1999 [70]	Une partie seulement des patients avaient à la fois un CVC et un cancer, et l'étude ne présente aucun résultat pour ce sous-groupe de patients
Schimp <i>et al.</i> , 2003 [71]	Nombre de patients trop faible (n = 13)
Young <i>et al.</i> , 2005 [58] (abrégé de communication ASCO 2005)	Publication de l'article le 14 février 2009
Schindler <i>et al.</i> , 1999 [72]	Nombre de patients trop faible (n = 18)
<b>Étude exclue du présent guide</b>	<b>Raisons</b>
Akl <i>et al.</i> , 2008 [17]	Résultats repris de la publication de la <i>Cochrane Library</i> fait par les mêmes auteurs (2007-2009)

### ANNEXE III. CLASSIFICATION DES TYPES DE CATHÉTERS LES PLUS FRÉQUEMMENT UTILISÉS



CVC : cathéter veineux central; PICC : *Peripherally inserted central catheters*.

<sup>1</sup> Simple, à manchon, extrémité distale ouverte ou fermée

**ANNEXE IV. PRÉVENTION PRIMAIRE DE LA THROMBOSE VEINEUSE SUR CATHÉTER (anticoagulants oraux)**

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
<p>Young <i>et al.</i>, 2009 [14]</p> <p>Essai randomisé</p> <p>Niveau de preuve I</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u> : CVC pour Ctx, âge &gt;16 ans, fonctions hépatiques, rénales et hématologiques adéquates</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : contre-indication à la W, tx de W en cours</p> <p><u>Âge méd.</u> : <math>\phi</math> = 61 ans; W = 60 ans; D. fixe W = 59 ans; D. aj. W = 60 ans</p> <p><u>Sexe masculin</u> : <math>\phi</math> = 61%; W = 62%; D. fixe W = 54%; D. aj. W = 56%</p> <p><u>Stade avancé de la maladie</u> : <math>\phi</math> = 68%; W = 66%; D. fixe W = 62%; D. aj. W = 70%</p> <p><u>Localisation tumorale</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colorectal : <math>\phi</math> = 50%; W = 53%; D. fixe W = 48%; D. aj. W = 51%</li> <li>- Gastro-intestinal : <math>\phi</math> = 27%; W = 23%; D. fixe W = 20%; D. aj. W = 21%</li> <li>- Sein : <math>\phi</math> = 8%; W = 8%; D. fixe W = 17%; D. aj. W = 14%</li> <li>- Autre : <math>\phi</math> = 12%; W = 13%; D. fixe W = 11%; D. aj. W = 10%</li> <li>- Inconnu : <math>\phi</math> = 3%; W = 3%; D. fixe W = 3%; D. aj. W = 3%</li> </ul> <p><u>Insertion centrale du CVC</u> : <math>\phi</math> = 36%; W = 37%; D. fixe W = 48; D. aj. W = 48</p> <p><u>Insertion périphérique du CVC</u> : <math>\phi</math> = 64%; W = 63%; D. fixe W = 52%; D. aj. W = 52</p> <p><u>Potentiel sclérosant</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non sclérosant : <math>\phi</math> = 43%; W = 41%; D. fixe W = 50%; D. aj. W = 50%</li> <li>- Sclérosant : <math>\phi</math> = 57%; W = 59%; D. fixe W = 50%; D. aj. W = 50%</li> </ul>	<p><u>Gr. 1</u> :</p> <p><i>Incertitude de l'avantage de la W</i></p> <p>Oui</p> <p>A) <math>\phi</math></p> <p>B) D. fixe W (1 mg/jr)</p> <p>C) D. aj. W (RIN entre 1,5-2,0)</p> <p>Non</p> <p>D) <math>\phi</math></p> <p>E) D. fixe W</p> <p><u>Gr. 2</u> :</p> <p><i>Certitude de l'avantage de la W</i></p> <p>B2) D. fixe W</p> <p>C2) D. aj. W</p> <p><u>Évaluation D. fixe W</u> :</p> <p><math>\phi</math> = (A + D)</p> <p>W = (B + C + E)</p> <p><u>Évaluation D. aj. W</u> :</p> <p>D. fixe W = (B + B2)</p> <p>D. aj. W = (C + C2)</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous types de CVC inclus</li> <li>- Position de l'embout : jonction VCS et oreillette droite (vérifiée par radiographie)</li> <li>- Rinçage non précisé</li> </ul>	<p>1590</p> <p><u>Gr. 1</u> (812)</p> <p>A) 161</p> <p>B) 82</p> <p>C) 84</p> <p>D) 243</p> <p>E) 242</p> <p><u>Gr. 2</u> (778)</p> <p>B2) 389</p> <p>C2) 389</p> <p><u>Évaluation D. fixe W</u></p> <p><math>\phi</math> = 404</p> <p>W = 408</p> <p><u>Évaluation D. aj. W</u></p> <p>D. fixe W = 471</p> <p>D. aj. W = 473</p> <p>« Intent-to-treat »</p>	<p><u>Suivi méd.</u> : 45 mois (26-88)</p> <p><u>Décès</u> : n = 1058</p> <p><u>Survie globale</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\phi</math> vs W : RR = 0,98 (IC 95%: 0,77-1,25), p = 0,26</li> <li>- D. fixe W vs D. aj. W : RR = 0,91 (IC 95%: 0,73-1,14), p = 0,53</li> </ul> <p><u>Incidence thrombotique</u> :</p> <p>Reliée à la TVC (85/1590, 5 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\phi</math> = 6% vs W = 6%; RR = 0,99 (IC 95%: 0,57-1,72), p = 0,98</li> <li>- D. fixe W = 7% vs D. aj. W = 3%; RR = 0,38 (IC 95%: 0,20-0,71), p = 0,002</li> </ul> <p>Non reliée à la TVC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\phi</math> = 92% vs W = 91%</li> <li>- D. fixe W = 92% vs D. aj. W = 95%</li> </ul> <p>Total (reliée ou non)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\phi</math> = 9% vs W = 7%; RR = 0,78 (IC 95%: 0,50-1,24), p = 0,30</li> <li>- D. fixe W = 8% vs D. aj. W = 6%; RR = 0,70 (IC 95%: 0,43-1,14), p = 0,15</li> </ul> <p>Aucune TVC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\phi</math> = 88% vs W = 90%</li> <li>- D. fixe W = 91% vs D. aj. W = 93%</li> </ul> <p><u>Combinaison thromboses et hémorragies majeures</u> :</p> <p>TVC reliée et saignements majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\phi</math> = 6% vs W = 8%; RR = 1,23 (IC 95%: 0,83-1,52), p = 0,51</li> <li>- D. fixe W = 9% vs D. aj. W = 6%; RR = 0,84 (IC 95%: 0,74-2,04), p = 0,17</li> </ul> <p>Événements thrombotiques et saignements majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\phi</math> = 10% vs W = 9%; RR = 0,94 (IC 95%: 0,61-1,44), p = 0,87</li> <li>- D. fixe W = 9% vs D. aj. W = 9%; RR = 0,95 (IC 95%: 0,64-1,42), p = 0,89</li> </ul>	<p><u>Hémorragies et RIN</u> :</p> <p>Saignements majeurs sans <math>\uparrow</math> du RIN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\phi</math> = &lt;1%; W = &lt;1%</li> <li>- D. fixe W = 1%; D. aj. W = 1%</li> </ul> <p>Saignements majeurs et <math>\uparrow</math> du RIN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\phi</math> = 0; W = &lt;1%</li> <li>- D. fixe W = &lt;1%; D. aj. W = 2%</li> </ul> <p>Total (reliés ou non)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\phi</math> = &lt;1% vs W = 2%; RR = 6,93 (IC 95%: 0,86-56,08), p = 0,07</li> <li>- D. fixe W = 1% vs D. aj. W = 3%; RR = 2,28 (IC 95%: 0,95-5,48), p = 0,09</li> </ul> <p><math>\uparrow</math> modérée et élevée du RIN sans saignements majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\phi</math> = 0%; W = &lt;1%</li> <li>- D. fixe W = &lt;1%; D. aj. W = 3%</li> </ul> <p>Saignements mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\phi</math> = &lt;1%; W = 3%</li> <li>- D. fixe W = 4%; D. aj. W = 5%</li> </ul>
<p>Couban <i>et al.</i>, 2005 [12]</p> <p>Essai randomisé multicentrique</p> <p>Niveau de preuve I</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u> : âge <math>\geq</math>16 ans, fonctions hépatiques, rénales et hématologiques adéquates</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : CVC &gt;72h, contre-indication à la W, antécédent de TVC dans la veine d'insertion, hémorragie majeure &lt;6 sem., RIN &gt;1,5</p>	<p>A) W (1 mg/jr, début 72h post-insertion du CVC)</p> <p>B) Placebo</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous types de CVC inclus (stratification I : CVC tunnellisé; stratification II : totalement)</li> </ul>	<p>255</p> <p>A) 130</p> <p>B) 125</p>	<p><u>Suivi méd.</u> : 25 sem. (1-184)</p> <p><u>Décès</u> : A = 17% vs B = 17%; p = 0,98 (IC 95%: -9,1-9,3)</p> <p><u>Incidence TVC symptomatiques</u> : A = 4,6% vs B = 4,0%; RR = 1,20 (IC 95%: 0,37-3,94), p = NS</p>	<p><u>Hémorragies</u> :</p> <p>Majeures : A = 0% vs B = 2%; p = 0,07 (IC 95%: -5,1-0,3)</p> <p>Toutes hémorragies : A = 4% vs B = 5%; p = 0,74 (IC 95%: -6,0-4,0)</p>

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
	<p><u>Âge méd.</u> : A = 52 ans (14-82); B = 51 ans (17-84)</p> <p><u>Sexe masculin</u> : A = 62%; B = 57%</p> <p><u>Localisation tumorale (stratification I)</u> :</p> <p>Lymphome : A = 31%; B = 25%</p> <p>Myélome : A = 10%; B = 16%</p> <p>Leucémie chronique : A = 1%; B = 5%</p> <p>Gastro-intestinal : A = 9%; B = 10%</p> <p>Autre tumeur solide : A = 13%; B = 8%</p> <p><u>Localisation tumorale (stratification II)</u> :</p> <p>Leucémie aigue : A = 25%, B = 23%</p> <p>Transplantation (moelle ou sang) : A = 11%; B = 13%</p>	<p>implantable)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toutes positions et localisations de l'embout incluses</li> <li>- Rinçage non précisé</li> </ul>			
Heaton <i>et al.</i> , 2002 [22] Essai randomisé Niveau de preuve I	<p><u>Critères d'inclusion</u> : cancer hématologique, CVC pour Ctx</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : aucun</p> <p><u>Âge méd.</u> : A = 45 ans; B = 41 ans</p> <p><u>Sexe masculin</u> : A = 26; B = 26</p> <p><u>Localisation tumorale</u> :</p> <p>Leucémie aiguë : A = 18; B = 19</p> <p>Lymphome : A = 12; B = 12</p> <p>Allogreffe de moelle : A = 5; B = 7</p> <p>Myélome : A = 7; B = 4</p> <p>Autres : A = 3; B = 1</p> <p><u>Côté d'insertion du CVC</u> :</p> <p>Droit : A = 33; B = 31</p> <p>Gauche : A = 12; B = 12</p> <p><u>Type de cathéter</u> :</p> <p>Hickman<sup>MC</sup> : A = 41; B = 37</p> <p>Groshong<sup>MC</sup> : A = 4; B = 6</p>	<p>A) W (1 mg/jr, début au 1<sup>er</sup> jr de l'insertion du CVC)</p> <p>B) Sans tx</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVC tunnellisé à manchon (Hickman<sup>MC</sup> et Groshong<sup>MC</sup>)</li> <li>- Position : sous-clavière</li> <li>- Rinçage : 50 µg d'héparine 2 fois/jr pour Hickman<sup>MC</sup> et solution saline pour Groshong<sup>MC</sup></li> </ul>	88 (102 <sup>a</sup> ) A) 45 B) 43	<p><u>Incidence de TVC symptomatiques</u> : A = 18% vs B = 11%, p = 0,42</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stratification selon le côté du CVC : p = 0,42</li> </ul> <p><u>Incidence de TVC symptomatique estimées à 90 jrs</u> : A = 22%; B = 13%</p> <p><u>Retrait du cathéter (&lt; 90 jrs)</u> : A = 16/45; B = 14/43</p>	<u>Coagulation</u> (RIN >1,5) : A = 10/45; B = 5/43
Bern <i>et al.</i> , 1990 [10] Essai randomisé Niveau de preuve I	<p><u>Critères d'inclusion</u> : CVC pour Ctx, espérance de vie &gt;3 mois</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : décompte plaquettaire &gt;125 x 10<sup>9</sup>/L, insertion sous-clavière précédente d'un CVC, antécédent de TVC, créatine &gt;140 µmol/L</p> <p><u>Âge méd.</u> : A = 56,0 ± 13,5 ans; B =</p>	<p>A) W (1 mg/jr, début 3 jrs avant l'insertion du CVC)</p> <p>B) Sans tx</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Port-a-Cath<sup>MC</sup></li> <li>- Position : sous-clavière</li> </ul>	82 (121 <sup>a</sup> ) A) 42 B) 40	<p><u>Incidence de TVC symptomatiques à 90 jrs</u> : A = 9,5% vs B = 37,5%, p &lt; 0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ctx sclérosante : A = 2/15 vs B = 6/11, p = 0,025</li> <li>- Ctx non sclérosante : A = 2/27 vs B = 9/29, p = 0,029</li> </ul>	

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
	60,6 ± 10,7 ans <u>Sexe masculin</u> : A = 27; B = 32 <u>Localisation tumorale</u> : Côlon : A = 1%; B = 6% Sein : A = 0; B = 2% Poumon : A = 0; B = 1% Œsophage : A = 1%; B = 0 Autres tumeurs solides : A = 2%; B = 5%	- Rinçage : héparine ≤500 UI/sem.			
Ruud <i>et al.</i> , 2006 [21] Essai randomisé Niveau de preuve II	<u>Critères d'inclusion</u> : population pédiatrique, nouveau CVC dans la veine jugulaire pour tx >6 mois, poids >7 kg <u>Critères d'exclusion</u> : tx avec anti-thrombotique en cours, ↑ pathologique du temps de la thrombine partielle ou du RIN, thrombose au niveau de la jugulaire <u>Âge méd.</u> : A = 7,3 ± 4,1 ans ; B = 6,2 ± 4,1 ans <u>Sexe masculin</u> : A = 52%; B = 48% <u>Localisation tumorale</u> : LLA : A = 48%; B = 45% LMA : A = 14%; B = 6% Cerveau : A = 10%; B = 12% Lymphome : A = 7%; B = 9% Autres tumeurs solides : A = 6%; B = 9% <u>Type de cathéter</u> : Tunnellisé simple : A = 55%; B = 66% Tunnellisé double : A = 21%; B = 12% Non tunnellisé : A = 24%; B = 22%	A)W (Marevan <sup>MC</sup> ; 0,1 mg/kg, début au 1 <sup>er</sup> jr d'insertion du CVC x 6 mois, RIN entre 1,3-1,9) B) Sans tx <u>Précisions sur le cathéter</u> : - CVC à émergence cutanée inclus (non-tunnellisé, tunnellisé simple, tunnellisé double) - Position : veine jugulaire - Rinçage non précisé	62 (73 <sup>a</sup> ) A) 29 B) 33  « Intent-to-treat »	<u>Incidence de TVC asymptomatiques</u> : total = 42% - A = 48% vs B = 36%, p = 0,44 - Stratifié selon l'âge : A vs B, p = 0,19 - Stratifié selon le sexe : A vs B, p = 0,60 - CVC tunnellisés simple vs double : p = 0,06 - CVC non tunnellisés vs tunnellisés doubles : p = 0,10 <u>Incidence de TVC symptomatiques</u> : total = 3% - A = 1/29; B = 1/33	<u>Hémorragies majeures</u> : A = 2/29; B = 0/33
<sup>a</sup> Patients randomisés.					
µg : microgramme; µmol : micromole; Cx : chirurgie; Ctx : chimiothérapie; CVC : cathéter veineux central; D. aj. : dose ajustée; D. fixe : dose fixe; Gr. : groupe; h : heure; IC : intervalle de confiance; jr : jour; jrs : jours; kg : kilogramme; L : litre; LLA : leucémie lymphoïde aigue; LMA : leucémie myéloïde aigue; méd. : médian; mg : milligramme; n : nombre; NS : non significatif; RIN : rapport international normalisé; RR : risque relatif; sem. : semaine; TVC : thrombose veineuse sur cathéter; tx : traitement; UI : unité internationale; VCS : veine cave supérieure; vs : versus; W : warfarine.					

## ANNEXE V. PRÉVENTION PRIMAIRE DES ÉVÈNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES INDUITS PAR CATHÉTER (héparine non fractionnée)

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
Abdelkefi <i>et al.</i> , 2004 [23] Essai randomisé Niveau de preuve I	<p><u>Critères d'inclusion</u> : 4 à 60 ans</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : CVC à l'admission, durée de cathétérisation &lt;7 jrs, antécédents de thrombose</p> <p><u>Âge méd.</u> : A = 27; B = 28</p> <p><u>Sexe masculin</u> : A = 35; B = 30</p> <p><u>Localisation tumorale</u> : LMA : A = 10; B = 7 LLA : A = 4; B = 5 LMC : A = 0; B = 1 Lymphome : A = 12; B = 13 Myélome multiple : A = 12; B = 10 Maladie non maligne : A = 17; B = 17</p> <p><u>CVC/patient</u> : - 1 CVC : A = 48; B = 46 - 2 CVC : A = 4; B = 4 - 3 CVC : A = 3; B = 3</p> <p><u>Durée méd. de cathétérisme</u> : A = 27 jrs (8-81); B = 21 jrs (8-74)</p> <p><u>Raisons de retrait du CVC</u> : Fin du tx : A = 60 vs B = 53, p = 0,04 Thrombose symptomatique : A = 1; B = 5 Infection reliée au CVC : A = 1; B = 1 Dysfonction du CVC : A = 1; B = 2 Décès : A = 2; B = 2</p>	<p>A) HNF (i.v., perfusion continue de 100 UI/kg/jr, dose maximale de 10000 UI/jr)</p> <p>B) Solution saline (1N, 50 ml/jr)</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> : - CVC à émergence cutanée non-tunnellisé à double lumière - Position : sous-clavière, position de l'embout confirmé par radiographie - Rinçage : urokinase 2500 UI dans 9,5 ml (dysfonctionnement thrombotique)</p>	<p>108 (111<sup>a</sup>) 128 CVC</p> <p>A) 55 (65 CVC) B) 53 (63 CVC)</p>	<p><u>Incidence de TVC</u> : total = 7% (9/128) dont 3/9 asymptomatiques - A = 1,5% vs B = 12,6%, p = 0,03</p>	<p><u>Hémorragies majeures</u> : A = 4% vs B = 6%, p = 0,18</p>
<p><sup>a</sup> Patients randomisés.</p> <p>CVC : cathéter veineux central; HNF : héparine non fractionnée; i.v. : intraveineux; jr : jour; jrs : jours; kg : kilogramme; méd. : médian; ml : millilitre; n : nombre; N : normale; TVC : thrombose veineuse sur cathéter; tx : traitement; VCS : veine cave supérieure; LLA : leucémie lymphoïde aigue; LMA : leucémie myéloïde aigue; LMC : leucémie myéloïde chronique; TVC : thrombose veineuse sur cathéter; UI : unité internationale; vs : <i>versus</i>.</p>					

## ANNEXE VI. PRÉVENTION PRIMAIRE DES ÉVÈNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES INDUITS PAR CATHÉTER (héparine de bas poids moléculaire)

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
Nier <i>et al.</i> , 2007 [24] Essai randomisé Niveau de preuve I	<p><b>Critères d'inclusion</b> : CVC pour Ctx, cancers hématologiques, candidats pour transplantation autologue</p> <p><b>Critères d'exclusion</b> : âge &lt;17 ans, antécédents de TVC, tx avec anti-thrombotique en cours, leucémie promyélocyte aigue, port antérieur de CVC, créatine &gt;200 µmol/L</p> <p><b>Âge moy.</b> : A = 58 ± 10; B = 55 ± 13</p> <p><b>Sexe masculin</b> : A = 52%; B = 58%</p> <p><b>Localisation tumorale</b> : LLA : A = 4%; B = 18% LMA/SMD : A = 41%; B = 30% Myélome multiple : A = 25%; B = 28% LNH : A = 30%; B = 24%</p> <p><b>Site d'insertion du CVC</b> : Sous-clavière gauche : A = 27%; B = 35% Sous-clavière droite : A = 57%; B = 49% Jugulaire gauche : A = 0; B = 2% Jugulaire droite : A = 16%; B = 14%</p>	<p>A) HBPM (nandroparine, s.c., 1 fois/jr, début 2h avant l'insertion du CVC x 3 sem.)</p> <p>B) Placebo (s.c., 1 fois/jr)</p> <p><b>Précisions sur le cathéter</b> : - Tous types de CVC - Position non précisée - Rinçage non précisé</p>	<p>113 (87<sup>a</sup>)</p> <p>A) 56 (41<sup>a</sup>) B) 57 (46<sup>a</sup>)</p>	<p><b>Incidence de TVC asymptomatiques</b> : total = 11/87 - A = 17% (IC 95%: 0,06-0,28) vs B = 9% (IC 95%: 0,002-0,16), p = 0,49</p>	<p><b>Hémorragies</b> : - Majeures : A = 0; B = 0 - Non majeures cliniquement : A = 4%; B = 6% - Mineures : A = 9%; B = 4%</p>
Karthus <i>et al.</i> , 2006 [25] Essai randomisé multicentrique Niveau de preuve I	<p><b>Critères d'inclusion</b> : CVC pour Ctx, port du CVC &gt;12 sem., âge ≥ 18 ans, poids ≥ 40 kg, espérance de vie &gt;16 sem., décompte plaquettaire &gt;100000/mm<sup>3</sup>, décompte absolu de neutrophiles &gt;1500/mm<sup>3</sup></p> <p><b>Critères d'exclusion</b> : hypersensibilité aux HBPM et HNF, tx actif avec anti-thrombotique, leucémie nécessitant une Ctx durant les 16 sem. de l'étude, Ctx à forte dose, greffe de cellules souches autologues</p> <p><b>Âge moy.</b> : A = 55,2 ± 12,91 ans; B = 57,4 ± 12,72 ans</p> <p><b>Sexe masculin</b> : A = 40,8%; B = 42,8%</p> <p><b>Localisation tumorale</b> : Tumeurs solides : A = 271 vs B = 125, p = 0,048 Hématologiques : A = 23; B = 20</p>	<p>A) HBPM (daltéparine, s.c., 5000 UI/jr, début 2h avant l'insertion du CVC x 16 sem.)</p> <p>B) Placebo (solution saline, s.c., 0,2 ml/jr)</p> <p><b>Précisions sur le cathéter</b> : - Tous types de CVC - Position non précisée - Rinçage : héparine 500 UI</p>	<p>425 (439<sup>b</sup>)</p> <p>A) 285 B) 140</p>	<p><b>Incidence de TVC</b> : total = 3,6% Symptomatiques : A = 3,7% vs B = 3,4%; OR = 1,0883 (IC 95%: 0,37-3,19), p = 0,88 Asymptomatiques : A = 3,4% vs B = 4,1%; OR = 0,81 (IC 95 %: 0,29-2,29), p = NS</p>	<p><b>Hémorragies</b> : Total : A = 17,5%; B = 15% Grades 3-4 : A = 0,4%; B = 0,7%</p>
Verso <i>et al.</i> , 2005 [13] Essai randomisé	<p><b>Critères d'inclusion</b> : âge &gt;18 ans, CVC pour Ctx, espérance de vie &gt;3 mois, CVC à gauche &gt;6 sem.</p> <p><b>Critères d'exclusion</b> : créatinine &gt;2,0</p>	<p>A) HBPM (enoxaparine [Clexane<sup>MC</sup> / Lovenox<sup>MC</sup>], 40 mg, 1<sup>re</sup> dose 2h avant l'insertion du CVC, ID x 6 sem.)</p>	<p>385 (310<sup>a</sup>)</p> <p>A) 191 (155<sup>a</sup>) B) 194 (155<sup>a</sup>)</p>	<p><b>Incidence de TVC</b> : total = 16,1% (50/310) Asymptomatiques (phlébographie à 42 jrs) : A = 14,1% vs B = 18,0%; RR = 0,78 (IC 95%: 0,47-1,31), p = 0,35 Symptomatiques &gt;42 jrs : A = 1% vs B = 3,1%; RR = 0,32 (IC</p>	<p><b>Hémorragies</b> : Majeures : aucune Mineures : A = 6,3%; B = 3,6%</p>

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
multicentrique Niveau de preuve I	<p>mg/dL, insertion antérieure d'un CVC, thrombose &gt;6 mois, décompte plaquettaire &gt;80 x 109/L, thrombose confirmée &lt;3 mois, tx avec HNF, HBPM, anticoagulants oraux ou agents antiplaquettaires &lt;5 jrs avant CVC, CVC pour alimentation parentérale</p> <p><u>Âge moy.</u> : A = 59,1 ± 11,9 ans; B = 59,5 ± 12,4 ans</p> <p><u>Sexe masculin</u> : A = 45,8%; B = 46,1%</p> <p><u>Localisation tumorale</u> :</p> <p>Gastro-intestinal : A = 100; B = 108            Sein : A = 34; B = 34            Génito-urinaire : A = 14; B = 10            Hématologique : A = 16; B = 17</p> <p><u>Côté d'insertion du CVC</u> :</p> <p>Gauche : A = 64; B = 72            Droit : A = 126; B = 121</p> <p><u>Site d'insertion du CVC</u> :</p> <p>Sous-clavière : A = 170; B = 171            Jugulaire interne : A = 6; B = 9            Jugulaire externe : A = 0; B = 1            Autre : A = 13; B = 11</p> <p><u>Diamètre du CVC</u> :</p> <p>Minimum : A = 5,0F; B = 5,0F            Moyen : A = 7,0F; B = 7,0F            Maximum : A = 9,5F; B = 9,5F</p> <p><u>Type du CVC</u> :</p> <p>Silicone : A = 153; B = 159            Polyuréthane : A = 36; B = 32</p>	<p>B) Groupe placebo</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVC totalement implantable en polyuréthane de 2<sup>e</sup> génération ou en silicone, avec embouts de 6-9,5 F</li> <li>- Position : embout à la jonction VCS et oreillette droite, vérifié par radiographie</li> <li>- Rinçage : héparine 500 UI</li> </ul>	« Intent-to-treat »	<p>95%: 0,07-1,66), p = non mentionné</p> <p>Embolie pulmonaire confirmée : A = 0; B = 1,6%</p> <p><u>Décès (42 jrs)</u> : A = 2,6%; B = 1,0%</p>	
<p>Verso <i>et al.</i>, 2008 [18]</p> <p>Sous-analyse de l'essai de Verso <i>et al.</i>, 2005 [13]</p>	Voir Verso <i>et al.</i> , 2005 [13]	Voir Verso <i>et al.</i> , 2005 [13]	<p>385 (310<sup>a</sup>)</p> <p>A) 191 B) 194</p> <p>« Intent-to-treat »</p>	<p><u>Incidence de TVC</u> : total = 16,1% (50/310)</p> <p><u>Facteurs de risque associés (analyses univariées)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Position adéquate de l'embout : RR = 0,26 (IC 95%: 0,17-0,43), p &lt; 0,0001</li> <li>- Insertion côté droit : RR = 0,39 (IC 95%: 0,24-0,65), p &lt; 0,0001</li> <li>- Entretien avec héparine : RR = 0,45 (IC 95%: 0,23-0,83), p = 0,01</li> </ul> <p><u>Facteurs de risque associés (analyses multivariées)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Position inadéquate de l'embout : OR = 4,05 (IC 95%: 1,64-10,02), p = 0,002</li> <li>- Insertion côté gauche : OR = 2,29 (IC 95%: 1,01-5,51), p = 0,05</li> <li>- Radiographie du thorax : OR = 7,01 (IC 95%: 1,42-34,66) p = 0,017</li> </ul> <p><u>Facteurs de risque associés (analyses multivariées) pour A)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Métastase : OR = 0,5 (IC 95%: 0,21-1,10)</li> </ul>	



Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
				<p>- Âge &gt;60 ans : OR = 0,5 (IC 95%: 0,21-1,10)</p> <p><b>Facteurs de risque associés (analyses multivariées) pour B)</b></p> <p>- Position inadéquate de l'embout : OR = 5,67 (IC 95%: 1,43-22,40), p = 0,01</p> <p>- Insertion côté gauche : OR = 6,01 (IC 95%: 1,47-24,56), p = 0,01</p> <p>- Métastase : OR = 9,36 (IC 95%: 1,53-57,05), p = 0,01</p>	
Monreal <i>et al.</i> , 1996[11]	<p><b>Critères d'inclusion</b> : CVC dans la sous-clavière, espérance de vie &gt;3 mois</p> <p><b>Critères d'exclusion</b> : décompte plaquettaire &lt;100 x 10<sup>9</sup>/L, antécédents de TVC, port antérieur de CVC au niveau de la sous-clavière</p> <p><b>Âge moy.</b> : A = 56 ± 14 ans; B = 54 ± 15 ans</p> <p><b>Sexe masculin</b> : A = 7; B = 8</p> <p><b>Localisation tumorale</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Côlon : A = 8; B = 7</li> <li>- Sein : A = 4; B = 2</li> <li>- Sarcome : A = 2; B = 1</li> <li>- Mésothéliome : A = 1; B = 2</li> <li>- Estomac : A = 1; B = 1</li> </ul>	<p>A) HBPM (daltéparine, 2500 UI, début 2h avant l'insertion du CVC x 90 jrs)</p> <p>B) Sans tx</p> <p><b>Précisions sur le cathéter</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Type de CVC : Port-a-Cath<sup>MC</sup></li> <li>- Position : sous-clavière</li> <li>- Rinçage : solution saline héparinée (10 ml, 1x/sem.)</li> </ul>	29 (32 <sup>b</sup> )	<p><b>Incidence de TVC</b> : total = 31% (9/29)</p> <p>Asymptomatiques (phlébographie à 90 jrs) : A = 6,2% vs B = 61,5%; RR = 6,75 (IC 95%: 1,05-43,58), p = 0,002</p>	<b>Hémorragies majeures</b> : A = 1; B = 0
De Cicco <i>et al.</i> , 2009 [14]	<p><b>Critères d'inclusion</b> : âge &gt;18 ans, CVC pour Ctx, espérance de vie &gt;3 mois</p> <p><b>Critères d'exclusion</b> : port antérieur de CVC, insuffisance rénale, TVC &gt;3 mois, prise d'un anticoagulant 5 jrs avant CVC</p> <p><b>Âge moy.</b> : A = 55,5 ± 11,7 ans; B = 55,3 ± 12,4 ans; C = 55,1 ± 11,6 ans</p> <p><b>Sexe masculin</b> : A = 56; B = 51; C = 58</p> <p><b>Localisation tumorale</b> :</p> <p>Sein : A = 42; B = 52; C = 50</p> <p>Gastro-intestinal : A = 52; B = 39; C = 35</p> <p>Génito-urinaire : A = 24; B = 14; C = 18</p> <p>Hématologique : A = 3; B = 13; C = 12</p>	<p>A) AVK (nicoumalone, 1 mg/jr x 3 jrs avant CVC, x 8 jrs après CVC)</p> <p>B) HBPM (daltéparine, 5000 UI, début 2h avant, x 8 jrs après CVC)</p> <p>C) Sans tx</p> <p><b>Précisions sur le cathéter</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVC tunnalisé totalement implantable ou à émergence cutanée</li> <li>- Position : sous-clavières droite ou gauche</li> <li>- Rinçage non précisé</li> </ul>	450 (348 <sup>a</sup> )	<p><b>Incidence de TVC détectée par phlébographie</b> :</p> <p>À 8 jrs : total = 37,4%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non occlusive : 36,2%</li> <li>- Occlusive : 1,15%</li> </ul> <p>- A = 21,1%; B = 38,3%; C = 52,6%</p> <p>À 30 jrs : total = 38,2%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non occlusive : 36,2%</li> <li>- Occlusive : 2,0%</li> </ul> <p>- A = 21,9%; B = 40,0%; C = 52,6% (A vs C, p &lt; 0,01; B vs C, p = 0,05; A vs B, p = 0,01)</p> <p>Embolie pulmonaire confirmée : aucun (A, B ou C)</p>	<p><b>Hémorragies</b> :</p> <p>Majeures : aucune</p> <p>Mineures : A = 3; B = 3; C = 4</p> <p><b>Décès</b> : aucun relié au tx</p>
Mismetti <i>et al.</i> , 2003 [26]	<p><b>Critères d'inclusion</b> : âge &gt;18 ans, cancer non hématologique, CVC inséré dans la veine sous-clavière, espérance de vie &gt;3 mois</p> <p><b>Critères d'exclusion</b> : port antérieur de CVC, anticoagulothérapie, décompte plaquettaire &lt;100 x 10<sup>9</sup>/L, temps de prothrombine &gt;15 sec. et de thromboplastine partielle active &gt;10 sec.</p> <p><b>Âge moy.</b> : A = 60,3 ± 9,5 ans; B = 57,1 ±</p>	<p>A) HBPM (nandroparine, s.c., 2850 UI, 1 x/jr, début 2h avant CVC x 6 mois)</p> <p>B) AVK (warfarine, p.o., 1 mg/jr, 3 jrs avant CVC)</p> <p><b>Précisions sur le cathéter</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVC totalement implantable</li> <li>- Position : sous-clavière avec embout au niveau de la VCS,</li> </ul>	45 (59 <sup>b</sup> )	<p><b>Incidence de TVC</b> :</p> <p>Membres supérieurs à 90 jrs : A = 28,6% (IC 95 %: 9-48) vs B = 16,7% (IC 95%: 2-32), p = 0,48</p> <p>Tous événements thromboemboliques à 90 jrs : A = 31,8% vs B = 16,7%, p = 0,23</p> <p>Tous événements thromboemboliques à 6 mois : A = 36,4% vs B = 16,7%, p = 0,23</p> <p><b>Décès à 6 mois</b> : A = 34,5% (IC 95%: 17-52) vs B = 16,7% (IC 95%: 3-30), p = 0,12</p>	<b>Hémorragies majeures</b> : A = 1; B = 0

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
	9,0 ans <u>Sexe masculin</u> : A = 65,5%; B = 50% <u>Localisation tumorale</u> : Gastro-intestinal : A = 51,7%; B = 50% Sein/ovaire/utérus : A = 20,7%; B = 26,7% Poumon : A = 6,9%; B = 10% Tête et cou : A = 6,9%; B = 3,3% Testicule : A = 0; B = 3,3% Autres : A = 13,8%; B = 6,7% <u>Côté d'insertion du CVC</u> : Gauche : A = 7; B = 11 Droite : A = 22; B = 19 <u>Site d'insertion du CVC</u> : Sous-clavière : A = 28; B = 28 Jugulaire : A = 1; B = 2 <u>Type de CVC</u> : Silicone : A = 28; B = 28 Polyuréthane : A = 1; B = 2 Simple lumière : A = 28; B = 29 Double lumière : A = 1; B = 1	confirmé par radiographie - Rinçage : solution saline (10 ml) et solution héparinée (5 ml, 500 UI)			
<sup>a</sup> Patients évalués. <sup>b</sup> Patients randomisés. µmol : micromole; AVK : antivitamine K; Ctx : chimiothérapie; CVC : cathéter veineux central; dL : décilitre; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée; h : heure; IC : intervalle de confiance ; jr : jour; jrs : jours; kg : kilogramme; L : litre; LLA : Leucémie lymphoïde aiguë; LMA : Leucémie myéloïde aiguë; LNH : lymphome non hodgkinien; mg : milligramme; ml : millilitre; mm : millimètre; moy. : moyen; n : nombre; NS : non significatif; OR : <i>odds ratio</i> ; p.o. : <i>per os</i> ; RR : risque relatif; s.c. : sous-cutanée; sec. : seconde; sem. : semaine; SMD : syndrome myélodysplasique; TVC : thrombose veineuse sur cathéter; tx : traitement; UI : unité internationale; VCS : veine cave supérieure; vs : <i>versus</i> .					

## ANNEXE VII. PRÉVENTION PRIMAIRE DES THROMBOSE VEINEUSE SUR CATHÉTER (agents activateurs du plasminogène à visée thrombolytique)

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
Kalmanti <i>et al.</i> , 2002 [18, 27] Essai non randomisé Niveau de preuve III	<p><u>Critères d'inclusion</u> : population pédiatrique</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : ponction lombaire &lt;24h, décompte plaquettaire &lt;20000/L</p> <p><u>Âge méd.</u> : A = 48 mois; B = 54 mois</p> <p><u>Sexe masculin</u> : A = 8%; B = 10%</p> <p><u>Localisation tumorale</u> :</p> <p>LLA : A = 7; B = 7</p> <p>Tumeur cérébrale : A = 3; B = 4</p> <p>Neuroblastome : A = 2; B = 0</p> <p>Ewing : A = 1; B = 0</p> <p>Hodgkin : A = 1; B = 0</p> <p>Non Hodgkin : A = 0; B = 2</p>	<p>A) Urokinase (10000 UI, 4h/sem.)</p> <p>B) Sans tx</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Type de CVC : Hickman<sup>MC</sup></li> <li>- Position non précisée</li> <li>- Rinçage : flush d'héparine aux 3 jrs (10 UI/ml)</li> </ul>	<p>30</p> <p>A) 15 (16 CVC)</p> <p>B) 15 (19 CVC)</p>	<p><u>Incidence de TVC asymptomatiques</u> : A = 43% vs B = 81%, p = 0,047</p>	<p><u>Hémorragies majeures</u> : aucune</p>
CVC : cathéter veineux central; h : heure; jrs : jours; L : litre; LLA : leucémie lymphoïde aiguë; méd. : médian; ml : millilitre; n : nombre; sem. : semaine; TVC : thrombose veineuse sur cathéter; tx : traitement; UI : unité internationale.					

## ANNEXE VIII. PRÉVENTION PRIMAIRE DE LA THROMBOSE VEINEUSE SUR CATHÉTER (méta-analyses)

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
Akl <i>et al.</i> , 2009 [39] Méta-analyse (8 essais randomisés) Niveau de preuve I	<u>Critères d'inclusion</u> : essai randomisé comparant l'efficacité d'une thromboprophylaxie (AVK, HNF, HBPM) à un placebo chez des patients atteints de cancer et portant un CVC sans évidence de thrombose <u>Critères d'exclusion</u> : essai non randomisé	A) Héparine (HNF ou HBPM) vs placebo [11, 13, 23, 25] A1) HBPM vs placebo [11, 13, 25] B) AVK vs placebo [10, 22, 58] C) HBPM vs AVK [26]	1859 (1010 tx; 849 placebo)  A) 852 (503 héparine; 349 placebo)  B) 1007 (507 AVK; 500 placebo)  C) 45 (24 HBPM; 21 AVK)  « Intent-to-treat »	$I^2$ faible = 0-30%; $I^2$ modérée = 30-60%; $I^2$ sévère > 60%  <u>Tous les groupes</u> : - Décès : RR = 0,74 (IC 95%: 0,40-1,36), $I^2$ = 0%, p = 0,33 - TVC symptomatiques : RR = 0,56 (IC 95%: 0,34-0,92), $I^2$ = 19%, p = 0,021 - TVC asymptomatiques : RR = 0,82 (IC 95%: 0,51-1,32), $I^2$ = 0%, p = 0,41 <u>Groupe A</u> : - Décès : RR = 0,74 (IC 95%: 0,40-1,36), $I^2$ = 0%, p = 0,33 - TVC symptomatiques : RR = 0,43 (IC 95%: 0,18-1,06), $I^2$ = 23%, p = 0,067 - TVC asymptomatiques : RR = 0,82 (IC 95%: 0,51-1,32), $I^2$ = 0%, p = 0,41 <u>Groupe A1</u> : - Décès : RR = 0,73 (IC 95%: 0,39-1,36), $I^2$ = 0%, p = 0,32 - TVC symptomatiques : RR = 0,49 (IC 95%: 0,17-1,39), $I^2$ = 33,1%, p = 0,28 - TVC asymptomatiques : RR = 0,84 (IC 95%: 0,52-1,36), $I^2$ = 0%, p = 0,47 <u>Groupe B</u> : - TVC asymptomatiques : RR = 0,62 (IC 95%: 0,30-1,27), $I^2$ = 34%, p = 0,19 <u>Groupe C</u> : - Décès à 90 jrs : RR = 0,64 (IC 95%: 0,20-2,05), p = NS - Décès à 6 mois : RR = 0,48 (IC 95%: 0,19-1,24), p = NS - TEV à 90 jrs : RR = 0,75 (IC 95%: 0,18-3,05), p = NS	<u>Tous les groupes</u> : - Hémorragies majeures : RR = 1,83 (IC 95%: 0,34-9,87), $I^2$ = 27%, p = 0,48 <u>Groupe A</u> : - Hémorragies majeures : RR = 0,68 (IC 95%: 0,10-4,78), $I^2$ = 0%, p = 0,70 - Thrombocytopenie : RR = 0,85 (IC 95%: 0,49-1,46), $I^2$ = 0%, p = 0,55 <u>Groupe C</u> : - Hémorragies majeures : RR = 0,32 (IC 95%: 0,01-7,61), p = 0,48 - Thrombocytopenie : RR = 0,48 (IC 95%: 0,05-5,05), p = NS
Chaukiyal <i>et al.</i> , 2008 [16] Méta-analyse (8 essais randomisés) Niveau de preuve I	<u>Critères d'inclusion</u> : essai randomisé évaluant l'efficacité d'une thromboprophylaxie (AVK, HNF, HBPM) chez des patients atteints de cancer et portant un CVC <u>Critères d'exclusion</u> : essai non randomisé, essai évaluant l'entretien du CVC dans la prévention TVC	A) Héparine (HNF ou HBPM) vs placebo [11, 13, 23, 25] B) AVK vs placebo [10, 12, 22] C) HBPM vs AVK [26]	1428  A) 886 (520 héparine; 366 placebo)  B) 425 (217 AVK; 208 placebo)  C) 45 (24 HBPM; 21 AVK)  « Intent-to-treat »	$I^2$ élevée = > 50%  <u>Incidence de TVC</u> : - Tous les groupes : RR = 0,59 (IC 95%: 0,31-1,13), $I^2$ = 58,1%, p = 0,11 - Groupe A : RR = 0,46 (IC 95%: 0,18-1,20), $I^2$ = 60,4%, p = 0,06 - Groupe B : RR = 0,75 (IC 95%: 0,24-2,35), $I^2$ = 70,4%, p = 0,63 - Groupe C : RR = 1,71 (IC 95%: 0,56-5,26)	<u>Tous les groupes</u> : - Hémorragies majeures : RR = 0,44 (IC 95%: 0,12-1,67), $I^2$ = 0%, p = 0,28 <u>Groupe A</u> : - Hémorragies majeures : RR = 0,41 (IC 95%: 0,05-3,30), $I^2$ = 0%, p = 0,49 - Thrombocytopenie : RR = 0,85 (IC 95%: 0,49-1,46), $I^2$ = 0%, p = 0,55 <u>Groupe B</u> : - Hémorragies majeures : RR = 0,14 (IC 95%: 0,01-2,63), $I^2$ = 0%, p = 0,49
Carrier <i>et al.</i> , 2007 [40]	<u>Critères d'inclusion</u> : essai randomisé évaluant l'efficacité d'une thromboprophylaxie (AVK,	A) HBPM vs placebo [11, 13, 25] B) AVK vs placebo [10, 12, 22, 58]	2131 (1145 tx; 986 placebo)	<u>Incidence de TVC symptomatiques*</u> : - Tous les groupes : RR = 0,71 (IC 95%: 0,42-1,20)	

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
Méta-analyse (7 essais randomisés)  Niveau de preuve I	HBPM) chez des patients atteints de cancer et portant un CVC		A) 856  B) 1275	- Groupe A : RR = 0,43 (IC 95%: 0,12-1,56) - Groupe B : RR = 0,82 (IC 95%: 0,46-1,47) <u>Mortalité de toutes causes*</u> : - Groupe A : RR = 1,51 (IC 95%: 0,49-4,70), p = NS - Groupe B : RR = 0,95 (IC 95%: 0,62-1,46), p = NS  *I <sup>2</sup> = faible à modérée	
Kirkpatrick <i>et al.</i> , 2007 [41]  Méta-analyse (10 essais randomisés traitant du cancer)  Niveau de preuve I	<u>Critères d'inclusion</u> : essai randomisé évaluant l'efficacité d'une thromboprophylaxie (AVK, HNF, HBPM) chez des patients atteints de cancer et portant un CVC inséré aux extrémités supérieures	A) AVK (faible dose et dose fixe) vs placebo [10, 12, 22, 59]  B) HBPM vs placebo [11, 13, 25, 59, 60]  C) HBPM vs AVK [26, 59]  D) HNF vs placebo [23]	1913 (1805 <sup>a</sup> )	<u>Incidence de TVC*</u> : - Groupe A : RR = 0,37 (IC 95%: 0,26-0,52), p = 0,0001 - Groupe B : RR = 0,72 (IC 95%: 0,57-0,90), p = 0,0045 - Groupe C : RR = 1,88 (IC 95%: 1,28-2,75) <u>Incidence de TVC symptomatiques*</u> : - Groupe A : RR = 0,60 (IC 95%: 0,30-1,20), p = 0,1492 - Groupe B : RR = 0,69 (IC 95%: 0,30-1,59), p = 0,3808 <u>Mortalité de toutes causes*</u> : - Tous les groupes : RR = 1,03 (IC 95%: 0,70-1,52) - Groupe A : RR = 0,95 (IC 95%: 0,62-1,46), p = NS - Groupe B : RR = 1,57 (IC 95%: 0,54-4,58), p = NS - Groupe D : RR = 0,97 (IC 95%: 0,14-6,67), p = NS  *Hétérogénéité : p = NS	<u>Hémorragies majeures</u> : - Groupe A : RR = 0,25 (IC 95%: 0,03-2,13), p = 0,2003 - Groupe B : RR = 0,66 (IC 95%: 0,12-3,68), p = 0,6339
Rawson <i>et al.</i> , 2007 [15]  Méta-analyse (4 essais randomisés)  Niveau de preuve I	<u>Critères d'inclusion</u> : essai randomisé évaluant l'efficacité d'un AVK chez des patients atteints de tumeurs solides ou hématologiques et portant un CVC, population adulte  <u>Critères d'exclusion</u> : essai randomisé évaluant l'efficacité d'une HNF, d'une HBPM ou d'un inhibiteur de thrombine oral	A) AVK (warfarine à faible dose et dose fixe, RIN > 1,5)[10, 12, 22, 58]  B) Groupe placebo	1236  A) 625  B) 611	<u>Incidence de TVC</u> : A = 6% vs B = 8%, I <sup>2</sup> = 73,4%, p = 0,01	
<sup>a</sup> Patients évalués. I <sup>2</sup> : test statistique sur l'homogénéité qui décrit le pourcentage de variation entre les études qui est causé par l'hétérogénéité plutôt que par la chance. L'interprétation du I <sup>2</sup> peut être différente d'un auteur à l'autre.  AVK : antivitamine K; CVC : cathéter veineux central; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée; IC : intervalle de confiance; jrs : jours; n : nombre; NS : non significatif; RIN : rapport international normalisé; RR : risque relatif; TEV : thromboembolie veineuse; TVC : thrombose veineuse sur cathéter; tx : traitement; vs : <i>versus</i> .					

## ANNEXE IX. PRÉVENTION PRIMAIRE DE LA THROMBOSE VEINEUSE SUR CATHÉTER (type, technique et position du cathéter)

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
Carlo <i>et al.</i> , 2004 [28] Essai randomisé Niveau de preuve I	<p><u>Critères d'inclusion</u> : âge &gt;18 ans, CVC pour Ctx, prélèvements sanguins ou nutrition parentérale</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : port de CVC ou tx anticoagulant ≤6 mois</p> <p><u>Âge méd.</u> : A = 54 ans; B = 54,6 ans</p> <p><u>Sexe masculin</u> : A = 80,6%; B = 19,4%</p> <p><u>Localisation tumorale</u> :</p> <p>Sein : A = 62,2%; B = 58,3%</p> <p>Gastro-intestinal : A = 13,5%; B = 13,8%</p> <p>Hématologique : A = 5,4%; B = 13,8%</p> <p>Gynécologique : A = 10,8%; B = 2,7%</p> <p>Génito-urinaire : A = 5,4%; B = 5,5%</p> <p>Poumon : A = 2,7%; B = 2,7%</p> <p>Peau : A = 0; B = 2,7%</p>	<p>A) CVC avec valve de type PASV<sup>MC</sup> (extrémité distale fermée)</p> <p>B) CVC sans valve de type BradPort<sup>MC</sup> (extrémité distale ouverte)</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Position : sous-clavière ou jugulaire interne</li> <li>- Rinçage : solution saline (10 ml) pour A; solution saline héparinée (10 ml) pour B</li> </ul>	73  A) 37 B) 36	<p><u>Incidence de TVC à 180 jrs</u> : A = 2,7% vs B = 2,8%, p = 1,0</p>	
Biffi <i>et al.</i> , 2001 [29] Essai randomisé Niveau de preuve I	<p><u>Critères d'inclusion</u> : patients hospitalisés atteints d'une tumeur solide et candidats pour un tx de Ctx, âge &gt;18 ans</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : coagulopathie, espérance de vie &lt;6 mois</p> <p><u>Âge</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;40 ans : A = 20; B = 20</li> <li>- 40-49 ans : A = 42; B = 38</li> <li>- 50-59 ans : A = 48; B = 42</li> <li>- 60-69 ans : A = 35; B = 40</li> <li>- ≥70 ans : A = 7; B = 10</li> </ul> <p><u>Sexe masculin</u> : A = 52; B = 43</p> <p><u>Localisation tumorale</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sein : A = 76; B = 68</li> <li>- Colorectal : A = 18; B = 23</li> <li>- Estomac : A = 14; B = 17</li> <li>- Cou et tête : A = 10; B = 11</li> <li>- Pancréas : A = 16; B = 10</li> <li>- Sarcome : A = 4; B = 7</li> <li>- Inconnu : A = 3; B = 5</li> <li>- Autre : A = 11; B = 9</li> </ul> <p><u>CVC côté droit</u> : A = 89; B = 92</p> <p><u>Site d'insertion du CVC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sous-clavière : A = 131; B = 117</li> <li>- Céphalique : A = 19; B = 32</li> <li>- Jugulaire interne : A = 2; B = 1</li> </ul>	<p>A) CVC tunnalisé à extrémité distale fermée de type Groshong<sup>MC</sup></p> <p>B) CVC tunnalisé à extrémité distale ouverte</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Position privilégiée : sous-clavière</li> <li>- Rinçage : solution saline (20 ml) et solution saline héparinée (5 ml à 50 UI/ml) après chaque utilisation</li> </ul>	302 (304 <sup>9</sup> )  A) 152 B) 150  « Intent-to-treat »	<p><u>Incidence de TVC (sous-clavière et jugulaire interne)</u> :</p> <p>Total : 5,6% (IC 95%: 3,3-8,9)</p> <p>Diagnostique à 1 et 4 mois : A = 3,9% (IC 95%: 1,4-8,4) vs B = 7,3% (IC 95%: 3,7-12,7), p = 0,22</p> <p><u>Retrait du cathéter</u> : A = 2,7% (IC 95%: 0,7-6,6) vs B = 3,3% (IC 95%: 1,1-7,6), p = 0,75</p>	Aucune hémorragie cliniquement significative

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
<p>Lee <i>et al.</i>, 2006 [30]</p> <p>Essai non randomisé</p> <p>Niveau de preuve III</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u> : candidats pour cathéter au niveau des membres supérieurs</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : insertion du cathéter <math>\leq 2</math> sem., utilisation du cathéter pour dialyse</p> <p><u>Âge</u> : A = 56 ans; B = 57 ans</p> <p><u>Sexe masculin</u> : A = 45%; B = 26%</p> <p><u>Localisation tumorale</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colorectal : A = 19; B = 11</li> <li>- Lymphome : A = 17; B = 11</li> <li>- Sein : A = 11; B = 5</li> <li>- Myélome : A = 9; B = 16</li> <li>- Ovaire : A = 8 vs B = 26, p = 0,02</li> <li>- Leucémie : A = 8; B = 11</li> <li>- Œsophage : A = 5; B = 5</li> <li>- Gastrique : A = 3; B = 0</li> <li>- Autre : A = 20; B = 16</li> </ul> <p><u>Type de cathéter (n = 425)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hickman<sup>MC</sup> : 14%</li> <li>- Totalement implantable : 19%</li> <li>- PICC line : 67%</li> </ul>	<p>A) CVC sans TVC</p> <p>B) CVC avec TVC</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVC tunnellisé à manchon (Hickman<sup>MC</sup>), totalement implanté ou PICC line</li> <li>- Position : insertion dans la jugulaire interne droite pour Hickman<sup>MC</sup> et CVC totalement implanté; insertion dans la basilique pour PICC line</li> <li>- Rinçage : solution saline ou héparine (100 UI/ml) pour totalement implanté</li> </ul>	<p>444 (500 CVC)</p> <p>A) 213 (425 CVC)</p> <p>B) 231 (19 CVC)</p>	<p><u>Incidence de TVC symptomatiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total : 4,3% (19/444) (IC 95%: 2,6-6,6)</li> <li>- Temps méd. : 30 jrs</li> <li>- Temps moy. : 53 jrs (IC 95%: 6-162)</li> </ul> <p><u>Analyse multivariée</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 2</math> essais d'insertion vs 1 essai d'insertion : OR = 5,5 (IC 95%: 1,2-24,6), p = 0,03</li> <li>- Cancer des ovaires vs autres cancers : OR = 4,8 (IC 95%: 1,5-15,1), p = 0,01</li> <li>- Antécédents de CVC vs aucun : OR = 3,8 (IC 95%: 1,4-10,4), p = 0,01</li> </ul>	
<p>Morazin <i>et al.</i>, 2005 [31]</p> <p>Essai non randomisé monocentrique</p> <p>Niveau de preuve III</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u> : tous les patients ayant reçu un CVC entre le 1<sup>er</sup> janvier 1995 et le 31 décembre 1999</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : non précisé</p> <p><u>Âge</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\leq 50</math> ans = 36,3%</li> <li>- 51-65 ans = 40,5%</li> <li>- <math>\geq 66</math> ans = 23,3%</li> </ul> <p><u>Sexe masculin</u> : 18,5%</p> <p><u>Localisation tumorale</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sein : 57%</li> <li>- ORL : 4,5%</li> <li>- Poumon : 6,5%</li> <li>- Lymphomes : 2,5%</li> <li>- Digestif : 6%</li> <li>- Gynécologique : 7%</li> <li>- Autre : 12%</li> </ul> <p><u>Type de cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVC tunnellisé simple : 30,4%</li> <li>- Broviac<sup>MC</sup> : 45,3%</li> <li>- Totalement implantable : 24,3%</li> </ul> <p><u>Site d'insertion du CVC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sous-clavière : 81%</li> </ul>	<p>A) CVC</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVC en silicone tunnellisé simple, tunnellisé à manchon (Broviac<sup>MC</sup>) ou totalement implantable</li> <li>- Position : sous-clavière, jugulaire interne ou fémorale</li> <li>- Rinçage non précisé</li> </ul>	<p>5447 CVC</p>	<p><u>Incidence de TVC symptomatiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,9% à 30 jrs</li> <li>- 1,36% à 60 jrs</li> <li>- 1,83% à 90 jrs</li> <li>- 2,25% à 120 jrs</li> <li>- 2,5% à 180 jrs</li> </ul> <p><u>Analyses univariées</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexe féminin : RR = 2,0; p = 0,03</li> <li>- Âge 51-65 ans (femme) : RR = 1,47; p = 0,03</li> <li>- CVC totalement implantable : RR = 1,89; p = 0,04</li> <li>- Site d'insertion fémoral : RR = 6,29; p &lt; 0,00001</li> <li>- IMC <math>&gt; 28</math> kg/m<sup>2</sup> : RR = 1,68; p = 0,01</li> <li>- Durée de pose <math>&gt; 25</math> min. : RR = 1,56; p = 0,01</li> </ul> <p><u>Analyses multivariées</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexe féminin : RR = 2,0; p = 0,04</li> <li>- Site d'insertion (sous-clavière droite vs sous-clavière gauche et jugulaire) : RR = 2,6; p = 0,0001</li> <li>- Site d'insertion (sous-clavière droite vs fémorale) : RR = 6,5; p = 0,0002</li> <li>- Durée de pose (<math>\leq 25</math> min. vs <math>&gt; 25</math> min.) : RR = 1,52; p = 0,02</li> </ul>	

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jugulaire interne : 15%</li> <li>- Fémorale : 3%</li> </ul> <p><u>Position de l'embout :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oreillette droite : 50,4%</li> <li>- VCS : 46,6%</li> <li>- Veine cave inférieure : 3%</li> </ul>				
<p>Labourey <i>et al.</i>, 2004 [32]</p> <p>Essai non randomisé</p> <p>Niveau de preuve III</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u> : tous les patients ayant reçu un CVC pendant 1 an pour un tx de Ctx</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : non précisé</p> <p><u>Âge méd.</u> : 62 ans</p> <p><u>Sexe masculin</u> : 56,5%</p> <p><u>Localisation tumorale</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Digestif : 56</li> <li>- Tête et cou : 45</li> <li>- Sein : 44</li> <li>- Urologie : 32</li> <li>- Poumon : 24</li> <li>- Gynécologique : 21</li> <li>- Sarcome : 8</li> <li>- Autres : 16</li> </ul> <p><u>CVC côté droit</u> : 199/249</p> <p><u>CVC côté gauche</u> : 50/249</p> <p><u>Hauteur de l'embout</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;T4 = 5/249</li> <li>- &gt;T4 = 244/249</li> </ul>	<p>A) CVC</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVC totalement implantable</li> <li>- Position : sous-clavière ou céphalique, plus rarement en jugulaire interne (embout : VCS et oreillette droite)</li> <li>- Rinçage non précisé, mais flush de 3 à 5 ml d'une solution héparinée 100 UI/ml après la pose du CVC</li> </ul>	246 (249 CVC)	<p><u>Suivi méd.</u> : 332 jrs (1-725)</p> <p><u>Incidence de TVC symptomatiques</u> : 4,4%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temps méd. entre pose du CVC et TVC = 57 jrs (3-425)</li> </ul> <p><u>Dysfonctionnement du CVC</u> : 9,7% (23 CVC)</p> <p><u>Facteurs de risque de TVC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de métastases &gt;6 cm = p &lt; 0,001</li> <li>- CVC au-dessus de T4 = p &lt; 0,001</li> </ul>	
<p>Luciani <i>et al.</i>, 2001 [33]</p> <p>Essai non randomisé</p> <p>Niveau de preuve III</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u> : cancer de l'oropharynx, CVC pour Ctx néo-adjuvante (cisplatine / 5-FU)</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : présence de métastases, radiothérapie avant et après la pose du CVC</p> <p><u>Âge méd.</u> : 58,5 ans</p> <p><u>Sexe masculin</u> : 86,9%</p> <p><u>Localisation tumorale</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nasopharynx : 6</li> <li>- Oropharynx : 46</li> <li>- Hypopharynx : 41</li> <li>- Larynx : 35</li> <li>- Bouche : 17</li> </ul>	<p>A) CVC totalement implantable avec embout au niveau de la VCS et de l'oreillette droite</p> <p>B) CVC avec embout au-delà de la VCS et du tronc veineux brachiocephalique</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVC totalement implantable à manchon en silicone</li> <li>- Position : sous-clavière avec embout à la jonction VCS et oreillette droite</li> <li>- Rinçage : solution saline 10 ml puis verrou avec 5 ml de solution d'héparine sodique (50 UI/ml)</li> </ul>	145 (113 CVC)	<p><u>Incidence de TVC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total : 11,7% (17/145)</li> <li>- A = 6% (5/87) vs B = 46% (12/26), p &lt; 0,001</li> <li>- Total asymptomatiques : 76,5% (13/17)</li> </ul> <p><u>Temps moy. entre pose du CVC et TVC</u> : 42,2 jrs</p> <p><u>Côté d'insertion et TVC</u> : gauche = 65% (11/17) vs droit = 35% (6/17), p = 0,3</p>	
<p>Nightingale <i>et al.</i>, 1997 [34]</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u> : CVC tunnalisé pour Ctx ambulatoire chez des patients</p>	<p>A) CVC avec embout dans l'oreillette droite</p>	832 (949 CVC)	<p><u>Durée méd. du port du CVC</u> : 121,8 jrs</p> <p><u>Complications (insertion du CVC)</u> : 13,4% (109/811)</p>	



Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
<p>Essai non randomisé</p> <p>Niveau de preuve III</p>	<p>atteints d'un cancer gastro-intestinal et recrutés entre le 1<sup>er</sup> janvier 1993 et le 31 décembre 1994</p> <p><u>Âge méd.</u> : 59 ans</p> <p><u>Sexe masculin</u> : 62,3%</p> <p><u>Site d'insertion du CVC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sous-clavière droite : 727</li> <li>- Sous-clavière gauche : 81</li> <li>- Jugulaire interne droite : 1</li> <li>- Fémorale droite : 2</li> </ul> <p><u>Nombre de CVC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> CVC : 685</li> <li>- 2<sup>e</sup> CVC : 128</li> <li>- 3<sup>e</sup> CVC : 15</li> <li>- 4<sup>e</sup> CVC : 4</li> </ul>	<p>B) CVC avec embout dans la VCS</p> <p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVC tunnellisé à manchon</li> <li>- Position : sous-clavière, jugulaire interne et fémorale; embout à la jonction de la VCS et l'oreillette droite</li> <li>- Rinçage : solution saline d'héparine</li> </ul>	<p>Insertion : 811 CVC</p> <p>Retrait : 817 CVC</p>	<p><u>Complications (avec retrait du CVC)</u> : 18,6% (152/817)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TVC : 4,7% (38/817)</li> </ul> <p><u>Complications (sans retrait du CVC)</u> : 17,7% (145/817)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TVC : 0,5% (4/817)</li> <li>- TVC (embout dans la VCS) : 3,5%</li> <li>- TVC (embout dans l'oreillette droite) : 2,5%</li> </ul> <p><u>Analyse multivariée</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retrait plus fréquent si l'extrémité distale du CVC est située dans la VCS vs dans l'oreillette droite (RR = 2,57 [IC 95%: 1,29-5,11], p = 0,003)</li> </ul>	
<p>Caers <i>et al.</i>, 2005 [35]</p> <p>Essai rétrospectif</p> <p>Niveau de preuve IV</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u> : insertion de CVC entre octobre 1993 et octobre 1996</p> <p><u>Âge méd.</u> : ≤60 ans = 211; &gt;60 ans = 226</p> <p><u>Sexe masculin</u> : n = 202</p> <p><u>Type tumoral</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur solide avec métastase : 203</li> <li>- Tumeur solide sans métastase : 167</li> <li>- Cancer hématologique : 58</li> <li>- Maladie non maligne : 9</li> </ul> <p><u>Type de tx</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ctx : 283</li> <li>- Chimioradiothérapie : 115</li> <li>- Greffe de moelle osseuse : 14</li> <li>- Soins de support : 24</li> <li>- Radiothérapie : 1</li> </ul> <p><u>Type de cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Port-a-Cath II<sup>MC</sup> : 164</li> <li>- Brad Chronoflex<sup>MC</sup> : 150</li> <li>- Brad Groshong<sup>MC</sup> : 83</li> <li>- Port-a-Cath<sup>MC</sup> : 26</li> <li>- Inconnu : 14</li> </ul>	<p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVC totalement implantable</li> <li>- Insertion : céphalique ou sous-clavière</li> <li>- Position : brachiocéphalique, VCS (1/3 crânienne, 1/3 moyenne ou 1/3 caudale), oreillette droite ou veine cave inférieure</li> <li>- Rinçage : solution saline (10 ml) avant et après chaque perfusion puis verrou avec 5 ml de solution d'héparine sodique (100 UI/ml)</li> </ul>	<p>437 (448 CVC)</p>	<p><u>Durée méd. du port du CVC</u> : 336 jrs</p> <p><u>Complications totales</u> : 20,8%</p> <p><u>Complications précoces</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Saignement : 0,69%</li> <li>- Pneumothorax : 0,69%</li> </ul> <p><u>Complications tardives</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TVC : 8,46%</li> <li>- Dysfonctionnement du CVC : 4,81%</li> </ul> <p><u>Complications nécessitant le retrait du CVC</u> : 9,6%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TVC : n = 15</li> <li>- Dysfonctionnement du CVC : n = 13</li> </ul> <p><u>Analyse univariée (position du CVC)</u> : p = 0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Brachiocéphalique : 45,2%</li> <li>- VCS (1/3 crânienne) : 19%</li> <li>- VCS (1/3 moyenne) : 4,2%</li> <li>- VCS (1/3 caudale) : 1,5%</li> <li>- Oreillette droite ou veine cave inférieure : 5,6%</li> </ul> <p><u>Analyses multivariées (complications)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Genre : OR = 1,09 (IC 95%: 0,95-4,16), p = 0,025</li> <li>- Site d'insertion brachiocéphalique : OR = 8,07 (IC 95%: 2,97-21,89), p &lt; 0,001</li> <li>- Site d'insertion VCS (partie crânienne) : OR = 1,62 (IC 95%: 1,62-10,19), p = 0,002</li> </ul> <p><u>Analyses multivariées (TVC)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Genre : OR = 3,16 (IC 95%: 1,11-8,99), p = 0,03</li> <li>- Site d'insertion brachiocéphalique : OR = 64,73 (IC 95%: 7,56-553,8), p &lt; 0,001</li> <li>- Site d'insertion VCS (partie crânienne) : OR = 17,39 (IC 95%: 2,03-148,8), p = 0,009</li> <li>- Cancer du poumon : OR = 6,03 (IC 95%: 1,56-23,21), p = 0,008</li> </ul>	

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
<p>Cadman <i>et al.</i>, 2004 [36]</p> <p>Essai rétrospectif</p> <p>Niveau de preuve IV</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u> : insertion de CVC tunnellisé entre 1996 et 2001</p> <p><u>Âge méd.</u> : 52,5 ans (16-83)</p> <p><u>Sexe masculin</u> : 50%</p> <p><u>Type tumoral</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur solide : 69,2%</li> <li>- Cancer hématologique : 30,8%</li> </ul> <p><u>Insertion du CVC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sous-clavière droite : 88%</li> <li>- Sous-clavière gauche : 11,7%</li> <li>- Jugulaire interne : 0,3%</li> </ul> <p><u>Lumière du CVC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Simple : 80,2%</li> <li>- Double : 18,9%</li> <li>- Triple : 0,9%</li> </ul> <p><u>Type de cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Port-a-Cath II<sup>MC</sup> : 164</li> <li>- Brad Chronoflex<sup>MC</sup> : 150</li> <li>- Brad Groshong<sup>MC</sup> : 83</li> <li>- Port-a-Cath<sup>MC</sup> : 26</li> <li>- Inconnu : 14</li> </ul>	<p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVC tunnellisé</li> <li>- Position : insertion dans la sous-clavière; position de la portion distale au niveau du 3<sup>e</sup> tiers de la VCS et de l'oreillette droite; position de la portion intermédiaire au niveau du 2<sup>e</sup> tiers de la VCS; position de la portion proximale au niveau du 1<sup>er</sup> tiers de la VCS</li> <li>- Rinçage non précisé</li> </ul>	<p>334 (428 CVC)</p>	<p><u>Suivi méd.</u> : 72 jrs (1-720)</p> <p><u>Incidence de TVC</u> : total = 9% (30/334)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Portion distale : 2,6% (5/191)</li> <li>- Portion intermédiaire : 5,3% (5/95)</li> <li>- Portion proximale : 41,7% (20/48), p &lt; 0,0005</li> </ul> <p><u>Complications</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumothorax : 1,7%</li> <li>- TVC : 8,46%</li> <li>- Déplacement du CVC : 5,7%</li> </ul> <p><u>Analyse univariée (TVC)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Féminin vs masculin : OR = 2,53 (IC 95%: 1,12-5,69), p = 0,025</li> <li>- Insertion gauche vs droite : OR = 4,72 (IC 95%: 2,02-11,05), p &lt; 0,0005</li> <li>- Position distale vs intermédiaire : OR = 2,07 (IC 95%: 0,58-7,32)</li> <li>- Position distale vs proximale : OR = 26,56 (IC 95%: 9,23-76,47), p &lt; 0,0005</li> </ul> <p><u>Analyses multivariées (TVC)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Position proximale de l'embout : masculin vs féminin = 9% vs 20%, p &lt; 0,01</li> <li>- Insertion sous-clavière droite vs sous-clavière gauche : p &lt; 0,0005</li> </ul>	
<p>Craft <i>et al.</i>, 1996 [37]</p> <p>Essai rétrospectif</p> <p>Niveau de preuve IV</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u> : patients suivis en hématologie pendant 36 mois</p> <p><u>Âge méd.</u> : 49,5 ans</p> <p><u>Sexe masculin</u> : 63%</p> <p><u>Type tumoral</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémie : 18%</li> <li>- Lymphome : 23%</li> <li>- Tumeur solide : 48%</li> <li>- Autre : 11%</li> </ul> <p><u>Côté d'insertion du CVC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Droit : 69%</li> <li>- Gauche : 25%</li> <li>- Inconnu : 6%</li> </ul> <p><u>Position de l'embout</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- VCS haute : 33%</li> <li>- VCS basse / oreillette droite : 61%</li> <li>- Inconnu : 7%</li> </ul> <p><u>Lumière du CVC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Simple : 21%</li> <li>- Double : 78%</li> <li>- Inconnu : 1%</li> </ul> <p><u>Nombre de CVC</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> CVC : 80%</li> </ul>	<p><u>Précisions sur le cathéter</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVC tunnellisé de type Hickman<sup>MC</sup></li> <li>- Position : insertion dans la région sous-claviculaire droite; position distale au niveau du 3<sup>e</sup> tiers de la VCS et de l'oreillette droite; position proximale au niveau du 1<sup>er</sup> tiers de la VCS</li> <li>- Rinçage : solution d'héparine sodique 1 x sem.</li> </ul>	<p>120 (150 CVC)</p>	<p><u>Temps méd. avant retrait du CVC</u> : 55 jrs (1-650)</p> <p><u>Complications</u> :</p> <p>Complications avec retrait CVC : 32%</p> <p>TVC : 8% (12/150)</p> <p>TVC à l'insertion du CVC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Côté gauche : 19% (4/21)</li> <li>- Côté droit : 5% (4/92); RR = 4,4 (IC 95%: 1,2-16), p = 0,04</li> </ul> <p>Dysfonctionnement du CVC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Côté gauche : 48% (10/21)</li> <li>- Côté droit : 19% (17/92); RR = 2,6 (IC 95%: 1,4-4,8), p = 0,01</li> </ul> <p><u>Facteurs de risque</u> :</p> <p>TVC à l'insertion du CVC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Portion distale : 7,5% (3/40)</li> <li>- Portion proximale : 8,2% (6/73), p = NS</li> </ul> <p>Dysfonctionnement du CVC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Portion distale : 35% (14/40)</li> <li>- Portion proximale : 19% (14/93), p = 0,07</li> </ul>	

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
	- 2 <sup>e</sup> CVC : 14% - ≥3 <sup>e</sup> CVC : 6% Tx de Ctx : oui = 73%; non = 27%				
Eastridge <i>et al.</i> , 1995 [38]  Essai rétrospectif  Niveau de preuve IV	<u>Critères d'inclusion</u> : patients atteints de cancer et portant un CVC <u>Âge méd.</u> : 49,5 ans <u>Sexe masculin</u> : 53% <u>Type tumoral</u> : - Leucémie : 30% - Lymphome : 19% - Tumeur solide : 51% <u>Site d'insertion</u> : - Sous-clavière : 69% - Jugulaire interne : 5% - Jugulaire externe : 8% - Céphalique : 13% - Saphène : 5% <u>Type de cathéter</u> : - Hickman <sup>MC</sup> simple : 1 - Hickman <sup>MC</sup> double : 160 - Hickman <sup>MC</sup> triple : 48 - Totalement implantable simple : 101 - Totalement implantable double : 12	<u>Précisions sur le cathéter</u> : - CVC Hickman <sup>MC</sup> ou totalement implantable - Position : sous-clavière, jugulaires interne et externe, saphène - Rinçage : flush quotidien de solution d'héparine (3 ml à 100 UI/ml)	274 (322 CVC)	<u>Incidence de TVC</u> : 8% - CVC Hickman <sup>MC</sup> : 10% - CVC totalement implanté : 6% - Position de l'embout : portion distale = 78% vs portion proximale = 37%, p < 0,05 - Hickman <sup>MC</sup> double = 7% vs Hickman <sup>MC</sup> triple = 21%, p < 0,05	
Saber <i>et al.</i> , 2008 [19]  Abrégé de communication  Méta-analyse (5 essais randomisés, 7 essais prospectifs)  Aucun niveau de preuve	<u>Critères d'inclusion</u> : essai prospectif, randomisé ou non, publié entre 1995 et 2008		5636	<u>Incidence de TVC</u> : 8% (425/5636)  <u>Facteurs de risque associés à la TVC</u> : - Chambre à cathéter implantable vs PICC line : OR = 0,43 (IC 95%: 0,23-0,80) - Antécédents de TVP : OR = 2,03 (IC 95%: 1,05-3,92) - Insertion par phlébographie via sous-clavière : OR = 2,16 (IC 95%: 1,07-4,34) - Position inadéquate de l'embout : OR = 1,92 (IC 95%: 1,22-3,02)	
<sup>a</sup> Patients randomisés.					
5-FU : 5-fluorouracile; cm : centimètre; Ctx : chimiothérapie; CVC : cathéter veineux central; IC : intervalle de confiance; IMC : indice de masse corporelle; jrs : jours; kg : kilogramme; m : mètre; méd. : médian; min. : minute; ml : millilitre; moy. : moyen; n : nombre; OR : odds ratio; ORL : otorhinolaryngologie; RR : risque relatif; sem. : semaine; TVC : thrombose veineuse sur cathéter; tx : traitement; UI : unité internationale; VCS : veine cave supérieure; vs : versus.					

## ANNEXE X. TRAITEMENT CURATIF DE LA THROMBOSE VEINEUSE SUR CATHÉTER (agents activateurs du plasminogène à visée thrombolytique)

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
Pucheu <i>et al.</i> , 1996 [42] Essai rétrospectif Niveau de preuve IV	<u>Critères d'inclusion</u> : Port-a-Cath <sup>MC</sup> , tx pour TVC <u>Âge moy.</u> : 60,3 ± 11 ans <u>Sexe masculin</u> : 39 % <u>Localisation tumorale</u> : Côlon : 23 Sein : 17 Ovaire : 5 Lymphome : 2 Tumeurs solides : 5 Autres : 5	A) Streptokinase B) Urokinase C) Streptokinase + urokinase	32 A) 16 B) 5 C) 7	<u>Incidence de TVC</u> : 13,8% - Jugulaire interne droite : 10,1% - Jugulaire interne gauche : 23% - Sous-clavière droite : 20% - Sous-clavière gauche : 22%, p = 0,006 - Streptokinase vs urokinase vs combinaison, p = NS (non précisé)	<u>Décès</u> : aucun <u>Effets indésirables majeurs</u> : aucun <u>Transfusion sanguine</u> : aucune <u>Effets indésirables mineurs</u> : - Hématome : 7 - Hypotension : 5 - Douleur cervicale : 5 - Fièvre : 4
Moy. : moyen; n : nombre; NS : non significatif; TVC : thrombose veineuse sur cathéter; tx : traitement; vs : versus.					

## ANNEXE XI. TRAITEMENT CURATIF DE LA THROMBOSE VEINEUSE SUR CATHÉTER (retrait du cathéter)

Auteurs	Population	Interventions	n	Résultats	Effets indésirables
Frank <i>et al.</i> , 2000 [43] Essai rétrospectif Niveau de preuve IV	<u>Critères d'inclusion</u> : patients atteints de cancer et portant un CVC <u>Âge méd.</u> : Avec TVC : 50 ans Sans TVC : 51 ans <u>Sexe masculin</u> : 32,3% <u>Type de cancer</u> : - Gastro-intestinal : 10,3% - Sein : 17,6% - Génito-urinaire : 12,5% - Hématologique : 28,2% - Poumon : 15,4% <u>Traitements</u> : - Coumadin : 13 - Héparine : 8 - Héparine et coumadin : 14 - Anticoagulant et remplacement du CVC : 13 - Remplacement du CVC : 16 - Retrait du CVC : 20	<u>Précisions sur le cathéter</u> : - Tous types de CVC - Position non précisée - Rinçage : solution saline héparinée (flush de 5 ml à 100 UI/ml)	319	<u>Incidence de TVC</u> : 35% (112/319) <u>Survie globale (TVC vs sans TVC)</u> : p = 0,535 <u>Retrait du CVC</u> : 52% (58/112) <u>Retrait du CVC et tx</u> : 38% (22/58) <u>Résorption des symptômes</u> : 103/112	
CVC : cathéter veineux central; méd. : médian; ml : millilitre; n : nombre; TVC : thrombose veineuse sur cathéter; tx : traitement; UI : unité internationale; vs : versus.					

## **ANNEXE XII. CONFLIT D'INTÉRÊTS**

---

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.