

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 045/13

THROMBOSE ET CANCER

ETUDE DE 56 CAS AU SERVICE DE MEDECINE INTERNE DU CHU HASSAN II - FES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/03/2013

PAR

Mlle. BELMAHI NADIA

Née le 09 Mars 1987 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Thrombose - Cancer - Trousseau - Facteurs de risque - Recommandations

JURY

Mme. TAZI MEZALEK ZOUBIDA.....	PRESIDENT
Professeur de Médecine interne	
Mme. BONO WAFAA.....	RAPPORTEUR
Professeur de Médecine interne	
M. NEJJARI CHAKIB.....	} JUGES
Professeur d'Epidémiologie clinique	
M. EL MESBAHI OMAR.....	
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
M. AMRANI HASSANI MONCEF.....	
Professeur agrégé d'Hématologie	

PLAN

INTRODUCTION	8
GENERALITES.....	10
I- Thrombose	11
1- Définition	11
2- Facteurs de risque	11
II- Cancer	15
1- Définition	15
2- Traits caractéristiques du cancer	15
III- Physiopathologie de thrombose et cancer	28
1- Triade de Virchow	28
2- Mécanismes tumoraux de l'activation de la coagulation.....	30
3- Rôle du système de la coagulation dans la progression tumorale	34
4- Oncogénétique et thrombose	34
5- Hypercoagulabilité iatrogène et cancer	35
MATERIEL ET METHODES	41
RESULTATS	44
I-Données épidémiologiques	45
1- Prévalence et incidence	45
2- Sexe	46
3- Age	46
4- Service d'hospitalisation.....	48
5- Antécédents.....	48
6- Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez les patients atteints de cancer	50

II- Données cliniques.....	52
1- Localisation de la thrombose.....	52
2- Signes locaux de la thrombose.....	54
3- Localisation des cancers.....	55
III- Données biologiques.....	57
1- Numération formule sanguine.....	57
2- Taux de prothrombine	57
3- Bilan rénal	57
4- D-dimères	57
5- Histologie	58
6- Autres examens.....	58
IV- Données radiologiques.....	59
1- En rapport avec la thrombose.....	59
1-1. Echo-doppler veineux	59
1-2. Tomodensitométrie	60
1-3. Autres examens.....	60
2- En rapport avec le cancer	60
2-1. Tomodensitométrie	60
2-2. Echographie	61
2-3. Radio du thorax.....	62
2-4. Autres examens.....	62
V- Traitement.....	63
1- Traitement médical.....	63
1-1. Héparinothérapie.....	63
1-2. Antivitamines K	63
2- Traitement chirurgical.....	63

3- Contention élastique et lever précoce.....	64
VI- Evolution	64
VII- Analyse des données.....	66
DISCUSSION	68
I- Epidémiologie	69
1- Incidence de la MTEV chez les patients atteints de cancer.....	69
2- Incidence de cancers chez les patients atteints de MTEV.....	71
3- Facteurs de risque de la MTEV chez les patients cancéreux.....	75
II- Diagnostic et formes cliniques.....	85
1- Type de description : Thrombose veineuse profonde (TVP) du membre inférieur.....	85
1-1. Diagnostic clinique	85
1-2. Diagnostic paraclinique	89
1-3. Stratégie diagnostique	96
2- Formes cliniques.....	97
2-1. Embolie pulmonaire.....	97
2-2. TVP des membres supérieurs.....	101
2-3. Thrombose de la veine porte	105
III- Enquête étiologique de cancer occulte devant une MTEV inaugurale.....	108
1- Délai de survenue et moment de la recherche.....	108
2- Type de patients ou de thromboses le plus à risque de cancer.....	108
3- Nature du bilan à envisager.....	109
IV- Traitement.....	110
1- Moyens.....	110
1-1. Traitements anticoagulants.....	110
1-2. Fibrinolytiques.....	117

1-3. Chirurgie	117
1-4. Contention élastique et lever précoce.....	118
2- Modalités thérapeutiques	118
2-1. Traitement curatif.....	118
2-2. Traitement préventif.....	122
V- Limites, perspectives et recommandations	125
CONCLUSION	127
RESUMES.....	129
ANNEXE	136
BIBLIOGRAPHIE	141

ABREVIATIONS

ACCP	: American College of Chest Physicians
ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ADP	: Adénopathie
ATCD	: Antécédent
ATP	: Adénosine triphosphate
ATV	: Accident thrombotique veineux
AVC	: Accident vasculaire cérébral
AVK	: Antivitamines K
BER	: Base Excision Repair
BUB1	: Budding Uninhibited by Benzimidazoles 1 homolog
CA19-9	: Carbohydrate Antigen 19-9
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CPA	: Cancer procoagulant
CTAP	: Cérébro-thoraco-abdomino-pelvien
ECG	: Electrocardiogramme
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EP	: Embolie pulmonaire
EPO	: Erythropoïétine
ERF	: Ethylene Response Factor
FC	: Fréquence cardiaque
FDR	: Facteur de risque
FT	: Facteur tissulaire
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HNF	: Héparine non fractionnée

HSPs	: Heat-Shock Proteins
HTA	: Hypertension artérielle
IC	: Intervalle de confiance
IG	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IMC	: Indice de masse corporelle
INR	: International Normalized Ratio
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IV	: Voie intraveineuse
KTVC	: Cathéters veineux centraux
LDH	: Lactate déshydrogénase
LMNH	: Lymphome malin non hodgkinien
MI	: Membre inférieur
MMR	: Mis MATSH Repair
MPs	: Microparticules
MS	: Membre supérieur
MTEV	: Maladie thromboembolique veineuse
NER	: Nucleotide Excision Repair
NFS	: Numération formule sanguine
NHEJ	: Non-Homologue End-Joining
NK	: Natural Killer
PAI	: Plasminogen activator inhibitor
PAR	: Protease-activated receptor
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
pRb	: Protéine du rétinoblastome
RCP	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RR	: Risque relatif
RTK	: Récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase
SC	: Sous-cutanée
TAFI	: Thrombin Activatable Fibrinolytic Inhibitor
TAP	: Thoraco-abdomino-pelvien
TCA	: Temps de céphaline activée
TDM	: Tomodensitométrie
TE	: Thromboembolique
TEV	: Thromboembolique veineux
TGF β	: Transforming Growth Factor β
TNF	: Taux de prothrombine
t-PA	: Tissu-type plasminogen activator
TPHA	: Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay
TV	: Thrombose veineuse
TVP	: Thrombose veineuse profonde
UCNT	: Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type
u-PA	: Urokinase-type plasminogen activator
V	: Veine
VCI	: Veine cave inférieure
VCS	: Veine cave supérieure
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VJI	: Veine jugulaire interne

INTRODUCTION

L'association entre thrombose et cancer est une situation clinique fréquente, connue mondialement sous le nom de « syndrome de Trousseau ». Elle fut décrite pour la première fois en 1865 par le médecin français Armand Trousseau (1801-1867) [1].

Il publia à cette époque des observations cliniques en décrivant des thromboses veineuses profondes (TVP) inattendues, de présentations inhabituelles et parfois migratrices chez des patients qui manifesteront plus tard des néoplasies viscérales [2].

L'histoire précise que, un an après la description de ce syndrome, un épisode de phlébite vint compliquer des douleurs gastriques dont il souffrait. Il déclara alors à son élève : « je suis perdu, une phlébite qui vient de se déclarer cette nuit ne me laisse plus aucun doute sur la nature de mon mal ». Le destin lui permettait de vérifier la justesse de son observation, puisqu'il mourut d'un cancer digestif quelques mois plus tard [3].

La relation thrombose et cancer est en fait réciproque: le cancer prédispose à la survenue d'une thrombose et le développement du processus tumorale est lié à cet état d'hypercoagulabilité; mais les mécanismes physiopathogéniques ne sont pas encore complètement élucidés. Quand au traitement de la thrombose associée au cancer, de nombreuses études publiées durant la dernière décennie, ont conduit à des changements thérapeutiques importants dans ce domaine.

L'objectif de ce travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des TVP associées aux cancers chez les patients hospitalisés au service de médecine interne et les différents services du CHU Hassan II de Fès, où des avis internistes ont été sollicités ; et de les comparer avec différentes séries existantes et publiées, afin d'en tirer des conclusions pouvant aider à l'amélioration de la prise en charge de nos malades.

GENERALITES

I-Thrombose :

1-Définition :

La thrombose peut être définie comme étant la formation d'un caillot de fibrine dans un vaisseau sanguin (artère ou veine) [4].

2-Facteurs de risque :

TVP est multifactorielle avec des interactions possibles entre des facteurs de risque (FDR) constitutionnels et acquis [5]. La connaissance de ces FDR est l'un des éléments permettant d'aboutir à une probabilité clinique de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Leur connaissance a aussi un intérêt dans la décision de mise en place d'un traitement préventif [6,7,8].

2-1. Age :

L'âge est un FDR important dans la MTEV [9].

Plusieurs mécanismes sont proposés : limitation de la mobilité physique, stase sanguine accrue, comorbidité (cancer, inflammation chronique...), augmentation du taux du facteur VIII et du fibrinogène [6].

L'âge supérieur à 40 ans est retenu dans la littérature [6].

2-2. Antécédents thromboemboliques :

Un antécédent (ATCD) de TVP est un FDR indépendant de récurrence avec une incidence de récurrence à 5 ans de 20% après un premier épisode [5].

2-3. Chirurgie et traumatisme :

Les actes chirurgicaux et les traumatismes sévères favorisent la survenue de la TVP et l'alitement associé aggrave la stase sanguine.

La chirurgie orthopédique et la neurochirurgie sont des situations particulièrement à risque. Les chirurgies gynécologique et urologique sont aussi thrombogènes avec 30% des cas de TVP proximales.

Les conjonctions de l'atteinte endothéliale, de la complexité des lésions osseuses, de l'immobilisation, de l'acte chirurgical éventuel et du syndrome inflammatoire contribuent à générer une hypercoagulabilité importante et à engendrer un contexte à très haut risque thrombotique [6].

2-4. Immobilisation prolongée :

L'hospitalisation en médecine le plus souvent pour insuffisance respiratoire aiguë, infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque, paralysie d'un membre inférieur secondaire à un accident vasculaire cérébral ischémique et sans traitement antithrombotique, infection, déshydratation sévère ou autres sont des facteurs indépendants de TVP [10].

La prévalence de TVP augmente également au cours des transports aériens de longue durée (\geq à 5 heures ou à 4500 kilomètres) [9]. La stase veineuse secondaire à l'immobilisation en position assise semble le principal facteur responsable.

2-5. Grossesse et post-partum :

La grossesse représente un risque 5 fois plus important que chez les femmes du même âge et non enceintes [9].

Plusieurs mécanismes concourent à cette augmentation du risque thrombotique : le ralentissement du flux sanguin, la diminution du tonus veineux, la gêne du retour veineux par l'utérus gravide et les modifications de l'hémostase générant un profil d'hypercoagulabilité. Ces perturbations se normalisent dans les 6 à 8 semaines après l'accouchement.

Globalement, les 2/3 des épisodes thrombotiques surviennent au cours de la période du post-partum surtout s'il y a recours à une césarienne [6].

2-6. Contraception orale et traitement hormonal substitutif :

La prise d'une contraception orale œstroprogestative multiplie par 2 à 6 le risque de TVP [5]. La réduction de la teneur en éthinylestradiol (de 100 à 30 µg) a réduit ce risque mais ne l'a pas supprimé [6].

Le traitement hormonal substitutif serait ainsi responsable d'une majoration du risque d'accident thrombotique veineux (ATV) de 2 à 3 avec une augmentation plus importante durant la première année du traitement [5,11].

2-7. Obésité :

Responsable d'une mobilité réduite et associée à une réduction de l'activité fibrinolytique, pourrait ainsi majorer le risque de TVP postopératoires.

Un IMC > 27 est associé à un risque relatif (RR) de 0.98.

Une autre étude montre que chez les patients dont la circonférence au niveau de la taille est supérieure à 100 cm, le RR de maladie thromboembolique est de 3,92 par rapport à ceux dont la circonférence au niveau de la taille est inférieure à 100 cm [6,12,13,14,15].

2-8. Cancers solides et hémopathies :

Le mécanisme sera détaillé dans le chapitre de la physiopathologie de thrombose et cancer.

2-9. Tabagisme :

Les sujets tabagiques > 15 g (soit plus de 15 cigarettes par jour) ont un RR de survenue de MTE de 2,82 par rapport aux sujets non fumeurs [12].

2-10. Anomalies de la coagulation : [6,12,13,15]

- ✓ Thrombophilie
- ✓ Déficit en antithrombine.
- ✓ Déficit en protéine C et S.
- ✓ Résistance à la protéine C activée.

- ✓ Mutation du gène de la prothrombine.
- ✓ Hyperhomocystéinémie.
- ✓ Anticorps antiphospholipides.
- ✓ Augmentation du facteur VIII.
- ✓ Augmentation des facteurs IX, XI.

2-11. Thromboses veineuses iatrogènes ou médicamenteuses :

A côté des chimiothérapies toxiques pour l'endothélium, ou de la contraception œstroprogestative, responsable d'une hypercoagulabilité systémique, les anti-œstrogènes tels que le tamoxifène peuvent aussi majorer le risque de TVP. Il ne faut pas omettre les thrombopénies induites par l'héparine, caractérisées par l'apparition d'une diminution rapide de la numération plaquettaire et la survenue d'un accident thrombotique veineux extensif [6,12,13].

2-12. Autres causes :

Le syndrome néphrotique, responsable d'une hypercoagulabilité acquise par fuite rénale d'antithrombine, peut se compliquer de TVP chez l'adulte.

Les érysipèles avec lymphangite sont un diagnostic différentiel de TVP mais ils peuvent favoriser l'apparition d'une authentique thrombose.

Le syndrome de Lemierre associe une thrombophlébite de la veine jugulaire interne et/ou une embolie pulmonaire secondaire à une infection à *Fusobacterium necrophorum*.

Les thromboses des veines sus-hépatiques ou portales sont particulièrement fréquentes dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne [8,12,16].

II- Cancer :

1- Définition :

Le terme de cancer regroupe un ensemble de maladies caractérisées par une prolifération illimitée de cellules capables d'échapper à une mort cellulaire programmée que l'on appelle l'apoptose, ce qui entraîne la formation d'une population de cellules « excédentaires » pouvant se disperser dans l'ensemble de l'organisme. Ces maladies peuvent prendre naissance dans chaque partie du corps humain : il existe ainsi plusieurs types de cancers issus de plusieurs types d'organes, de tissus et de cellules associées à ces tissus. Les cancers du sang par exemple regroupent sous le terme d'hémopathies malignes les diverses pathologies cancéreuses qui touchent les cellules sanguines (comme les leucémies). Par opposition, on parle de tumeurs solides pour décrire tous les cancers se développant dans les tissus autres que le sang [17].

2- Traits caractéristiques du cancer :

En termes de génétique et de biologie moléculaire, le cancer est un processus impliquant une succession d'événements complexes qu'on peut rationaliser en un petit nombre de principes biologiques et biochimiques, donnant ainsi lieu à l'énumération des traits caractéristiques biologiques et biochimiques du cancer [18,19].

Il est clair que la perturbation des fonctions cellulaires normales par le cancer provient de la multiplication incontrôlée des cellules cancéreuses, causée par la défectuosité des circuits régulateurs contrôlant la prolifération et l'homéostasie cellulaire. En partant de ce principe fondamental, il fut annoncé que la diversité des génotypes observés au sein des cellules cancéreuses reflétait la manifestation de six

altérations essentielles de la physiologie cellulaire. Ces altérations qu'on nomme également les capacités distinctives du cancer comprennent :

- 1) L'autosuffisance en facteur de croissance.
- 2) L'insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance.
- 3) La résistance à l'apoptose.
- 4) Le potentiel de réplication illimité.
- 5) L'angiogénèse tumorale soutenue.
- 6) L'invasion tissulaire et la formation de métastases.

- 1 Indépendance vis à vis des signaux de prolifération provenant de l'environnement
- 2 Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs
- 3 Résistance à l'apoptose
- 4 Prolifération illimitée (perte de la sénescence)
- 5 Capacité à induire l'angiogénèse
- 6 Capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique

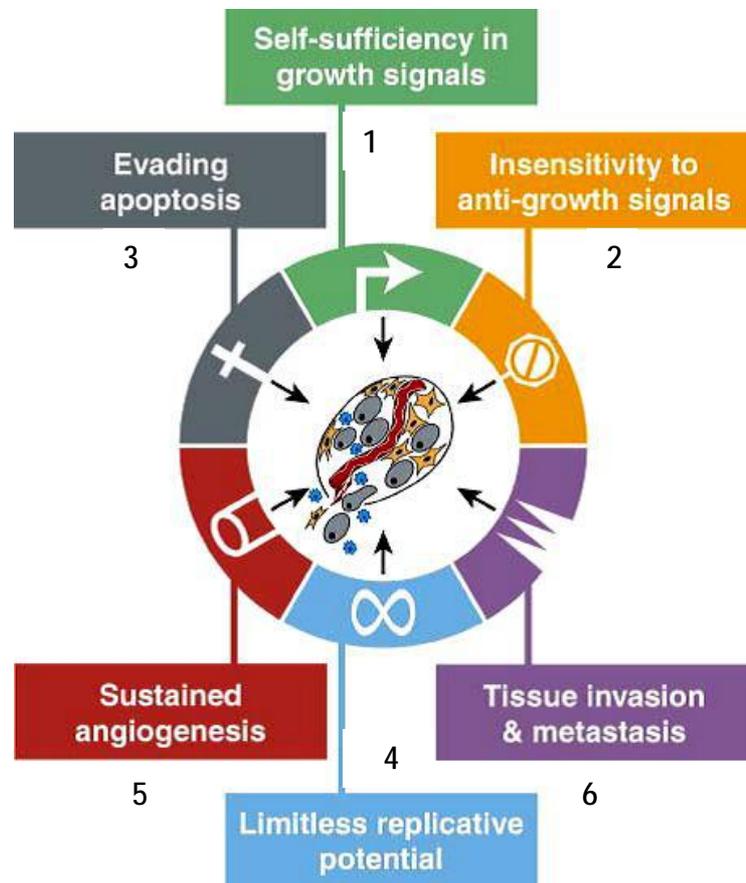


Figure 1: Les six altérations caractéristiques du cancer [19].

On rajoute deux nouvelles capacités distinctives qualifiées d'émergentes car elles ne sont pas communes à toutes les tumeurs. La première est la dérégulation du métabolisme énergétique des cellules tumorales, la seconde est l'échappement à la réponse immunitaire [20,21].

On identifie également les caractéristiques communes susceptibles de favoriser l'acquisition de capacités fonctionnelles ; l'une est l'instabilité génomique et l'autre est l'inflammation promotrice de tumeur [20].

2-1. L'autosuffisance en facteurs de croissance :

Une cellule normale a besoin de recevoir des signaux de croissance pour passer d'un état quiescent à un état actif prolifératif. Ces signaux de croissance sont émis sous différentes formes : facteurs de croissance circulants, composants de la matrice extracellulaire, et molécules d'adhésion ou d'interaction cellule-cellule.

Les facteurs de croissance sont des polypeptides transmettant des messages mitogènes, c'est-à-dire susceptibles de provoquer le déclenchement d'une mitose [22].

L'autonomie des cellules cancéreuses face à ces facteurs de croissance découle principalement de l'utilisation de trois stratégies :

- La première stratégie est la capacité des cellules cancéreuses à synthétiser elles-mêmes les facteurs de croissance pour lesquelles elles sont sensibles.
- la seconde stratégie implique souvent une dérégulation des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la transmission des signaux entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule [23].
- La troisième stratégie est constituée par l'ensemble des altérations touchant les composantes mécanistiques de la signalisation intracellulaire, normalement impliquées dans la transformation du signal extracellulaire.

La combinaison de ces trois stratégies permet donc la désarticulation complète des mécanismes de signalisations mitogéniques normalement responsables du déclenchement de la prolifération cellulaire.

2-2. L'insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance :

Dans un tissu normal, de nombreux signaux antiprolifératifs permettent de maintenir la plupart des cellules en quiescence, et donc de conserver la structure des tissus. Ces signaux sont reçus par des récepteurs transmembranaires qui provoquent la transduction et la transmission de l'information aux voies de signalisation cytoplasmique. Ces signaux agissent essentiellement sur le cycle cellulaire par l'intermédiaire de la voie pRb (protéine du rétinoblastome) et ont deux effets principaux :

- Mettre la cellule dans un état de quiescence ou phase G₀, état dont elle peut sortir sous l'impulsion de signaux de croissance.
- Faire perdre à la cellule son potentiel prolifératif, phénomène généralement accompagné d'une différenciation cellulaire.

Le facteur soluble TGF β (Transforming Growth Factor β) fait parti des signaux antiprolifératifs les plus connus. Il permet le maintien de pRb dans un état hypophosphorylé.

Les cellules cancéreuses doivent empêcher les deux effets des signaux antiprolifératifs (entrée en quiescence et perte de la fonction proliférative). L'extinction de la voie pRb permet aux cellules de ne pas entrer en quiescence. La voie de signalisation pRb peut être éteinte à différents niveaux :

- 1) Par la réduction du nombre de récepteurs au TGF β ou la disposition de récepteurs muets non fonctionnels à la surface de la cellule.
- 2) Par mutation ou délétion du gène codant pour un des composants de la voie d'activation de pRb.

3) Par perte de la fonction de la protéine pRb (mutation du gène correspondant) ou sa séquestration par certaines oncoprotéines virales.

Par exemple dans le rétinoblastome, une complète perte de la fonction de ce gène unique est suffisante pour initier la formation de la tumeur [24].

2-3. La résistance à l'apoptose :

L'apoptose est un processus de mort cellulaire programmée, qui est un excellent mécanisme de défense pour la protection de l'organisme contre le cancer. En effet, l'apoptose est un moyen de contrôle de la prolifération cellulaire qui permet d'éliminer les cellules qui ont accumulé trop d'anomalies génétiques. De cette façon, la réplication des cellules anormales ou mutantes est évitée. La machinerie apoptotique a donc un rôle de surveillance et de maintien de la stabilité génétique [25].

La dérégulation des mécanismes moléculaires régissant la mort cellulaire programmée représente un moyen souvent exploité par les cellules dans différents contextes pathologiques et particulièrement dans le cancer. Il est donc évident que l'acquisition d'un phénotype permettant aux cellules malignes d'échapper aux mécanismes régulateurs de l'apoptose représente un avantage majeur pour toute tumeur qui aspire aux stades supérieurs de développement [19].

2-4. Le potentiel de réplication illimité :

Une cellule normale ne peut se diviser qu'un nombre limité de fois. Elle possède donc une durée de vie qui est limitée. Cela s'explique par le fait que les ADN polymérases ne sont pas capables de répliquer totalement l'extrémité 3' de l'ADN chromosomique. Ainsi, à chaque cycle cellulaire, les télomères à l'extrémité des chromosomes perdent de 50 à 100 paires de bases [17]. Le rôle des télomères est la protection des extrémités de chaque chromosome. En conséquence, leur disparition progressive ne peut faire autrement que finir par mettre à nu les

extrémités chromosomiques, leur permettant de fusionner entre-elles, provoquant la mort de la cellule. De ce fait, l'immortalisation d'une cellule doit obligatoirement passer par le maintien des télomères [26]. D'ailleurs environ 90% des cellules tumorales allongent les télomères, par l'ajout d'héxanucléotides, dû à leur capacité de contrôler de manière positive la télomérase. Les 10% restants maintiennent la présence des télomères par recombinaison chromosomique [27].

2-5. L'angiogénèse tumorale soutenue :

L'angiogénèse se définit comme étant un processus complexe de formation de nouveaux capillaires sanguins à partir de vaisseaux sanguins existants, c'est un processus normal dans la formation des organes [28]. En effet, elle est essentielle à la survie de ces organes puisque l'oxygène ainsi que les nutriments nécessaires aux cellules sont transportés par le sang. En fait, aucune cellule ne pourrait survivre à plus de 100 µm d'un vaisseau sanguin [19]. Cette exigence est aussi vraie pour les cellules tumorales.

Les voies impliquées pour induire l'angiogénèse tumorale ne sont pas bien connues mais la plupart aboutit à la sécrétion de glycoprotéines de la famille du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Ce VEGF notamment stimule la prolifération et la migration des cellules endothéliales ainsi que la perméabilité des petits vaisseaux.

L'induction de l'angiogénèse par les cellules tumorales implique également l'inhibition de molécules anti-angiogéniques comme la thrombospondine-1, et le changement de la composition des intégrines à la surface cellulaire. En effet, l'interaction entre certaines intégrines et des molécules d'adhésion peuvent induire ou inhiber l'angiogénèse [19,29].

2-6. L'invasion tissulaire et la formation de métastases :

Au cours du développement d'un cancer, des cellules peuvent se détacher de la tumeur dite « primaire » et aller coloniser un autre site via la circulation sanguine. Les nouvelles tumeurs ainsi formées sont appelées métastases et seraient responsables de 90% des morts par cancer.

La formation de métastases dépend de la capacité d'une cellule à envahir le tissu adjacent, à entrer dans la circulation sanguine, à s'arrêter au niveau d'un capillaire sur un site distant et à envahir ce dernier.

Une cellule métastatique doit d'abord pouvoir se détacher de son support et donc perdre son adhésion aux autres cellules et surtout à la matrice extracellulaire.

Cette capacité fait intervenir notamment les molécules d'adhésion cellule-cellule, les intégrines et les protéases extracellulaires.

Les altérations les plus courantes dans les tumeurs métastatiques concernant les cadhérines, une molécule d'adhésion intervenant dans les jonctions intermédiaires [19,30].

Les intégrines sont à la fois des molécules de signalisation et de liaison à la matrice extracellulaire. Les cellules métastatiques modifient la composition de leurs intégrines, ce qui leur permet d'inhiber les liaisons au niveau du site primaire et d'adapter leurs liaisons à la spécificité du site secondaire [31].

Les protéases extracellulaires dégradent la matrice extracellulaire et permettent à une cellule de se détacher de son support. Les gènes codants les protéases peuvent être actifs alors que les gènes codants leurs inhibiteurs sont inactifs. Au niveau protéique, les protéases inactives stockées dans les grains de zymogènes peuvent être activées et secrétées à la surface des cellules cancéreuses [32].

Une cellule métastatique, une fois détachée de son support doit pouvoir entrer dans un vaisseau et y survivre. Les cellules les plus petites et très élastiques sont les plus aptes à survivre. De plus, dans la circulation sanguine, la cellule est soumise à de nombreux stress mécaniques et immunitaires. La survie à ces stress implique souvent l'expression de protéines anti-apoptotiques comme les HSPs (Heat-Shock Proteins), ainsi que l'inactivation de l'apoptose p53- dépendante.

La tumeur primaire n'étant pas toujours à proximité de vaisseaux sanguins, la formation de métastases est dépendante de l'angiogénèse, mais également de la formation de vaisseaux lymphatiques ou lymphangiogénèse. Cette dernière est induite par des membres de la famille VEGF comme pour l'angiogénèse, mais plus particulièrement par les VEGF-C et -D. Les cellules métastatiques qui entrent dans le système lymphatique vont plus particulièrement former des métastases au niveau des ganglions.

2-7. La dérégulation du métabolisme énergétique des cellules tumorales:

La reprogrammation du métabolisme énergétique des cellules tumorales est une nouvelle caractéristique distinctive du cancer, qualifiée d'émergente, a pour rôle de soutenir la prolifération [20].

C'est un phénomène connu depuis plus de 60 ans mais il n'est toujours pas clair s'il est indispensable à la conversion d'une cellule tumorale en cancer ; c'est l'effet Warburg : Otto Warburg, en 1924, a observé pour la première fois que des cellules différenciées cancéreuses avaient un taux de lactates bien plus important que celles dites saines. En condition physiologiques normales, la plupart des cellules différenciées privilégient la phosphorylation oxydative pour générer leur énergie [33] ; cependant que les cellules cancéreuses, malgré un rendement énergétique plus faible, vont favoriser la glycolyse augmentant ainsi, la quantité de lactate produit par la lactate déshydrogénase (LDH) à partir du pyruvate émis par la

glycolyse, caractérisant l'effet Warburg. En effet, le passage à la glycolyse aérobie pour les cellules cancéreuses ne constituant pas un inconvénient, il pourrait même être un avantage pour les cellules en prolifération. Ces cellules peuvent vivre dans un environnement où les apports en oxygènes fluctuant grâce à un métabolisme glycolytique. Ces changements d'apports pourraient être létaux pour des cellules ayant un métabolisme reposant sur la phosphorylation oxydative pour générer de l'ATP [34]. Ces cellules ont également besoin de ressources en nucléotides, lipides et acides aminés. Par exemple, la glutamine est un acide aminé qui a été identifié comme essentiel à la croissance des cellules cancéreuses [35].

La glycolyse aérobie a pour conséquence une acidification du milieu extracellulaire qui favorise le développement de la tumeur en augmentant la mobilité cellulaire et ses capacités d'invasion [36].

2-8. L'échappement tumoral à la réponse immunitaire :

Malgré la surveillance exercée par le système immunitaire, il est évident que les tumeurs échappent fréquemment à leur élimination. Il se produit au cours de l'évolution tumorale un changement portant à la fois sur des caractéristiques immunologiques de la tumeur et sur celles du système immunitaire chargé de la surveillance et du contrôle : C'est le phénomène d'échappement à la réponse immunitaire. Il comporte plusieurs mécanismes :

- Le recrutement de certaines cellules immunitaires : une cellule tumorale en sécrétant du VEGF peut non seulement induire l'angiogénèse mais aussi le recrutement des macrophages et de cellules dendritiques immatures. Une fois recrutées, ces cellules immunitaires sont sélectionnées et se mettent alors au service des cellules tumorales ou sont ciblées vers l'apoptose.
- La sécrétion de facteurs immunosuppresseifs : les cellules tumorales peuvent sécréter de la phosphatidylserine ainsi que les macrophages

associés peuvent également sécréter différents facteurs notamment le TGF β ; aboutissant à l'inhibition de la maturation des cellules dendritiques et donc le mécanisme de présentation de l'antigène.

- La formation d'un réseau immunosuppresseur : les cellules immunitaires recrutées et les facteurs inhibiteurs sécrétés peuvent passer dans la circulation lymphatique et agir au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Ils inhibent les lymphocytes T, indispensables à la réponse immunitaire spécifique et à la destruction des cellules tumorales. L'extension de l'effet immunosuppresseur des cellules tumorales permet de former un réseau protecteur étendu qui favorise l'apparition de métastases.
- La destruction directe des cellules immunitaires effectrices : certaines cellules tumorales sont capables de détourner le système de signalisation de mort cellulaire en inhibant la production de récepteurs de mort cellulaire Fas à leur surface ou de produire de ligand Fas L modifié qui va cibler les cellules NK (Natural Killer) et induire la mort de ces cellules immunitaires.

Certaines de ces modifications consistent en un changement de profil d'expression des protéines cellulaires, et d'autres modifications induisent la production de protéines anormales. Ces dernières sont le résultat de mutations des gènes correspondants, et permettent d'acquérir de nouvelles capacités ou d'inhiber certaines fonctions cellulaires [21,37].

L'échappement tumoral à la réponse immunitaire est donc une nouvelle caractéristique émergente du cancer, qui améliore la progression et le développement de la tumeur [20].

2-9. L'instabilité génomique :

L'instabilité génomique est une caractéristique commune susceptible de favoriser l'acquisition de capacités fonctionnelles du cancer [20]. Elle se définit comme étant la non-conformité des cellules filles par rapport à la cellule mère lors de la mitose. Trois types principaux d'instabilité génomique ont été décrits :

1) L'instabilité chromosomique :

Le mécanisme principal conduisant à des remaniements génomiques est le défaut de ségrégation des chromosomes lors de la mitose. Différents gènes sont impliqués dans ce défaut, et notamment les kinases Aurora A, B et C, qui sont souvent surexprimées dans les cancers, et BUB1 (Budding Uninhibited by Benzimidazoles 1 homolog) [38].

Elle constitue un type d'instabilité génomique plus globale avec anomalie du nombre des chromosomes (aneuploïdie), cassures chromosomiques, pertes et amplification des portions des chromosomes. Le raccourcissement des télomères au cours des divisions implique également une instabilité chromosomique lorsque les télomères ne sont plus protégés et qu'ils peuvent fusionner.

Les cassures chromosomiques peuvent avoir plusieurs origines notamment tout ce qui cause des dommages à l'ADN comme les radiations ionisantes, les radiations UV (Ultra-violet), certains mutagènes, des erreurs de mésappariements, le blocage de la fourche de réplication ou des défauts dus à des composantes oxydatifs réactifs.

Cette forme d'instabilité apparaît être un caractère dominant, qui persiste tout au long de la vie de la cellule tumorale, et se présente comme un processus moteur de la cancérogénèse.

2) L'instabilité génique ou génétique :

Appelée également l'instabilité microsatellitaire (car les erreurs se font au niveau des séquences répétitives de l'ADN : les microsatellites) ; elle se caractérise par une accumulation des mutations subtiles (le plus souvent de type micro-délétions ou micro-insertions) au niveau des microsatellites ou par une hyperméthylation des gènes hMLH1, hMSH2 ou hMSH6, due à un défaut des systèmes de réparation de l'ADN. Ces systèmes sont au nombre de cinq : le BER (Base Excision Repair), le NER (Nucleotide Excision Repair), le MMR (Mis MATSH Repair), le NHEJ (Non-Homologue End-Joining), et la recombinaison homologue. Le mauvais fonctionnement de l'un de ces systèmes peut entraîner la non-réparation des lésions causées par différents mutagènes ou due à des erreurs des polymérase lors de la réplication de l'ADN, ce qui induit une instabilité génique.

3) L'instabilité de type mutation ponctuelle :

Elle correspond à une augmentation du taux de mutations spontanées dans les cellules cancéreuses, augmentant la probabilité de dérégulation d'un gène impliqué dans le maintien de la stabilité génomique, favorisant ainsi l'émergence d'une instabilité de type chromosomique ou microsatellitaire. Par ailleurs, l'instabilité de type mutation ponctuelle joue un rôle crucial dans l'apparition de sous-clones de cellules cancéreuses au cours de la progression maligne, favorisant ainsi l'hétérogénéité intratumorale [39].

2-10. L'inflammation protomotrice de la tumeur :

L'inflammation représente un avantage pour la tumeur car elle intervient dans la tumorigénèse. Elle est induite par des facteurs inflammatoires sécrétés par les cellules tumorales, tel que le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) qui recrute des macrophages au sein de la tumeur, ces macrophages dégradent la matrice extracellulaire et favorise l'infiltration des cellules cancéreuses dans le tissu sain ;

l'inflammation se comporte ainsi comme un puissant promoteur tumoral : elle permet une progression plus rapide de l'oncogénèse. L'angiogénèse, qui est absolument nécessaire pour la croissance de la tumeur, est également induite par l'inflammation.

Toutefois, l'inflammation peut agir contre la tumeur puisqu'elle permet le recrutement de cellules du système immunitaire dont certaines sont chargées d'éliminer les cellules cancéreuses. Pour détourner l'inflammation à son avantage, la tumeur peut créer un environnement local, constitué de cellules saines associées à la tumeur comme les cellules endothéliales, les macrophages et les fibroblastes : c'est le microenvironnement tumoral, qui défavorise la réponse immunitaire antitumorale. En effet, l'inflammation provoquée par les cellules cancéreuses favorise le recrutement des cellules saines qui aident à faire progresser l'oncogénèse. L'inflammation occupe donc une position importante dans la mise en place du microenvironnement tumoral.

En résumé, l'inflammation peut être considérée comme une caractéristique favorable du cancer par sa contribution à l'acquisition des principales capacités distinctives du cancer [20].

III- Physiopathologie de thrombose et cancer :

1- La triade de Virchow :

Les thromboses dans le cancer peuvent témoigner soit d'une augmentation de l'activité prothrombotique, soit d'une diminution des mécanismes antithrombotiques. Tous les éléments de la triade de Virchow peuvent être perturbés chez le malade cancéreux : anomalie du flux sanguin, anomalie de la paroi vasculaire, anomalie de la coagulation sanguine [40].

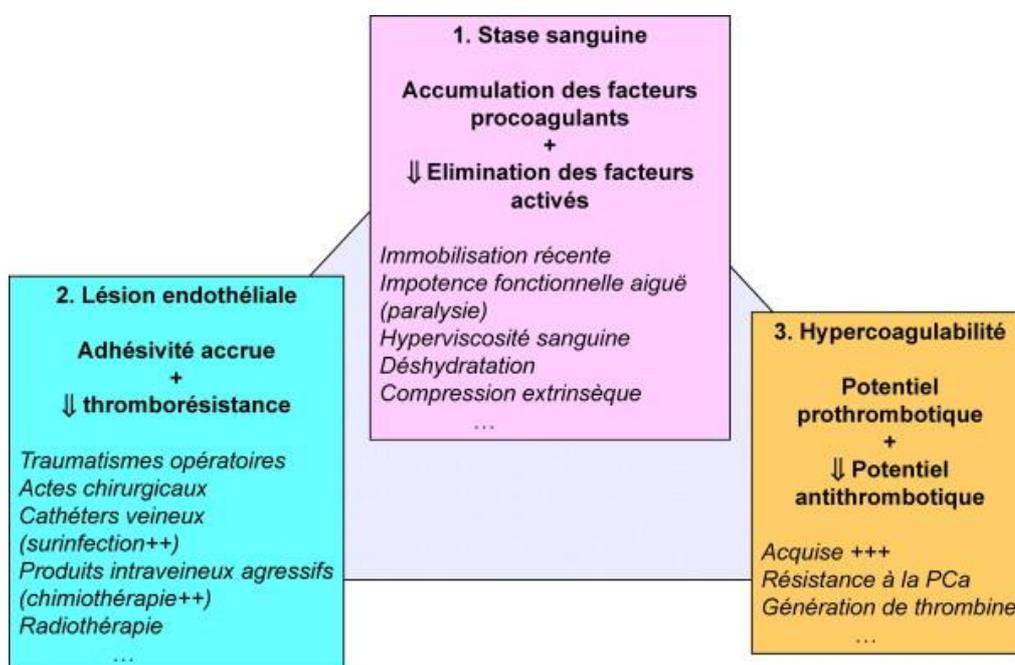


Figure 2 : la triade de Virchow appliquée au cancer [41].

1-1. La stase veineuse :

Chez le patient cancéreux, la stase veineuse peut être liée à plusieurs phénomènes : immobilisation et alitement des patients à cause d'une asthénie profonde, d'une douleur invalidante ou d'une impotence fonctionnelle d'un membre ; obstruction veineuse par compression extrinsèque des axes veineux par la tumeur ou une adénopathie satellite ; hyperviscosité par syndrome inflammatoire, dysprotéinémie, leucémie aigue ou syndrome myéloprolifératif.

Cette stase veineuse entraîne une diminution de la clairance des facteurs activés de la coagulation et crée des lésions hypoxiques des valvules veineuses. Ces lésions endothéliales, en diminuant le taux de thrombomoduline liée à la surface endothéliale et en augmentant l'expression du facteur tissulaire (FT), participent à la formation de la thrombose [40,41].

1-2. Les anomalies de la paroi vasculaire :

A l'échelle microscopique, les cellules tumorales libèrent un certain nombre de cytokines (exemple : $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$) qui peuvent entraîner des lésions endothéliales favorisant un état prothrombotique. Les cellules malignes circulantes possèdent la propriété d'adhérer à l'endothélium par l'intermédiaire des molécules d'adhésion (intégrine, sélectine), ce qui favorise la thrombose.

Des atteintes macroscopiques de la paroi vasculaire expliquant les thromboses, existent également dans les cancers : prolongement néoplasique endovasculaire comme pour le cancer du rein, infiltration tumorale transpariétale directe, voies d'abord vasculaires nécessitées par la thérapeutique.

Enfin, la toxicité de certaines substances de chimiothérapie sur l'endothélium vasculaire a été établie et varie selon les substances [40].

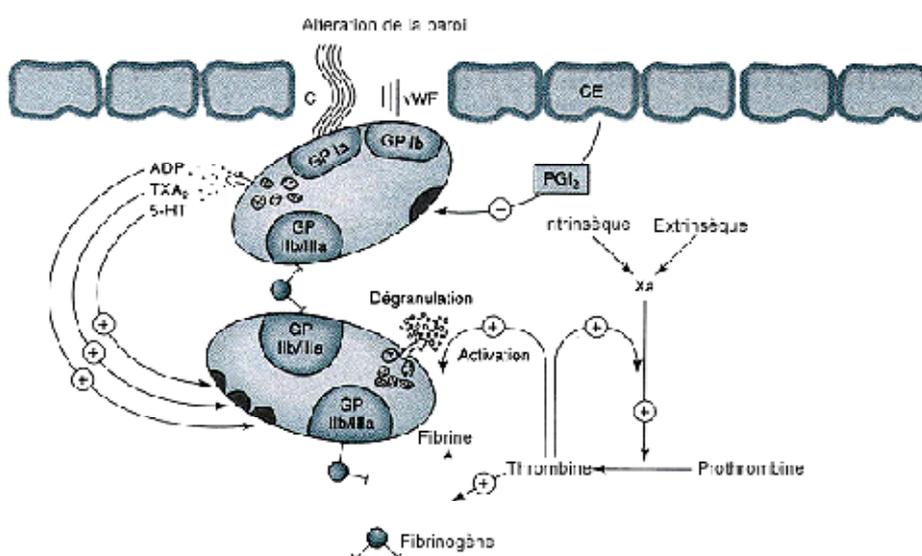


Figure 3 : cascade des réactions suite à une lésion endothéliale [42]

1-3. L'hypercoagulabilité :

L'état d'hypercoagulabilité qui caractérise les cancers est en fait plurifactoriel et résulte des phénomènes suivants :

- Un déséquilibre de la balance hémostatique
- La production de facteurs procoagulants
- Un déséquilibre de la fibrinolyse
- La libération accrue de cytokines pro-inflammatoires
- La coopération intercellulaire exacerbée (cellules tumorales, endothéliales, plaquettes, monocytes)
- La progression tumorale via l'angiogénèse et la dissémination métastatique
- L'hypercoagulabilité iatrogène liée au traitement physique ou chimique antitumoral.

Les bases moléculaires de ces phénomènes sont complexes et ne sont que partiellement élucidées. Nous allons essayer de les aborder dans les paragraphes suivants.

2- Les mécanismes tumoraux de l'activation de la coagulation :

2-1. Les facteurs hémostatiques :

2-1-1. Les protéines procoagulantes :

- Le facteur tissulaire : FT :

Il est considéré comme un initiateur physiologique de la coagulation. Sa liaison au facteur VII active ce dernier et déclenche la cascade de la coagulation qui aboutit à la synthèse de la thrombine puis de la fibrine.

Les cellules normales comme les cellules endothéliales et les monocytes macrophages n'expriment pas le FT sauf quand elles sont stimulées. Cependant, les

cellules malignes, dans beaucoup de cancer, expriment de manière constitutive le FT. Elles peuvent en plus induire l'expression du FT par les cellules normales par le biais du $TNF\alpha$ et IL-1 [43].

Le FT contribue également à la croissance tumorale selon deux mécanismes :

- ü D'une part, via la coagulation et la génération de thrombine, il est un puissant activateur de l'angiogénèse et du processus métastatique via les récepteurs protease-activated receptor (PAR-1, PAR-3, PAR-4) couplés à des protéines régulatrices.
- ü D'autre part, de manière indépendante de la coagulation, l'extrémité intracytoplasmique du FT est impliquée via le jeu de diverses kinases et de certains gènes (P53) dans le remodelage vasculaire, l'angiogénèse via le VEGF et la progression tumorale. Le FT participe ainsi activement aux modifications du microenvironnement tumoral [41].

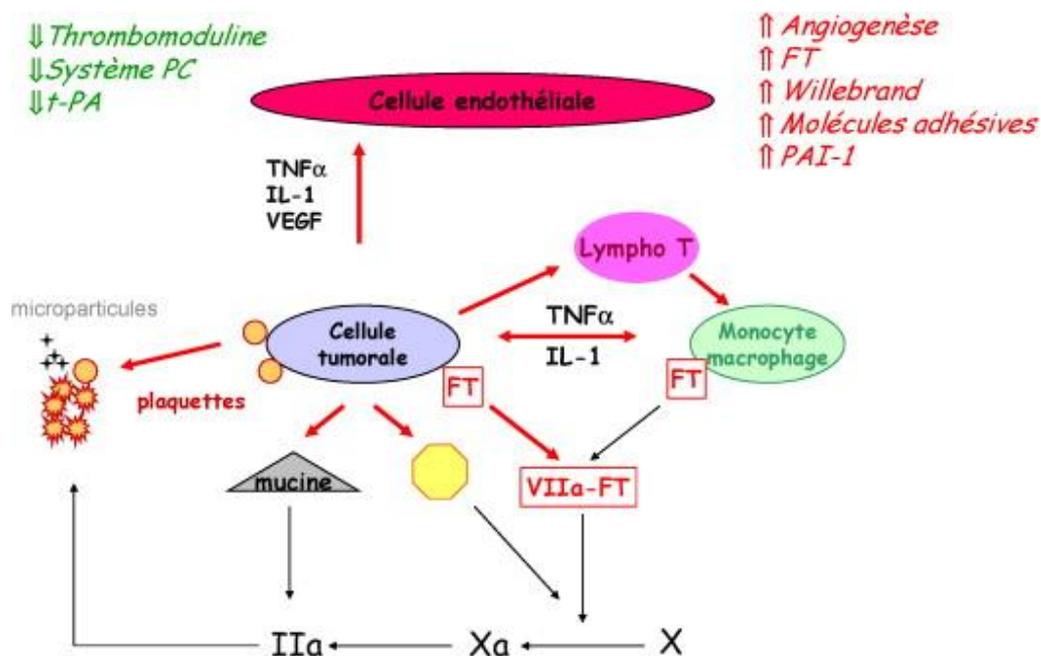


Figure 4 : les acteurs procoagulants du cancer [41].

- CPA : cancer procoagulant : ou facteur procoagulant du cancer :

C'est une cystéine-protéase rencontrée presque exclusivement au cours des cancers, exerce son action procoagulante en activant directement le facteur X, en le clivant à un site différent des autres activateurs classiques qui sont des sérines-protéases, en absence de facteur VII activée. Il pourrait aussi entraîner une activation plaquettaire équivalente à celle de la thrombine [44].

2-1-2. Les microparticules : MPs :

Sont des structures micrométriques (0,1 à 1 μ m), libérées par les cellules tumorales lors du processus d'activation et d'apoptose ; sont riches en FT et phospholipides anioniques procoagulants. Elles véhiculent de multiples éléments et molécules tels que les intégrines et les P-sélectines. Libérées massivement par une chimiothérapie « brutale », elles proviennent aussi des plaquettes, des cellules endothéliales, des leucocytes, avec d'importantes interactions cellulaires. Il est possible de les analyser par cytométrie de flux.

Ces microparticules seraient mêmes des marqueurs de l'évolution métastatique de certaines tumeurs solides (poumon, estomac) [41,45,46].

2-1-3. Les protéines de la fibrinolyse :

Les cellules cancéreuses sécrètent les principaux acteurs du système fibrinolytique qui sont : u-PA (urokinase-type plasminogen activator), t-PA (tissu-type plasminogen activator), PAI-1 et PAI-2 (plasminogen activator inhibitor). Dans le contexte néoplasique, il y a une dysrégulation qui se fait, soit dans le sens d'une activation de la cascade fibrinolytique qui se traduit par un syndrome hémorragique comme dans le cas des leucémies, soit dans le sens d'une inhibition de la fibrinolyse participant ainsi au profil prothrombotique des cancers [47].

2-2. Les cytokines inflammatoires :

Les cellules tumorales synthétisent des cytokines proinflammatoires comme le TNF α et l'IL-1 et proangiogéniques comme le VEGF. Les cellules normales de l'hôte produisent aussi ces cytokines de façon réactionnelle, en réponse à l'invasion tumorale. Les cytokines vont agir principalement sur les cellules endothéliales selon 3 mécanismes [43] :

- Augmentation de leur production de PAI-1 (inhibition de la fibrinolyse)
- Augmentation de l'expression du FT à leur surface (activation de la coagulation)
- Diminution de l'expression de la thrombomoduline qui est un récepteur membranaire ayant une propriété anticoagulante [48].

2-3. Les molécules d'adhésion :

Les cellules tumorales expriment à leur surface des molécules d'adhésion cellulaire leur permettant d'interagir avec les cellules du compartiment vasculaire : leucocytes, plaquettes et cellules endothéliales. La fixation des cellules tumorales au niveau de la paroi vasculaire est primordiale pour initier la formation locale du thrombus. Elle implique une variété de molécules telles que des sélectines, des intégrines et des immunoglobulines.

La molécule d'adhésion la plus importante est probablement la P-sélectine. Elle est synthétisée par les cellules endothéliales stimulées et les plaquettes activées. Elle intervient dans le phénomène du « roulement » des leucocytes sur les cellules endothéliales. Elle joue un rôle dans l'agrégation hétérotopique et dans l'agrégation homotypique des plaquettes activées au cours de la thrombogénèse. Elle participe également à l'adhésion des cellules cancéreuses à l'endothélium vasculaire [41].

3- Le rôle du système de la coagulation dans la progression tumorale :

La croissance tumorale, la néoangiogenèse, l'invasion locorégionale et la dissémination métastatique sont intimement liées à la thrombogénèse. Les acteurs protidiques de la coagulation notamment le FT, le facteur VII activé, le facteur X activé, la thrombine et la fibrine jouent un rôle déterminant dans la progression tumorale [43].

Parmi les acteurs cellulaires, les plaquettes contribuent aussi de manière importante au développement tumoral. En effet, les plaquettes ont de nombreux rôles : elles émettent des MPs, transportent le FT, sont le siège préférentiel de la génération de thrombine. Elles ont également un rôle protecteur contre l'activité lytique des cellules NK, favorisent l'angiogenèse et l'adhésion des cellules tumorales métastatiques par la P-sélectine et secrètent de nombreuses microgranules proangiogéniques ou antiangiogéniques, via les récepteurs PAR, régulant l'angiogenèse. Elles sont enfin une source considérable de facteurs de croissance impliqués dans l'intégrité de la vascularisation tumorale.

4- Oncogénétique et thrombose :

Un autre aspect de la physiopathogénie de la thrombose associée au cancer est celui des données de l'oncogénétique. Les oncogènes activés (K-ras, PML-RAR α) et les gènes suppresseurs de tumeurs inhibés (P53) augmentent le taux du FT et du PAI-1 [49]. Dans la leucémie myéloïde aigue, la translocation t₁₅₋₁₇ avec l'oncogène PML-RAR α induit une surexpression du FT par les cellules leucémiques établissant ainsi, encore une fois, le lien entre l'oncogénétique et l'hypercoagulabilité [50].

5- Hypercoagulabilité iatrogène et cancer :

Les thérapeutiques antinéoplasiques peuvent aussi majorer le risque thrombotique. Les mécanismes sont multiples avec un déficit acquis en inhibiteurs physiologiques (antithrombine, protéine C et S), une toxicité sur les cellules normales (endothélium) ou par une lyse cellulaire tumorale.

5-1. La chimiothérapie :

Plusieurs molécules utilisées en chimiothérapie ont un potentiel thrombogène comme les dérivés de platine, le 5 FU (fluorouracile), la mitomycine et la gemcitabine.

Tableau 1 : les mécanismes prothrombotiques de la chimiothérapie [41]

Les mécanismes prothrombotiques de la chimiothérapie :
<ul style="list-style-type: none">• Activation plaquettaire• Toxicité directe endothéliale• Induction de l'expression du FT des monocytes/macrophages• Réduction des taux d'inhibiteurs de la coagulation (↘ antithrombine, ↘ protéine C et S)• Altération de la fonction fibrinolytique (↗ PAI-1)• Apoptose des cellules endothéliales (↗ expression du facteur tissulaire)• Sécrétion de cytokines pro-angiogéniques et immunomodulatrices

Khorana a développé en 2008 un modèle prédictif pour calculer le risque de thrombose associé à la chimiothérapie, chez les patients cancéreux, selon un score qui porte son nom et est largement diffusé aux états unis.

Tableau 2 : le score de Khorana [51]

Caractéristiques du patient	Score
<ul style="list-style-type: none"> • Site du cancer : <ul style="list-style-type: none"> - Très haut risque (estomac, pancréas) - Haut risque (poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule) • Taux de plaquettes avant la chimiothérapie $\geq 350000/\text{mm}^3$ • Taux d'hémoglobine $< 10\text{g/dl}$ • Taux de leucocytes avant la chimiothérapie $> 11000/\text{mm}^3$ • Indice de masse corporelle $\geq 35\text{kg/m}^2$ 	<p>2</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>
<p>Note : le haut risque est défini par un score ≥ 3</p>	

5-2. L'hormonothérapie :

Elle est utilisée essentiellement dans le cancer du sein chez la femme et dans le cancer de la prostate chez l'homme. Le risque thrombogène est différent selon la molécule utilisée.

Dans le cancer du sein, les anti-œstrogènes et certaines anti-aromatases favorisent la survenue de la MTEV. Concernant le cancer de la prostate, les œstrogènes augmentent fortement le risque de MTEV alors que pour les anti-androgènes cette association est beaucoup moins claire.

5-3. Les antiangiogéniques :

C'est une classe thérapeutique anticancéreuse relativement récente et en pleine expansion. Malheureusement, elle est associée à l'émergence d'une nouvelle toxicité hémostatique avec des accidents thrombotiques ou hémorragiques.

5-3-1. Le thalidomide :

Il est utilisé dans le traitement du myélome multiple. Son mécanisme d'action passe par l'inhibition du VEGF et de l'ERF (Ethylene Response Factor).

Son risque thrombogène est clairement démontré en particulier lorsqu'il est associé à la dexaméthasone ou à une chimiothérapie [52].

Les mécanismes physiopathologiques de cette association sont mal connus mais semble impliquer une résistance acquise à la protéine C activée et une diminution de la thrombomoduline [53].

5-3-2. Le lénalidomide :

C'est un analogue structurel du thalidomide et un puissant immunomodulateur qui agit en diminuant la sécrétion du TNF α , de l'IL-16, du VEGF et de l'IL-6. Egalement utilisé dans le myélome, il n'augmente pas le risque thrombotique seul mais en association avec la dexaméthasone. Cette augmentation du risque thrombotique serait probablement due à une augmentation du taux du TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolytic Inhibitor) [52].

5-3-3. Le bévacizumab :

C'est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF. Il augmente le risque de TV notamment lorsqu'il est associé à d'autres chimiothérapies. Des événements thromboemboliques artériels ont été également rapportés chez les patients recevant le bévacizumab [52].

5-3-4. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase :

Le sunitinib et le sorafénib inhibent directement le VEGF en agissant sur la voie de signalisation intracellulaire. Ils sont associés à une augmentation des TV et artérielles avec quelques cas d'ischémie myocardique rapportés dans la littérature [52].

5-4. Les facteurs de croissance :

L'utilisation des facteurs de croissance comme EPO (érythropoïétine) chez les patients cancéreux semble augmenter le risque de survenue de MTEV. Une étude récente a été réalisée aux états unis chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique et recevant un traitement par EPO. Les résultats montrent une augmentation significative du risque thrombotique veineux et artériel chez ces patientes [54].

5-5. La radiothérapie :

Théoriquement la radiothérapie induit une réaction inflammatoire dans les tissus inclus dans le champ d'irradiation y compris les vaisseaux. Cependant les études cliniques sont rares et leurs résultats sont controversés. L'imputabilité de la radiothérapie dans la MVTE reste donc à prouver.

Les mécanismes impliqués dans la relation de thrombose et cancer sont résumés dans les 2 figures suivantes (figure 5 et 6).

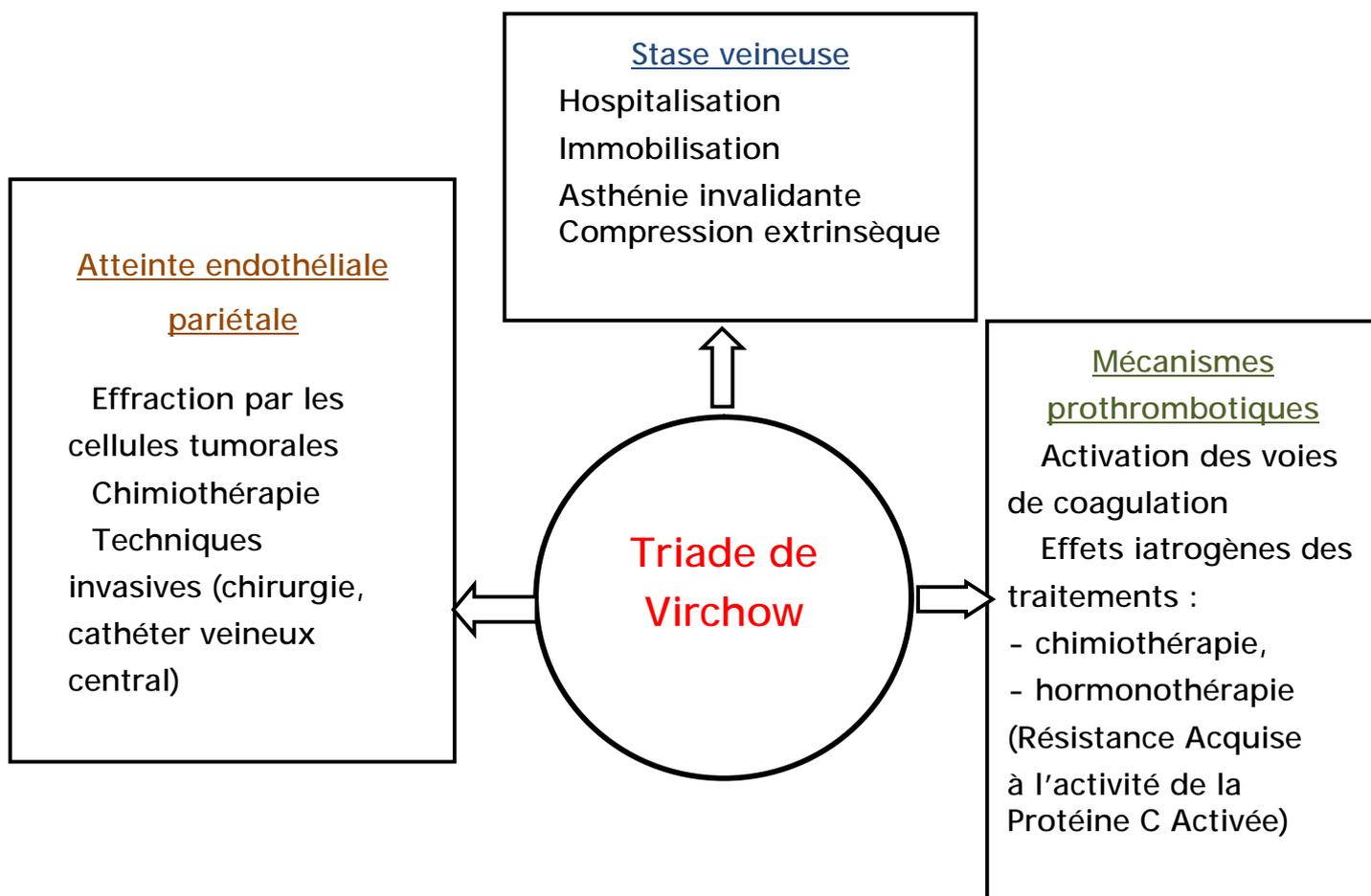


Figure 5 : Résumé des mécanismes impliqués dans la relation thrombose et cancer.

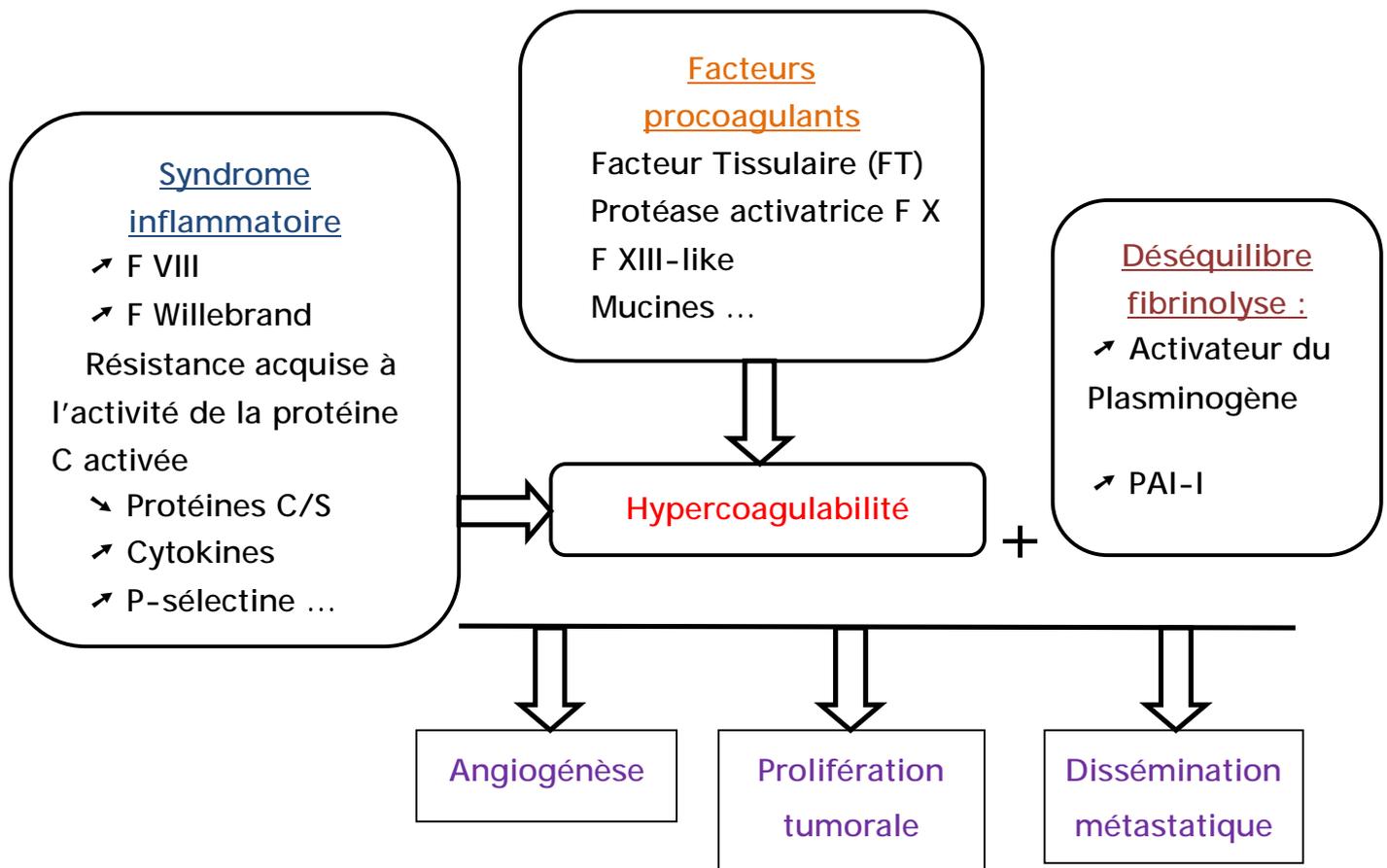


Figure 6 : Résumé des mécanismes prothrombotiques intriqués

MATERIEL ET METHODES

I- Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, de type descriptif et analytique, portant sur des patients pris en charge pour thrombose et cancer, menée dans le service de médecine interne, le service des urgences ainsi que tous les services où des avis internistes ont été sollicités, au sein du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 3 ans allant du mois de janvier 2009 au mois de décembre 2011.

II- Population d'étude :

Nous avons retenu les dossiers médicaux de 56 patients qui présentent une thrombose confirmée par l'imagerie et qui sont porteurs d'un cancer connu ou découvert en même temps ou après la thrombose.

III- Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients de sexe masculin ou féminin, âgés plus de 15 ans, présentant une thrombose confirmée par l'imagerie et une pathologie néoplasique dont le diagnostic est soit connu et antérieure à la thrombose, soit découvert en même temps ou à l'occasion d'une recherche étiologique de celle-ci, durant la période d'étude et au niveau des services cités.

IV- Critères d'exclusion :

Sont exclus de notre étude, les patients présentant une thrombose non confirmée par l'imagerie même si elle est cliniquement très probable, thrombose sur cathéter veineux central, thrombose veineuse superficielle non étendue au réseau veineux profond, un cancer en rémission depuis plus de 6 mois et les patients dont le dossier ne permet pas d'avoir suffisamment d'information nécessaire pour cette étude.

V- Recueil des données :

A partir des dossiers médicaux des patients, nous avons précisé les caractéristiques suivantes selon une fiche d'exploitation commune établie (annexe1) :

- Age
- Sexe
- Service d'hospitalisation
- Antécédents
- Facteurs de risque
- Diagnostic clinique
- Diagnostic paraclinique
- Traitement
- Evolution.

VI- Analyse statistique :

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel et analysées sur le logiciel Epi Info 7.

Nous avons procédé à une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients.

Nous avons calculé les moyennes et écarts type, minimum et maximum pour les variables quantitatives ; et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Toutes nos données ont été analysées statistiquement en collaboration avec le département d'épidémiologie et recherche clinique de la faculté de médecine de Fès.

RESULTATS

I-Données épidémiologiques :

1-Prévalence et incidence :

Sur 347 patients présentant une MTEV, nous avons colligé 56 cas présentant l'association thrombose et cancer. La prévalence de cancers en cas de MTEV est de 16,14% durant la période d'étude de 3 ans.

La thrombose était révélatrice du cancer chez 16,07% des patients (n=9) alors que 83,93% des patients (n=47) ont présenté le cancer avant la TVP. L'incidence des nouveaux cas cancéreux présentant une TVP est de 2,59% sur 3 ans.

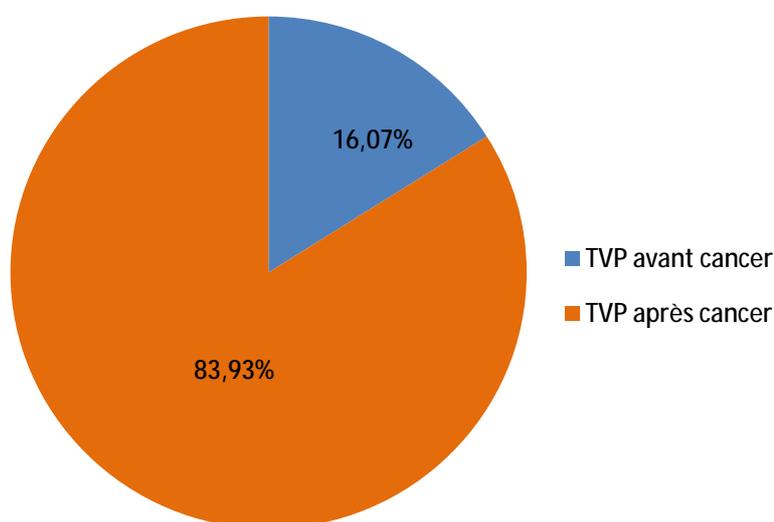


Figure 1: Répartition des patients thrombotiques selon le moment de découverte du cancer

2- Sexe :

Notre série comporte 56 patients, dont 34 femmes (60,71 %) et 22 hommes (39,29 %) avec un sexe ratio femme/homme de 1,54.

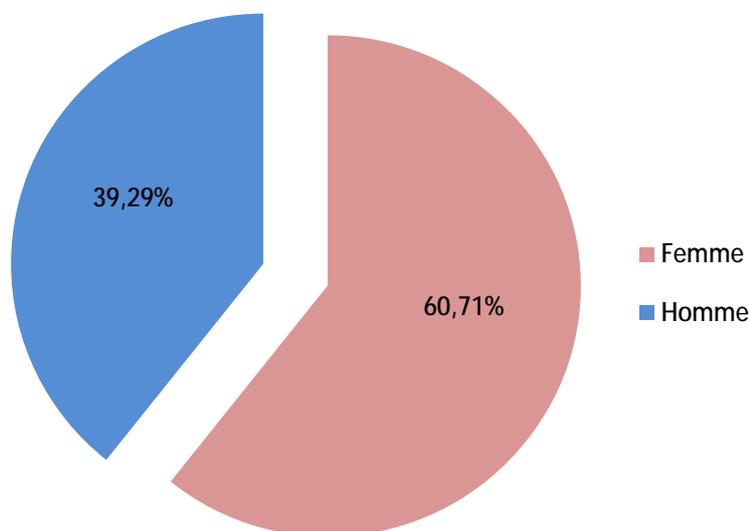


Figure 2: Répartition des patients selon le sexe

3- Age :

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic est 55,89 ans avec un écart type de 14,20 ans, une médiane de 56 ans et des extrêmes allant de 16 ans à 90 ans.

Chez les hommes, la moyenne d'âge est de 60,04 ans avec une médiane de 61 ans et des extrêmes de 16 et 90 ans, alors que chez les femmes, elle est de 53,2 ans avec une médiane de 54,5 ans et des extrêmes de 34 et 80 ans.

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe

Sexe	Nombre	Age moyen (ans)	Extrêmes (ans)
Femme	34 (60,71%)	53,2	34 à 80
Homme	22 (39,29%)	60,04	16 à 90
Total	56 (100%)	55,89	16 à 90

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 4 tranches d'âge. Dans 57,14% des cas (n=32), les patients sont âgés entre 41 et 60 ans ; dans 26,79% des cas (n=15), ils sont âgés entre 61 et 80 ans ; dans 12,5% des cas (n=7), ils sont âgés d' ≤ 40 ans et dans 3,57% des cas (n=2), ils sont âgés de plus de 80 ans.

Les tranches d'âge sont représentées seules dans la figure 3 et selon le sexe dans la figure 4.

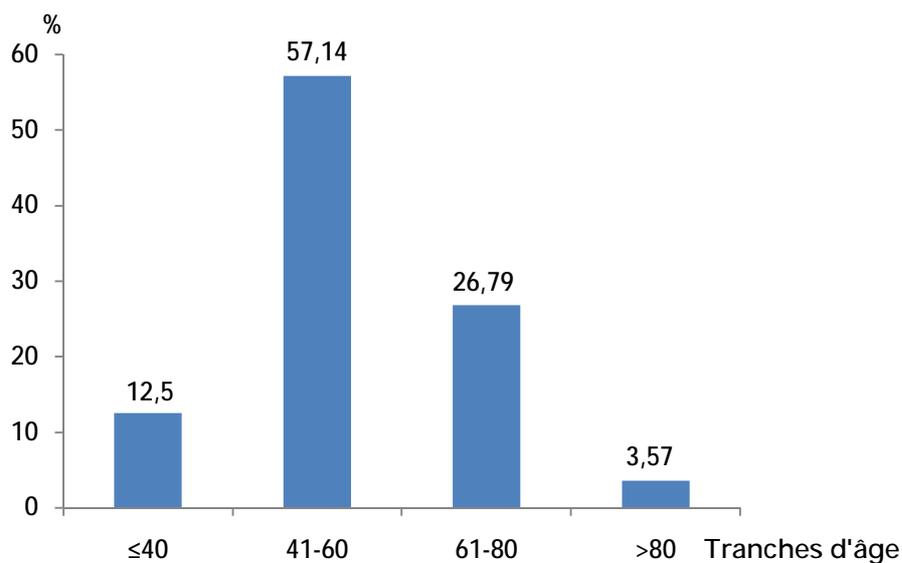


Figure 3: Répartition des patients selon les tranches d'âge

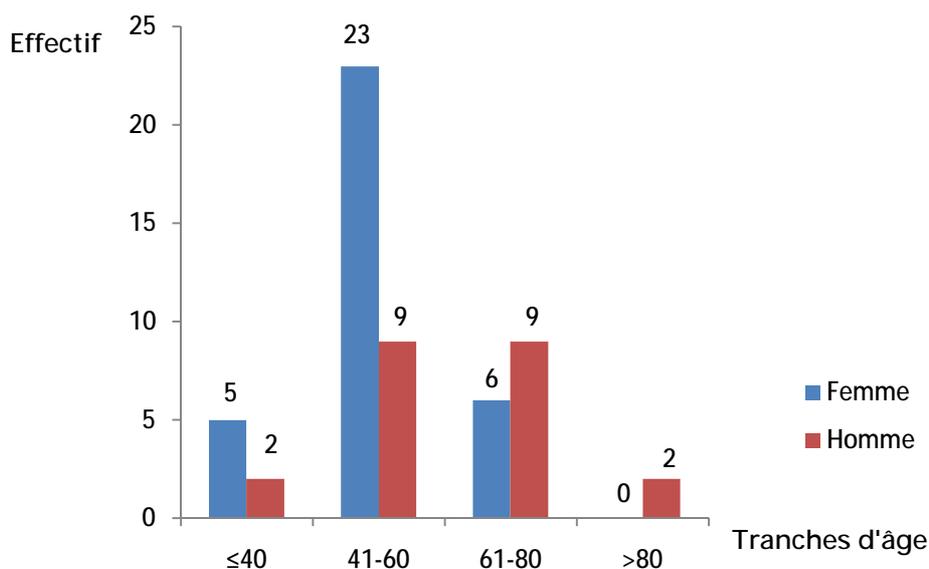


Figure 4: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe

4-Service d'hospitalisation :

37 patients étaient admis au service des urgences, soit 66,07% des patients, 15 aux services de médecine précises (26,79%), 3 aux services de chirurgie précises (5,37%), et 1 au service de réanimation (1,79%).

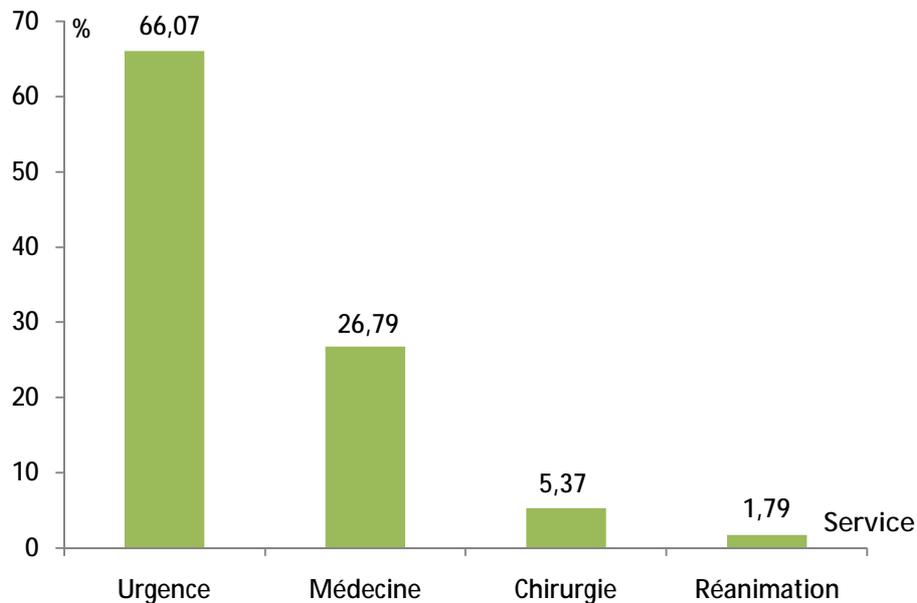


Figure 5: Répartition des patients selon le service d'hospitalisation

5-Antécédents des patients :

Sur le plan oncologique, il y a 83,93% des patients (n=47) qui sont atteints et suivis pour cancer.

Le tabagisme est retrouvé chez 8 patients soit 14,29%.

Les ATCD chirurgicaux sont notés chez 12 patients soit 21,43%. Nous avons pu, grâce aux données anamnestiques, préciser les antécédents chirurgicaux de nos patients, qui sont essentiellement dominés par les pathologies gynécologiques (5 cas de chirurgie sénologique, 2 cas d'hystérectomie), 1 cas de cure d'hernie

inguinale, 1 cas opéré pour problème vésical non précis, 1 cas opéré pour kyste hydatique du foie, 1 cas pour glioblastome et 1 cas pour tumeur du cuir chevelu.

L'ATCD de MTEV est retrouvé chez un seul patient soit 1,79%.

Les ATCD cardiovasculaires sont retrouvés chez 8 patients soit 14,29% ; 4 patients diabétiques et 4 patients hypertendus.

Nous avons retrouvé la notion de rapports sexuels non protégés chez un patient ; un ATCD de TPM+ (tuberculose pulmonaire microscopiquement positive) et zona intercostale en 2000 chez un patient ; et un cas suivie pour GMHN (goitre multi hétéro nodulaire).

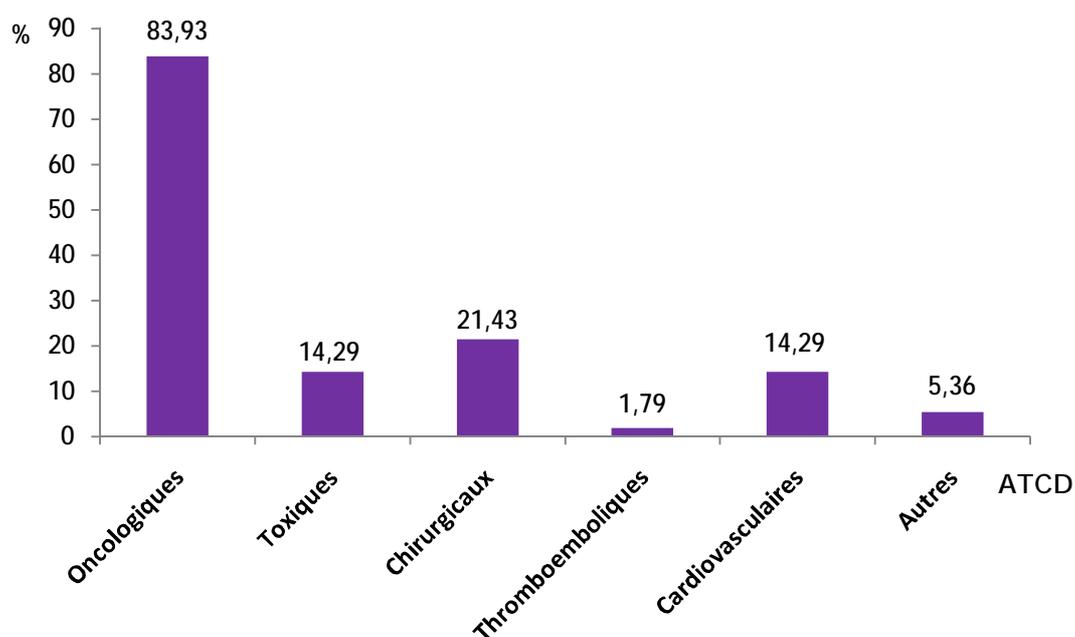


Figure 6: Répartition des patients selon les antécédents

6- Facteurs de risque de MTEV chez les patients atteints de cancer :

Les FDR liés au patient prennent la première position avec un pourcentage de 89,29% (n=50).

Les FDR liés au traitement viennent en deuxième position avec un pourcentage de 42,86% (n=24).

Les FDR liés au cancer ont un pourcentage de 28,57% avec un nombre de cas de 16.

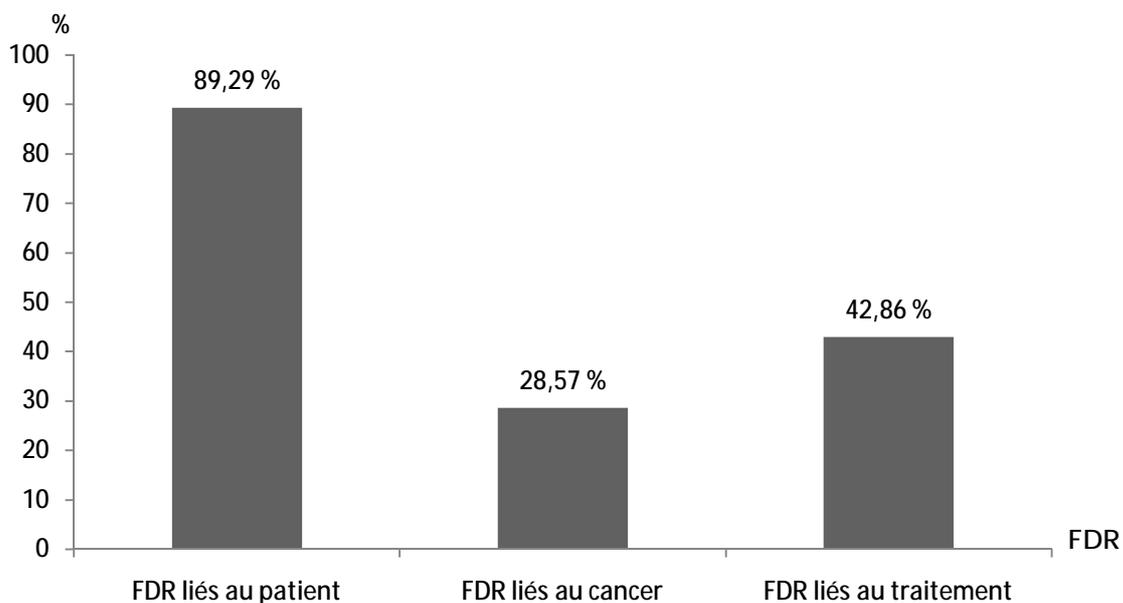


Figure 7: Répartition des patients selon les FDR de TVP associée au cancer

6-1. Les FDR liés au patient :

Ils sont représentés essentiellement par le sexe féminin présent chez 34 patients soit 60,71%. L'âge avancé (≥ 65 ans) présent chez 13 patients soit 23,21%, la comorbidité (diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale) chez 18 patients soit 32,14% et le tabagisme chez 8 patients soit 14,29%. Un seul cas d'ATCD TE a été noté soit 1,79%, il s'agit de TVP du MI. Aucun antécédent familial de MTEV n'a été noté.

6-2. Les FDR liés au cancer :

Ils sont représentés essentiellement par les métastases retrouvées chez 16 patients soit 28,57%.

6-3. Les FDR liés au traitement :

Ils sont représentés essentiellement par la chimiothérapie retrouvée chez 20 patients soit 35,71%. L'alitement est retrouvé chez 5 patients soit 8,93% et la chirurgie récente chez 4 patients soit 7,14% (2 cas d'hystérectomie pour tumeur du col utérin, 1 cas opéré pour tumeur du sein et 1 cas pour glioblastome).

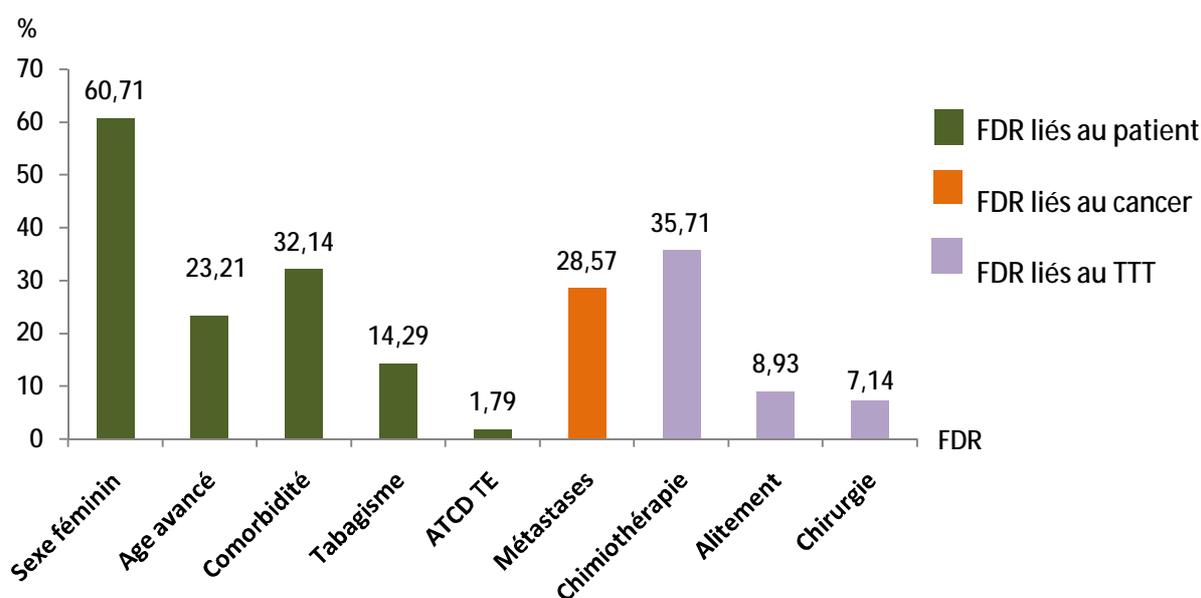


Figure 8: Répartition des patients selon les différents facteurs de risque de TVP associée au cancer

II-Données cliniques :

1-Localisation de la thrombose :

Les TVP des membres inférieurs sont les plus fréquentes et représentent 80,36% (n=45), soit 51,79% (n=29) de femmes et 28,57% (n=16) d'hommes. 6 cas de TVP des membres supérieurs ont été observés avec un pourcentage de 10,71%, soit 7,14% (n=4) de femmes et 3,57% (n=2) d'hommes. 2 hommes ont présenté des TVP de localisation cervicale avec un pourcentage de 3,57%. La localisation des 3 cas restants sera détaillée dans le chapitre de radiologie car ils étaient asymptomatiques sur le plan clinique.

Tableau 2 : Répartition de la localisation de la TVP selon le sexe

Localisation de TVP	Sexe féminin	Sexe masculin	Total
Membre inférieur	29 (51,79%)	16 (28,57%)	45 (80,36%)
Membre supérieur	4 (7,14%)	2 (3,57%)	6 (10,71%)
Localisation cervicale	0	2 (3,57%)	2 (3,57%)
Autres	1 (1,79%)	2 (3,57%)	3 (5,36%)

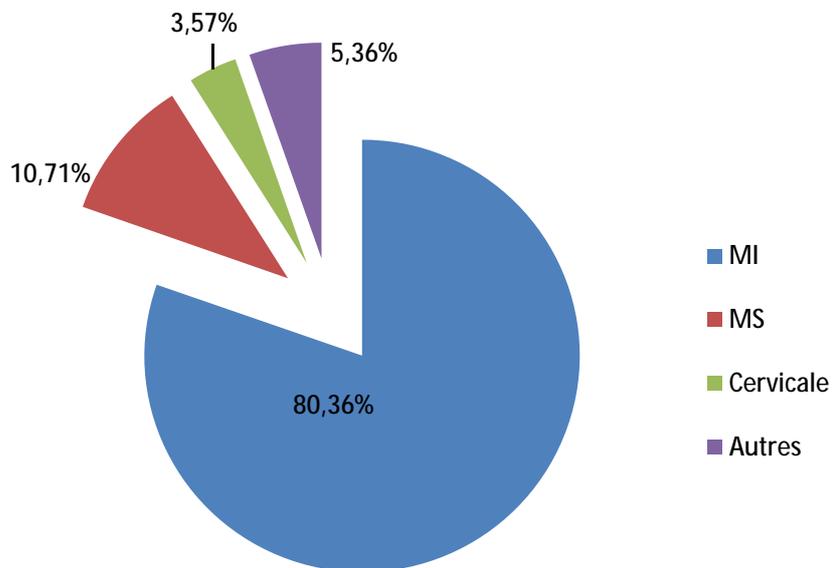


Figure 9: Répartition des patients selon la localisation de la thrombose

Le membre inférieur gauche est le plus atteint avec un nombre de cas de 27 et un pourcentage de 48,21%. 14 cas de TVP du MI droit soit 25% et 4 cas de TVP bilatérale du MI soit 7,14% ont été observés.

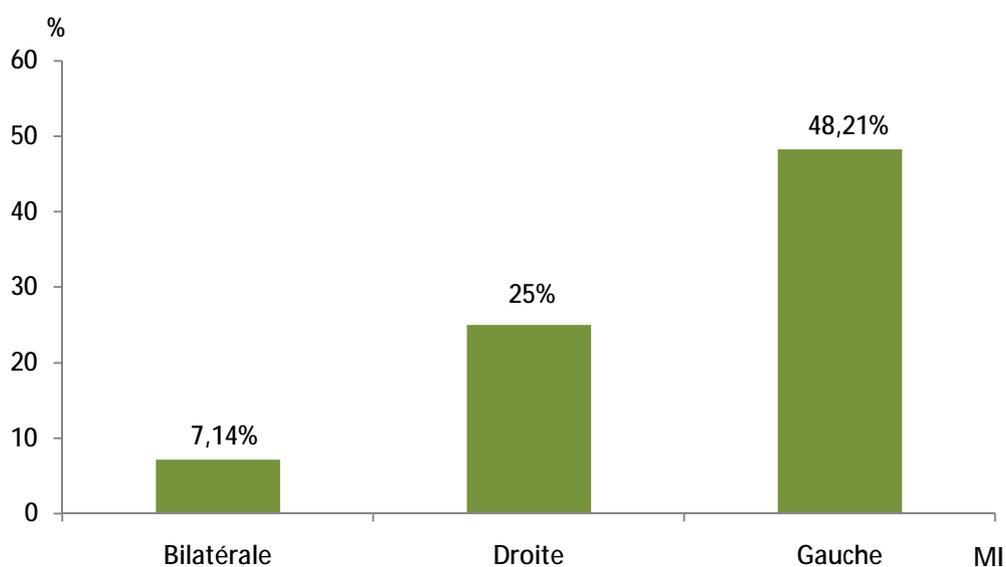


Figure 10: Répartition des patients selon le siège de la TVP des MI

Le membre supérieur gauche est le plus atteint avec un nombre de cas de 4 et un pourcentage de 7,14%. 2 cas de TVP du MS droit soit 3,57% ont été observés et aucun cas de TVP bilatérale du MS n'a été noté.

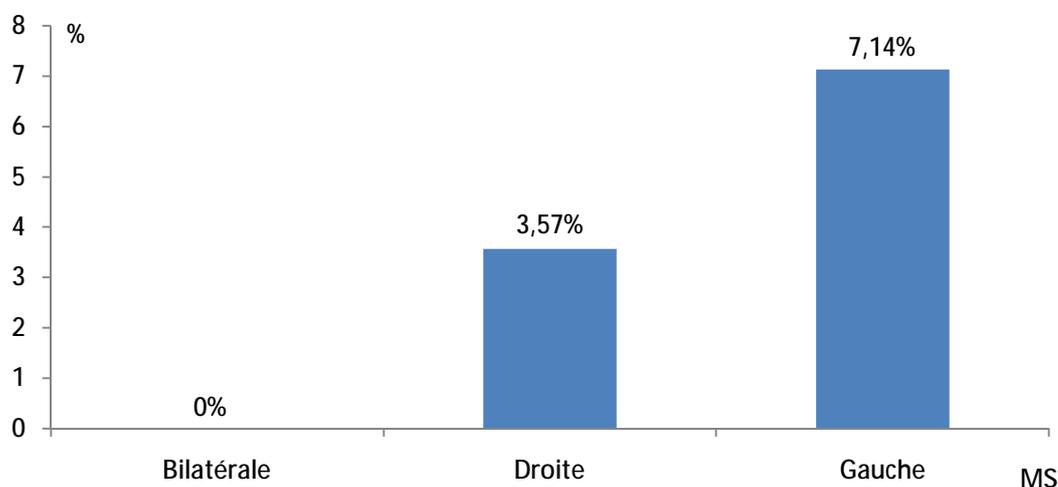


Figure 11: Répartition des patients selon le siège de la TVP des MS

2- Signes locaux :

Le maximum des signes cliniques a été observé au niveau des membres inférieurs, alors qu'au niveau des membres supérieurs et pour la localisation cervicale on trouve peu de signes cliniques.

Le signe clinique prédominant est l'œdème avec un pourcentage 76,79% pour les TVP des membres inférieurs, 8,93% pour celles des membres supérieurs et 1,78% pour celles de localisation cervicale.

La diminution du ballotement vient en deuxième position avec un pourcentage de 71,43% pour les TVP des MI.

La douleur vient en troisième position avec un pourcentage de 62,5% pour les TVP des MI et 8,93% pour celles des MS.

Le signe de Homans vient en quatrième position avec un pourcentage de 60,71% pour les TVP des MI.

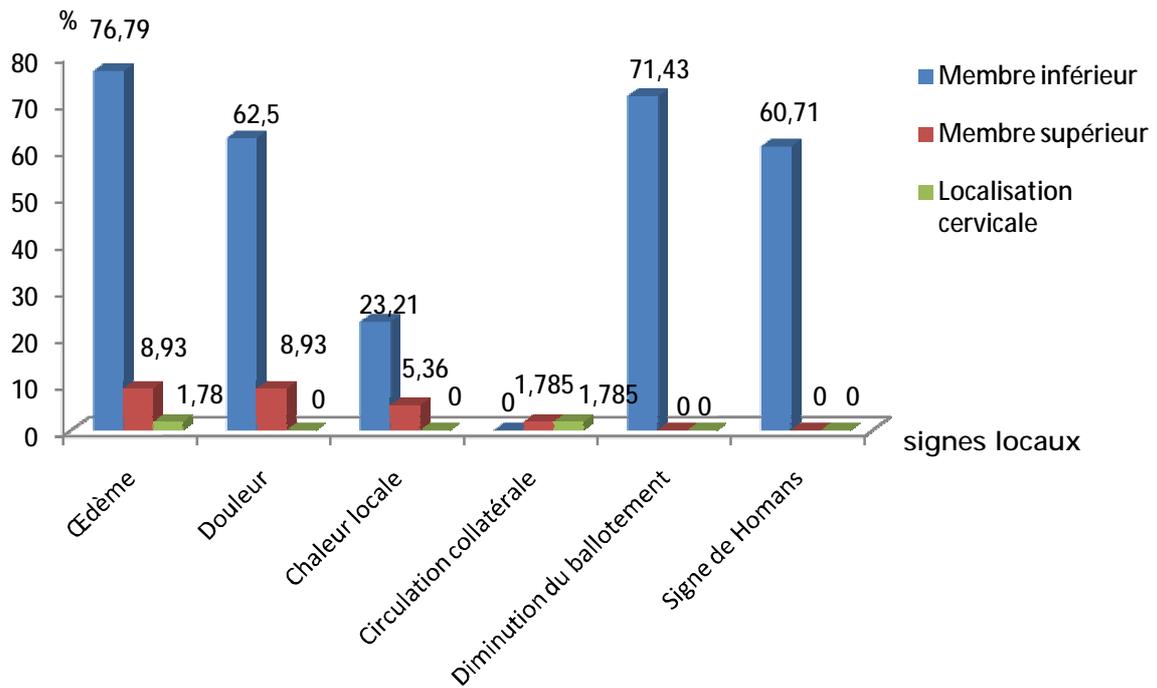


Figure 12: Répartition des signes locaux selon la localisation de TVP

3- Localisation des cancers :

Les tumeurs solides sont les plus fréquentes avec un pourcentage de 96,43% (n=54), alors que les hémopathies ne représentent que 3,57% (n=2).

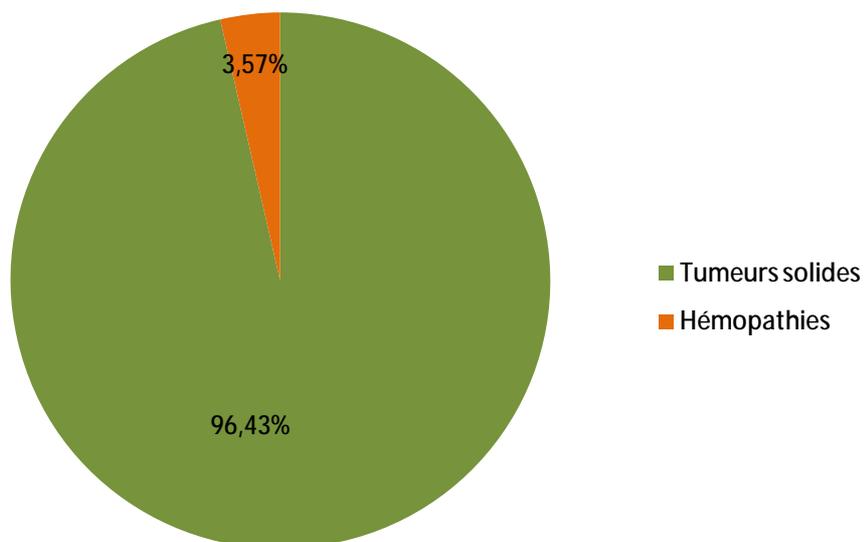


Figure 13: Répartition des cancers selon leur fréquence

Dans notre série, parmi les cancers solides, ce sont le cancer du col utérin + utérus, du sein et du poumon qui prédominent. Ils sont retrouvés respectivement chez 21,43%, 12,5% et 10,71% des patients. Les deux cas d'hémopathies sont des lymphomes avec un pourcentage de 3,57%.

Tableau 3 : Les différents types de cancer en fonction de leur localisation

Localisation du cancer	Nombre	Pourcentage
Col utérin + Utérus	12	21,43
Sein	7	12,5
Poumon	6	10,71
Estomac	4	7,14
Rectum	4	7,14
Endomètre	3	5,36
Foie	2	3,57
Pancréas	2	3,57
Peau	2	3,57
Vessie	2	3,57
Lymphome	2	3,57
Cerveau	1	1,79
Cavum	1	1,79
Amygdale	1	1,79
Médiastin	1	1,79
Colon	1	1,79
Ovaire	1	1,79
Os	1	1,79
Prostate	1	1,79
Thymus	1	1,79
Parties molles	1	1,79

III-Données biologiques :

1-Numération formule sanguine (NFS) :

42,86% (n=24) de nos patients avaient une anémie et 28,57% (n=16) des cas avaient une hyperleucocytose. La thrombopénie représente 10,71% (n=6) et un seul cas de thrombocytose a été observé soit 1,78%.

Tableau 4 : Résultats des NFS de nos patients

	Anémie	Hyperleucocytose	Thrombopénie	Thrombocytose
Nombre	24	16	6	1
Pourcentage	42,86	28,57	10,71	1,78

2-Taux de prothrombine (TP):

Le dosage du TP est systématique chez tous nos patients. Il s'est révélé bas chez 14 cas soit 25%.

3- Bilan rénal :

Le bilan rénal a été effectué chez tous nos patients. Il a objectivé une insuffisance rénale chez 13 cas soit 23,21%.

4- D-dimères :

Le dosage des D-dimères effectué chez deux patients, s'est révélé positif dans les deux cas soit 3,57%.

5- Histologie :

Des biopsies ont été réalisées chez 16 cas. Sur le plan histologique, ce sont les adénocarcinomes qui sont les plus fréquents avec un nombre de 8 cas soit 50%.

Tableau 5 : répartition des cancers en fonction de l'histologie

Histologie	Nombre (16cas)
Adénocarcinome	8
Carcinome hépatocellulaire	2
LMNH B à grandes cellules	2
Carcinome épidermoïde	1
Glioblastome	1
Sarcome	1
UCNT	1

6-Autres examens :

Un dosage de TPHA-VDRL a été réalisé et s'est révélé positif.

Un dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 a été réalisé chez trois patients et s'est révélé positif dans les trois cas.

IV-Données radiologiques :

1-En rapport avec la thrombose :

1-1. Echo-doppler veineux :

L'écho-doppler a été réalisé chez 51 patients.

32,14% (n=18) des veines iliaques et 32,14% (n=18) des veines fémorales sont atteintes et représentent donc les deux localisations les plus fréquentes des TVP des MI, viennent en deuxième position l'atteinte des veines poplitées et de l'axe jambier avec un pourcentage de 30,36% (n=17) et 23,21% (n=13) respectivement. La thrombose de la VCI ne représente que 3,57% (n=2) des TVP.

L'atteinte des veines humérales et des veines sous clavières est la plus observée dans les TVP des MS avec un même pourcentage de 8,93% (n=5) pour les deux alors que l'atteinte des veines axillaires représente 7,14% (n=4).

L'atteinte des veines jugulaires internes représente 7,14% (n=4).

Un cas de thrombose de la veine porte a été observé.

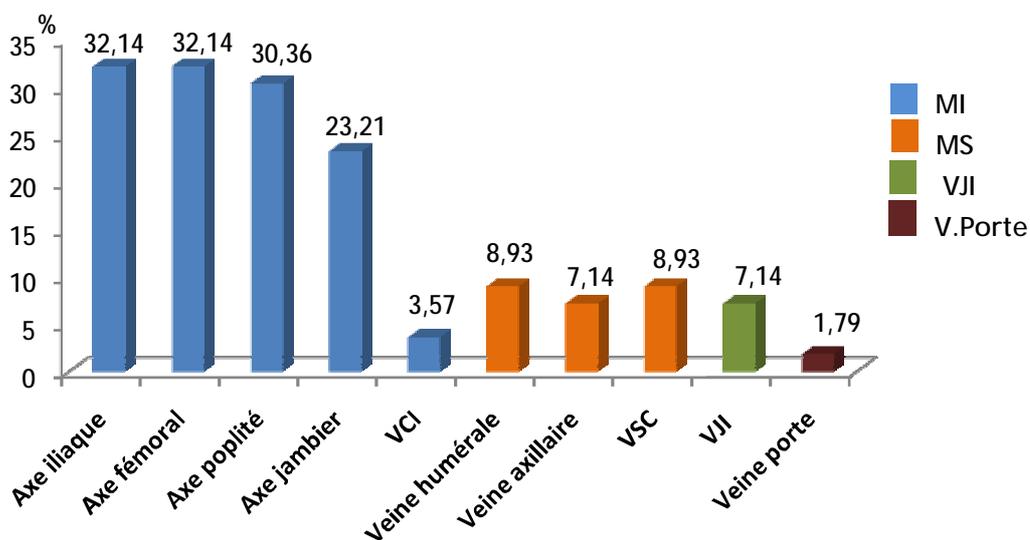


Figure 14: Localisation de la TVP selon l'échodoppler veineux

1-2. TDM :

Elle a objectivé des TVP chez cinq patients, les résultats sont les suivants :

- Un cas de thrombose de l'axe veineux du MI gauche allant de la veine poplitée jusqu'à la veine iliaque homolatérale.
- Un cas de thrombose partielle de la veine hypogastrique droite étendue à la veine iliaque commune homolatérale.
- Un cas de thrombose de la VCI.
- Un cas de thrombose de la veine iliaque primitive et externe droite.
- Un cas de thrombose de la VCS.

1-3. Autres examens :

Une échographie abdominale a objectivé une thrombose de la veine porte.

2-En rapport avec le cancer :

2-1. TDM :

Réalisée chez neuf patients, elle a montré les résultats suivants :

- Un processus tumoral pulmonaire lobaire inférieur gauche avec extension ganglionnaire médiastinale, hépatique et osseuse.
- Une masse médiastino-hilaire droite hétérogène.
- Des nodules parenchymateux pulmonaires lobaires supérieurs droits et adénomégalies médiastinales axillaires cervicales en faveur d'une localisation secondaire.
- Un processus jugal droit lymphomateux avec envahissement de la glande sous-maxillaire homolatérale et extension intraorbitaire droite avec localisation cérébrale.

- Des lésions hépatiques nodulaires, une masse pelvienne de 7cm avec infiltration de la graisse, ADP intra et rétropéritonéales et dilatation urétéropyélocaliciale bilatérale.
- Des multiples lésions hypodenses hépatiques et surrenaliennes et des lésions ostéolytiques d'origine métastatique.
- Des lésions hépatiques hypodenses faisant évoquer des métastases, avec un épaississement gastrique.
- Une tumeur du pancréas caudal de 5cm avec ADP locorégionales.
- Un processus tumoral bronchopulmonaire du lobe inférieur gauche avec des lésions nodulaires parenchymateuses des 2 champs pulmonaires (métastases) et épanchement pleural liquidien gauche.

2-2. Echographie :

Réalisée chez huit patients, elle a montré les résultats suivants :

- Deux échographies abdominales ont montré des métastases hépatiques.
- Une échographie vésicale a montré une tumeur de la paroi latérale droite de la vessie.
- Une échographie des parties molles a montré une formation tissulaire des 2/3 supérieures de la cuisse au dépend des parties molles et des calcifications corticales irrégulières avec réaction périostée.
- Deux échographies abdominales ont été normales.
- Une échographie abdominale a montré une ascite.
- Une échographie cervicale a montré des ADP sus claviculaires.

2-3. Radio du thorax :

Elle est réalisée de façon systématique chez tous nos patients. Elle a montré les résultats suivants :

- Quatre cas de métastases pulmonaires.
- Deux cas d'élargissement médiastinal.
- Un cas objectivant une opacité hydrique homogène de la moitié inférieure de l'hémichamps gauche.

2-4. Autres examens :

Une radio du bassin a montré un processus ostéolytique du fémur gauche avec une réaction périostée.

Une coloscopie a objectivé un processus ulcéro-bourgeonnant rectosigmoïdien jusqu'à l'angle colique gauche.

V-Traitement :

1-Traitement médical :

1-1. Héparinothérapie :

Le traitement curatif initial fait appel à une héparinothérapie à base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à raison de deux injections quotidiennes par voie sous cutanée. HBPM constitue le traitement de 73,21% des patients (n=41).

L'héparine non fractionnée (HNF) constitue le traitement de 23,21% des patients (n=13). Elle a été administrée à cause de l'insuffisance rénale.

1-2. Antivitamines K (AVK):

Dans notre série, un relais par les AVK se fait dès le deuxième jour d'héparinothérapie. Il s'agissait d'acénocoumarol. Elles constituent le traitement de 87,5% des patients (n=49).

7 cas n'ont pas pris d'AVK pour :

- Ø Insuffisance hépatocellulaire sévère chez un cas.
- Ø Biopsies chez deux cas.
- Ø Syndrome hémorragique chez quatre cas (deux cas de rectorragies et deux cas d'hématurie).

On note : aucun patient n'a été sous un traitement prophylactique de thrombose.

2-Traitement chirurgical :

Un cas avait l'indication de la pose de filtre cave pour impossibilité d'instauration d'un traitement anticoagulant efficace due à un syndrome hémorragique fait d'hématurie importante et une insuffisance rénale.

3-Contention élastique et lever précoce :

Elle est systématiquement prescrite chez tous nos patients.

Le lever précoce est toujours indiqué.

VI-Evolution :

L'évolution à court terme était favorable dans 94,64% des patients (n=53), avec régression des signes cliniques en faveur de la thrombose.

Elle était marquée par la survenue de deux cas d'embolies pulmonaires (EP) soit 3,57% :

- Le premier cas d'EP est survenu chez un patient âgé de 50 ans, tabagique chronique depuis 20 ans, admis au service de médecine interne pour TVP du MI droit confirmé par l'écho-doppler (TVP depuis la veine jambière jusqu'au 1/3 inférieur de la veine fémorale superficielle droite). A la recherche d'étiologie, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) a été réalisée objectivant un processus tumoral pulmonaire lobaire inférieur gauche avec extension ganglionnaire médiastinale, hépatique et osseuse. A j+7 de son hospitalisation, il a présenté des douleurs thoraciques avec une dyspnée. L'angio-TDM thoracique a objectivé une thrombose de la branche inférieure de l'artère pulmonaire droite, en faveur d'une EP. Le patient a été mis sous HBPM sans relais par les AVK vu qu'il fut adressé en chirurgie thoracique pour médiastinoscopie et biopsie. L'évolution était favorable.
- Le deuxième cas d'EP est survenu chez une patiente de 60 ans, suivie pour lymphome B à grandes cellules, admise au service de médecine interne pour TVP du MI gauche découverte lors de la réévaluation de l'hémopathie par TDM cérébro-thoraco-abdomino-pelvienne (CTAP) objectivant une thrombose de l'axe veineux du MI gauche et un processus jugal droit

lymphomateux avec envahissement de la glande sous-maxillaire homolatérale et extension intraorbitaire droite et localisation cérébrale. A j+4, elle a présenté des douleurs thoraciques avec une dyspnée et une toux. L'angio-TDM thoracique a objectivé un thrombus de la l'artère pulmonaire droite, en faveur d'une EP. La patiente a été mise sous HBPM avec relais par les AVK. L'évolution était favorable.

L'évolution était marquée également par la survenue d'un cas de récurrence. Il s'agit d'un patient âgé de 55 ans, admis au service de médecine interne pour TVP du MI droit confirmé par l'écho-doppler (TVP depuis l'axe jambier jusqu'à la veine iliaque externe droite). A la recherche d'étiologie, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) a été réalisée objectivant des nodules parenchymateux pulmonaires lobaires supérieurs droits et adénomégalies médiastinales axillaires cervicales et sus-claviculaires en faveur d'une localisation secondaire. Il a reçu une HBPM pendant 10 jours avec relais par les AVK. A j+15 de son hospitalisation, il a développé une TV du MS gauche et l'écho-doppler a montré une TVP totale de la veine sous clavière gauche jusqu'à la veine axillaire et humérale, TV superficielle de la veine basilique gauche. Il a reçu une deuxième héparinothérapie pendant 7 jours avec relais par les AVK. L'évolution était favorable.

Aucun décès n'a été mentionné.

Tableau 6 : Evolution à court terme chez nos patients

Evolution	Pourcentage	Nombre
Favorable	94,64	53
Embolie pulmonaire	3,57	2
Récurrence	1,79	1
Décès	0	0

VII-Analyse des données :

Nous avons divisé notre échantillon en deux groupes selon l'âge moyen des patients, le premier groupe des patients âgés de moins de 55 ans et le deuxième groupe des patients âgés de 55 ans ou plus ; nous avons étudié les FDR de la MTEV chez le patient cancéreux:

- Sexe féminin ;
- comorbidité ;
- ATCD thromboembolique ;
- Métastases ;
- Chimiothérapie ;
- Alitement ;
- Chirurgie.

Et nous avons réalisé des corrélations statistiques.

Tableau 7: les corrélations statistiques entre les FDR et l'âge

	Age<55	Age≥55	p
Sexe féminin	77,27%	50%	0,041
Comorbidité	18,18%	41,18%	0,071
ATCD TVP	4,55%	0%	-
Métastases	22,73%	32,35%	0,436
Chimiothérapie	50%	26,47%	0,072
Alitement	13,64%	5,88%	0,320
Chirurgie	13,64%	2,94%	0,129

Il ressort de notre analyse, que le sexe féminin constitue un facteur de risque significatif chez les patients âgés de moins de 55 ans avec un $p=0,041$.

La comorbidité semble être un FDR chez les patients âgés de 55 ans ou plus ; la chimiothérapie et l'ATCD TE semble être des FDR chez les patients âgés de moins de 55 ans mais sans atteindre la significativité statistique qui peut être due à notre échantillonnage minime.

DISCUSSION

I- Epidémiologie :

De nombreuses études ont été publiées sur l'association de cancer et MTEV, au sein desquelles deux groupes peuvent être distingués. Le premier comporte les études qui évaluent la fréquence des MTEV chez les patients porteurs d'une maladie tumorale, auxquelles peuvent être ajoutées les études autopsiques à la recherche systématique d'une MTEV chez les patients cancéreux. Dans un second groupe d'études, les auteurs ont analysés le risque de voir apparaître un cancer chez les patients présentant une pathologie TE inaugurale [55].

1-Incidence de la MTEV chez les patients atteints de cancer :

L'incidence de la MTEV en cas de cancer reste difficile à connaître en raison de l'hétérogénéité de cette population et de la difficulté à conduire de grandes études épidémiologiques [56].

Le cancer représente la troisième cause de MTEV (20%) dans la population générale, après la chirurgie (24%) et l'alitement (22%) [57]. La MTEV concerne 10 à 20% des patients atteints de cancer. Elle représente la deuxième cause de mortalité chez ces patients [58]. L'étude cas témoins de Heit montre que la pathologie néoplasique est un facteur de risque indépendant de MTEV et qu'elle est responsable des événements thromboemboliques dans 18% des cas [59]. Le risque de MTEV est multiplié par 4 chez les patients atteints de cancer et par 6 en cas de chimiothérapie associée [60].

L'incidence de la MTEV augmente avec le temps comme le montre l'étude de Stein [61]. ceci est dû à plusieurs raisons : le progrès considérable dans la prise en charge des cancers avec une augmentation de l'espérance de vie des patients, qui malheureusement développent plus de thromboses, l'amélioration des moyens diagnostiques permettant de détecter plus facilement les thromboses même

asymptomatiques, l'utilisation plus fréquente des cathéter veineux et le développement de thérapeutiques antitumorales à risque thrombogène.

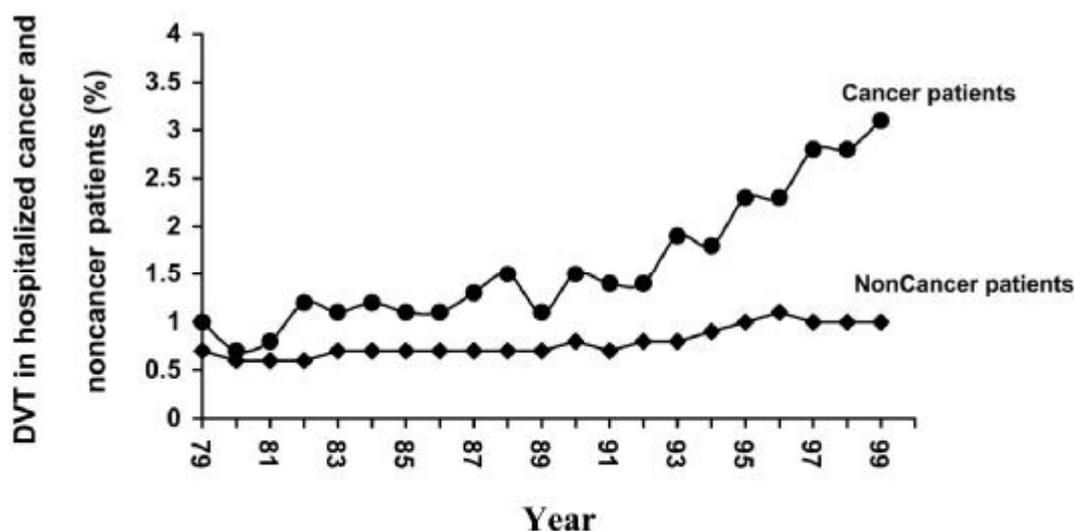


Figure 15 : Augmentation de l'incidence des TVP chez les patients cancéreux et non cancéreux entre 1979 et 1999 [61].

Quelques séries autopsiques permettent d'appréhender la fréquence (jusqu'à 50%) de la MTEV chez les patients porteurs d'un cancer. Svendsen et al. se sont intéressés à la prévalence de l'EP au sein d'une série autopsique de 6197 patients porteurs de cancer de 1960 à 1984. La prévalence de l'EP était significativement supérieure dans le groupe de patients porteurs d'un cancer par rapport au groupe de patients sans cancer. Parmi les patients traités de façon palliative, la prévalence de l'EP était la plus élevée pour les cancers de l'ovaire (34,6%), des voies biliaires extrahépatiques (31,7%) et de l'estomac (15,2%) [62].

Une étude japonaise a mis en évidence au sein d'une cohorte de 98736 autopsies dont 65181 avec cancer, une incidence d'embolies pulmonaires de 2,62% une fois sur quatre directement à l'origine du décès (493/1708), avec une incidence plus élevée en cas de leucémies, de lymphomes, de cancers digestifs ou pulmonaires [63]. Ces données sont similaires à celles constatées dans des registres

de suivi de patients hospitalisés, souffrant de cancer aux Etats-Unis, avec une incidence de MTEV de 2 versus 1% dans une cohorte sans cancer [64].

Tableau 8 : Incidence de la MTEV en cas de cancer.

	Etude japonaise Cohorte (autopsies) [63]	Etude américaine Cohorte (autopsies) [64]
Incidence	2,62%	2% (versus 1% dans une cohorte sans cancer)

Les études autopsiques ne reflètent pas la réalité clinique car bon nombre d'événements TEV n'ont pas de retentissement clinique. L'incidence de la MTEV est mieux appréciée pour chaque type de cancer par l'analyse rétrospective des données issues d'essais cliniques randomisés prospectifs [56] qui seront détaillés dans le chapitre de FDR de la MTEV chez les patients cancéreux.

2-Incidence de cancer en cas de MTEV :

Les accidents veineux thromboemboliques peuvent être la première manifestation d'un cancer par ailleurs complètement silencieux. Certaines thromboses veineuses peuvent d'emblée paraître suspectes par leur localisation (atypique, touchant les MI de façon bilatérale), leur caractère (TV spontanée, récidivante, migratrice, phlébite bleue...), leur aspect échographique (thrombose suspendues, anéchogènes...).

La problématique de la recherche d'un cancer occulte en cas de MTEV inaugurale a fait l'objet de nombreuses études depuis plusieurs années. Il existe une augmentation du risque de cancer en cas de MTEV, ce risque étant surtout marqué

durant la première année et lorsque la thrombose survient en l'absence de facteur de risque évident (période post opératoire par exemple) [40].

Une étude californienne d'un registre de 528693 cas de cancers, a montré que dans l'année précédant le diagnostic du cancer, le nombre de cas de TVP spontanées étaient légèrement supérieur au nombre de cas attendu (596 vs 443, $p < 0,001$) [65].

Dans l'étude prospective de Prandoni, 285 sujets atteints de TVP inaugurales ont été suivis pendant deux ans. Un cancer a été découvert chez 2% des 105 patients de TVP dites « secondaires », chez 7% des 145 malades de TVP dites « idiopathiques » et chez 17% des 35 malades souffrant de thromboses idiopathiques récidivantes [66].

Deux études supplémentaires ont permis d'éclaircir certains points :

- 1) Dans une étude danoise, portant sur 26653 cas de MTEV inaugurale (15348 TVP et 11305 EP), conduite de 1977 à 1992, Sorensen et al. ont observé une augmentation du risque de cancers par rapport au nombre de cancers attendus dans une même population. Dans le groupe de TVP, ont observé une augmentation du RR de cancer de 1,3 (intervalle de confiance : IC à 95% entre 1,22 et 1,33) soit 1737 cas de cancer contre 1372 attendus dans une population ajustée par l'âge. Parmi les patients ayant présenté une EP, l'augmentation du risque était identique (1,3 avec un IC à 95% entre 1,22 et 1,41). Le risque de cancer était surtout net au cours des six premiers mois après le diagnostic de la MTEV, puis diminuait rapidement pour devenir égal à celui de la population générale au bout d'un an. Parmi les patients chez qui un cancer avait été diagnostiqué dans l'année après la MTEV, 40% présentaient déjà des métastases à distance, rendant le plus souvent illusoire tout traitement curatif. Les cancers les

plus souvent en cause étaient les cancers du pancréas, de l'ovaire, les hépatocarcinomes et les tumeurs cérébrales [67].

2) La deuxième étude est suédoise et a étudiée l'incidence des cancers au sein d'une population de 61998 patients (sans cancer préalable) admis pour une MTE. Les résultats ont été comparés à l'incidence des cancers au sein d'une population équivalente. Durant la première année de suivi après diagnostic de MTEV, 2509 cas de cancers (4%) ont été diagnostiqués (soit un RR de 4,4 et un IC de 95% : 4,2-4,9). Ce risque était surtout net chez les patients âgés de moins de 65 ans avec pour ces patients un RR de 6,7 (IC : 6,2-7,2). Le RR de polyglobulie de Vaquez était très augmenté (RR=12,9 ; IC= 8,6-18,7) tout comme celui de cancer du foie, du pancréas, de l'ovaire, de tumeur cérébrale et de maladie de Hodgkin (RR autour de 5). L'augmentation du RR de cancers dans cette cohorte de patients ayant traités pour une MTEV, s'est poursuivie jusqu'au delà de la deuxième année de suivi (RR=1,3 ; IC= 1,3-1,4) [68].

La survenue d'un événement veineux thromboembolique représente donc un FDR de cancer surtout dans les premiers mois suivant le diagnostic de thrombose et chez les sujets de moins de 65 ans. L'augmentation du risque par rapport à une population identique, quoique significative reste modérée (de l'ordre de 4%). Cette augmentation significative du risque de cancer occulte en cas de MTEV inaugurale sans facteur favorisant évident, a fait discuter de l'intérêt d'une recherche de cancer dans cette situation. L'objectif théorique est le dépistage précoce d'un cancer révélé par une MTEV et une augmentation de la survie de ces patients atteints de cancer.

Dans une étude prospective randomisée publiée en 2004, Piccioli et al. ont étudié l'intérêt d'une recherche approfondie de cancer en cas de MTEV symptomatique dans une population apparemment non porteuse de cancer. Les

patients porteurs d'une MTEV (n=201) étaient randomisés en deux groupes : recherche approfondie de cancer (n=99) et absence d'investigation complémentaire (n=102), ce groupe constituant un groupe témoin. Tous les patients ont été suivis pendant deux ans. Un cancer était identifié chez 13 (13,1%) patients du groupe « recherche approfondie » et dans ce groupe un seul cas (1%) de cancer se dévoilait au cours du suivi. Dans le groupe témoin, un total de 10 cancers (9,8%) était révélé au cours du suivi (RR=9,7 ; IC=95% ; p<0,01). Les cancers identifiés dans le groupe « recherche approfondie » étaient diagnostiqués à un stade plus précoce et le délai moyen pour le diagnostic était réduit de 11,6 à un mois (p<0,001). Durant les deux années de suivi, deux patients (2%) décédaient de leur cancer dans le groupe « recherche approfondie » contre quatre (3,9%) dans le groupe témoin (différence absolue de 1,9% ; IC à 95% : 5,5-10,9) [69].

Les auteurs concluent que la recherche soutenue de cancer en cas de MTEV permet de raccourcir le délai diagnostic du cancer, cela s'accompagnant de façon non significative d'une augmentation de la survie et d'une amélioration du pronostic.

Dans une étude prospective hollandaise, Heittiariachchi a diagnostiqué 13 nouveaux cancers dans une cohorte de 326 patients présentant une MTEV. L'incidence est de 3,99% de cancers en cas de MTEV [70].

Dans notre étude, l'incidence des nouveaux cas cancéreux présentant une TVP est de 2,59% sur 3 ans, ce qui concorde approximativement avec la littérature.

Tableau 9 : comparaison de l'incidence de cancer en cas de MTEV de notre série avec d'autres études.

	Notre étude	Etude hollandaise [70]	Etude suédoise [68]
Incidence	2,59%	3,99%	4%

La prévalence du cancer chez les patients présentant un épisode de MTEV varie selon les études entre 10 et 20% [71,72].

Dans notre étude, on a trouvé 56 cas de cancers sur 347 patients présentant une MTEV sur 3 ans. La fréquence de cancers en cas de MTEV est de 16,13%, ce qui concorde avec la littérature.

3-Facteurs de risques de MTEV chez les patients atteints de cancer :

Les études cliniques et épidémiologiques de ces dernières années ont permis d'identifier plusieurs FDR de MTEV chez les patients atteints de cancer. On peut les regrouper en 3 catégories : ceux liés au patient, ceux liés au cancer et ceux liés au traitement. La compréhension de ces facteurs va permettre d'identifier les patients les plus à risque, afin de leur proposer la thromboprophylaxie adéquate [51,57].

Par ailleurs, chez le même patient le risque de MTEV varie tout au long de l'évolution de la pathologie néoplasique. Il est plus important dans les mois qui suivent le diagnostic initial, particulièrement lorsque le patient est hospitalisé et sous chimiothérapie. Ensuite, il diminue lorsque la maladie est contrôlée ou en rémission. Il augmente de nouveau en cas de reprise évolutive de la maladie ou de dissémination métastatique. Il n'est pas rare que la thrombose signe la récurrence de la maladie. Ainsi, tout patient considéré en rémission et présentant une TVP et/ou une EP doit bénéficier d'une réévaluation de sa pathologie néoplasique.

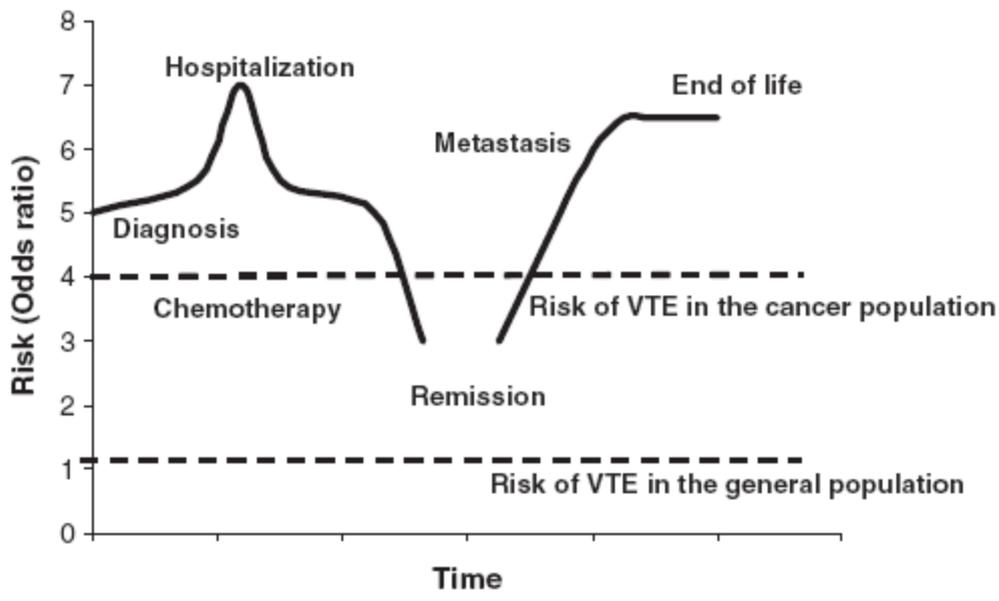


Figure 16 : l'évolution du risque thrombotique au cours de l'histoire de la pathologie néoplasique d'après Rao et al [73].

3-1. FDR liés au patient :

- Age avancé :

Une étude prospective de Khorana portant sur 3196 patients dans 115 centres des Etats Unies entre 2002 et 2004 a montré que l'âge ≥ 65 ans représente 1243 patients soit 39% [74].

Il a déterminé le seuil de l'âge élevé à partir de 65 ans (≥ 65 ans) [51].

Dans l'étude hollandaise déjà citée, l'âge moyen est de 62,23 ans et 46,15 % de patients ont un âge ≥ 65 ans [70].

Dans notre étude, l'âge moyen est de 55,89 ans et 23,21% de patients ont un âge ≥ 65 ans comme le montre la figure 8.

Tableau 10 : comparaison entre l'âge de nos patients et celui des autres séries.

	Notre étude	Etude de Khorana [74]	Etude de Heittiariachchi [70]
Age moyen	55,89 ans		62,23 ans
Age ≥65 ans	23,21%	39%	46,15%

- Sexe féminin :

Dans l'étude de Khorana, le sexe féminin représente 67% (2136 patients) [74].

Dans notre étude, la répartition des patients selon le sexe (figure 2) montre une prédominance féminine (60,71% de femmes), ce qui concorde avec la littérature.

- ATCD de MTEV :

Le risque relatif est multiplié par 2 en cas d'ATCD de MTEV [75].

Les données de la littérature montrent que les patients qui développent un événement TE en association avec une pathologie néoplasique sont à haut risque de récurrence par rapport aux patients qui ont une thrombose sans diagnostic néoplasique associé.

Dans la série de Levitan, le risque de récurrence TE chez les patients sans cancer dans les 6 mois est de 0,1% alors qu'il est de 22% chez les patients avec cancer ($p=0,001$) [76].

Dans notre série, Un seul cas d'ATCD TE a été noté soit 1,79% (figure 8), il s'agit de TVP du MI. Aucun antécédent familial de MTEV n'a été noté.

- Thrombophilie constitutionnelle :

L'influence de la thrombophilie constitutionnelle chez les patients atteints de cancers est plus difficile à évaluer que dans la population générale. La plupart des études sont de taille relativement limitée et les résultats dépendent aussi du type de cancer, type de thrombose et du traitement anticancéreux. Ainsi dans la MEGA Study, la présence d'une mutation Leiden du gène du facteur V était associée à un

risque accru de la MTEV avec un rapport de cotes de l'ordre de 3 chez ces patients [60]. Une étude réalisée chez 175 patients atteints d'adénocarcinome gastro-intestinal avait montré que 17,9% des 28 patients ayant fait une thrombose après le diagnostic du cancer étaient porteurs de la mutation Leiden du gène de facteur V, contre seulement 4,8% des 147 patients n'ayant pas fait de thrombose : rapport de cotes 4,4 (IC à 95% : 1,3-14,9) [77].

Ces études montrent que la présence d'une mutation Leiden du gène du facteur V augmente le risque de MTEV chez les patients cancéreux.

- Comorbidité :

La comorbidité (obésité, insuffisance rénale, diabète, infection ...) représente un facteur de risque de la MTEV en cas de cancers [78]. Le RR est multiplié par 2 en cas de comorbidités multiples [79].

Dans notre étude, la comorbidité (diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale) est présente chez 18 patients soit 32,14% (figure 8).

- Race :

Le risque est plus élevé chez les Afro-américain ; moins élevé chez les habitants des îles d'Asie et du Pacifique [78].

3-2. FDR liés au cancer :

- Localisation du cancer :

Le lien entre la localisation du cancer et la MTEV a été estimé par plusieurs approches méthodologiques. Les résultats sont discordants, probablement du fait justement des différences méthodologiques, de la définition, des regroupements différents des pathologies et des sites tumoraux en fonction des études.

D'après Wun et White, l'incidence de la MTEV varie en fonction du type de cancer. Classiquement le cancer le plus pourvoyeur de thromboses est celui du pancréas (14%) et du cerveau (11%). Le cancer de l'estomac représente 7%, poumon

ovaire et foie 4% pour chacun, lymphome 3,75%, colon 3%, vessie et utérus 1,75% pour chacun, prostate et sein 1% pour chacun [80].

D'après l'étude de Khorana déjà citée, le cancer du sein représente 36%, poumon 19%, colon 11%, ovaire 7%, gastrointestinal 3%, LMNH 9%, myélome 2% et les autres 14% [74].

D'autres données basées sur des registres hospitaliers plaçaient en tête les tumeurs de l'utérus, du cerveau, les leucémies, puis les tumeurs de l'ovaire et du pancréas [81].

Dans notre étude, ce sont le cancer du col utérin + utérus, du sein et du poumon qui prédominent. Ils sont retrouvés respectivement chez 21,43%, 12,5% et 10,71% des patients (tableau 3).

Tableau 11 : comparaison des différentes localisations de cancers entre notre étude et d'autres séries d'études.

	Notre étude	Etude de khorana [74]	Etude de Wun et White [80]
Col utérin +utérus	21,43%		1,75%
Sein	12,5%	36%	1%
Poumon	10,71%	19%	4%
Estomac	7,14%	3%	7%
Foie	3,57%		4%
Pancréas	3,57%		14%
Vessie	3,57%		1,75%
Lymphome	3,57%	9%	3,75%
Cerveau	1,79%		11%
Colon	1,79%	11%	
Ovaire	1,79%		4%
Prostate	1,79%		1%

Finalement, les types de cancers les plus fréquemment associés à une MTEV sont simplement ceux qui sont les plus prévalents dans la population [56].

- Histologie :

Les adénocarcinomes semblent particulièrement pourvoyeurs de MTEV.

Dans une étude hollandaise étudiant l'incidence de la thrombose après un diagnostic de cancer, parmi les cancers pulmonaires non à petites cellules, le risque thrombotique était 3 fois plus élevé quand l'histologie révélait un adénocarcinome que quand le diagnostic de cancer épidermoïde était porté [82].

Dans une étude autopsique de 145 patients avec cancer, une EP était retrouvée chez 23% des patients atteints d'adénocarcinome, contre 9% des patients avec une autre histologie [83].

Dans notre étude, ce sont les adénocarcinomes qui sont les plus fréquents avec un nombre de 8 cas soit 50% (tableau 5), ce qui concorde avec la littérature.

- Stade du cancer :

Les cancers métastatiques sont plus à risque de provoquer des thromboses que ceux au stade localisé.

Dans l'étude d'incidence de la thrombose chez les patients avec cancer du poumon non à petites cellules, l'incidence de la thrombose était six fois plus élevée chez eux avec métastases [82].

Dans la MEGA Study, 93 des 219 cas de MTEV avec cancer avaient un cancer au stade métastatique, contre seulement un des 26 témoins avec cancer. Ainsi le rapport de cotes associé au cancer métastatique pour le risque de MTEV était de 20 [60].

Dans l'étude d'incidence californienne, le risque de thrombose dans l'année suivant le diagnostic du cancer était fortement lié au stade de cancer. Par exemple, pour le cancer du pancréas, le risque passait de 4,2% par an pour un cancer localisé à 20% d'événements thrombotiques par an chez les patients atteints de cancers métastatiques. Tous cancers confondus, le risque de thrombose était multiplié d'un

facteur 1,4 à 21,5 chez les patients ayant un cancer métastatique par rapport à ceux dont la maladie était localisée [58].

Tableau 12 : incidence de la MTEV (pourcentage par an) en fonction du site et du stade de la tumeur [58]:

Site de la tumeur	Localisé	Locorégional	Généralisé
Pancréas	4,2	4,9	20
Estomac	2,5	3,8	10,7
LMNH	1,7	3,5	2,5
Rein	1,2	3,7	6
Poumon	1,1	2,3	5
Colon, rectum	0,9	2,3	4,3
Prostate	0,8	1	0,9
Utérus	0,8	1,5	6,4
Ovaire	0,7	2	3,6
Vessie	0,6	2,6	7,9
sein	0,5	1	2,8

Dans notre étude, les métastases sont retrouvées chez 16 patients soit 28,57% (figure 8).

- Période initiale 3 à 6 mois après le diagnostic:

Les auteurs de l'étude cas témoin MEGA Study se sont intéressés à la force de l'association entre cancer et MTEV en fonction du délai entre la découverte du cancer et l'inclusion dans l'étude. L'association était plus forte pour les cancers diagnostiqués depuis moins de 3 mois (rapport de cotes pour la risque TE à 54, IC à 95% : 9-334); elle décroissait par la suite : rapport de cotes à 14 quand le cancer

avait été diagnostiqué entre 3 mois et 1 an avant l'inclusion, et allant jusqu'à 1,1 pour des cancers diagnostiqués plus de 15 ans avant l'inclusion [60].

3-3. FDR liés au traitement :

- Cathéters veineux centraux (KTVC):

Ils sont largement utilisés aujourd'hui pour délivrer la chimiothérapie aux patients cancéreux. La fréquence des thromboses symptomatiques associées au KTVC longue durée, chez les patients cancéreux, est estimée à 4% [57]. Elles surviennent dans la majorité des cas dans les 2 mois suivant la pose du KTVC [84]. Les FDR de survenue de thrombose sur KTVC sont maintenant bien identifiés. Ils sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 13 : les FDR de thrombose sur KTVC [51,57,84] :

Les FDR de thrombose sur KTVC :
Ø Absence de repérage échographique
Ø ATCD de pose de KTVC
Ø Insertion à gauche
Ø Plus d'une tentative de pose
Ø Extrémité distale du KTVC située au-dessus de la jonction veine cave supérieure-oreillette droite

- Chimiothérapie :

La chimiothérapie est l'un des FDR de MTEV les mieux étudiés, avec une incidence annuelle d'environ 11% chez les patients recevant une chimiothérapie, mais pouvant dépasser 20% en fonction des médicaments utilisés [85,86]. Le risque thrombotique augmente en moyenne de 6,5 fois sous chimiothérapie, variant selon le produit : RR de 2 à 3 sous 5-FU ou cisplatine, de 2 à 4 sous méthotrexate [45].

Dans notre série, la chimiothérapie est retrouvée chez 20 patients soit 35,71% (figure 8).

- Chirurgie :

Dans une étude sur l'incidence de la MTEV en postopératoire, toutes chirurgies confondues, les patients cancéreux avaient un risque multiplié par deux environ de développer une MTEV dans les trois mois suivant la chirurgie par rapport au patients sans cancer [87].

Dans notre étude, la chirurgie récente est retrouvée chez 4 patients soit 7,14% (figure 8).

- Hospitalisation :

Les patients cancéreux ont un risque élevé de MTEV lorsqu'ils sont hospitalisés. Une étude de cohorte rétrospective a démontré que 5,4% des patients avec un cancer recevant de la chimiothérapie développent une MTEV lors de la première hospitalisation [88].

Enfin, une autre étude pour le même groupe a démontré que le taux de MTEV chez les patients hospitalisés avec un cancer a augmenté de 28% entre 1995 et 2003 [89]. Le taux de MTEV est passé de 3,9 à 5,7% par hospitalisation. Le taux d'EP a aussi doublé passant de 0,8 à 1,5%. Les facteurs influençant cette augmentation du taux de MTEV ne sont pas encore connus.

- Hormonothérapie :

Les traitements hormonaux sont largement utilisés dans le traitement des cancers du sein (tamoxifène, antiaromatases, progestatifs) et de la prostate (antiandrogènes, diéthylstilbestrol). Le RR de l'hormonothérapie est entre 1,5 et 7 [45]. Le risque de thrombose étant clairement majoré en cas de chimiothérapie associée [40]. En effet, Pritchard et al. ont montré que les patients recevant du

tamoxifène et une chimiothérapie pour un cancer du sein présentaient 5 fois plus d'épisodes TEV que les patients recevant le tamoxifène seul [90].

- Antiangiogéniques :

Plusieurs travaux récents soulignent le risque de TV liées aux agents antiangiogéniques sans explication certaine. Parmi les antiangiogéniques, le thalidomide dans le traitement du myélome entraîne un risque de MTEV de 2 à 4% en monothérapie et de 8 à 27% en association au melphalan et à la prednisone. Le lénalidomide est thrombogène à des taux variables, selon les essais, le terrain et les produits associés, de 0 à 33%. Le bévacizumab utilisé dans le cancer colique entraîne une incidence de 19 à 30% de MTEV [91].

- Facteurs de croissance : EPO :

L'utilisation des facteurs de croissance comme EPO (érythropoïétine) chez les patients cancéreux semble augmenter le risque de survenue de MTEV. Dans une étude rétrospective, parmi 147 patientes traitées pour un cancer du col par radiochimiothérapie, 17 des 75 patientes recevant un traitement par EPO ont présenté une TV, contre 2 patientes dans le groupe non traité par EPO : le risque de développer une TV serait ainsi 10 fois supérieur à celui des autres patientes ne recevant pas d'EPO [92].

II-Diagnostic et formes cliniques:

Les signes cliniques de la TVP et de l'EP ne sont pas spécifiques et ne permettent pas à eux seuls de faire le diagnostic de certitude même en présence de plusieurs FDR thrombotiques. Le diagnostic repose toujours sur des examens complémentaires : l'écho-doppler veineux pour la TVP des membres et l'angioscanner thoracique pour l'EP ; ces examens doivent s'inscrire dans une démarche diagnostique réfléchie.

Cette démarche diagnostique face à une suspicion de MTEV chez un patient cancéreux est la même que chez les autres patients. Une particularité porte sur le dosage plasmatique des D-dimères. En effet, le cancer fait partie des situations qui entraînent une augmentation des D-dimères [93].

Cette démarche associant l'évaluation clinique, le dosage des D-dimères et d'autres examens complémentaires.

1-Type de description : TVP des membres inférieurs :

1-1. Diagnostic clinique :

1-1-1. Signes locaux :

Les signes cliniques typiquement associés à une TVP :

- Douleur :
 - Spontanée : elle représente le premier signe d'appel. Elle n'a pas de caractère spécifique et son intensité est variable.
 - Provoquée : il s'agit du classique signe de Homans qui correspond à une douleur apparaissant à la dorsiflexion du pied.
- Œdème : il est dur et ne prenant pas le godet. Son importance est appréciée par la mesure comparative du diamètre des 2 membres qui sert par la suite pour le suivi.

- Augmentation de la chaleur cutanée : son caractère localisé est très évocateur d'une TV.
- Dilatation des veines superficielles et cyanose : l'hypertension veineuse superficielle, secondaire à l'obstruction du réseau veineux profond par la thrombose, est responsable d'une dilatation du réseau veineux superficiel. La cyanose peut apparaître en position déclive en raison de la stase veineuse.

Ces signes cliniques manquent de sensibilité (ils sont souvent absents : formes asymptomatiques) et de spécificité (ils peuvent évoquer d'autres affections que la TVP) [94] comme le montre l'étude de Constans et al [95] :

Tableau 14 : comparaison des symptômes chez des patients avec ou sans TVP des MI. D'après Constans et al [95].

Signes cliniques :	Vraie TVP : (n=126)		Fausse TVP : (n=318)	
	Nombre	%	Nombre	%
Douleur unilatérale	106	84	175	55
Œdème unilatéral	43	34	55	17
Dilatation des veines superficielles	14	11	10	3
Chaleur locale	29	3	66	21

Cependant, seule l'analyse conjointe de la symptomatologie clinique et des FDR permet d'établir une probabilité clinique de thrombose à partir de scores validés.

La TVP associée au cancer n'a pas de spécificité clinique. En effet, une étude tunisienne a montré qu'il n'avait pas de différence concernant les signes cliniques

de TVP en comparant les patients avec et sans néoplasie [96]. Dans une étude de Marie et al., les signes cliniques amenant à évoquer le diagnostic de TVP étaient dominés par l'œdème (93,9%) et la douleur (81,6%) ; une circulation veineuse collatérale représente 26,5% [97].

Dans notre étude, la figure 12 schématise les différents signes cliniques retrouvés chez nos patients, pour les TVP des membres inférieurs, ils sont dominés par l'œdème (76,79%), la douleur (62,5%), la diminution du ballotement (71,43%) et le signe de Homans (60,71%), ceci par rapport à l'ensemble des TVP ; mais par rapport à l'atteinte des membres inférieurs seulement, l'œdème représente 95,55%, la douleur 77,78%, la diminution du ballotement 88,89% et le signe de Homans 75,55%. Ces données concordent avec celles de la littérature.

1-1-2. Localisation de la TVP :

Une étude française rétrospective a montré la fréquence plus importante de cancer découvert en cas de thrombose veineuse bilatérale [15,6 versus 2,1 %] [98], chiffre confirmé dans une étude prospective multicentrique, portant sur 101 patients avec thromboses veineuses bilatérales où un cancer fut découvert chez 18 patients (17,8 %), auquel il faut ajouter les 26 sujets (25,7%) dont le cancer était connu [99].

Dans notre série, le membre inférieur gauche est le plus atteint avec un nombre de cas de 27 et un pourcentage de 48,21%. 14 cas de TVP du MI droit soit 25% et seulement 4 cas de TVP bilatérale du MI soit 7,14% ont été observés (figure 10).

1-1-3. Estimation de la probabilité clinique :

La probabilité clinique peut être évaluée soit de façon empirique en considérant les FDR, les symptômes et la présence d'un diagnostic alternatif, soit de façon plus structurée à l'aide d'un score de prédiction.

Nombreux scores de probabilité clinique ont été développés [95]. Le score canadien de Wells est le plus connu et le mieux validé [100] (Tableau 14). Il est basé sur l'anamnèse et l'examen clinique. Il permet une estimation pré-test du risque de thrombose et une stratification en classes de risque (Tableau 15). Avec la stratification à 3 classes, le taux de thrombose observé est de 3% dans le groupe probabilité faible, de 17% dans le groupe probabilité modérée et de 75% dans le groupe probabilité élevée. Ce score a été validé sur 3 populations de patients. Il est donc applicable pour ces 3 populations, à savoir : des suspicions de TV survenues en ambulatoire ou arrivant aux urgences ou survenues au cours d'hospitalisation.

La stratification à 2 classes n'a été validée que sur une population de consultants externes ambulatoires. Dans le groupe probabilité faible, la prévalence de TV est de 5% ; dans le groupe probabilité forte, elle est de 28% [101].

Tableau 15 : Le score de Wells pour l'évaluation de la probabilité clinique de TVP [101].

Caractéristiques cliniques	Points
Cancer actif (patient sous traitement, traité dans les 6 derniers mois ou sous traitement palliatif)	+1
Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée récente des MI	+1
Alitement récent de plus de 3 jours ou chirurgie majeure dans les 12 semaines	+1
Douleur localisée au niveau d'un trajet veineux profond	+1
Augmentation de volume diffuse d'un MI	+1
Augmentation de volume d'un mollet (diamètre mesuré 10 cm sous la tubérosité tibiale supérieure de plus de 3 cm par rapport au mollet controlatéral)	+1
Œdème prenant le godet (prédominant au niveau du membre symptomatique)	+1
Présence d'une circulation veineuse collatérale (non variqueuse)	+1
ATCD de TVP	+1
Diagnostic alternatif au moins probable que celui de la TVP	-2

Tableau 16 : probabilité de TVP, en fonction des résultats du score de Wells (initial, puis modifié) [101].

Score	Probabilité de TVP
Stratification à 3 classes à partir du score de Wells initial :	
≤ 0	Faible
1-2	Modérée
≥ 3	Forte
Stratification à 2 classes à partir du score de Wells modifié :	
≤ 1	Improbable
≥ 2	probable

Le score de Wells n'est pas applicable en cas de grossesse, de suspicion d'embolie pulmonaire ou chez un patient sous traitement anticoagulant. Il est également difficilement utilisable chez les patients des unités de réanimation et de soins intensifs, non interrogeables, immobilisés, sédatisés, analgésiés, ou avec des œdèmes positionnels.

1-2. Diagnostic paraclinique :

1-2-1. Place des D-dimères :

Les fragments de D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine par la plasmine [102]. Leur taux est normalement inférieur à 500 µg/l. Ils augmentent chez les patients présentant un accident thromboembolique. Leur dosage possède une bonne sensibilité, mais son manque de spécificité ne permet pas de confirmer un diagnostic de thrombose. Les D-dimères sont, en effet, augmentés dans de nombreuses circonstances : grossesse, âge avancé, traumatisme ou chirurgie récente, infection, cancer, hématome, ischémie artérielle [10]. Dans les

unités de soins intensifs et réanimation, du fait des nombreuses comorbidités, les D-dimères sont très souvent élevés ; leur intérêt s'en trouve donc très limité.

Il existe plusieurs méthodes de dosages des D-dimères [103]. La technique la plus utilisée reste l'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Le seuil de 500 µg/l est le plus souvent utilisé pour cette méthode [104].

L'intérêt de leur dosage réside dans leur valeur prédictive négative. En effet, lorsque la probabilité clinique est faible ou modérée et que le dosage des D-dimères par un test ELISA est normal, c'est ce qui autorise à éliminer le diagnostic de TV. La sécurité du retour au domicile sans autre exploration ni traitement, pour les patients de ce groupe (probabilité clinique faible/ modérée et D-dimères normaux), a été mesurée sur le taux de TV symptomatiques confirmées, survenues au cours des 3 mois de suivi. Ce taux est de 0,9% ; il est considéré comme acceptable. En revanche, dans le groupe D-dimères élevés sur une probabilité faible, le taux d'échec est de 4,5%, trop élevé pour se passer d'exploration supplémentaire d'imagerie.

Lorsque la probabilité est élevée, le dosage biologique des D-dimères est inutile car il ne permet pas de confirmer le diagnostic, alors que le taux de TV attendu est proche de 30%. Dans ce cas, le clinicien recourt directement à l'imagerie [105].

D-dimères et cancer :

L'élévation fréquente des D-dimères dans le contexte néoplasique fait qu'ils sont rarement demandés chez les patients cancéreux. En effet, lorsque leur dosage est utilisé chez des patients cancéreux non hospitalisés suspects de TVP, le test se révèle négatif (permettant d'éliminer le diagnostic) chez seulement 29% d'entre eux, contre 51% chez les patients non cancéreux.

En pratique, il n'a pas de contre indication à l'utilisation des D-dimères chez les patients cancéreux ; ils gardent tout de même une place dans la stratégie

diagnostique, dans certaines situations et lorsqu'ils sont combinés à un test de probabilité clinique, pour exclure une TVP. Mais la rentabilité de ce test, si on l'évalue par exemple en nombre de patients à tester pour éliminer une MTEV, est clairement plus inférieure que dans les populations de patients indemnes de cancers.

On signalera que certains auteurs retrouvent une valeur pronostique péjorative des taux élevés de D-dimères chez les patients cancéreux, même en dehors de toute MTEV clinique associée, notamment dans le cancer bronchique [85].

Une étude récente a montré que des taux élevés de D-dimères et de fragments de prothrombine (F 1+2), ont été associés à un risque accru de survenue de MTEV chez les patients cancéreux. Une analyse détaillée a révélé que les patients atteints de cancer et qui avaient des taux élevés de D-dimères et F 1+2 avait le plus de risques de TVP [106].

1-2-2. Echo-doppler veineux :

Il est devenu actuellement l'examen de référence pour faire le diagnostic d'une TVP des membres, car c'est une méthode non invasive qui permet la mise en évidence du thrombus et en précise le siège, l'extension et l'aspect morphologique [107].

Le principe de base de cet examen est d'assurer un balayage progressif des vaisseaux d'emblée en coupe transversale puis en coupe longitudinale, de faire une exploration des vaisseaux et des structures avoisinantes (inspection), un test de compression par la sonde (palpation), et une étude du signal doppler (auscultation et percussion) [108].

Le signe majeur de la thrombose est représenté par la détection du thrombus sous forme d'un matériel endoluminal, \pm échogène, selon son âge. Le thrombus récent est volumineux, souvent hypoéchogène, souple, d'aspect homogène, parfois

flottant, c'est-à-dire mobile par rapport à la paroi. En coupe transversale, la veine est totalement (thrombus complet) ou partiellement (thrombus partiel) incompressible. Le calibre de la veine est augmenté. En amont du thrombus, on constate parfois une augmentation de l'échogénicité du sang circulant, témoignant d'une stase. Les TVP s'accompagnent en général d'une augmentation de calibre et de débit des veines collatérales. A distance de la phase aigüe, le thrombus devient hétérogène, plus dur, toujours adhérent à la paroi. Il devient ensuite hyperéchogène, irrégulier et se rétracte, le calibre de la veine est alors diminué. Les parois veineuses s'épaississent, deviennent irrégulières, voir calcifiées. En doppler, le signe direct est l'absence ou la diminution du signal au niveau du segment veineux obstrué. Les signes indirects sont le ralentissement du flux et perte de la modulation respiratoire. Ceux-ci enregistrés en amont des thromboses obstructives. Parfois, on observe une accélération du flux dans les veines collatérales [109].

La TV liée au cancer n'a pas de spécificité échographique particulière mais l'analyse doppler du flux sanguin couplée au mode B peut dans certains cas mettre en évidence des signes directs ou indirects de compression tumorale des axes veineux.

Les limites techniques de l'écho-doppler dans le diagnostic de TVP sont : l'inaccessibilité au site d'exploration (plâtre, obésité...) ; l'existence de troubles cutanés responsables de douleur, d'infiltration, d'œdème (dermo-hypodermite, ulcère, érysipèle...) ; l'expérience de l'opérateur [107].

Cet examen a beaucoup évolué durant les 3 dernières décennies du point de vue méthodologique et de point de vue technique. Ainsi l'échographie veineuse se fait actuellement selon 2 méthodes : l'échographie veineuse complète (pratiquée dans notre pays) et l'échographie proximale sériée (pratiquée par les anglo-saxons) (tableau 16).

Tableau 17 : les différentes méthodes d'écho-doppler veineux.

Méthode d'échographie	Principe	Etudes de validation
L'échographie de compression en 2 points	Exploration ponctuelle de : <ul style="list-style-type: none"> - Veine fémorale commune - Veine poplitée 	Lensing et al. 1989 [110]
L'échographie proximale étendue	Exploration de : <ul style="list-style-type: none"> - Veine fémorale commune - Veine fémorale superficielle - Veine poplitée 	Beyer et al. [111]
L'échographie proximale répétée (sériee)	Répétition de l'échographie proximale à J7	Kraaaijnhagen et al. 2002 [112]
L'échographie veineuse complète :	Exploration exhaustive du réseau veineux : <ul style="list-style-type: none"> - Proximal (veine cave inférieure, veines iliaques, veines fémorales communes, superficielles et profondes, veines poplitées) - Distal (veines tibiales postérieures et antérieures, veines fibulaires, veines gastrocnémiennes, veines soléaires) - Superficiel (veine petite et grande saphène) 	-Elias et al. 2003 [113] -Schellong et al. 2003 [114] -Stevens et al. 2004 [115] -Subramaniam et al. 2005 [116]

L'échographie est très performante pour la recherche des TV proximales. Lorsqu'il s'agit du réseau veineux jambier, cette performance est moindre comme le montre la méta-analyse de Kearon [117]. Elle rapporte une sensibilité et une spécificité respectivement de 96,5 et 94% pour l'étage proximal ; alors que pour l'étage distal, la spécificité reste identique, mais la sensibilité est moindre, de seulement 71,2 à 73%.

La sécurité d'un écho-doppler négatif a été évaluée sur le taux de TV symptomatiques confirmées, survenues au cours des 3 mois de suivi. Ce taux d'échec est de 0,4% pour un écho-doppler complet unique et de 0,6% pour un écho-doppler proximal et répété une semaine plus tard.

Dans l'étude tunisienne déjà citée, en comparant les patients avec et sans néoplasies, la TVP des veines proximales : les veines iliaques primitives, iliaques externes, fémorales communes et fémorales superficielles était significativement plus fréquente chez les patients cancéreux [96].

Dans notre série, la figure 14 montre que les axes iliaques (32,14%) et fémoraux (32,14%) sont les plus touchés, ce qui concorde avec les données de la littérature.

1-2-3. Phlébographie :

La phlébographie est un examen invasif qui n'est plus utilisé en pratique quotidienne, mais qui reste cependant l'examen de référence dans les études cliniques.

Les critères de TV sont la lacune ou l'arrêt en cupule [10].

Les limites techniques sont représentées par : les veines iliaques et pelviennes sont mal visualisées en raison de la dilution du produit de contraste ; les veines musculaires et la veine fémorale profonde ne sont pas explorées ; la qualité et

l'interprétation de l'examen sont opérateur dépendant ; certaines maladies comme l'insuffisance rénale ; et le caractère invasif de cette méthode [118].

Elle n'est pratiquée qu'en cas de doute diagnostique ou si la thrombose est très segmentaire, mal visualisée en écho-doppler ou de localisation particulière [9,119,120].

Dans notre série, aucune phlébographie n'a été réalisée, ce qui concorde avec les données de la littérature.

1-2-4. Angioscanner : [121]

L'exploration des axes iliocaves, voire fémoropoplités, peut se faire par angioscanner en même temps que l'exploration des artères pulmonaires.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un défaut intraluminal central ou adhérent, associé à un élargissement veineux. En cas de séquelles de thrombose, les veines sont de petite taille avec une paroi épaissie, un rehaussement hétérogène voir des calcifications.

Elle nécessite, cependant, une bonne fonction rénale.

Sa sensibilité est de 100% et sa spécificité est de 96%.

1-2-5. Angio-IRM : [122]

Cet examen, dont la sensibilité est de 100% pour une spécificité de 90%, est en cours d'évaluation dans l'étude des TVP. Son avantage est la non utilisation de produit de contraste iodé, mais la difficulté d'accès à l'exploration la fait réserver à des cas très particuliers ou à l'échec des autres explorations et aussi le problème du coût risque de limiter l'emploi de cet examen.

1-2-6. Scintigraphie : [122]

C'est un examen qui, en plus, nécessite une injection de substance radioactive. Il montre une sensibilité de 90% pour une spécificité de 88%. L'avenir de cet examen reste limité en raison de son aspect non pratique.

1-3. Stratégie diagnostique :

Il est recommandé d'utiliser des « stratégies » diagnostiques, utilisant des combinaisons de tests diagnostiques dont les principaux sont la probabilité clinique, le dosage des D-dimères, l'échographie veineuse, l'angioscanner des artères pulmonaires et la scintigraphie pulmonaire [123,124]. Ces stratégies peuvent être résumées sous forme simplifiée (Figure 17). Elles ont été validées par des études de suivi « outcome studies » qui ont confirmé leur pertinence y compris chez les patients porteurs de cancer qui représente généralement 10 à 20% des populations étudiées [85].

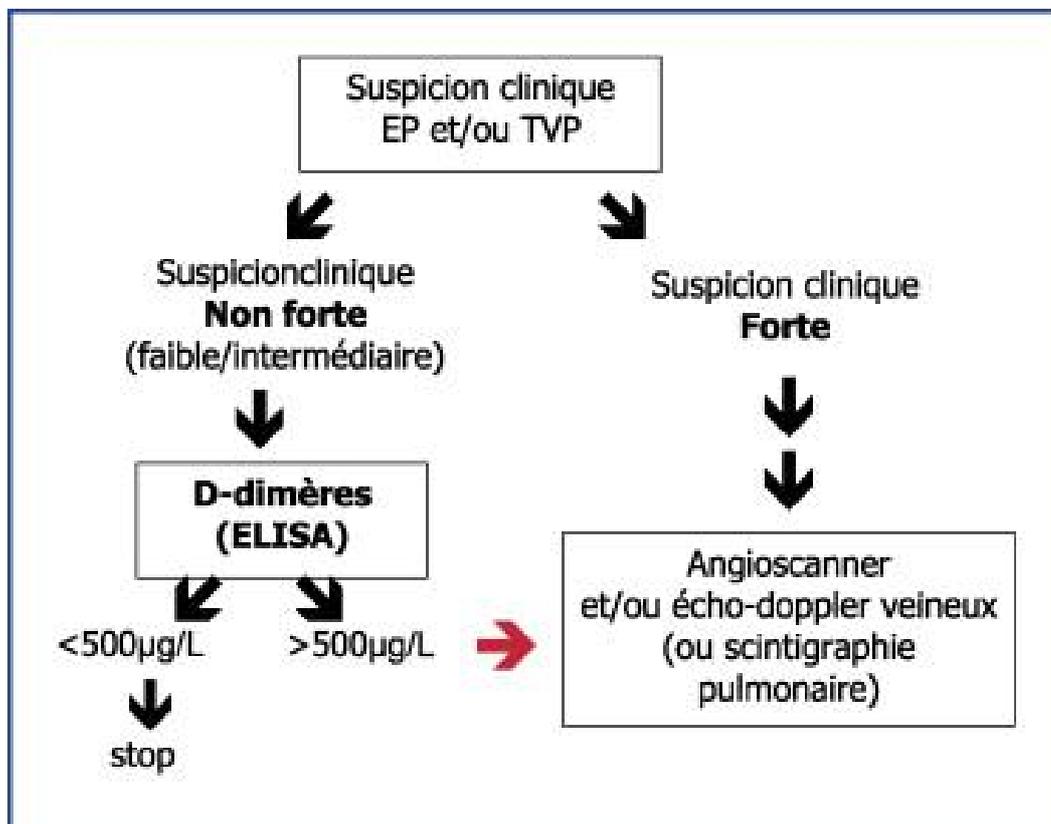


Figure 17 : Stratégie diagnostique simplifiée des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires [85].

2-Formes cliniques :

2-1. Embolie pulmonaire :

2-1-1. Diagnostic clinique :

Le tableau clinique de l'EP est variable. Il comprend classiquement et de façon inconstante les signes suivants : douleur thoracique, dyspnée, hémoptysie, toux, signes d'insuffisance cardiaque droite, signes de TVP, syncope et parfois choc cardiogénique en cas d'EP massive. Comme la TVP, ces signes cliniques sont ni assez spécifiques ni assez sensibles pour établir le diagnostic de l'EP comme le montre l'étude de Le Gal (Tableau 17).

Tableau 18 : Valeurs des signes cliniques pour le diagnostic de l'EP, d'après Le Gal [125].

Signes cliniques	EP+	EP-
Douleur thoracique	70,4%	57,5%
Dyspnée	64,5%	79,8%
Hémoptysie	4,1%	6,3%
Syncope	14,4%	16,6%
Douleur à la palpation et/ou œdème des membres inférieurs	9,3%	30,1%
Turgescence jugulaire	7,3%	13,3%
Tachycardie < 100bat/min	23,3%	37%

L'EP du patient cancéreux n'a pas de spécificité clinique particulière.

En effet, dans notre série, l'évolution était marquée par la survenue de deux cas d'EP ayant comme signes cliniques la douleur thoracique (2 cas), la dyspnée (2 cas) et la toux (1 cas).

2-1-2. Diagnostic paraclinique :

D-dimères :

Comme pour la TVP, la place des D-dimères dans le diagnostic de l'EP est assez limitée chez les patients cancéreux. Ils ne sont pas indiqués lorsque la suspicion clinique est forte. Quand ils sont dosés, les résultats sont souvent positifs et ne permettent pas de conclure.

Angioscanner pulmonaire :

C'est l'examen clé pour le diagnostic de l'EP. Un défaut d'opacification de la lumière vasculaire traduit l'existence d'une EP. Les scanners les plus récents dits multibarrettes sont devenus très performants et permettent de visualiser les thrombus de plus en plus petits, jusqu'en sous-segmentaire. Cela pose d'ailleurs le problème des EP sous segmentaires découvertes de façon fortuite sur les examens de suivi en oncologie. Leur signification clinique n'est pas encore claire. L'insuffisance rénale et l'allergie au produit de contraste restent les 2 contre-indications limitant la réalisation de cet examen.

Dans notre étude, les 2 cas d'EP ont été diagnostiqués par l'angioscanner thoracique, ce qui concorde avec les données de la littérature.

Scintigraphie pulmonaire :

Elle permet une exploration de la perfusion et de la ventilation pulmonaire. L'EP se traduit par un défaut de perfusion idéalement non associé à une anomalie radiologique ou un défaut de ventilation. Les résultats de cet examen ne sont pas rendus sous forme binaire (présence ou absence d'EP) mais en termes de probabilité. Cette examen n'a pas de véritable contre-indication mais nécessite la coopération du malade et est limité dans son interprétation par les anomalies parenchymateuses ou thoraciques préexistantes.

Autres examens :

- Ø L'électrocardiogramme (ECG) : l'embolie peut se traduire par des signes de surcharge ventriculaire droite à l'ECG (axe cardiaque droit, bloc de branche droit, S1Q3) [126], parfois une tachycardie sinusale est la seule anomalie observée. La normalité de l'ECG n'élimine en rien le diagnostic.
- Ø Radiographie thoracique : Il est possible d'observer une opacité basale, un épanchement pleural de faible abondance ou une surélévation de la coupole diaphragmatique. La radiographie pulmonaire reste surtout utile pour le diagnostic différentiel.

Ces 2 examens doivent faire partie du bilan initial afin d'éliminer d'autres étiologies (angor, infarctus du myocarde, péricardite, pneumopathie, pneumothorax) [127].

- Ø Gazométrie : peut montrer une hypoxémie sous air ambiant mais cet élément est inconstant, l'hypocapnie est classiquement décrite dans l'embolie pulmonaire.
- Ø Echographie cardiaque : peut montrer des signes de cœur pulmonaire aigu, utiles en absence de pathologie cardiaque ou respiratoire antérieure [128].

Tous ces examens renforcent la suspicion d'EP mais manque de sensibilité et de spécificité.

2-1-3. Stratégie diagnostique :

L'ensemble des examens cités précédemment doivent être interprétés en fonction de la probabilité clinique, déterminée préalablement. Comme pour la TVP, il existe des scores standardisés de prédiction, validés par des essais cliniques. Le score de Wells en est un et comporte 7 items (Tableau 18) [129]. Le premier est le cancer.

Tableau 19 : le score de Wells pour la prédiction de l'EP [129].

Signes cliniques	Points
Cancer actif	+1
Hémoptysie	+1
ATCD de MTEV	+1,5
FC < 100 bat/min	+1,5
Chirurgie/immobilisation (depuis moins 4 semaines)	+1,5
Signes cliniques de TVP	+3
Diagnostic alternatif moins probable que l'EP	+3
Score ≤ 4 : EP improbable Score > 4 : EP probable	

Avec l'apparition des scanners multibarrettes, le gain est celui d'une meilleure performance dans la visualisation des EP même au niveau sous-segmentaire. Les stratégies diagnostiques ont évolué en conséquence comme le montrent les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2008 qui préconisent l'angioscanner pulmonaire multibarrette en première intention (figure 18) [130].

Ainsi l'angioscanner pulmonaire est devenu actuellement l'examen de référence. Néanmoins, l'écho-doppler veineux des membres inférieurs et la scintigraphie pulmonaire gardent toutes leur place chez les patients ayant une contre-indication absolue ou relative du scanner, comme l'insuffisance rénale sévère avec une clairance < 30 ml/min, l'allergie aux produits de contraste et la grossesse [130].

Ce type d'algorithme est valable pour la population générale. Lorsqu'il s'agit de patients atteints de cancer, l'utilisation des D-dimères est très discutée. L'étude néerlandaise de Douma montre que le score clinique associé à un dosage des D-dimères est moins performant chez les patients atteints de cancer que chez les

patients indemnes de cancer. La combinaison d'un score clinique avec les D-dimères même avec un seuil plus élevé ou ajusté à l'âge n'apporte qu'une amélioration modeste à la stratégie diagnostique [131].

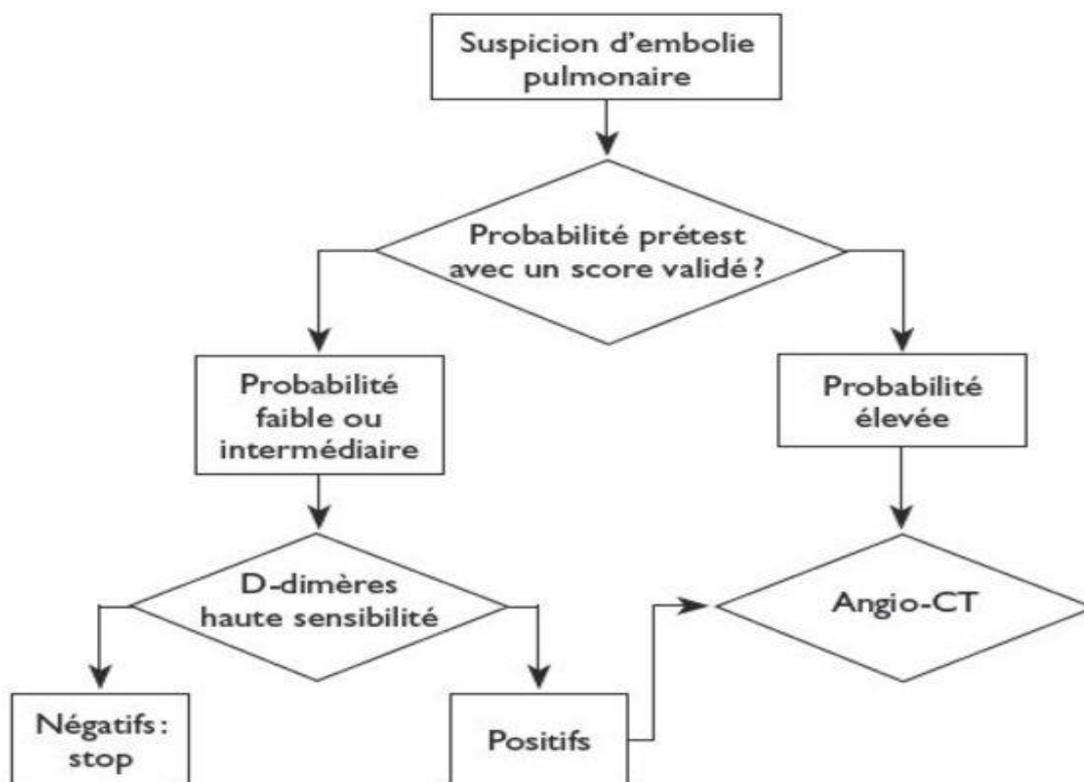


Figure 18 : Stratégie diagnostique de l'EP sans signes de choc d'après les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie [130].

2-2. TVP des membres supérieurs :

2-2-1. Epidémiologie :

Les TVP du membre supérieur sont définies par l'existence d'un thrombus dans les veines sous-clavière, axillaire ou brachiale [132].

La plupart des données épidémiologiques concernent les TVP des membres inférieurs et l'EP. Plus rares sont les études ciblées sur les TVP des membres supérieurs, mais les pathologies malignes y sont considérées comme un FDR majeur de TVP en dehors de toute pose de chambre implantable [133,134]. Ainsi, dans

l'étude Multiple Environmental and Genetic Assessment (Mega), 179 patients porteurs d'une TVP du membre supérieur ont été comparés avec 2399 témoins. En présence d'un cancer actif, le risque de TVP du membre supérieur était 18 fois plus élevé qu'en l'absence de cancer actif. Ce risque diminuait à 7,7 lorsque toutes les formes de néoplasies étaient prises en compte (cancers actifs et inactifs) [133]. Il s'agissait principalement d'hémopathies (surtout lymphomes), de carcinomes bronchiques et mammaires, ainsi que de cancers digestifs, prostatiques et ovariens [135].

2-2-2. Diagnostic clinique :

Les TVP des membres supérieurs associées aux cancers n'ont pas de spécificité clinique.

En effet, les manifestations cliniques habituellement évocatrices d'une TVP du membre supérieur sont essentiellement un œdème du bras, un comblement du creux sus-claviculaire (76-98%) et une douleur (43-86%). Parfois, la symptomatologie est précédée par des épisodes d'œdème intermittent de la main ou du membre témoin de la compression veineuse positionnelle. Une circulation veineuse collatérale superficielle (23-80%) peut se développer au niveau de l'épaule et de la paroi thoracique par ouverture des shunts entre les territoires veineux du bras et les veines intercostales. Une érythrocyanose unilatérale (30-50%) et la palpation d'un cordon veineux induré et sensible (13-17) peuvent compléter le tableau clinique. Les signes cliniques peuvent néanmoins être totalement absents [132,135,136].

Dans notre travail, la figure 12 montre que les signes cliniques des TVP des membres supérieurs sont l'œdème (8,93%), la douleur (8,93%), la chaleur (5,36%) et la circulation collatérale (1,78%), ces pourcentages sont par rapport à l'ensemble des TVP ; mais par rapport à l'atteinte des membres supérieurs seulement, ils sont de

l'ordre de 83,33%, 83,33%, 50% et 16,66% respectivement, ce qui concorde approximativement avec la littérature.

2-2-3. Diagnostic paraclinique :

Echo-doppler veineux :

L'échographie couplée au Doppler couleur est la méthode de choix pour le diagnostic des TVP du membre supérieur et constitue l'examen de première intention dans la stratégie diagnostique. Il est facilement accessible, rapide, peu coûteux et de réalisation simple, non invasif, non irradiant. Ses performances sont excellentes avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 93 % [137]. L'existence d'une TVP est démontrée par la découverte en échographie du caractère non compressible de la veine, associé à une dilatation de celle-ci et/ou la visualisation directe du thrombus. Le caractère compressible ou non de la veine est corrélé à la présence d'un thrombus avec une sensibilité de 96,3 % et une spécificité de 93,5 %, la visualisation du thrombus grâce au Doppler couleur possède une sensibilité de 100 % et une spécificité de 93,3 % [137].

L'étude des veines du membre supérieur (veines brachiales jusqu'au confluent jugulo-sous-clavier et tronc brachiocéphalique distal) et des veines jugulaires est idéale mais l'échographie-Doppler couleur peut être mis en défaut pour des raisons anatomiques lors de l'exploration du segment proximal de la veine sous-clavière, du tronc brachiocéphalique ou encore de la veine cave. La compression de la veine étant impossible, la visualisation de la veine et l'étude du flux sont parfois délicats.

En cas de doute diagnostique, il faut savoir renouveler l'échographie-Doppler et surtout discuter la réalisation d'autres examens tels que l'angioscanner ou l'angio-IRM.

Dans notre étude, les 6 cas de TVP des membres supérieurs sont diagnostiqués par l'écho-doppler veineux, ce qui concorde avec les données de la

littérature. L'atteinte des veines humérales (n=5) et des veines sous clavières (=5) est la plus observée alors que l'atteinte des veines axillaires est présente chez 4 cas.

Phlébographie :

Cette technique de référence permettait d'apprécier le siège et le degré d'obstruction endoluminale par le thrombus, son extension au tronc brachiocéphalique et à la veine cave supérieure, ainsi que les caractéristiques du réseau veineux collatéral de suppléance. Il s'agit d'un examen invasif, au risque iatrogène non nul lié à l'injection de produit de contraste iodé. Elle nécessite un abord veineux superficiel qui n'est pas toujours évident dans des situations d'œdème du bras, ou d'état médical grave. Dans 6,5 à 13 % des cas, sa réalisation est impossible [137,138]. La phlébographie ne permet pas l'exploration des veines jugulaires internes qui ne peuvent être opacifiées par le produit de contraste injecté le plus souvent dans une veine superficielle de l'avant-bras. Elle ne permet de visualiser que le réseau veineux entre le point d'injection et le cœur. La phlébographie n'est plus l'examen de première intention dans le diagnostic des TVP du membre supérieur puisque d'autres techniques d'imagerie peuvent être envisagées, comme l'angioscanner multidétecteurs 3D et l'angiographie par résonance magnétique, moins invasives et plus rentables dans l'exploration de l'étiologie et des complications.

Angioscanner :

Le scanner n'est pas un examen de routine dans le diagnostic positif des TVP du membre supérieur. Il est le plus souvent réalisé dans un deuxième temps, dans le cadre du bilan étiologique de la TVP ou en cas de doute diagnostique persistant après l'échographie-Doppler [139]. Il permet de visualiser les thromboses veineuses et leur degré d'extension au membre supérieur ou au niveau thoracique (tronc veineux brachiocéphalique et veine cave supérieure), mais aussi d'étudier la paroi

veineuse et le réseau de collatéralité. Il est utile dans la recherche des complications (embolie pulmonaire) et du diagnostic étiologique (compression extrinsèque, cancer).

Angiographie par résonance magnétique :

L'exploration du réseau veineux profond du membre supérieur par les techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) est marginale dans la littérature. Pour autant, il s'agit d'une technique d'imagerie séduisante, reproductible et non irradiante. Une étude de Rose et al. montre que l'IRM est un examen parfaitement adapté à la visualisation du réseau veineux du membre supérieur. Cependant, malgré des images réunissant tous les critères de qualité, l'interprétation de la perméabilité du réseau veineux à l'IRM est difficile [140]. La sensibilité et la spécificité globale de l'IRM sont estimées, respectivement, à 97 et 94 %, leurs valeurs diminuent fortement lorsqu'elles sont calculées individuellement pour chaque radiologue allant de 61 à 94 % pour la sensibilité et de 63 à 88 % pour la spécificité.

2-3. Thrombose de la veine porte :

La thrombose veineuse portale correspond à l'obstruction du tronc de la veine porte par un caillot sanguin. Il peut s'étendre en aval dans les branches intrahépatiques de la porte ou en amont dans la veine splénique et/ou les veines mésentériques.

Les cancers de la cavité abdominale (vésicule biliaire, pancréas, colon...), principalement les adénocarcinomes producteurs de mucine, le plus souvent à des stades tardifs (envahissement péritonéal, métastases hépatiques...), sont les cancers les plus fréquemment associés aux thromboses de la veine porte. Les cancers digestifs favorisent la thrombose porte par envahissement local tumoral de contigüité, certains cas de thromboses porte sont rapportés au cours de tumeurs du

sein ou de cancers coliques localisés. Les thromboses portes sont très fréquentes chez les patients porteurs d'hépatocarcinomes avec une incidence de 20 à 65 % dans la littérature [141,142]. On note une augmentation d'incidence de thromboses veineuses viscérales (veines sushépatiques, tronc porte, veines mésentériques, spléniques) au cours des syndromes myéloprolifératifs ; le plus souvent, la thrombose porte est une des premières manifestations du syndrome. Les thromboses portales peuvent également être associées aux hémopathies malignes, mais de manière beaucoup plus rare, le plus souvent de lymphome B diffus avec localisations viscérales (hépatique, splénique, mésentérique...).

Au stade de thrombose récente, les manifestations révélatrices sont habituellement des douleurs abdominales, le plus souvent à irradiation postérieure, continues sur plusieurs jours, très intenses. Une fièvre élevée peut être présente, même en l'absence d'infection. L'examen physique est normal, l'abdomen est souple, contrastant avec l'intensité de la douleur. Il existe parfois une augmentation transitoire et modérée des transaminases, à moins de 5 fois la valeur supérieure de la normale, mais le plus souvent le bilan hépatique est normal ou quasiment normal. Le tableau clinique ne permet pas d'évoquer d'emblée la thrombose de la veine porte mais les caractéristiques de la douleur incitent à pratiquer rapidement un examen d'imagerie abdominale qui permet de porter le diagnostic. A noter que la thrombose porte peut ne donner aucune symptomatologie clinique. Lorsque le diagnostic ou le traitement sont tardifs, des symptômes d'ischémie intestinale peuvent apparaître, avec des douleurs abdominales intenses et un iléus, ou à l'inverse une diarrhée. La thrombose ancienne n'est généralement identifiable que par sa conséquence anatomique, le cavernome, constitué des multiples veines collatérales unissant le lit en amont au lit en aval de l'obstacle. Ce cavernome crée

une hypertension portale. La thrombose ancienne est généralement reconnue de façon fortuite par l'imagerie ou par une hémorragie digestive.

L'écho-doppler affirme le diagnostic de la thrombose porte par la mise en évidence d'une image directe du thrombus ou un remplacement de la veine porte par de multiples images canalaire correspondant au cavernome. L'impossibilité de détecter un écoulement sanguin dans la veine porte est un argument de présomption mais non de certitude du diagnostic de thrombose porte. Le scanner sans injection de produit de contraste peut mettre en évidence le thrombus datant de moins de 10 jours sous la forme d'une image intraluminale spontanément hyperdense. L'angioscanner peut affirmer le diagnostic en mettant en évidence au temps portal, l'absence de rehaussement des vaisseaux thrombosés, l'image directe de thrombus ou le cavernome [143,144].

III- Enquête étiologique de cancer occulte devant une MTEV inaugurale :

1- Délai de survenue et moment de la recherche:

A partir des données du registre danois de MTEV, Sorensen et al. retrouvent l'augmentation attendue d'incidence de cancers, mais insiste sur la découverte concomitante habituelle des 2 affections [67]. En effet, le risque accru de découverte d'un cancer occulte diminue après le sixième mois d'évolution de la MTEV ; et après un an de suivi le nombre de cancer observé est identique à celui attendu dans la population générale [67], confirmant le travail de Nordstrom et al. [145] qui suggère qu'au delà de 6 mois, le risque de développer un cancer apparaît identique à celui d'individus de même âge, mais n'ayant pas présenté de TVP. Ces données rétrospectives suggèrent que la recherche éventuelle d'un cancer devait être réalisée au moment du diagnostic de la MTEV.

2-Type de patients ou de thromboses le plus à risque de cancer :

Si l'éventualité d'un cancer occulte doit systématiquement être évoquée notamment après 45 ans, certaines situations interpellent d'emblée le clinicien : ATCD carcinologique, altération de l'état général, anomalie à l'examen clinique. Cependant, certaines thromboses doivent inciter le clinicien à évoquer une telle association : TV d'emblée bilatérale [99] ; thrombose idiopathique, en effet, dans une méta-analyse récente, M. Carrier et al. ont mis en évidence qu'en cas de MTEV idiopathique, c'est-à-dire survenant en l'absence de FDR réversible (chirurgie, immobilisation) ou constitutionnel, près de 10% des patients développe un cancer [146] ; thrombose récidivante d'autant plus si elle survient sous traitement anticoagulant bien mené ou encore thrombose associée à une TV superficielle non

contiguë ou de siège insolite (veines digestives, veine cave, veine axillaire ou jugulaire).

3-Nature du bilan à envisager :

Les moyens de dépistage du cancer, en particulier en cas de MTEV idiopathique, restent un enjeu diagnostique dont l'impact sur la survie n'a pas été démontré et dont le rapport bénéfice/risque et le coût restent à évaluer.

Le bilan recommandé dans ce cas comprend un examen clinique complet (touchers pelviens, examen mammaire, examen cutané), qui doit être régulièrement répété dans l'année suivant l'épisode thrombotique, un bilan biologique standard (NFS, bilans hépatique et inflammatoire), une radio pulmonaire ainsi que les examens de dépistage habituellement recommandés pour l'âge et le sexe (frottis cervico-vaginal et mammographie chez les femmes, dosage du taux de PSA chez les hommes) [3].

Plusieurs études ont évalué l'intérêt d'un bilan exhaustif [71] (échographie, TDM, endoscopies digestives, marqueurs tumoraux) dès le diagnostic de MTEV idiopathique. Ce dépistage plus précoce des cancers devrait permettre une prise en charge des patients à un stade curable, augmenter les possibilités thérapeutiques et ainsi améliorer le pronostic. Cependant, il n'a jamais été démontré à ce jour qu'un bilan exhaustif initial induisait un gain en termes de survie. Il semble en effet qu'un dépistage précoce ne soit pas une garantie de meilleure curabilité.

De plus, aucune analyse bénéfice/risque ou coût/bénéfice de telles procédures n'a été à ce jour publiée. La plupart des auteurs s'accordent donc sur le fait qu'un bilan extensif n'est pas indiqué de façon systématique devant un épisode de TVP idiopathique mais qu'il doit être adapté au contexte et guidé par une orientation clinique forte [3].

Dans notre série, 16,07% (n=9) des patients présentaient la TVP avant le cancer ; et c'est dans la recherche étiologique de ces thromboses que les cancers ont été diagnostiqués. Le diagnostic de 6 cas était par la TDM TAP, 2 cas ont été diagnostiqués par échographie abdominale et 1 cas par coloscopie.

IV- Traitement :

Les traitements préventif et curatif de la MTEV associée au cancer ont fait l'objet de nombreuses études prospectives permettant la publication de recommandations, notamment celles toutes récentes de l'American College of Chest Physicians et publiées dans CHEST en février 2012 [147].

1-Moyens :

1-1.Traitement anticoagulant :

1-1-1. Héparinothérapie :

- Héparines non fractionnées (HNF) :

L'héparine agit par le biais d'un complexe héparine-antithrombine III ayant une action dirigée contre les facteurs Xa et IIa. HNF a une demi-vie courte : 2 heures par voie intraveineuse (IV) pour l'héparine sodique et la voie d'administration préférable est la perfusion continue à la seringue électrique en commençant par un bolus initial de 50 à 100 UI/Kg en 20 min suivie d'une perfusion continue de 500 UI/Kg/j ; et environ 8 heures par voie sous-cutanée (SC) pour l'héparine calcique à raison de 3 injections/j [148]. La dose est adaptée au temps de céphaline activée (TCA), dont la valeur doit être comprise entre 2 et 3 fois le témoin. Le premier contrôle de TCA est à effectuer 4 heures après le début du traitement et après chaque modification de la dose puis une fois par jour.

La surveillance de la numération plaquettaire doit être rigoureuse : avant la mise en route du traitement, puis 2 fois par semaine jusqu'au 21^{ème} jour pour dépister une éventuelle thrombopénie induite.

- Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) :

Les HBPM sont des glycosaminoglycanes obtenues par dépolymérisation des HNF, agissent en se liant à l'antithrombine et en lui conférant une activité anti-Xa supérieure à l'activité anti-IIa [148,149].

Les HBPM ont de nombreux avantages par rapport à l'HNF :

- Taille réduite par rapport à l'HNF ;
- Biodisponibilité supérieure à 90% en administration sous cutanée ;
- Clairance prévisible permettant l'administration en une ou 2 prises par jour ;
- Demi-vie plasmatique plus longue ;
- Activité anticoagulante (anti-Xa) corrélée avec le poids, permettant l'administration d'une dose fixe ;
- Surveillance biologique systématique inutile ;
- Risques de saignement, de thrombopénie et d'ostéoporose moins importants par rapport à l'HNF ;
- Interactions médicamenteuses peu fréquentes.

Comme pour les HNF, la surveillance des taux des plaquettes est indispensable pour dépister une thrombopénie induite par l'héparine. La surveillance de TCA n'est pas nécessaire car il n'est pas modifié. Le contrôle de l'activité anti-Xa circulante n'est pas systématique, mais indiqué en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, obésité majeure ou poids corporel < 40 Kg, variation du poids (dénutrition), inefficacité clinique, saignement inexplicé faisant

suspecter un surdosage accidentel, ATCD hémorragique et chez les sujets âgés [149].

En cas de ponction pleurale ou lombaire sous HBPM en administration unijournalière, le geste doit être programmé avant l'injection d'anticoagulant. Pour les produits en administration biquotidienne, la deuxième injection de la veille sera omise.

- Les complications liées à l'héparinothérapie [150]:

- ü Résistance à l'héparine : elle est essentiellement décrite par l'HNF. Elle peut s'exprimer par une résistance biologique avec un effet pharmacologique jugé insuffisant et/ou une résistance clinique avec la notion d'échec du traitement bien conduit combinée à une récurrence thrombotique. Différents facteurs prédictifs associés à un risque élevé de résistance sont identifiés : numération plaquettaire $> 300000/\text{mm}^3$, traitement héparinique préopératoire et déficit en antithrombine.
- ü Thrombopénie induite par l'héparine : complication sévère qui résulte du développement d'anticorps IgG spécifiques du facteur 4 plaquettaire. Plus fréquente avec les HNF. Elle se caractérise par la survenue sous héparine d'une chute retardée (après le 5^{ème} jour de traitement) de la numération plaquettaire ($>40\%$ par rapport à une valeur préalable). L'arrêt de l'héparine est obligatoire. Un traitement par anti-vitamine k (AVK) ne doit être administré que lorsque la numération plaquettaire est corrigée ($>100000/\text{mm}^3$). La prévention des thrombopénies induites par l'héparine repose sur l'administration précoce des AVK et l'utilisation future d'anti-thrombotiques n'ayant aucune interaction avec le facteur 4 plaquettaire tel que le fondaparinux (anti-Xa pur) ou les antithrombines directes [151].

ü Accidents hémorragiques : plusieurs facteurs influencent ce risque : la posologie, la réponse biologique du patient (allongement du TCA), la voie et la dose d'administration, le terrain, l'association à d'autres agents anti-thrombotique et le type d'héparine utilisée. Ainsi le risque lié à l'héparinothérapie curative est de l'ordre de 5% et inférieur à 1% en cas de traitement préventif. Divers travaux ont prouvé que l'utilisation des HBPM expose à un risque hémorragique inférieur à celui de l'HNF [150].

ü Autres complications : ostéoporose, hyperkaliémie, réactions cutanées (hypersensibilité immédiate ou retardée), influence sur le métabolisme lipidique, priapisme, alopecie.

1-1-2. Antivitamines K (AVK) :

Ils agissent en inhibant la synthèse des protéines vitamine-K dépendant. Le risque principal des AVK est le risque d'hémorragies graves. La surveillance du traitement se fait par le biais du temps de Quick exprimé en INR (International Normalized Ratio). L'INR doit être mesurée 48 heures après le début du traitement et puis chaque jour pendant le relai afin de pouvoir adapter la posologie. Dans le premier mois, il est surveillé 2 fois par semaine puis espacé une fois par semaine. L'INR doit se situer entre 2 et 3 (valeur cible à 2,5). Chez un sujet à INR stable, l'examen doit être fait toutes les 3 semaines pour améliorer la qualité du traitement.

Le traitement par AVK peut être difficile pour les patients ayant un cancer pour plusieurs raisons :

- Etat nutritionnel précaire, cachexie, vomissement, hypoprotidémie ;
- Infection (l'état hypermétabolique induit par la fièvre ainsi que certains antibiotiques et antimycosiques augmentent l'effet des AVK) ;

- Traitement concomitants (interactions médicamenteuses avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antisécrétoires gastriques, la chimiothérapie) ;
- Altération de la fonction hépatique.

Ce traitement pose en particulier des problèmes chez les patients sous chimiothérapie (essentiellement pour les schémas très thrombopéniants) du fait de la difficulté d'obtenir un équilibre. L'INR est au-dessus de la norme thérapeutique dans plus de 24% de cas [152].

Il est nécessaire d'interrompre temporairement les AVK pour effectuer un geste invasif (ponctions pleurale, abdominale, lombaire..) ; une telle interruption dans le traitement rend l'ajustement de la dose plus difficile avec un risque de saignement ou de récurrence de la MTE.

1-1-3. Contre-indications au traitement anticoagulant :

Avant de commencer un traitement anticoagulant à dose curatif, il faut s'assurer de contre-indication au traitement :

- Ø Contre-indications absolues au traitement anticoagulant : saignement actif (ulcère gastroduodéal actif par exemple) ou risque très important de saignement ; altération de l'hémostase prédisposant au saignement ; AVC hémorragique, intervention neurochirurgicale dans les 2 derniers mois, traumatisme crânien récent ; HTA sévère non contrôlée ou maligne, endocardite bactérienne aigue, dissection aortique, épanchement péricardique ; thrombopénie liée à l'HNF ou HBPM.
- Ø Les contre-indications relatives au traitement anticoagulant : ATCD d'ulcère gastroduodéal datant de moins de 6 mois ; insuffisance hépatique ou rénale (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) ; métastases

cérébrales ou tumeurs cérébrales primitives ; maladie de Crohn ou diverticulose colique évolutive ; personnes âgées (>75 ans).

1-1-4. Les nouveaux antithrombotiques :

Ø Les inhibiteurs du facteur X activé (les anti Xa):

- Les anti Xa indirects [153]:
 - Le fondaparinux : le fondaparinux sodique (commercialisé sous le nom d'Arixtra) est le premier inhibiteur synthétique indirect et sélectif du facteur X activé. L'inhibition du facteur X activé empêche l'activation de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). Cette inhibition aboutit, comme pour les héparines, à une diminution de la génération de la thrombine. Après administration sous cutanée, l'absorption est rapide et complète. La biodisponibilité est de 100%. La demi-vie d'élimination du fondaparinux est d'environ 17 heures. Elle augmente de façon importante avec l'âge et l'altération de la fonction rénale. Administré à la dose de 7,5 mg une fois par jour en sous cutané, le fondaparinux est capable de traiter efficacement et avec une bonne tolérance la phase aiguë de l'EP comme celle de la TVP. Il n'y a pas de surveillance plaquettaire ou de l'activité anti-Xa.
 - Idraparinux : l'inhibiteur synthétique du FXa a une demi-vie de 130 heures et une durée d'action d'une semaine. Administré à une dose hebdomadaire de 2,5 mg en SC pendant 3 mois sans surveillance biologique ni adaptation de dose, l'idraparinux semble efficace et bien toléré.

- Les anti Xa directs [154]:
 - Rivaroxaban : il inhibe directement le facteur Xa sans l'intermédiaire de l'antithrombine III. Il est commercialisé sous le nom de Xarelto. Il s'administre par voie orale une fois par jour et aucun contrôle de routine n'est nécessaire.
 - Apixaban : Il est commercialisé sous le nom d'ELIQUIS. Il est également un anti-Xa direct réversible, actif par voie orale. Sa biodisponibilité oscille entre 51 et 85 %, et sa demi-vie varie entre 10 et 15 h. Il est actuellement en cours de développement.

Ø Les antithrombines directes [154] :

- Hirudines : lépidurine et bivalirudine
 - Les hirudines sont des inhibiteurs puissants et sélectifs de la thrombine, administrées par voie IV.
 - La lépirudine est une hirudine recombinante commercialisée sous le nom de Refludan. Elle est utilisée dans le traitement des thrombopénies induites par l'héparine.
 - La bivalirudine est un autre analogue recombinant de l'hirudine, commercialisée sous le nom d'Angiox. Elle est utilisée comme anticoagulant lors de l'angioplastie coronaire.

- Le dabigatran:

Le dabigatran est commercialisé sous le nom de Pradaxa. C'est un inhibiteur direct de la thrombine administré par voie orale. Il est indiqué dans la prévention de la MTEV en postopératoire de la chirurgie orthopédique. Aucun contrôle de routine n'est nécessaire en raison de sa pharmacocinétique stable et prévisible.

1-2. Fibrinolytiques :

L'objectif du traitement thrombolytique est de lyser le thrombus et de permettre une recanalisation précoce qui préserve la fonction des valvules veineuses. Le risque hémorragique des agents thrombolytiques semble nettement plus élevé que celui des anticoagulants. De plus, il a été suggéré que dans certaines situations (caillot flottant), la thrombolyse pourrait être un facteur déclenchant d'une EP [155].

Les agents fibrinolytiques évalués dans la TVP sont la streptokinase, l'urokinase et l'activateur tissulaire du plasminogène [156]. Le risque d'hémorragie grave est plus élevé qu'avec le traitement anticoagulant seul ce qui limite les indications des thrombolytiques dans les TVP : sujet jeune, phlébite bleue (phlegmasia caerulea dolens) en l'absence de contre indication [155].

1-3. Chirurgie :

- Ø Thrombectomie chirurgicale : les indications de la thrombectomie chirurgicale dans la TVP sont limitées à la phlébite bleue. Il n'existe pas de bénéfices concernant la maladie post-thrombotique dans les autres cas. Ce traitement est pourvoyeur de nombreuses récives [9].
- Ø Filtres caves : l'objectif de la mise en place d'un barrage cave est d'empêcher la migration des embolus vers les artères pulmonaires. Les indications admises actuellement sont : la TVP avec contre-indication absolue au traitement anticoagulant (accidents hémorragiques) ; la thrombose flottante ; la thrombose après embolectomie chirurgicale ; l'allergie à l'héparine ; les récives thromboemboliques malgré un traitement bien adapté.

1-4. Contention élastique et lever précoce :

La contention veineuse est un élément indispensable dans la prise en charge de la TVP. Prandoni et al. concluent que les complications post-thrombotiques surviennent chez presque la moitié des patients présentant une TVP proximale et que le port de bas de contention peut réduire cette fréquence de 50% environ [157]. Son mécanisme d'action repose sur l'application d'une contre-pression dégressive qui, en réduisant la dilatation veineuse et en augmentant la vitesse circulatoire et surtout la pression tissulaire, diminue l'augmentation de la pression veineuse et donc la stase [158].

En ce qui concerne le lever précoce, la tendance actuelle est de limiter l'immobilisation car la résolution est plus rapide de la douleur et de l'œdème en cas de mobilisation précoce.

2- Modalités thérapeutiques :

2-1. Traitement curatif :

Le traitement de la MTEV a 4 objectifs principaux :

- Prévention de l'extension du thrombus veineux ou sa migration pulmonaire.
- Diminution de la morbidité liée à un événement thromboembolique aigu.
- Prévention de la récurrence de la MTEV.
- Prévention à long terme des séquelles de la MTEV (le syndrome post-thrombotique et l'hypertension artérielle pulmonaire).

Le traitement de la MTEV est particulièrement difficile à conduire chez les malades atteints de cancer. Dans cette circonstance, le traitement anticoagulant classique qui associe une courte période d'héparine (HNF ou HBPM) relayée par un AVK est moins efficace et plus dangereux que chez les patients indemnes de cancer.

Le risque de récurrence thromboembolique est 3 fois plus important et celui des hémorragies majeures est 6 fois plus grand chez les patients atteints de cancer [159]. 4 essais ont évalué un traitement prolongé par HBPM sans relais par AVK dans cette circonstance [160,161,162,163]. La méta-analyse de ces études montre que les HBPM réduisent les récurrences thromboemboliques significativement et de façon importante (RR:0,5; IC 95%:0,35-0,72), sans augmenter les hémorragies ni modifier la mortalité [164]. Ces résultats ont amené divers groupes d'experts à recommander l'utilisation d'une HBPM pendant 3 à 6 mois chez les patients atteints de cancer et de MTEV [165,166,167]. D'autres méta-analyses plus récentes incluant plus d'essais randomisés retrouvent des résultats similaires. Les HBPM sont devenues actuellement le traitement de choix de la MTEV chez les patients atteints de cancer.

Tableau 20 : Les recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) en cas de TVP associée au cancer [147]:

TVP et cancer actif (traité dans les 6 derniers mois ou évolutif)	Risque de saignement non élevé: HBPM plus de 3 mois, si refus du patient injection quotidienne : AVK
	Risque de saignement élevé et cancer ayant répondu au traitement, cancer non métastasé, et thrombose distale isolée: traitement anticoagulant de 3 mois

Et selon Standards, Options : Recommandations (SOR) [168] :

- ✓ Le traitement de la MTEV chez le patient atteint de cancer doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant une durée optimale de 6 mois et à défaut 3 mois minimum. Ce traitement a été validé dans la littérature aux posologies suivantes :
 - Dalteparine 200 UI/Kg une fois par jour pendant un mois puis 150/ UI/Kg une fois par jour ;
 - Tinzaparine 175 UI/Kg une fois par jour ;
 - Enoxaparine 150 UI/Kg une fois par jour.
- ✓ En cas d'insuffisance rénale sévère, le traitement doit reposer sur l'utilisation d'HNF avec relais précoce (possible dès J1) par AVK au moins 3 mois.
- ✓ En cas de contre-indications absolues à un traitement anticoagulant ou en cas de récurrence thromboembolique veineuse sous traitement anticoagulant optimal, la mise en place d'un filtre cave doit être envisagée. Si le filtre cave est posé pour une récurrence, le traitement anticoagulant doit être poursuivi. Si le filtre cave est posé pour une contre-indication, quand celle-ci disparaît, le traitement anticoagulant doit être repris.
- ✓ En cas de MTEV chez un patient atteint de tumeur cérébrale, les indications et les modalités du traitement de la MTEV sont les mêmes que chez les patients cancéreux ayant une localisation tumorale non cérébrale.
- ✓ En cas de refus ou d'impossibilité de traitement pour 3 mois par HBPM, l'utilisation d'HBPM avec relais précoce par AVK pour au moins 3 mois, peut être proposée.

- ▼ Entre 3 et 6 mois, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant à visée curative par HBPM selon le schéma utilisé de 0 à 3 mois.
- ▼ Le traitement anticoagulant peut être arrêté après 6 mois, s'il s'agissait d'un premier événement thromboembolique veineux provoqué par un événement intercurrent et en l'absence de maladie cancéreuse en progression ou en cours de tout traitement complémentaire.
- ▼ Au-delà de 6 mois, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que le cancer est présent ou traité (chimiothérapie, hormonothérapie). Le choix entre HBPM et AVK dépend de la balance bénéfico-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement.

Et selon ACCP 2012 [147] :

Compression élastique : permet la prévention du syndrome post thrombotique. Le port de bas de contention est recommandé chez les patients présentant une TVP symptomatique aiguë de la jambe. Les bas de contention doivent être portés pendant 2 ans minimum.

Déambulation précoce : Chez les patients présentant une TVP aiguë d'un membre inférieur, une déambulation précoce est recommandée par rapport au repos initial au lit. Si l'œdème et la douleur sont importants, la marche peut-être reportée.

Dans notre étude, HBPM constitue le traitement de 73,21% des patients (n=41) alors que HNF est prescrite chez 23,21% des patients (n=13), elle a été administrée à cause de l'insuffisance rénale. Les AVK constituent le traitement de 87,5% des patients (n=49).

La contention élastique est systématiquement prescrite chez tous nos patients et le lever précoce est toujours indiqué, ce qui concorde avec les données de la littérature.

2-2.Traitement préventif :

Il existe encore peu de données dans la littérature évaluant l'intérêt d'une thromboprophylaxie primaire systématique des MTEV en cas de néoplasie. Différentes questions peuvent être soulevées :

2-2-1. Prophylaxie de la MTEV chez le patient cancéreux hospitalisé:

En vu de la fréquence observée de la MTEV chez les patients cancéreux, il est licite, à l'instar de nos collègues américains, de considérer les patients cancéreux comme des candidats à la prophylaxie de la MTEV en absence de FDR d'hémorragies ou de contre indication à l'anti-coagulation. Depuis 2004 [169], la prophylaxie de la MTEV en milieu médical est recommandée avec un haut niveau de preuve chez les patients à risque de MTEV et s'effectue soit par HNF en 3 injections par jour, soit par HBPM. En effet, Les dernières recommandations de l'American College of Chest Physicians ACCP 2012 [147] montrent que les patients hospitalisés pour un cancer sont à haut risque de TVP, une thromboprophylaxie doit être assurée en l'absence de saignement actif ou d'un risque hémorragique élevé. La même prophylaxie s'applique sur les patients alités et avec un cancer actif. Le score de Khorana précédemment cité peut être d'une aide précieuse pour l'évaluation du risque de thrombose [51].

2-2-2. Prophylaxie de la MTEV chez le patient cancéreux opéré en chirurgie :

La fréquence élevée des TV postopératoires au décours de la chirurgie pour cancer (41% comparée à 26% au décours d'interventions de chirurgie générale en l'absence de toute prévention [170]) permet de considérer les interventions chirurgicales chez les patients atteints d'une néoplasie comme une situation à haut

risque thrombotique. Cela concerne non seulement le traitement chirurgical de la tumeur elle-même, mais aussi les autres interventions effectuées chez un patient cancéreux.

HNF à faible dose (5000 UI 2 fois par jour) réduit de moitié la fréquence de TVP postopératoires chez les patients cancéreux [171]. Les HBPM semblent donner des résultats plus satisfaisants et apparemment dose-dépendants, même si leur efficacité n'est pas aussi importante que dans des populations non carcinologiques.

Tous les patients cancéreux doivent être considérés comme à haut risque de MTEV et traités par thromboprophylaxie à fortes doses soit par HNF, soit par HBPM. Il en est de même en cas de laparotomie, laparoscopie ou thoracotomie durant plus de 30 minutes, sauf en cas de haut risque hémorragique ou de chirurgie.

2-2-3. Prophylaxie de la MTEV chez le patient cancéreux en ambulatoire :

Les dernières recommandations de l'American College of Chest Physicians ACCP 2012 [147] montrent qu'il n'y a pas de prophylaxie de routine par HBPM ni d'utilisation prophylactique des AVK chez les patients cancéreux, en ambulatoire et qui n'ont pas de facteurs de risque supplémentaires de TVP.

Alors que les patients atteints de tumeurs solides, en ambulatoire, qui présentent des facteurs de risque supplémentaires de MTEV et qui sont à faible risque de saignement doivent avoir une HBPM à dose prophylactique.

A savoir que les FDR supplémentaires de la MTEV chez les patients cancéreux sont :

- Ø ATCD de MTEV
- Ø Immobilisation
- Ø Traitement hormonal
- Ø Inhibiteurs de l'angiogenèse
- Ø Thalidomide et lénalidomide

En effet, la prophylaxie systématique chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie n'est pas recommandée. En revanche, les patients traités par thalidomide ou lénalidomide avec une chimiothérapie ou de la dexaméthasone sont à haut risque de thrombose et justifient, à l'instar des recommandations américaines récentes, une prophylaxie ambulatoire.

Cas particulier : cathéter veineux central :

L'incidence des thromboses symptomatiques sur cathéter est de l'ordre de 4% (0 à 28% selon les études) [172]. Une méta-analyse a résumé les études qui ont évalué divers traitements anticoagulants prophylactiques de ces thromboses [173]. Une réduction non significative des thromboses symptomatiques de cathéter était observée chez les malades traités par warfarine, HNF et HBPM. Le bénéfice clinique absolu est faible, au prix d'un traitement prolongé. Ces résultats ne sont pas suffisamment solides pour mettre ce traitement en œuvre en routine clinique [165,166].

En effet, selon ACCP 2012, la prophylaxie de routine par HBPM ou l'utilisation prophylactique des AVK n'est pas recommandée chez les patients cancéreux en ambulatoire et ayant un cathéter veineux central [147].

On note que dans notre série, aucun patient n'a été sous un traitement prophylactique de thrombose.

V- Limites, perspectives et recommandations:

Nous remarquons, à travers cette étude, que nous sommes devant des limites importantes à savoir le recueil des données, le suivi à long terme des patients et l'application des recommandations.

Nous remarquons aussi que la multidisciplinarité est utile pour la prise en charge du patient.

Pour toutes ces raisons, nous proposons un certain nombre de moyens pour améliorer la prise en charge de nos patients et surtout l'application des recommandations:

- Les recommandations sont au cœur de la médecine d'aujourd'hui, la médecine basée sur le niveau de preuve. Elles ont pour but l'amélioration de la qualité des soins. Pour cela, nous proposons une diffusion des recommandations au niveau des centres hospitaliers. Des essais randomisés montrent que des stratégies dites « passives » telles que l'envoi du matériel éducatif imprimé, la publication dans les revues périodiques et les journaux médicaux, l'envoi des mails d'information et les alertes informatiques, peuvent améliorer l'adhésion aux recommandations d'environ 8% [174].
- Un effort a été fait au niveau national, afin d'élaborer et de valider des recommandations marocaines par un comité national multidisciplinaire incluant internistes, oncologues, chirurgiens, cardiologues et autres disciplines. Celles-ci sont en cours de publication.
- Dans notre pratique quotidienne nous rencontrons des dossiers très difficiles concernant la thrombose associée au cancer qui nécessitent des décisions collégiales. Les enjeux thérapeutiques sont importants comme par exemple, la pose d'un filtre cave ou l'anticoagulation du patient à haut risque hémorragique. L'ensemble de ces données sont en faveur de la création

d'une RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) thrombose et cancer pour discuter les cas les plus difficiles. Selon la HAS (Haute Autorité de Santé), la RCP est « un lieu d'échanges entre spécialistes de plusieurs disciplines sur les stratégies diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie ».

- Le développement de modèles prédictifs basés sur des scores simples afin d'estimer le risque hémorragique chez ces patients avant d'instaurer ou de modifier le traitement anticoagulant. Cela peut être bénéfique en termes d'application des recommandations car le risque hémorragique en est le frein principal.
- La mise en place d'un registre observationnel de la MTEV chez le patient cancéreux. Ce registre favorise l'application des recommandations, la mise en place d'une RCP thrombose et cancer, la création d'une base de données commune utile pour la recherche clinique [175].
- L'éducation thérapeutique : agit sur l'acceptabilité du traitement et en favorisant l'observance thérapeutique. L'étude EDUC' AVK en est un exemple. Elle a été réalisée afin d'évaluer l'effet d'un programme éducatif spécifique à l'anticoagulation orale sur la réduction du risque de récurrence thromboembolique [176]. Les résultats montrent une réduction significative de ces risques dans le groupe ayant reçu le programme éducatif. Ce dernier comporte 10% de patients cancéreux. Le groupe contrôle en comporte 8,5%.

CONCLUSION

La relation entre thrombose et cancer, décrite pour la première fois il y a près de 150 ans par le médecin français Armand Trousseau, est toujours d'actualité.

L'amélioration significative de nos connaissances dans ce domaine permet d'optimiser les stratégies prophylactiques antithrombotiques qui seront donc aussi, dans une certaine mesure, antinéoplasiques. Ainsi, le contrôle de la coagulation au cours du cancer prévient non seulement les complications vasculaires mais il pourrait aussi potentiellement réduire la progression tumorale, la dissémination métastatique et même prolonger la survie de ces patients.

Si des progrès considérables ont été faits dans la compréhension des mécanismes des thromboses chez les patients cancéreux, sur la façon de les prévenir, de les diagnostiquer et de les traiter, il reste un champs considérable de questions cliniques non résolues, notamment la réalisation d'essais thérapeutiques avec les nouveaux anticoagulants oraux spécifiquement chez les patients cancéreux. Ces nouvelles molécules peuvent devenir une alternative intéressante aux médicaments utilisés actuellement.

RESUMES

RESUME

L'association entre thrombose et cancer est une situation clinique fréquente, connue sous le nom de « syndrome de Trousseau ». La relation thrombose et cancer est en fait réciproque: le cancer prédispose à la survenue d'une thrombose et le développement du processus tumorale est lié à cet état d'hypercoagulabilité.

L'objectif de notre travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des TVP associées aux cancers; et de les comparer avec différentes séries publiées, afin d'en tirer des conclusions pouvant aider à l'amélioration de la prise en charge de nos malades.

Nous avons réalisé une étude prospective, de type descriptive et analytique, portant sur des patients pris en charge pour thrombose et cancer, menée dans le service de médecine interne, ainsi que tous les services où des avis internistes ont été sollicités, au sein du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 3 ans allant du mois de janvier 2009 au mois de décembre 2011.

Parmi 347 patients présentant une MTEV, nous avons colligé 56 patients qui présentent une thrombose confirmée par l'imagerie et qui sont porteurs d'un cancer connu ou découvert en même temps ou après la thrombose.

Dans notre série, la prévalence de cancers en cas de MTEV est de 16,14%. La thrombose était révélatrice du cancer chez 16,07% des patients. L'incidence des nouveaux cas cancéreux présentant une TVP est de 2,59% sur 3 ans.

Il y a une prédominance féminine (60,71 % de femmes contre 39,29 % hommes) avec un sexe ratio femme/homme de 1,54.

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic est 55,89 ans avec des extrêmes d'âge allant de 16 ans à 90 ans.

Les antécédents observés sont oncologiques (83,93%), chirurgicaux (21,43%), toxiques (14,29%), cardiovasculaires (14,29%) et thromboembolique (1,79%).

Les facteurs de risque de la MTEV chez le patient cancéreux sont dominés par le sexe féminin (60,71%), la chimiothérapie (35,71%) et les métastases (28,57%).

Les membres inférieurs sont les plus touchés soit 80,36% contre 10,71% des membres supérieurs. Le côté gauche est le plus atteint soit 48,21% pour les membres inférieurs. L'atteinte bilatérale est retrouvée dans 7,14% des cas de TVP des membres inférieurs.

Le maximum des signes cliniques a été observé au niveau des membres inférieurs. Le signe clinique prédominant est l'œdème (87,5%), la diminution du ballotement (71,43%), la douleur (71,43%) et le signe de Homans (60,71%).

Les tumeurs solides sont les plus fréquentes soit 96,43% avec une prédominance des cancers du col utérin + utérus (21,43%), du sein (12,5%) et du poumon (10,71%) ; alors que les hémopathies ne représentent que 3,57% et ce sont des lymphomes. Sur le plan histologique, les adénocarcinomes sont les plus fréquents soit 50% des cas.

Les veines iliaques (40%) et les veines fémorales (40%) sont les plus touchées dans les TVP des membres inférieurs. Pour les TVP des membres supérieurs, on a trouvé que l'atteinte des veines humérales (83,33%) et des veines axillaires (83,83%) est la plus observée.

Le traitement était basé sur l'héparinothérapie (HBPM dans 73,21% des cas et HNF dans 23,21% des cas), avec un relais par les AVK dans 87,5% des cas.

L'évolution à court terme était favorable dans 94,64% des cas, marquée par la survenue de 3,57% d'EP et de 1,79% de récurrence.

L'association MTEV et cancer est de plus en plus fréquente et grave par ses complications ; et ce n'est que par des mesures préventives, un diagnostic précoce et un traitement efficace en se basant sur des recommandations récentes qu'on parviendra à réduire sa fréquence et ses risques.

SUMMARY

The association between thrombosis and cancer is a clinical situation frequently, known under the name of "Trousseau syndrome". The thrombosis and cancer relationship is in fact reciprocal: cancer predisposes to the occurrence of thrombosis and the development of the tumor process is linked to this state of hypercoagulability.

The objective of our work is to analyze the epidemiologic, diagnostic, and therapeutic characteristic of DVT (deep vein thrombosis) associated with cancer; and to compare them with different series published, in order to draw conclusions that can assist in the improvement of the care of our patients.

We conducted a prospective study, descriptive and analytical type, of patients cared for thrombosis and cancer, in the Department of internal medicine, as well as all services where the internists opinions were solicited, in the University Hospital Center Hassan II of Fez, over a period of 3 years from the month of January 2009 in December 2011.

Among 347 patients introducing VTED (venous thromboembolic disease), we collected 56 patients who have confirmed thrombosis by imaging and cancer known or discovered at the same time or after the thrombosis.

In our series, the prevalence of cancer in the case of VTED is 16,14%. Thrombosis was indicative of cancer in 16,07% of the patients. The incidence of new cancer cases with a DVT is 2,59% over 3 years.

There is a female predominance (60,71% of women compared to 39,29% men) with a sex ratio female/male of 1,54.

The average age of our patients at the time of diagnosis is 55,89 years with extremes of age ranging from 16 to 90 years.

The observed background are oncology (83,93%), surgical (21,43%), toxic (14,29%), cardiovascular (14,29%) and thromboembolism (1,79%).

Risk factors of VTED in cancer patients are dominated by female (60,71%), chemotherapy (35,71%) and metastasis (28,57%).

The lower limbs are most affected or 80,36% versus 10,71% of the upper limbs. The left side is the more reaches (48.21%) to lower limbs. Bilateral impairment is found in 7,14% of cases of lower limb DVT.

The maximum of clinical signs were observed at the level of the lower limbs. The predominant clinical sign is edema (87,5%), the reduction of overexertion (71,43%), pain (71,43%) and the sign of Homans (60,71%).

Solid tumors are the most common or 96,43% with a predominance of the cancer of the uterine cervix + uterus (21,43%), breast (12,5%) and lung (10,71%); while hematological represent only 3,57% and it is lymphoma. Histologically, adenocarcinomas are the most frequent or 50% of the cases.

The iliac veins (40%) and the femoral veins (40%) are the most affected in the DVT of the lower limbs. For the DVP of the upper limbs, found that achievement of the humeral veins (83.33%) and axillaries veins (83.83%) is the most observed.

The treatment was based on heparin (low molecular weight heparin: LMWH in 73,21% of cases and unfractionated heparin : UFH in 23,21% of cases) with a relay by the Vitamin k antagonists (VKA) in 87,5% of the cases.

Short term evolution was favorable in 94,64% of the cases, marked by the occurrence of 3,57% of pulmonary embolism (PE) and 1,79% of recidivism.

The association VTED and cancer is more frequent and severe due to its complications; and it is only by preventive measures, early diagnosis and effective treatment based on recent recommendations that will be reducing its frequency and its risks.

ملخص

إن الارتباط بين تجلط الدم و السرطان ظاهرة سريرية شائعة، تعرف باسم "متلازمة تروسو". العلاقة بين تجلط الدم و السرطان هي في الواقع متبادلة، فالسرطان يهيئ لحدوث تجلط الدم و تطور الورم مرتبط بتخثر الدم المفرط.

الهدف من عملنا هذا أن نحلل الخصائص الوبائية، التشخيصية، و العلاجية للتجلط الوريدي العميق المرتبط بالسرطان، و مقارنتها مع مختلف السلسلات المنشورة و ذلك قصد استخلاص الاستنتاجات التي يمكن أن تساعد على تحسين رعاية المرضى.

ولأجل هذا فقد قمنا بدراسة استقبالية، وصفية و تحليلية على مرضى يعانون من تجلط الدم و السرطان بمصلحة الطب الباطني، و بجميع المصالح التي تم التماس استشارات الطب الباطني فيها بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، و ذلك على مدى 3 سنوات انطلاقا من يناير 2009 إلى حدود دجنبر 2011.

فمن بين 347 مريض مصاب بجلطة، جمعنا 56 مريض يعاني من تجلط الدم مؤكدا بواسطة الأشعة، و مصاب بسرطان عرف مسبقا أو اكتشف في نفس الوقت أو بعد تجلط الدم.

فبالنسبة لسلسلتنا يمثل انتشار السرطان في حالة الإصابة بالجلطات 16,14%، تجلط الدم أظهر السرطان عند 16,07% من المرضى، حالات جديدة للسرطان و مصابة بتجلط الدم وصلت إلى 2,59% خلال 3 سنوات.

تظهر سيطرة الإناث بنسبة 60,71% مقابل 39,29% حالة من الذكور مع نسبة 1,54 بين الجنسين الإناث و الذكور.

يصل متوسط عمر المرضى أثناء التشخيص إلى 55,89 سنة و تتراوح أعمارهم بين 16 و 90 سنة.

بالنسبة للخلفية الملاحظة، كانت ورمية (83,93%)، جراحية (21,43%)، نتيجة تسمم (29,14%)، مرتبطة بالقلب و الأوعية الدموية (14,20%) و الجلطات (1,79%).

يهيمن على عوامل خطر الجلطات عند مرضى السرطان جنس الإناث (60,71%)، العلاج الكيميائي (35,71%) و الأورام الخبيثة (28,57%).

الأعضاء السفلى هي الأكثر إصابة (80,36 %) مقابل 10,71 % للأعضاء العليا. الجانب الأيسر هو الأكثر إصابة بالنسبة للأعضاء السفلى (48,21 %). كما لوحظت إصابة في الجانبين بنسبة 7,14 % من حالات إصابة الأعضاء السفلى بالتجلط الوريدي العميق.

و قد لوحظت أكثر الأعراض السريرية بالنسبة للأعضاء السفلى، يهيمن عليها الانتفاخ (87,5 %)، نقص الاهتزاز (71,43 %)، الألم (71,43 %) و علامة هومانس (60,71 %).

تعد الأورام الصلبة الأكثر انتشارا بنسبة 96,43 % مع سيطرة سرطان عنق الرحم + الرحم (43 % 21, %)، سرطان الثدي (12,5 %) و الرئة (10,71 %) ; في حين أن الأمراض المرتبطة بالدم لا تمثل سوى 3,57 % و هي عبارة عن سرطان الغدد اللمفاوية. و في ما يتعلق بالأنسجة فإن الأورام الغدية السرطانية هي الأكثر انتشارا بنسبة 50 % من الحالات.

إن الأوردة الحرفقية (40 %) و الأوردة الفخذية (40 %) هي الأكثر عرضة للإصابة في حالة التجلط الوريدي العميق للأعضاء السفلى، أما في ما يتعلق بتجلط الأعضاء العليا فإن إصابة الأوردة العضدية (83,33 %) و الأوردة الإبطية (83,33 %) هي الأكثر ملاحظة.

يعتمد العلاج على الهيبارين (تمثل الهيبارين منخفضة الوزن الجزيئي 73,21 % و الهيبارين الغير المجزأ 23,21 %) مع المواصلة بمضادات فيتامين ك في 87,5 % من الحالات .

كان تطور المرض على المدى القريب إيجابيا عند 94,64 % ، و تميز بظهور 3,97 % من الانسداد الرئوي و 1,79 % من الانتكاس.

و خلاصة القول إن الارتباط بين الجلطات و السرطان أصبح أكثر انتشارا و خطورة بسبب مضاعفاته، و لا يمكن التقليل من انتشاره و خطورته إلا باعتماد التدابير الوقائية، التشخيص المبكر، و العلاج الفعال الذي يعتمد على آخر التوصيات.

ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION

- IDENTITE :

- § N° du dossier :
- § Nom et prénom :
- § Sexe :
- § Age :
- § Origine :
- § Profession :
- § Couverture sociale :

- SERVICE D'HOSPITALISATION :

- § Urgence :
- § Médecine :
- § Chirurgie :
- § Réanimation :

- ANTECEDENTS :

- Ω Médicaux :

- § Antécédents thromboemboliques personnels oui non
 - ü Age du 1^{er} épisode thrombotique :
 - ü Thrombose (≥2 épisodes) : oui non
 - ü Notion de prophylaxie de la thrombose :
 - * oui - Molécule :
 - * non
- § Antécédents de cancer : oui non
 - ü Type de cancer :
 - ü Age de découverte :

- TABLEAU CLINIQUE :

Ω En rapport avec la thrombose :

§ Localisation de la thrombose :

ü Phlébite du membre inférieur :

Droit Gauche Bilatéral

ü Autres localisation :

§ Signes locaux :

ü Œdème

ü Douleur

ü Chaleur locale

ü Dilatation des veines superficielles

ü Diminution du ballonnement

ü Signe de Homans

Ω En rapport avec le cancer :

§ Localisation du cancer :

§ Signes spécifiques du cancer :

Ω Signes généraux :

-Fièvre -Tachycardie

-Fatigue -Amaigrissement

-Autres :

Ω Signes associés :

§ Infection :

§ Autres :

- EXAMENS PARACLINIQUES :

- Ø Examens biologiques :

- § NFS :

- HB : / -GB : / -PLQ :

- § TP :

- § Bilan rénal :

- § D-dimères :

- § Histologie :

- § Autres :

- Ø Examens radiologiques :

- Ω En rapport avec la thrombose :

- § Echo-doppler veineux :

- signes :

- localisation :

- § Autres examens

- Ω En rapport avec le cancer :

- § TDM :

- § Echographie :

- § Radio :

- § Autres :

- TRAITEMENT :

- ü Héparine oui non

- HBPM oui non

- HNF oui non

- ü AVK oui non

- ü Contention élastique oui non

BIBLIOGRAPHIE

- [1]: Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau : the case for an eponym. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003; 1:2463-65.
- [2]: Donati MB. Thrombosis and cancer: Trousseau syndrome revisited. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009; 22:3-8.
- [3]: Le Roux P.Y., Cornily JC, Le Gal G, Salaun P.Y. Maladie veineuse thromboembolique et cancer : quels enjeux diagnostiques et thérapeutiques ? *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux-Pratique*. 2011;195:21-4.
- [4]: Christèle Manuelle. Les 5 fonctions vitales du corps humain: anatomo-physiopathologie ISBN: 978-2-7573-0080-0 Wolter Kluwer France, 2008.
- [5]: Oger E, Lacut K, Scarabin P.Y. Thrombose veineuse profonde : épidémiologie, facteurs de risque acquis. *Annales de cardiologie et d'angéologie* V51, N3, 2002; 124-128.
- [6]: ELALAMY I. Mécanismes et facteurs de risque des thromboses veineuses. *Angéologie*. 2002; 19-2095, 8 p.
- [7]: Priollet P, Bossy V. Conduite à tenir et traitement d'une thrombose veineuse profonde. *AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 2003; 2-0490.
- [8]: Giselle G., Hamad M.D. Venous thromboembolism in bariatric surgery patients: an update of risk and prevention. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 3 (2007) 97-102.

- [9]: Boccalon C, Leger P, Barcat D, Guilloux J, Boccalon H. Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. EMC. Cardiologie. 11-730-A-10 (2004); 11p.
- [10]: Elias A, Boccalon H. Thromboses veineuses des membres inférieurs. EMC. Angéiologie. 19-2030 (2000); 14p.
- [11]: Trillot N, Susen S, Jude B. Traitement substitutif de la ménopause et risque thrombotique veineux. Gynécologie Obstétrique et Fertilité 32 (2004) 725-728.
- [12]: Société française d'anesthésie et de réanimation. Pratique Clinique : Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique. Texte court 2005. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 24 (2005) 952-976.
- [13]: Pottier P, Planchon B, Pistorius M.A, Grolleau J.Y. Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse chez des malades hospitalisés en médecine interne. La revue de médecine interne 23 (2002) 910-918.
- [14]: Goubaux B, Bruder N, Raucoules M. Prise en charge périopératoire du patient obèse. Anesthésie Réanimation. 36-650-C-10(2004).
- [15]: Alhenc-Gelas M, Aiach M. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. Hématologie, 13-022-B-60, 2007.

- [16]: Anderson F.A, Glagett G.P, Geerts W, Heit J.A, Knudson M, Lieberman J.R, Merli G.J, Wheeler H.B. Prévention des thromboembolies veineuses. Ann.cardiol.angéilo. 2000, 49, 2,65-156.
- [17]: Maryse Delehedde. Que sait-on de cancer ?, Collection Bulles de Sciences, EDP sciences; 2006:ISBN:2-86883-834-0 France.
- [18]: Futreal P.A., Coin L., Marshall M., Down T., Hubbard T., Wooster R., Rahman N., Stratton M.R.,2004. A census of human cancer genes. Nat Rev Cancer 4(3):177-183.
- [19]: Hanahan D., Weinberg R.A. 2000. The hallmarks of cancer. Cell 100(1):57-70.
- [20]: Hanahan D., Weinberg R.A. 2011. The hallmarks of cancer: the next generation.Cell 144(5):646-674.
- [21]: Kim R., Emi M., Tanabe K., Arihiro K. Tumor-driven evolution of immunosuppressive networks during malignant progression. Cancer Res. 2006;66,5527-5536.
- [22]: Jacques Robert. Signalisation cellulaire et cancer, Collection Oncologie pratique. 2010 : ISBN-13 : 978-2-8178-0078-0027-1 France.
- [23]: Zwick E, Bange J,Ullrich A. Receptor tyrosine kinases as targets for anticancer drugs. Trends Mol Med 2002;8:17-23.

- [24]: Jinathan Slack. Biologie du développement. 2004;ISBN: 2-8041-4337-6.
- [25]: Marahattan S.B., Sharma N., Koju R., Makaju R.K., Petmitr P. et Petmitr S. Cancer :determinants and progression. Nepal Med coll J. 2005; 7(1) : 65-71.
- [26]: Saretzki G. et Von Zglinicki T. Replicative aging, telomeres and oxidative stress. Ann N Y Acad Sci. 2002; 959:24-29.
- [27]: Wai L.K. Telomeres, telomerase and tumorigenesis. Review. Med Gen Med. 2004; 6(3):19.
- [28]: Sasano,H. et Sazuki,T. Pathological evaluation of angiogenesis in human cancer. Biomed Pharmacoter. 2005; 59 suppl 2: S3334-36.
- [29]: De Castro Junior G., Puglisi F., De Azambuja E., El Saghir N.S., Awada A. Angiogenesis and cancer: a cross talk between basic science and clinical trial. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2006; 59,40-50.
- [30]: Wheelock,M.J., Shintani,Y., Maeda,M., Fukumoto,Y., Johnson,K.R. Cadherin switching. 2008; J Cell Sci 121 (Pt 6) : 727-735.
- [31]: Ramsay,A.G., Marshall,J.F., Hart,I.R. Integrin trafficking and its role in cancer metastasis. 2007. Cancer Metastasis Rev 26(3-4):567-578.
- [32]: Deryugina,E.I., Quigley,J.P. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. 2006. Cancer Metastasis Rev 25(1):9-34.

- [33]: Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. *Pediatrics* (1956). 17, (5), 746.
- [34]: Pouyssegur, J., Dayan, F., Mazure, N.M. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature* (2006). 441, (7092), 437–443.
- [35]: DeBerardinis, R.J., Mancuso, A., Daikhin, E., Nissim, I., Yudkoff, M., Wehrli, S., Thompson, C.B. Beyond aerobic glycolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2007). 104,(49), 19345–19350.
- [36]: Swietach, P., Vaughan-Jones, R.D., Harris, A.L. Regulation of tumor pH and the role of carbonic anhydrase 9. *Cancer Metastasis Rev.* (2007). 26, (2), 299–310.
- [37]: Fribourg C., Cécile V. Plaquettes et tumeurs. *Hématologie* 2006 ; 12(6) : 400-11.
- [38]: Gollin S.M. Mechanisms leading to chromosomal instability. *Semin. Cancer Biol.* 2005; 15, 33-42.
- [39]: Bielas JH, Loeb KR, Rubin BP, True LD, Loeb LA. From the Cover : human cancers express a mutator phenotype. *PNAS* 2006 ; 103 : 18238-42.
- [40]: M. Pavic a, P. Debourdeau a, M. Aletti a, D. Farge-Bancel b, H. Rousset. Maladie veineuse thromboembolique et cancer. *La revue de médecine interne* 27 (2006) 313-322.

- [41]: I. Elalamy, E. Verdy, G. Gerotziafas, M. Hatmi. Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer. *Pathologie biologie* 56 (2008) 184-194.
- [42]: S. Duboeuf. L'hémostase, quelques notions de physiologie. *Actualités Pharma*. 2010 ; 501 :14-5.
- [43]: Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22:49-60.
- [44]: De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev OncolHematol* 2004;50:87-196.
- [45]: Société nationale française de médecine interne (SNFMI). *Actualités en thrombose et cancer, la revue de médecine interne* 32 (2011) 2665-267.
- [46]: Anat Aharon, Benjamin Brenner. Microparticules, thrombosis and cancer, *Best Practice and Research Clinical Haematology* 22 (2009) 61-69.
- [47]: Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res*. 2001;102:215-24.
- [48]: Van de Wouwer M, Collen D, Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1374-83.

- [49]: Rak J, Yu JL, Luyendyk J, Mackman N. Oncogenes, trousseau syndrome, and cancer related changes in the coagulome of mice and humans. *Cancer Res.* 2006; 66:10643-6.
- [50]: Falanga A, Rickles FR. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in Hematologic Malignancies. *Hematology; the education program of the American society of hematology.* 2007;165-71.
- [51]: Khorana AA, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the patient with cancer. 2009;27:4839-47.
- [52]: L. Drouet. Thromboembolic risk associated with use of angiogenesis inhibitors used for the treatment of cancers. *Pathologie Biologie.* 2008;56:195-204.
- [53]: Francesca Elice, Francesco Rodeghiero, Anna Falanga, Frederick R. Thrombosis associated with angiogenesis inhibitors. *Best Practice and Research Clinical Haematology.* 2009;22:115-128.
- [54]: Chavez-Macgregor M, Zhao H, Fang S, Srokowski TP, Hortobagyi GN, Giordano SH. Complications associated with erythropoietin-stimulating agents in patients with metastatic breast cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Study. *Cancer.* 2011 Feb 24.doi: 10.1002/cncr.25972. [Epub ahead of print].

- [55]: C.Sauve, M.C. Boffa, G. Meyer, D. Farge-Bancel. Maladie thromboembolique veineuse et cancer. *Revue de Médecine Interne* 2000 ; 21 : 266-77.
- [56]: Lee AY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res* 2003; 110: 167-72.
- [57]: Durant C, Debourdeau P, Farge D. Cancer et vaisseaux. In : *Traité de médecine vasculaire Tome 2*. 2011 ; 493-503.
- [58]: Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 458-64.
- [59]: Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Ofallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based case control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 809-15.
- [60]: Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005; 293: 715-22.
- [61]: Paul D. Stein. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *The American Journal of Medicine* 2006;119:60-68.
- [62]: Svendsen E, Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol* 1989; 320: 479-84.

- [63]: Sakuma M, Fukui S, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, et al. Cancer and pulmonary embolism. Thrombotic embolism, tumor embolism, and tumor invasion into a large vein. *Circ J* 2006; 70: 744-9.
- [64]: Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized for cancer. *Am J Med* 2006; 119: 60-6.
- [65]: White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528 693 adults. *Arch Intern Med* 2005;165:1782-7.
- [66]: Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, PrinsMH, Cattelan AM, et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-33.
- [67]: Soresen HT, Mallekjær L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338:1169-73.
- [68]: Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-80.
- [69]: Piccioli A, Lensing Aw, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Lera M, et al. extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous

thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 884-9.

[70]: Rohan J. K. Hettiarachchi M.D., Judith Lok B.Sc., Martin H. Prins M.D., Ph.D., Harry R. Buller M.D., Paolo Prandoni M.D., Ph.D. Undiagnosed Malignancy in Patients with Deep Vein Thrombosis: Incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer*, volume 83, 1998; pages 180-185.

[71]: Otten HMMB, Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy. *Thrombosis Research* 2001; 102: V187-V194.

[72]: Noboa S, Mottier D, Oger E. Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community based prospective study. *J thromb Haemost* 2006; 4: 2720-2.

[73]: Rao MV, Francis CW, Khorana AA. Who's at risk for thrombosis? Approaches to risk stratifying cancer patients. In: Khorana AA? Francis CW, eds: cancer-associated thrombosis: new findings in translational science, prevention, and treatment. Informa Healthcare USA. 2008.

[74]: Khorana AA et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005 ; 104 (12) : 2822.

- [75]: K. Kröger, D. Weiland, C. Ose, N. Neumann, S. Weiss, C. Hirsch, K. Urbanski, S. Seeber and M. E. Scheulen. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Annals of Oncology* (2006) 17: 297–303.
- [76]: Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78: 285–9.
- [77]: Pihusch R, Danzl G, Scholz M, Harich D, Pihusch M, Lohse P, et al. impact of thrombophilic gene mutations on thrombosis risk in patients with gastrointestinal carcinoma. *Cancer* 2002; 94 (12): 3120–6.
- [78]: Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et coll. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(34): 5490–5505.
- [79]: Alcalay A, Wun T, Khatri V, et coll. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol*. 2006; 24:1112–1118.
- [80]: Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009; 22:9–23.

- [81]: Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *J Thromb Haemost* 2002; 87(6): 1076-7.
- [82]: Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2004;2(10):1760-5.
- [83]: Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980;73(7):841-3.
- [84]: Debourdeau P, Chahmi DK, Zammit C, Farge-Bancel D. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *Pathol Biol (Paris)*. 2008;56:211-9.
- [85]: P. Girarda, C. Raynauda, G. Meyerb, F. Parentc, B. Bessed. Thrombose et cancer bronchique. *Revue de Pneumologie clinique* (2008) 64,85-91.
- [86]: Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy induced thrombosis. *Thromb Res* 2006;118:555-68.
- [87]: White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *J Thromb Haemost* 2003;90(3)446-55.

- [88]: Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(3):484-90.
- [89]: AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Increasing rate of venous thromboembolism among hospitalized neutropenic cancer patients. *J Thromb Haemost* 2007 (Suppl):OT-001.
- [90]: Pritchard KL, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2731-7.
- [91]: Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardsom PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008 ;22:414-23.
- [92]: Wun T, Law L, Harvey D, Sieracki B, Scudder SA, Ryu JK. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Cancer* 2003;98:1514-20.
- [93]: R. Descourta, P. Jezequela, F. Couturauda, C. Leroyera, P. Girardb. Maladie veineuse thromboembolique et cancer. *Revue de Pneumologie clinique* 2008 ;64 :282-289.

- [94]: Boccalon C, Leger P, Barcat D, Guilloux J, Boccalon H. thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. EMC. Cardiologie, 11-730-A-10(2004),11p.
- [95]: Constans J, Boutinet C, Salmi LR, Saby JC, Nelzy ML, Baudouin P et al. Comparison of four clinical prediction scores for the diagnosis of lower limb deep venous thrombosis in outpatients. Am J Med. 2003;115:436-40.
- [96]: T. Ben Salem, M. Smiti Khanfir, F. Daoued, A. Braham, I. Ben Ghorbel, M. Lamloum, M.H. Houman. Thrombose veineuse profonde associée aux cancers: particularités cliniques et profil étiologique. Rev Méd Interne 31S (2010) S84-S193.
- [97]: Marie I, Levesuque H, Cailleux N, Primard E et al. Les thromboses veineuses profondes des membres. A propos de 49 cas. Rev Méd Interne 1998;19 :399-408.
- [98]: A. Rance, J. Emmerich, C. Guedj, J.N. Fiessinger . Occult cancer in patients with bilateral deep thrombosis. Lancet, 350 (1997), pp. 1448-1449.
- [99]: A. Bura, N. Cailleux, B. Bienvenu, P. Leger, A. Bissery, H. Boccalon et al. Bilateral venous thrombosis and cancer: a prospective study of 103 cases. J Thromb Haemost, 2 (2004), pp. 441-444.
- [100]: Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L et al. value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet. 1997;350:1795-8.

- [101]: Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1227-35.
- [102]: Samama MM. Role des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique: une avancée biologique. *Immunoanal Biol Spéc* 1999 ; 14 : 256-259.
- [103]: Elias A., Boneu B. D-dimères et diagnostic de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire. *EMC, Angéiologie*, 19-61120,2001,2 p.
- [104]: Lemiengre M., Vanhee L. quel est le test D-dimères le plus performant pour exclure une TVP ou une embolie pulmonaire ? *Minerva* avril 2005, volume 4, numéro 4.
- [105]: A. Armand-Perrouxa, MT. Barrellier. La thrombose veineuse: quoi de neuf?. *Réanimation* (2008) 17 :736-744.
- [106]: Cihan Ay, Rainer Vormittag, Daniela Dunkler, Ralph Simanek, Alexandru-Laurentiu Chiriac, Johannes Drach, Peter Quehenberger, Oswald Wagner, Christoph Zielinski, and Ingrid Pabinger. D-dimer and Prothrombin Fragment 1-2 Predict Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J of Clinical Oncology.* Vol 27,Num 25,September 1 2009.

- [107]: Elias A. Détection par ultrasons des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. EMC, Angéiologie, 19-1060,1997, 2 p.
- [108]: Elias A. exploration par ultrasons des veines des membres inférieurs. EMC, Radiologie, 2 (2005) 571-586.
- [109]: Deklunder G. Dautat M., Boivin V., Sederi L. Exploration des vaisseaux du membre supérieur. Doppler et échotomographie. EMC, Radiologie, 1 (2004) 632-646.
- [110]: Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G et al. Detection of deep-vein thrombosis by real time B-mode ultrasonography. N Engl J Med. 1998; 320:342-5.
- [111]: Beyer J, Schellong S. Deep-vein thrombosis: Current diagnostic strategy. Eur J Intern Med. 2005;16:238-46.
- [112]: Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, Verlato F, Beckers EA, Koopman MM et al. Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. Arch Intern Med. 2002; 162:907-11.
- [113]: Elias A, Mallard L, Elias M, Alquier C, Guidolin F, Gauthier B et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. Thromb Haemost. 2003; 89:221-7.

- [114]: Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Siegert G, Oettler W et al. complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2003; 89:228-34.
- [115]: Stevens SM, Elliott CG, Chan KJ, Egger MJ, Ahmed KM. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2004; 140:985-91.
- [116]: Subramaniam RM, Heath R, Chou T, Cox K, Davis G, Swarbrick M. Deep venous thrombosis: . Withholding anticoagulation therapy after negative complete lower limb US finding. *Radiology.* 2005;237:348-52.
- [117]: Kearon C, Julian JAA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Mc Master Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. Ann Intern MED.* 1998;128:663-77.
- [118]: Buchmuller-Cordier A., Juillard-Delsart D., Decousus H., Viallon A., Tardy B. Thrombose veineuse: diagnostic et traitement. *EMC. Urgence, 24-038-B-10 (2000),9p.*
- [119]: Hartung O., Alami YS., Barthelemy P., Juhan C. La phlegmasia caerulea dolens: aspects diagnostics et thérapeutiques. *STV. Volume 14, n:4, 232-9, 2002.*
- [120]: Hachulla E. Thrombose veineuse profonde des membres supérieurs. *Phlébologie : 2001 ;54(1), 73-78.*

- [121]: Grenier N., Douws C., Freyburger G., Basseau F. et al. Quand et comment réaliser une imagerie des veines des membres ? J Radiol 2004 ; 85 :886-898.
- [122]: Merminod T., De Moerloose P. Diagnostic de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs : performances des tests diagnostiques. Annales de cardiologie et d'angéiologie 51 (2002) 135-138.
- [123]: Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. Am J Med 2006;119:1048-55.
- [124]: Perrier A, Bounameaux H. Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Thromb Haemost 2001;86:475-87.
- [125]: Le Gal G, Righini M, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Perrier A et al. Differential value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age. J Thromb Haemost. 2005;3:2457-64.
- [126]: Costantini M, Bossone E, Renna R, Licci E et al. Electrocardiographic features in critical pulmonary embolism : results from baseline and continuous electrocardiographic monitoring. Ital Heart J 2004;5:214-6.
- [127]: Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fudello PF et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolisms, clinical practice guideline, american thoracic society. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1043-66.

- [128]: Meyer G, Sanchez O. Embolie pulmonaire. EMC-Anesthésie Réanimation (2003),36-827-A-40,9 p.
- [129]: Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154:709-18.
- [130]: Robert-Ebadi H, Righini M. Diagnosis of pulmonary embolism. *Rev Mal Respir.* 2011;28:790-9.
- [131]: Douma RA, Van Sluis GL, Kamphuisen PW, Sohne M, Leebeek FW, Bossuyt PM et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost.* 2010;104:831-6.
- [132]: H.V. Joffe, N. Kucher, V.F. Tapson, S.Z. Goldhaber Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients *Circulation*, 110 (2004), pp. 1605–1611.
- [133]: Blom JW, Dogger CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:2471-8.
- [134]: Girolami A, Prandoni P, Zanon E, Bagatella P, Girolami B. Venous thromboses of upper limbs are more frequently associated with occult cancer as compared with those of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolys* 1999;10:455-7.

- [135]: Ninet J, Demolombe-Rague S, Bureau du Colombier P, Copere B. Les thromboses veineuses profondes des membres supérieurs. *Sang Thromb Vaiss* 1994;6:103-14.
- [136]: Z.C. Schmittling, R.B. McLafferty, W.T. Bohannon, D.E. Ramsey, K.J. Hodgson. Characterization and probability of upper extremity deep venous thrombosis. *Ann Vasc Surg*, 18 (2004), pp. 552-557.
- [137]: P. Prandoni, P. Polistena, E. Bernardi, A. Cogo, D. Casara, F. Verlato et al. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med*, 157 (1997), pp. 57-62.
- [138]: H.J. Baarslag, E.J. van Beek, M.M. Koopman, J.A. Reekers. Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med*, 18 (136) (2002), pp. 865-872.
- [139]: R. Sabharwal, D. Boshell, P. Vladica. Multidetector spiral CT venography in the diagnosis of upper extremity deep venous thrombosis. *Australas Radiol*, 51 (Suppl.) (2007), pp. B253-B256.
- [140]: S.C. Rose, A.S. Gomes, H.C. Yoon. MR angiography for mapping potential central venous access sites in patients with advanced venous occlusive disease. *Am J Roentgenol*, 166 (1996), pp. 1181-1187.

- [141]: Connolly GC, Chen R, Hyrien O, et al. Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma. *Thromb Res* 2008 ; 122 : 299-306.
- [142]: Pirisi M, Avellini C, Fabris C, et al. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: age and sex distribution in an autopsy study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998 ; 124 : 397-400.
- [143]: Condat B., Valla D. Conduite à tenir en cas de thrombose de la veine porte. *STV. Volume 14, Numéro 6, 347-53, 2002, Mini-revues.*
- [144]: Azoulay R., Soyer P., Boudiaf M., Hamzi L. Imagerie des thromboses portales. *EMC-Radiologie 1 (2004) 470-490.*
- [145]: Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Berqvist D, Kjellstrom T. Deep vein thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *Br Med J* 1994; 308: 891-4.
- [146]: Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008; 149: 323-33.

- [147]: Clive Kearon, Elie A. Akl, Anthony J. Comerota, Paolo Prandoni, Henri Bounameaux , Samuel Z. Goldhaber , Michael E. Nelson , Philip S. Wells , Michael K. Gould , Francesco Dentali , Mark Crowther, and Susan R. Kahn. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141: e419S-e496S.
- [148]: Leclerc S.F, Mertes P.M, N'Guyen P. Quels sont les moyens thérapeutiques (physiques, mécaniques, médicamenteux) disponibles et leurs modalités de surveillance ? Annales Francaise d'Anesthésie et de réanimation 24 (2005) 862-870.
- [149]: Bura-Revier A, Fiessinger J.N. Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thromboembolique veineuse. La revue de médecine interne 24 (2003) 738-744.
- [150]: Elalamy I. Accidents iatrogènes liés à l'héparinothérapie. EMC-Médecine 2 (2005) 617-630.
- [151]: Pouplard C, Ragina S, Gruel Y. thrombopénies et thromboses induites par l'héparine: un syndrome clinico- biologique sévère. Revue Francophone des Laboratoires, 2006 ; N:378.
- [152]: Layman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol 2007; 25:5490-505.

- [153]: Girardel J.M, Samama C.M. Les nouveaux antithrombotiques : une thérapeutique en mutation, des perspectives d'avenir. *Réanimation* 15 (2006) 117-123.
- [154]: L Graf, DA Tsakiris. Nouveaux anticoagulants/ antithrombotiques: où en sommes nous en 2010 ?. *F Med Suisse*. 2010;10: 786-9.
- [155]: Bollaert P.E. place des activateurs du plasminogène dans le traitement de la thrombose veineuse profonde. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 51 (2002) 169-171.
- [156]: Verhaeghe R. Thrombolyse veineuse. *EMC, Cardiologie*, 11-740-F-10 (2004), 3 p.
- [157]: Perrin M, Gillet J.L, Guex J.J. Syndrome post-thrombotique. *EMC-Podologie Kinésithérapie* 1 (2004) 147-164.
- [158]: Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Casara D et al. Upper-extremity deep vein thrombosis : risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997; 157:57-62.
- [159]: Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a prospective analysis. *J Clin Oncol* 2002; 18:3078-83.

- [160]: Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180 day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:389-96.
- [161]: Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-72.
- [162]: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
- [163]: Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. comparison of Low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.
- [164]: Louzada ML, Majeed H, Wells PS. Efficacy of Low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res* 2009;123:837-44.
- [165]: Mismetti P, Baud JM, Becker F, et al. Guidelines for good clinical practice: prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients. *J Mal Vasc* 2010;35:127-136.

- [166]: Farge D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D, et al. 2008 French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: report from the working group. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:31-46.
- [167]: Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S.
- [168]: Mahé I, Elalamy I, Farge-Bancel D, Mismetti P, Scrobohaci ML et al. 2008 Standards Options Recommendations for venous thromboembolic events (VTE) treatment and central venous catheter thrombosis (CVCT) management in cancer patients. *J Mal Vasc* 2008;33:140-54.
- [169]: geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Collwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
- [170]: Clarke-Pearson DL, Synan IS, Creasman WT. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism in patients with gynecologic malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147 (4) : 369-75.
- [171]: Gallus AS, Hirsh J, O'Brien SE, Mc Bride JA, Tuttle RJ, Gent M. Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin. *JAMA* 1976;235 (18):1980-2.

- [172]: Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;21:3665-75.
- [173]: Akl EA, Karmath G, Uosuico V, et al. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006468.
- [174]: Debourdeau P, Beckers M, Gerome P, Durant C, Lacoïn Q, Debourdeau A et al. How to improve the implementation of guidelines of cancer-related thrombosis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11:473-83.
- [175]: Geffray L. Actualités en thrombose et cancer. *Rev Med Interne.* 2011; 32:265-7.
- [176]: Pernod G, Ladarere J, Yver J, Satger B, Allenet B, Berremili T et al. EDUC' AVK : reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education : a prospective multicenter open randomized study. *J Gen Intern Med.* 2008;23:1441-6.