

UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

ANNEE : 2016

THÈSE N° : 59/16

**LES ACTUALITÉS SUR LES BASES
PHYSIOPATHOGENIQUES DES
THROMBOSES AU COURS DU CANCER**
THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....2016

PAR

Melle LYOUSSI ZINEB

Né le 11 juillet 1991 à MOHAMMEDIA

Pour l'Obtention du Doctorat en pharmacie

MOTS CLES : Thrombose-Cancer-Trousseau-physiopathologie.

MEMBRES DE JURY

Mme. S. TELLAL

Professeur de biochimie

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie biologique

Mme. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de biochimie

Mme. M.NAZIH

Professeur d'Hématologie biologique

PRÉSIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية: 32

صَلِّ عَلَى اللَّهِ الْعَظِيمِ

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali

Urologie
Chirurgie Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Dir. HMIMV*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation **inspecteur SS**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie

Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie

Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAoui Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRISSE LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation **directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation

Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra

Psychiatrie
Neurochirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie

Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologiebiologique
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



Je dédie cette thèse à....

Je dédie ce travail à la mémoire de ma très chère grand-mère qui aurait été fière de moi, et à mes grands parents paternels et maternels.

A mes très chers parents

Abderrazak et Malika

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes meilleures reconnaissances.

Vous avez guidé mes premiers pas, et vous étiez toujours une source intarissable d'amour et de sacrifice.

J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre confiance.

Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.

Merci beaucoup abi et omi, je vous aime beaucoup.

A ma sœur Sofia, et mes frères Mouad, Achraf, Mossab, Abderrahmane, qui m'ont toujours donné une aide précieuse tout au long de mes études ainsi que dans ma vie personnelle.

A mes neveux Zakaria et Ali.

A tous les membres de la famille Lyoussi et la famille Jaouad sans exception.

A mes très chers amis

Sara, malika, saida, fatima, rawia, samira, hassane, assia.....

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

En témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous mes amis et camarades de promotion

A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail et toute l'équipe du laboratoire d'hématologie

Au nom de notre tendre complicité et en souvenir de tous ces moments qu'on a passé ensemble, je vous offre ce travail en témoignage de mon immense affection.

Remerciements



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A

NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Madame Le Professeur SAIDA TELLAL

Professeur de biochimie,

*Vous nous avez accordé un immense honneur
et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de
thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse
et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce
travail.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le
témoignage de notre haute considération,
de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.*

A

NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame LE Professeur SOUAD BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Merci pour m'avoir accueilli dans votre service et pour m'avoir accepté ce sujet de thèse, pour la confiance que vous m'avez accordée du début à la fin du travail et pour votre disponibilité.

Vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.

Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et votre optimisme infailible, merci d'avoir trouvé les mots qu'il faut aux moments qu'il faut.

Je n'oublie pas enfin votre aide précieuse dans la relecture et la correction de ma thèse.

Je vous prie de trouver ici, cher Professeur, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon immense respect.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MR Le Professeur AZLARAB MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique et

Chef de Service du laboratoire centrale

D'hématologie CHU-IS RABAT

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger ce travail.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités
humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité
notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère
reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime*

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Madame Le Professeur MOUNA NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil très aimable, votre volonté d'enseigner et à votre profonde humanité.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.

Veillez croire, chère maître, en nos sentiments les plus respectueux.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MR Le Professeur ABDELLAH DAMI

Professeur de Biochimie

Je vous remercie chaleureusement pour le privilège que vous

m'avez accordé en siégeant parmi mon jury ;

J'ai pour vous le respect d'admiration qu'imposent votre

compétence et vos qualités humaines ;

Permettez-moi, cher maître, de vous exprimer mon immense

reconnaissance et ma respectueuse estime.

SOMMAIRE

Introduction:	1
Chapitre1: Généralités	2
<i>I. Thrombose :</i>	3
1. Définition :	3
2. Facteurs de risques :	3
1. Age :	3
2. Antécédents thromboemboliques :	3
3. Chirurgie et traumatisme :	3
4. Immobilisation prolongée :	4
5. Grossesse et post-partum :	4
6. Contraception orale et traitement hormonal substitutif :	4
7. Obésité :	5
8. Cancers solides et hémopathies :	5
9. Tabagisme :	5
10. Anomalies de la coagulation : [5, 11, 12,14]	5
11. Thromboses veineuses iatrogènes ou médicamenteuses :	5
12. Autres causes :	6
<i>I. Cancers :</i>	7
1. Définition :	7
Chapitre2: Thrombose ET cancer	8
<i>II. Epidémiologie</i>	9
1. Epidémiologie des thromboses au cours du cancer :	9
2. Les patients atteints de cancer à haut risque de MTEV :	11
1. La localisation	11
2. Le stade du cancer :	12
3. L'ancienneté de la pathologie cancéreuse :	13
4. L'hospitalisation :	14
<i>III. Physiopathologie :</i>	14
1. Triade de virchow :	14

1.	Hypercoagulabilité :-----	15
2.	Lésion endothéliale :-----	16
3.	Stase veineuse :-----	17
2.	Les mécanismes tumoraux de l'activation de la coagulation :-----	17
1.	Les facteurs hémostatiques :-----	17
2.	Inflammation, thrombose et cancer :-----	21
3.	Rôle du système de coagulation dans la progression tumorale :-----	23
1.	Plaquettes, angiogenèse et progression tumorale :-----	23
2.	Rôle du facteur tissulaire dans le développement tumoral et les métastases :-----	34
4.	Oncogénétique et thrombose :-----	39
5.	Hypercoagulabilité iatrogène et cancer :-----	39
1.	Les antiangiogéniques :-----	39
2.	Les facteurs de croissance :-----	50
3.	L'hormonothérapie :-----	50
4.	La chimiothérapie :-----	51
5.	Radiothérapies :-----	56
6.	Thromboses sur cathéter central chez le patient cancéreux :-----	56
7.	La chirurgie :-----	62
8.	Hospitalisation :-----	62
6.	Thrombophilie et cancer :-----	62
IV.	<i>Exploration</i> :-----	66
1.	Les biomarqueurs de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient atteint de cancer :--	66
1.	Biomarqueurs conventionnels :-----	66
2.	Biomarqueurs émergents :-----	69
3.	Bilan de thrombophilie :-----	72
2.	IMAGERIE :-----	72
1.	Echo-doppler veineux :-----	73
2.	Phlébographie :-----	74
3.	Angioscanner :-----	74
4.	Angio-IRM :-----	74
5.	Scintigraphie :-----	74
3.	Stratégie diagnostique :-----	75
V.	<i>La prise en charge de thrombose chez les patients cancéreux</i> :-----	76

1. Traitement préventif de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV): -----76
2. Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) : -----77
3. Surveillance des anticoagulants chez les patients atteints de cancer -----78

Conclusion :----- 81

Résumé :----- 82

Abstract: ----- 83

ملخص----- 85

Référence :----- 86



ILLUSTRATIONS

ABREVIATIONS :

FDR : facteur de risque

TV : Thrombose Veineuse

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

MTEV : Maladie Thromboemboliques Veineuse

TVMS : Thrombose Veineuse des Membres Supérieurs

VEGF : Vascular Endothéliale Growth Factor

ERF: Ethylene Response Factor

TAFI : l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine

AVK: anti-vitamine-K

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor

EPO : Érythropoïétine

IA : inhibiteurs de l'aromatase

HBPM :Héparine Bas PoidsMoléculaire

PDGF : Plateled Derived Growth Factor

PAI : inhibiteurs des activateurs de plasminogène

IL :interleukine

TNF α : Tumor Necrosis Factor

FT: Facteur Tissulaire

MP: microparticule

TP: Taux de Prothrombine

TCA: Temps de Céphaline Activée

TVKTC: thromboses veineuses sur cathéters centraux

KTC: cathéters centraux

EP: embolie pulmonaire

ADP: adénosine diphosphate

bFGF: Basic fibroblast growth factor

TSP1: Thrombospondin

EPO : érythropoïétine

LLC: Leucémie Lymphoïde Chronique

AT: Anti-Thrombine

MPT: prothrombine

CPA: cancer procoagulant

IMC : Indice de masse corporelle

IC: intervalle de confiance

PAR : Protease-activated Receptor

LAM: Leucémie aiguë myéloblastique

EGFR: récepteur du facteur de croissance épidermique

PSGL1: P-sélectine Glycoprotein Ligand

UPA: Urokinase Type Plasminogen Activator

UPAr: Urokinase Type Plasminogen Activator Receptor

HETE: hydroxyl-eicosa-tetra-énoïque

TGFb : Transforming growth factor beta

FVW: Facteur de Von-Willebrand

GPIb: Glycoprotéine Ib

NK : Natural Killer

EPCR : Endothelial Protein C Receptor

MMP-1: Métalloprotéinase matricielle

ERK: Extracellular Regulated kinase

NAPC2: Nematode anticoagulant protein c2

PDI: Protein Disulfure Isomerase

VCAM1: vascular cell adhesion molecule

CXCL1: chemokine (C-X-C motif) ligand

CSF1: macrophage Colony Stimulating Factor

CSF2: granulocyte Colony Stimulating Factor

Kras: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

MAPK : mitogen-activated protein kinase

PML-PAR α : Progressive multifocal leukoencephalopathy

FIIL : facteur II Leiden

FVL : facteur V Leiden

RR : Risque relatif

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : triade de virchow appliqué au cancer

Figure 2 : cascade des réactions suite à une lésion endothéliale

Figure 3 : les acteurs pro-coagulants du cancer

Figure 4 : la p-sélectine : lien des hétéro-complexes cellulaires pro-coagulants

Figure 5 : la relation intriquée de l'évolution du cancer avec l'inflammation et la thrombose

Figure 6 : les différents mécanismes par lesquelles les plaquettes peuvent favoriser la croissance tumorale et le développement des métastases

Figure 7 : les différentes molécules impliquées dans les relations plaquettes-cellules tumorales

Figure 8 : cancer et hypercoagulabilité du compartiment vasculaire

Figure 9 : interactions des cellules tumorales avec l'hémostase à l'origine de l'angiogénèse, la perméabilité vasculaire, la dissémination tumorale et le risque de thrombose

Figure 10 : mécanismes d'action du FT et de l'asTF dans développement tumoral et les thromboses associées au cancer

Figure 11 : les effets en particulier antiangiogéniques de la thalidomide et de ses dérivés

Figure 12 : effets prothrombotiques des traitements antiangiogéniques

Figure 13 : mode d'action des principales molécules antiangiogéniques

Figure 14 : résumé des mécanismes prothrombotiques

Figure 15 : coagulation et progression tumorale

Figure 16 : stratégie diagnostique simplifiée des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : facteurs de risques de MTEV

Tableau II : force de l'association entre MTEV et cancer en fonction de l'organe atteint (d'après Blom et al.)

Tableau III : incidence de la maladie veineuse thromboembolique (pourcentage par an) en fonction du site et du stade de la tumeur

Tableau IV : les mécanismes prothrombotiques de la chimiothérapie

Tableau V : le score de khorana

Tableau VI : facteurs de risque de survenue de thrombose sur cathéter central longue durée

Tableau VII : modèles de stratification du risque de MTEV avant chimiothérapie

Tableau VIII : les biomarqueurs étudiés dans la détection de thrombose chez le patient atteint de cancer

Tableau IX : bilan de Thrombophilie

Introduction:

L'association entre cancer et thrombose veineuse est une notion bien établie, dont l'observation a été décrite pour la première fois en 1865 par Trousseau [1].

Connue mondialement par le nom de syndrome de Trousseau. 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 déclarera 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 puis qu'il mourut d'un cancer digestif quelques mois plus tard [2].

En fait la relation thrombose cancer est réciproque : les patients atteints de cancer sont à risque de survenue d'une maladie thromboembolique veineuse s'exprimant par une phlébite ou par une embolie pulmonaire, conditions qui peuvent compromettre le risque vital de ces patients ; à son tour, une maladie thromboembolique veineuse peut accélérer le processus cancéreux ou encore être annonciatrice de la survenue d'un cancer.

Face à ces constatations, des questions se posent et restent encore à élucider : quelle est la prévalence de la thrombose chez la personne atteinte de cancer ? Quels sont les patients à haut risque ? Pourquoi un patient atteint de cancer développe-t-il une thrombose ? Ce risque thrombotique peut-il être aussi lié aux différents traitements anti-cancéreux ?

A travers ce travail, nous intéressons aux particularités physio-pathogéniques de cette maladie.

Chapitre1: Généralités

I. Thrombose :

1. Définition :

Une thrombose est un caillot de fibrine qui se forme dans une veine (thrombose veineuse) ou une artère (thrombose artérielle). [3]

2. Facteurs de risques :

TVP est multifactorielle avec des interactions possibles entre des facteurs de risque (FDR) constitutionnels et acquis [4]. 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 [5,6,7].

1. Age :

L'âge est un FDR important dans la MTEV [8]. 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 [5]. L'âge supérieur à 40 ans est retenu dans la littérature [5].

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 [4].

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 chromogènes 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 [5].

4. Immobilisation prolongée :

L'hospitalisation en médecine le plus souvent pour insuffisance respiratoire aigüe, infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque, paralysie d'un membre inférieur secondaire à un accident vasculaire cérébral ischémique et sans traitement anti- thrombotique, infection, déshydratation sévère ou autres sont des facteurs indépendants de TVP [9].

La prévalence de TVP augmente également au cours des transports aériens de longue durée (\geq à 5 heures ou à 4500 kilomètres) [8].

La stase veineuse secondaire à l'immobilisation en position assise semble le principal facteur responsable.

5. Grossesse et post-partum :

La grossesse représente un risque 5 fois plus important que chez les femmes du même âge et non enceintes [8].

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 [5].

6. Contraception orale et traitement hormonal substitutif :

La prise d'une contraception orale œstroprogestative multiplie par 2 à 6 le risque de TVP [4]. La réduction de la teneur en éthinylestradiol (de 100 à 30 μ g) a réduit ce risque mais ne l'a pas supprimé [5].

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 [4,10].

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 [5, 11, 12, 13,14].

8. Cancers solides et hémopathies :

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

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 [11].

10. Anomalies de la coagulation : [5, 11, 12,14]

- Thrombophilie
- Déficit en antithrombine.
- Déficit en protéine C et S.
- Résistance à la protéine C activée.
- Mutation du gène de la prothrombine.
- Hyperhomocystéinémie.
- Anticorps anti-phospholipides.
- Augmentation du facteur VIII.
- Augmentation des facteurs IX, XI.

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 [5,13,12].

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 [7, 11,15].

Tableau I : Facteurs de risques de MTEV :

FDR constitutionnel	FDR acquis
Thrombophilie.	ATCD thromboembolique.
Déficit en antithrombine.	Chirurgie ou traumatisme.
Déficit en protéine C et S.	Immobilisation prolongée.
Résistance en protéine C et S.	Grossesse
Mutation de gène prothrombotique.	Contraception orale + traitement hormonale.
Anticorps anti-phospholipidique.	Médicaments (chimiothérapie...).
↗ de FVIII.	Cancer+ hémopathie.
↗ de FIX, XI.	Tabagisme.
	Sd néphrotique.
	Sd Lemierre.
	Age.
	Obésité.

I. Cancers :

1. Définition :

Un cancer est une pathologie caractérisée par la présence d'une ou plusieurs tumeurs malignes, formée à partir de la transformation par mutations ou instabilité génétique (anomalies cytogénétiques) d'une cellule initialement normale.

Ces tumeurs peuvent prendre naissance dans chaque partie du corps humain : il existe ainsi plusieurs types de cancers issus de plusieurs types d'organe, de tissus et de cellules associées à ces tissus. Les cancers du sang par exemple regroupent sous le terme d'homéopathies 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. [16]

Chapitre2: Thrombose ET

cancer

II. Epidémiologie

1. Epidémiologie des thromboses au cours du cancer :

L'épidémiologie montre un risque très augmenté de thrombose veineuse chez le patient cancéreux, en cas de traitement chimiothérapique, de chirurgie, de stade avancé de la maladie cancéreuse, de certain type de cancer, d'anomalies génétiques prothrombogènes, 15% à 20% des patients atteints de cancers auront aussi une MTEV (TVP ou EP), et l'incidence est 4 à 6 fois plus fréquente dans cette population. Celle-ci est par ailleurs la seconde cause de décès au cours de la maladie cancéreuse [17] ; et constitue donc un facteur pronostique défavorable avec diminution de la survie [18].

Certains types de cancers sont plus fréquemment associés à la MTEV comme, les adénocarcinomes muco-sécrétant du tube digestif, les cancers du pancréas, du poumon (en particulier les adénocarcinomes), du colon, de la prostate, de l'ovaire, des leucémies aiguës promyélocyaires et les syndromes myéloprolifératifs. [19] le risque thrombogène est d'autant plus élevée que ces tumeurs sont à un stade métastatique au moment du diagnostic (risque*20 ;*30). Les tumeurs cérébrales primitives ou secondaires sont aussi à haut risque de MTEV à tous les stades de leur prise en charge. Ainsi dans les gliomes on note un taux de MTEV de 20 à 30 % par année de survie avec un taux de récurrence sous traitement de 0 à 12 % et un taux de complication hémorragique majeure de 0 à 17,4 %. Chez la femme, les cancers gynécologiques sont particulièrement thrombogènes surtout en période postopératoire. [20]

- Une étude anatomo-clinique japonaise a mis en évidence au sein d'une cohorte de 98736 autopsies dont 65181 avec cancer, une incidence d'EP 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. [21]

Ces données sont similaires à celles constatées dans des registres de suivis de patients hospitalisés, souffrant de cancers aux Etats-Unis, avec une incidence de maladie thromboembolique de 2 versus 1% dans une cohorte sans cancer. [22]

- Dans l'étude nord-américaine cas témoins en population, un cancer était retrouvé chez 142 cas de MTEV inclus (23%), contre 22 des 625 témoins (3,5%) appariés pour l'âge

et le sexe : le rapport de cotes pour l'association entre cancer et MTEV était de 7,7 (intervalle de confiance (IC) a 95%=47-12,5). Cela peut être interprété de la façon suivante : la présence d'un cancer est associée a un risque multiplie par 7 de MTEV. [23]

- Des chiffres très comparables (OR a 6,7 ; IC a 95%=5,2-8,6) sont rapportés en Europe par les investigateurs de l'étude cas témoins MEGA Study, dans une analyse portant sur 3220 patients consécutifs atteints d'un premier épisode thromboembolique et leur 2131 témoins. [24]
- En termes de risque absolue le cancer représente 15 à 20% environ des cas de MTEV. L'analyse des données du registre EPI-GETBO-2 montrait qu'au cours des années 2005, 15% de tous les cas de MTEV diagnostiques en Bretagne occidentale sont survenus chez les patients atteints de cancer [25]. Des chiffres comparables étant rapportés en Amérique du Nord avec une proportion de l'ordre de 20 % [26]. À l'inverse, une analyse des données issues d'un registre californien de 235,149 cas de cancer révélait que dans les deux ans suivant un diagnostic de cancer, 1,6 % des patients développent une MTEV [27].
- D'autres études permettent d'approcher cette association, bien qu'elles ne soient pas dessinées pour cela. Ainsi, dans l'essai Medenox, comparant l'énoxaparine au placebo pour la prévention de la MTEV chez les patients médicaux hospitalisés, la présence d'un cancer parmi les patients recevant un placebo ou une prophylaxie inefficace était associée à un risque thrombotique accru de 60 % par rapport aux patients sans cancer [28]. 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 aux patients sans cancer [29]. Dans les études diagnostiques, enfin parmi les patients chez qui on suspecte une embolie pulmonaire (EP), ce diagnostic est 1,5 fois plus souvent confirmé chez ceux atteints d'un cancer [30]. Ainsi, chez les patients avec suspicion d'EP, la présence d'un cancer est l'un des critères augmentant la probabilité clinique pré-test, ce critère est retrouvé dans les principaux scores d'évaluation de la probabilité clinique [31,32].

Globalement, le risque de thrombose veineuse est nettement accru en cas de cancer mais il est différent selon le terrain des patients, le type de tumeurs et au cours de l'évolution chez un même patient [33]. Différents facteurs sont proposés pour évaluer ce risque. Le site initial de la tumeur : cerveau, pancréas, ovaire, rein, estomac, poumon. L'existence de métastases accroît aussi ce risque mais cela doit être pondéré par l'éventualité d'une mobilité réduite et d'une comorbidité plus grande. [34].

2. Les patients atteints de cancer à haut risque de MTEV :

Tous les patients cancéreux ne partagent pas le même risque thromboembolique. En plus des facteurs de risque traditionnels de la MTEV (chirurgie, grossesse, immobilité prolongée, trauma, obésité, etc.), les patients cancéreux ont plusieurs facteurs de risque spécifiques incluant la chimiothérapie, la thérapie hormonale (cancer du sein) et la présence de cathéters veineux centraux. De plus, plusieurs caractéristiques de la pathologie cancéreuse jouent un rôle dans ce risque. L'identification des patients à haut risque est importante dans l'objectif de mieux cibler d'éventuelles stratégies de prévention.

1. La localisation

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 et de la définition et des regroupements différents des pathologies et des sites tumoraux en fonction des études.

Dans une étude hollandaise, l'incidence de la thrombose était estimée chez 537 patients inclus après un diagnostic de cancer pulmonaire non à petites cellules. En comparant cette incidence à celle observée dans la population générale, les auteurs concluaient que le risque thrombotique était 20 fois plus élevé chez ces patients que dans la population générale [35].

Une autre analyse a comparé la fréquence des différents cancers parmi une population de patients ayant fait une thrombose, à la fréquence attendue des différents cancers en fonction de l'âge et du sexe des patients. De cette analyse, les tumeurs pancréatiques, cérébrales et le lymphome ressortaient comme étant les plus thrombogènes, avec des risques relatifs supérieurs à 25, alors que les cancers du sein, colorectaux, du poumon et la prostate étaient

associés à un risque relatif de l'ordre de dix [36]. 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 [37].

Dans le cas témoin MEGA Study, l'intensité de l'association entre MTEV et cancer variait également en fonction de la localisation de la pathologie cancéreuse (Tableau II). Le risque le plus élevé était retrouvé pour les tumeurs hématologiques : 37 des cas de MVTE, contre seulement un témoin en étaient atteints, rapport de cotes 28, IC à 95 % : 4–200 [24].

Enfin, même si certains types de tumeurs semblent être particulièrement associés avec la MVTE (Tableau II), les types de cancers les plus fréquemment associés à une MVTE sont simplement ceux qui sont les plus prévalents dans la population (poumon, colon, sein) [38]

Tableau II: Force de l'association entre MVTE et cancer en fonction de l'organe atteint (d'après Blom et al. [24])

Type de cancer	Rapport de cotes (IC à 95%)
Tumeurs hématologiques	28,0 (4,0-200)
Poumon	22,2 (3,6-136)
Tube digestif	20,3 (4,9-83)
Cerveau	6,7 (1,0-45)
Rein	6,2 (0,8-47)
Sein	4,9 (2,3-10,5)
Peau (mélanome, spinocellulaire)	3,8 (1,1-12,9)
Ovaire	3,1 (0,6-15,3)
Prostate	2,2 (0,9-5,4)
ORL	1,6 (0,4-6,4)

2. Le stade du cancer :

L'association entre cancer et MTEV est plus importante encore quand le cancer est au stade métastatique. 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 ceux avec métastases [35]. Dans la MEGA Study, 93 des 219 cas de MVTE 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 MVTE était de 20. (Tableau III)

Tableau III : Incidence de la maladie veineuse thromboembolique (pourcentage par an) En fonction du site et du stade de la tumeur [35]

Site de la tumeur	localisé	locorégional	Généralisé
Pancréas	4,2	4,9	20,0
Estomac	2,5	3,8	10,7
Lymphome non-hodgkinien	1,7	3,5	2,5
Rein	1,2	3,7	6,0
Poumon	1,1	2,3	5,0
Colon, rectum	0,9	2,3	4,3
Prostate	0,8	1,0	0,9
Utérus	0,8	1,5	6,4
Ovaire	0,7	2,0	3,6
Vessie	0,6	2,6	7,9
Sein	0,5	1,0	2,8

3. L'ancienneté de la pathologie cancéreuse :

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 la plus forte pour les cancers diagnostiqués depuis moins de trois mois (rapport de cotes pour le risque thrombotique à 54, IC à 95 % : 9–334) ; elle décroissait par la suite : rapport de cotes à 14 quand le cancer avait été diagnostiqué entre trois mois et un an avant l'inclusion, à quatre pour des cancers datant d'un à trois ans, puis à trois pour des

cancers de trois à cinq ans, à 2,6 entre cinq et dix ans, 2,3 pour des cancers datant d'entre dix et 15 ans, et enfin 1,1 pour des cancers diagnostiqués plus de 15 ans avant l'inclusion [24].

4. L'hospitalisation :

Les patients avec un diagnostic de cancer 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 leur première hospitalisation [39]. La mortalité chez ces patients est aussi augmentée (rapport de cotes pour la mortalité à 2,01 (IC à 95 % : 1,8–2,2) comparativement aux patients hospitalisés sans cancer. Enfin, une autre étude par le même groupe a démontré que le taux de MVTE chez les patients hospitalisés avec un cancer a augmenté de 28 % entre 1995 et 2003 [40]. Le taux de MTEV est passé de 3,9 à 5,7 % par hospitalisation. Enfin, 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.

III. Physiopathologie :

Le cancer est un véritable modèle de l'hypercoagulabilité acquise. La physiopathologie des troubles hémostatiques décrites au cours du cancer est particulièrement complexe et traduit les multiples connexions de cette pathologie avec le système de l'inflammation et de l'hémostase. Dans ce chapitre nous envisagerons les nombreux facteurs identifiés qui sont responsables de cet état pro-thrombotique et dont l'action combinée contribue au développement tumoral.

1. Triade de Virchow :

L'incidence élevée des thromboses lors du cancer peut être expliquée par l'accumulation des éléments de la triade de Virchow très fréquente chez le patient cancéreux : anomalie de flux sanguin, anomalie de la paroi vasculaire, anomalie de la coagulation sanguine.

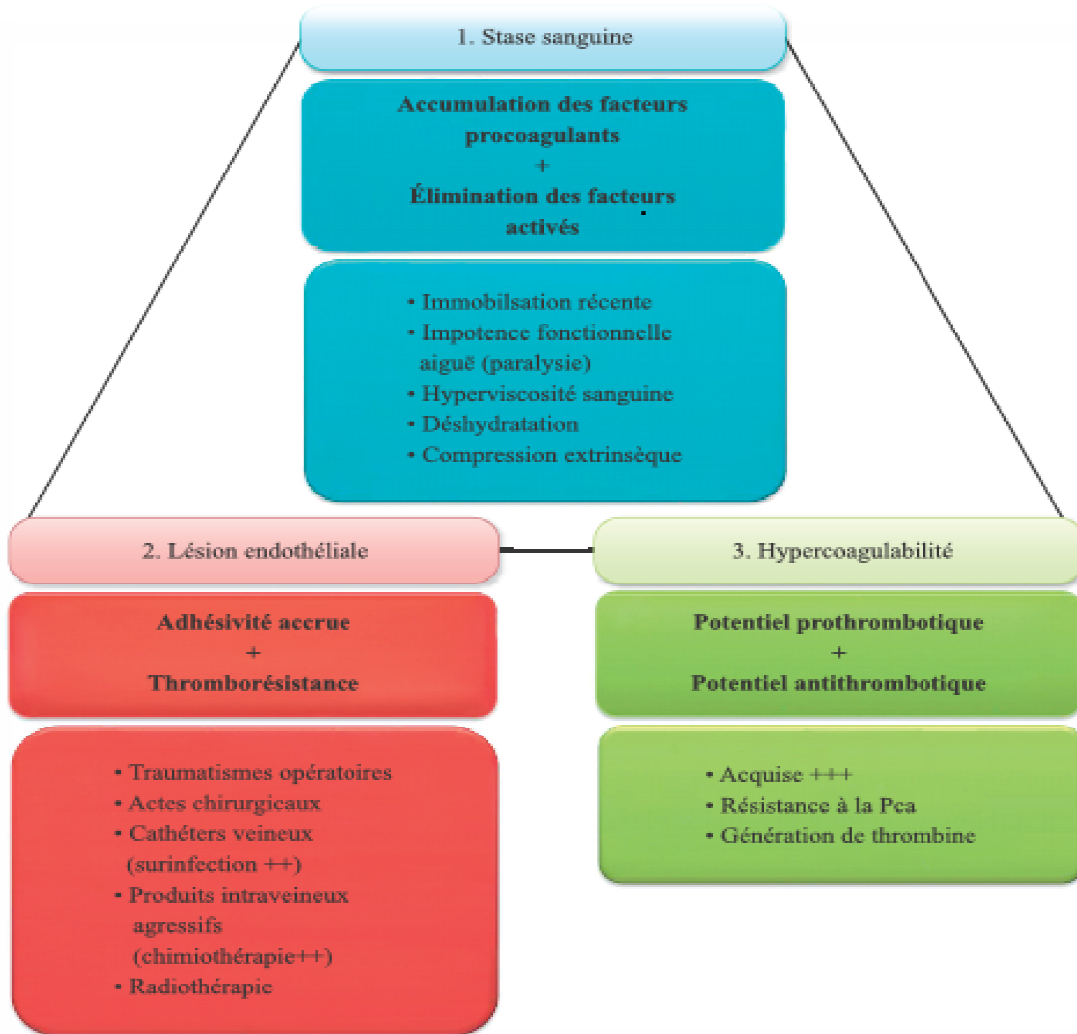


figure1 : triade de Virchow appliqué au cancer [41]

1. Hypercoagulabilité :

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

- Un déséquilibre de la balance hémostatique.
- La production de facteurs pro-coagulants
- Un déséquilibre de la fibrinolyse
- La libération accrue de cytokines pro-inflammatoires.

- La coopération intercellulaire exacerbée (cellules tumorales, endothéliales, plaquette, monocytes)
- La progression tumorale via l'angiogenèse et la dissémination métastatique.
- L'hypercoagulabilité iatrogène liée au traitement physique ou chimique anti-tumoral.[41]

2. Lésion endothéliale :

Entraînée par la libération par les cellules tumorales de cytokines comme $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ favorisant un état pro-thrombotique, 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.

Les lésions endothéliales peuvent être également induites par des opérations chirurgicales, la pose de voies veineuses ou pour certaines chimiothérapies. [42]

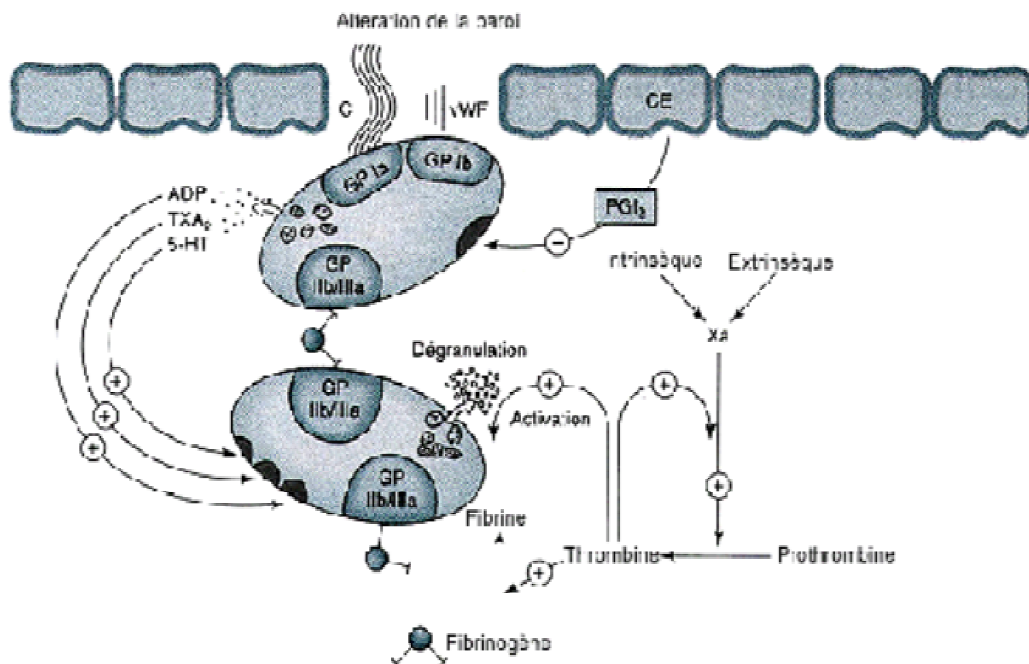


Figure 2 : cascade des réactions suite à une lésion endothéliale [42]

3. Stase veineuse :

Chez les patients atteints d'un cancer, le phénomène de stase veineuse peut être lié à plusieurs facteurs : l'immobilisation, l'obstruction veineuse par compression extrinsèque ou invasion endo-vasculaire, comme par exemple dans le carcinome rénal, ou enfin une hyperviscosité consécutive à des phénomènes inflammatoires ou dysprotéinémiques. Cette stase veineuse entraîne une diminution de la clairance des facteurs activés de la coagulation et de crée des lésions hypoxiques des valvules veineuses favorisant la formation de thrombose. [42]

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 :

1. Les facteurs hémostatiques :

Il existe de multiples interactions entre le cancer et l'hémostase. Ces interactions sont en outre à l'origine des mécanismes physiopathologiques de la thrombose survenant au cours des cancers.

1) Les protéines pro-coagulantes :

➤ *Facteur Tissulaire : (FT)*

Le facteur tissulaire (FT ou CD142) est une glyco-protéine transmembranaire exprimée par les fibroblastes de la paroi vasculaire, les cellules épithéliales, les monocytes activés et les cellules endothéliales endommagées. Il s'agit de l'activateur physiologique de la coagulation.

En effet lorsqu'il se lie au facteur Xa il forme un complexe qui initie la voie extrinsèque de la cascade de la coagulation aboutissant à la génération de thrombine, la thrombine ainsi générée permet la transformation du fibrinogène en fibrine et la formation du réseau fibrineux qui constitue majoritairement le thrombus.

Plusieurs études ont montré que les tumeurs associées à un risque thrombotique élevé expriment des taux élevés de FT comparés aux tumeurs moins thrombogènes. [44 ;45]

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. [46]

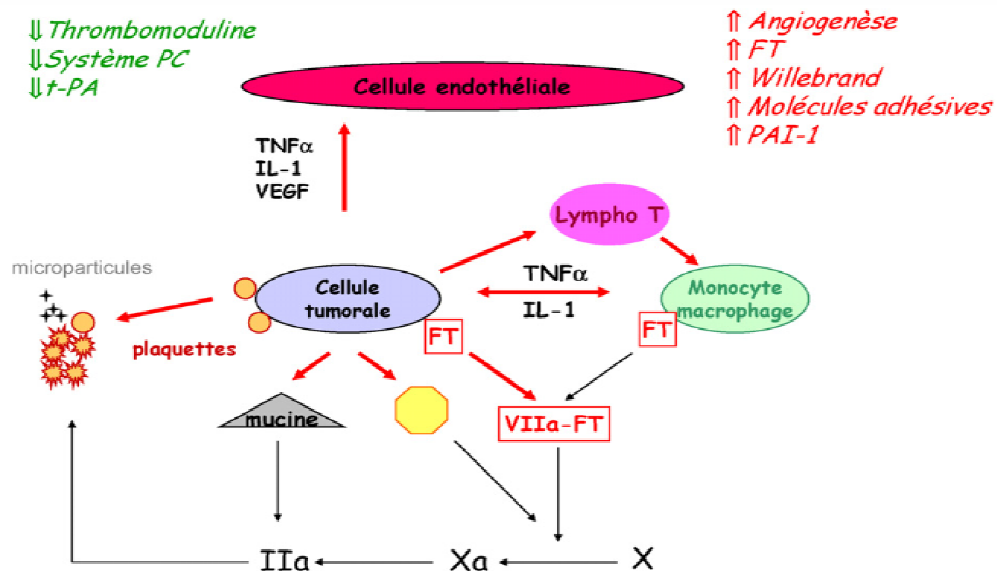


Figure 3 : les acteurs pro-coagulants du cancer [47]

Indépendamment de ses fonctions pro-coagulantes, le FT contribue à la croissance tumorale selon 2 mécanismes :

- D'une part, via la coagulation et la génération de thrombine, il est un puissant activateur de l'angiogenèse et du processus métastatique via les récepteurs protease-activated receptor (PAR-1, PAR-3 et PAR-4) couplés à des protéines G régulatrice.
- D'autre part, de manière indépendante de la coagulation, l'extrémité intracytoplasmique du FT est impliquée via le jeu de diverses kinases (MAP kinase P38, ERK 1/2) et de certains gènes (K-ras ou p 53, par exemple) dans le remodelage vasculaire, l'angiogenèse via vascular endothéliale growth factor et la progression tumorale [47].

- Le FT participe ainsi activement aux modifications du microenvironnement tumoral [48]. L'activation directe de PAR-2 par le complexe FT- VIIIa contribue aussi à la prolifération tumorale via des effets anti-apoptotiques et l'induction de diverses cytokines et autres régulateurs angiogéniques [49].

Ces mécanismes ne sont que partiellement élucidés. Nous allons essayer de les aborder dans les paragraphes suivants.

➤ CPA : cancer pro-coagulant ; ou facteur pro-coagulant du cancer:

Certaines cellules tumorales, comme les cellules de mélanome, de cancer du côlon ou le LAM3 expriment une protéase à cystéine calcium-dépendante de 68 KD, dénommée facteur pro-coagulant du cancer qui active directement le facteur X en facteur Xa, en le clivant à un site différent des autres activateurs classiques qui sont des sérines protéases, en absence de facteur VIII activée.

Ce facteur pro-coagulant du cancer serait capable d'induire par ailleurs une activation plaquettaire identique à celle induite par la thrombine [50].

Un rôle direct du CP sur les cellules tumorales a également été envisagé car son inhibition a montré des résultats significatifs sur la réduction de la viabilité des cellules tumorales.

De ce fait des applications thérapeutiques utilisant des anticorps bloquant CP ont été envisagées [51].

2) Les microparticules :

Les microparticules sont des structures vésiculaires complexes libérées par les cellules au cours des processus d'activation et d'apoptose. Elles sont composées d'une double couche de phospholipides et exposent des protéines transmembranaires et des récepteurs ; elles contiennent également des composants cytosoliques provenant de leurs cellules mères. [51] L'activation d'oncogènes, tels que KRAS et le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), ainsi que l'activation ou la perte du gène suppresseur de tumeur p53 peuvent induire un processus de vésiculation de la cellule tumorale [53]. Les cellules tumorales libèrent des microparticules pro-coagulantes portant le FT (MP-FT+) qui

contribuent à augmenter le risque de MTEV. Le rôle pathogène de ces MP- FT+ a été suggéré par plusieurs études cliniques, et documentés chez la souris [54-55]. En effet dans un modèle murin de thrombus l'injection de microparticules de lignés tumorales pancréatiques humaines et murines induit un raccourcissement du temps d'occlusion veineux et artériel, et ces microparticules spécifiquement dérivées de la tumeur se lie au thrombus de manière dépendante du P-sélectine glycoprotéine ligand-1 (PSGL-1) [56]. De nombreuses études visant à établir le rôle des MP-FT+ dans la survenue des thromboses associées au cancer, et leur intérêt comme biomarqueur potentiel pour identifier des patients à risque de MTEV, sont actuellement en cours.

Par ailleurs, les microparticules ont la capacité de transférer du matériel biologiquement actif entre les cellules, en particulier des récepteurs oncogéniques et des transcrits ARN, Elles véhiculent de multiples éléments et molécules tels que les intégrines et les P-sélectines ; et pourraient ainsi jouer un rôle dans le processus de croissance tumorale.[56]

3) Les mucines :

Sécrétées par les adénocarcinomes, elles servent de liens via la P-sélectine sur les plaquettes et la L-sélectine sur les leucocytes pour former des hétéro-agrégats complexes prothrombotiques avec les cellules tumorales [57].

4) Les protéines de la fibrinolyse :

L'interaction entre cellules cancéreuses et système fibrinolytique est complexe et la résultante peut se traduire par des manifestations hémorragiques, par activation de la fibrinolyse, ou au contraire favoriser le développement de thromboses par inhibition de la fibrinolyse. Le système fibrinolytique est aussi fortement impliqué dans la prolifération tumorale, le développement de métastases et l'angiogenèse. Parmi les activateurs physiologiques de la fibrinolyse, l'urokinase type plasminogen activator (uPA) et son récepteur cellulaire (uPAR) ont été étudiés dans les cancers. L'expression de l'uPA est fortement augmentée dans différents cancers et son taux mesuré dans des extraits de tumeurs a une valeur pronostique, notamment dans les cancers du sein, colorectaux, de l'estomac et du rein. De même, dans le cancer de la prostate, l'uPA est plus fortement

exprimé dans des lignées cellulaires invasives par rapport aux lignées non invasives [58, 59].

Les inhibiteurs des activateurs du plasminogène (PAI-1, PAI-2), produits par les cellules tumorales en grande quantité, par leur activité inhibitrice de la fibrinolyse, augmentent l'état d'hypercoagulabilité et donc contribuent vraisemblablement au développement de thromboses veineuses dans la pathologie cancéreuse. De plus, il semble que le PAI-1, en association avec l'uPA, l'uPAR et le plasminogène, facilite l'invasion cellulaire et l'angiogenèse dans les cancers [58].

2. Inflammation, thrombose et cancer :

L'inflammation est intimement liée au processus tumoral. Elle implique toutes les cellules du compartiment vasculaire telles que les lymphocytes, les monocytes-macrophages, les cellules tumorales, l'endothélium et les plaquettes [59]. Le syndrome inflammatoire biologique amplifie cette coopération pluricellulaire (polynucléaires, monocytes, plaquettes. . .). L'augmentation des taux de FVIII et de fibrinogène peut induire une résistance acquise à l'activité anticoagulante de la protéine C activée. Les cellules tumorales sont capables d'interagir directement avec les autres cellules via les cytokines ([TNF- α], [IL1], [VEGF]...) et les molécules adhésives (Willebrand, P-sélectine, VCAM1, E-sélectine. . .) en influençant ainsi leur potentiel pro-thrombotique (expression moindre de thrombomoduline et libération accrue de facteur tissulaire).

La P-sélectine (CD62P) est la plus volumineuse des sélectines (140 kDa). Elle est contenue dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales et les granules alpha des plaquettes. La liaison de la P-sélectine à son récepteur membranaire le P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) active l'adhésion leucocytaire, l'agrégation hétérotypique des plaquettes et des cellules endothéliales activées aux cellules tumorales. Cette sélectine est le véritable chaînon liant l'inflammation à la thrombogenèse (Figure. 4). Elle contribue à la focalisation des microparticules sur les sites lésionnels ou inflammatoires tout en stimulant leur génération [61]. La croissance du thrombus est ainsi P-sélectine/PSGL-1 dépendante. Les héparines limiteraient la dissémination métastatique en inhibant directement les interactions cellulaires médiées par P-sélectine [62]

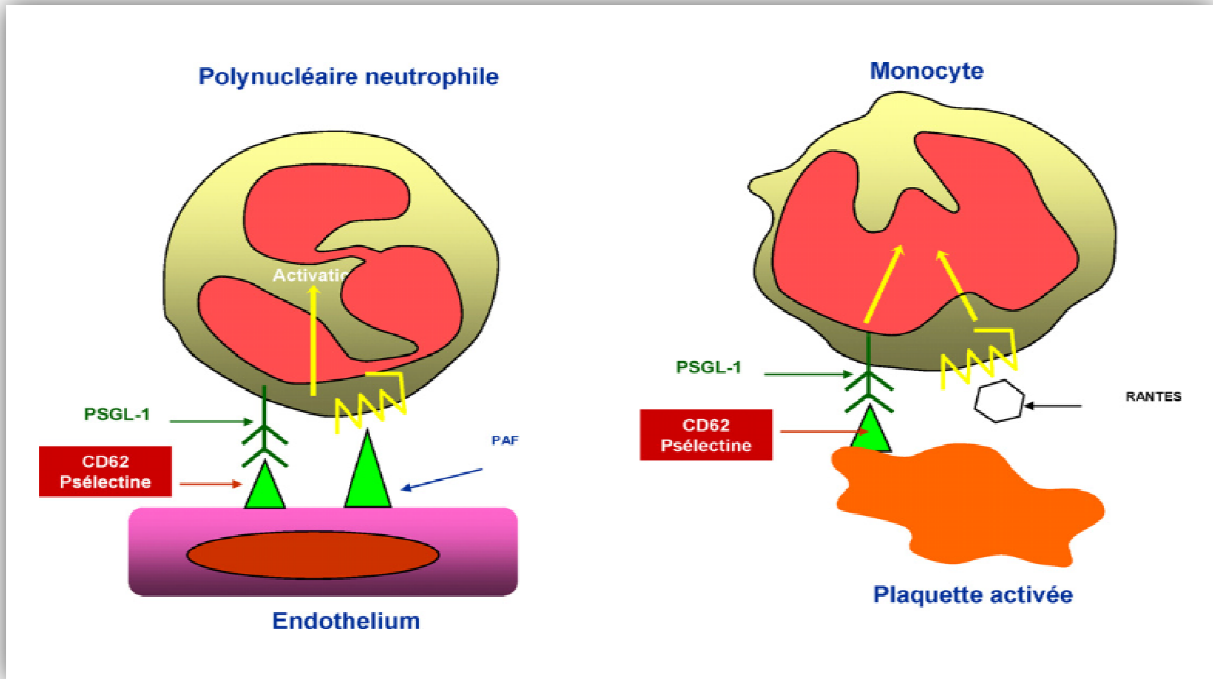


Figure 4 : la P-sélectine : lien des hétéro-complexes cellulaires pro-coagulants. [41]

- Les cytokines pro-inflammatoires et les protéines de la phase aiguë de l'inflammation sont communément élevées au cours du cancer résultant de l'activation monocyttaire et/ou endothéliale ou émanant directement des cellules tumorales [63]. Ils vont agir principalement sur les cellules endothéliales selon 3 mécanismes :
 - 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 [64].
- L'élévation des taux de facteur VIII combinée à celle du facteur Willebrand pourrait aussi contribuer à amplifier cette hypercoagulabilité [65]. De plus, l'activité de l'ADAMTS-13, protéase responsable du clivage du facteur Willebrand, serait réduite dans les cohortes de patients atteints de cancer. [66]

Tous les partenaires cellulaires et plasmatiques du compartiment vasculaire interagissent de manière intimement intriquée contribuant à une adhésivité accrue et à l'acquisition d'un phénotype pro-coagulant. L'inflammation joue donc un rôle pivot à la fois dans la progression tumorale et dans le développement de la MTEV.

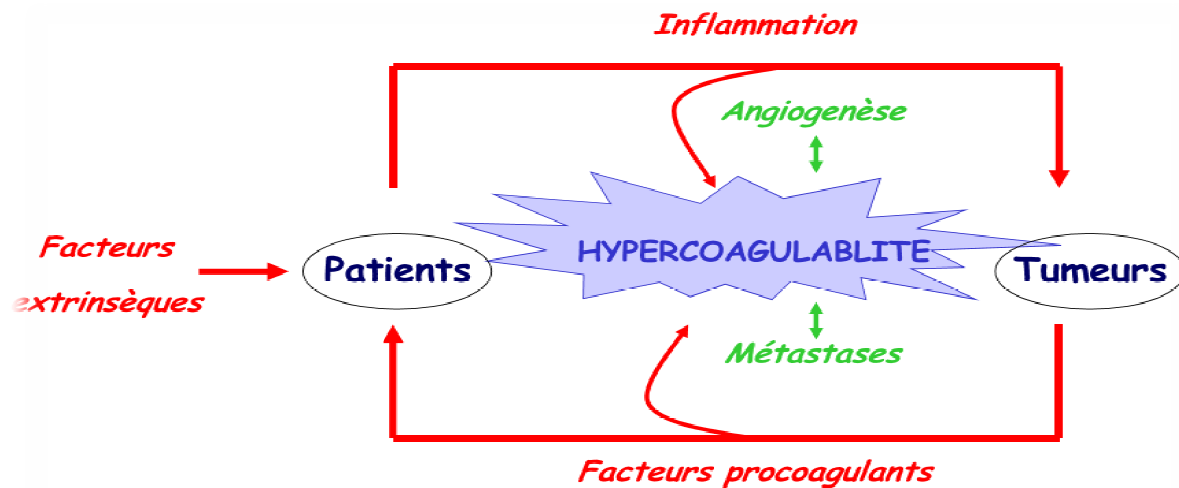


Figure 5 : la relation intriquée de l'évolution du cancer avec l'inflammation et la thrombose. [41]

3. Rôle du système de coagulation dans la progression tumorale :

La croissance tumorale, la néo-angiogenèse, 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 [44]. Parmi les acteurs cellulaires, les plaquettes contribuent aussi de manière importante au développement tumoral.

1. Plaquettes, angiogenèse et progression tumorale :

La thrombocytose réactionnelle et les plaquettes activées peuvent contribuer au développement tumoral en stimulant l'angiogenèse via la sécrétion de platelet derived growth factor (PDGF), de vascular endothelial growth factor et d'autre facteur de croissance. Elles favorisent aussi l'essaimage des cellules néoplasiques au sein du compartiment vasculaire via les intégrines telles que $\alpha v \beta 3$ et d'autres glycoprotéines

membranaires [68]. Une fois activées, les plaquettes au phénotype plus adhésif sont capables d'interagir davantage avec les autres cellules du compartiment vasculaire et les cellules tumorales [69]. Elles contribuent, en outre, à les fixer dans le lit vasculaire et à les protéger des forces cisaillement du flux circulatoire (shear-stress). Les embols tumoraux, engainés par la fibrine et les plaquettes, peuvent aussi se disséminer dans le flux circulatoire et favoriser le processus métastatique.

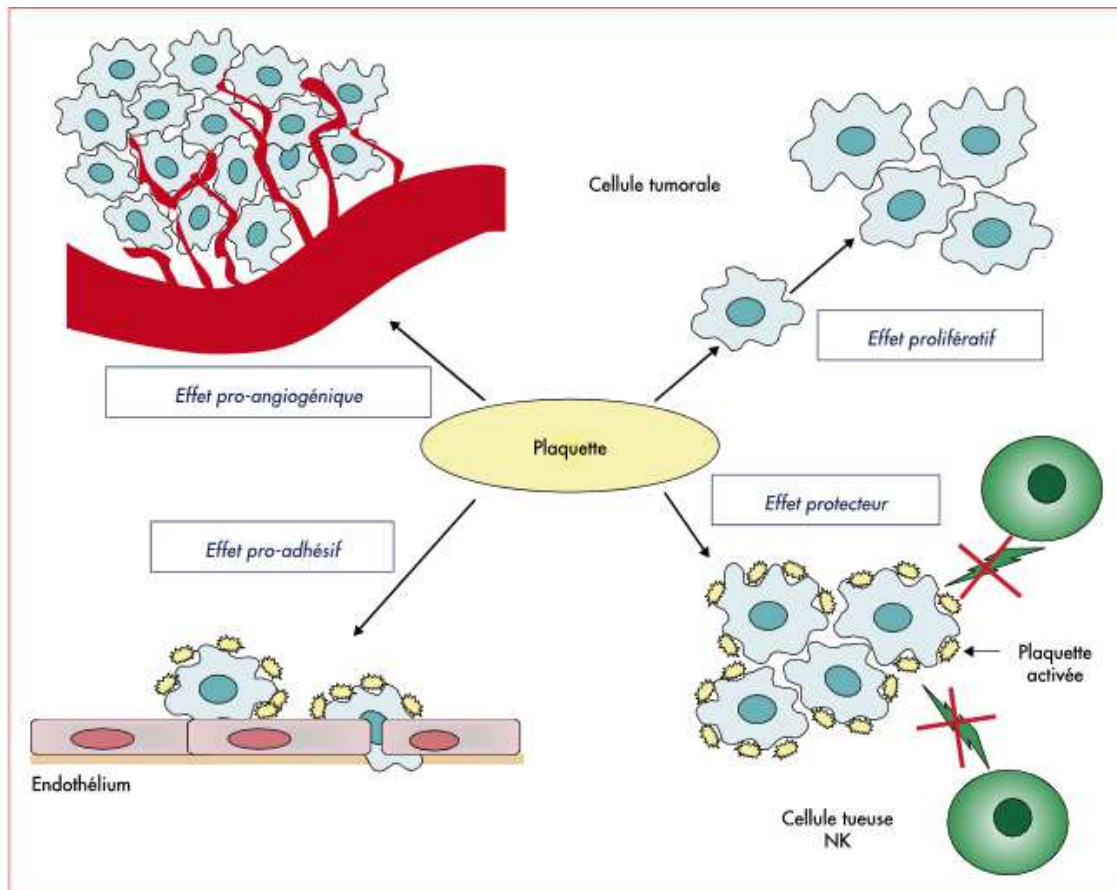


Figure 6 : Les différents mécanismes par lesquelles les plaquettes peuvent favoriser la croissance tumorale et le développement des métastases. [70]

Parmi les multiples acteurs à l'origine de la relation hémostasie/cancer, les plaquettes jouent un rôle particulièrement important [70]. Ainsi, la déplétion en plaquettes à un effet anti-métastatique, et un nombre élevé de plaquettes est généralement associé à une évolution plus péjorative des patients atteints de cancer [71]. Par ailleurs, les plaquettes sont capables

de protéger les cellules tumorales vis-à-vis du système immunitaire. Ce rôle protecteur peut s'exercer de deux manières différentes :

- Le premier mécanisme étudié a montré qu'en relarguant l'acide 12(S)-hydroxyéicosatétraénoïque (12(S)-HETE), les plaquettes protégeaient les cellules tumorales L-929 de la cytotoxicité et de la cytolyse entraînées par le facteur (TNF- α). D'autres facteurs solubles issus des plaquettes inhibent l'activité des cellules NK (Natural Killer) comme la PGE2 et le TGF β 1. [70-72]
- Nieswandt et al. ont quant à eux proposés un autre mécanisme expliquant la manière dont les plaquettes pouvaient protéger les cellules tumorales du système immunitaire. Ayant observé que certaines lignées tumorales sont vulnérables à l'attaque des cellules tueuses NK, ils ont émis l'hypothèse que les plaquettes interviennent en formant des agrégats autour de ces cellules tumorales, les soustrayant ainsi de la lyse induite par les cellules NK. [73]

En vu de ces différentes études, il semble donc que l'un des mécanismes par lesquels les plaquettes vont favoriser le développement métastatique, s'appuie sur leur capacité à empêcher les cellules tumorales d'être détruites par les cellules NK.

Les interactions entre les cellules tumorales et les plaquettes font intervenir de nombreux médiateurs et molécules d'adhésion, autres que la P-sélectine, contribuant à accroître l'adhésion et l'activation cellulaire. Ainsi, des récepteurs homologues à la glycoprotéine Ib, récepteur membranaire plaquettaire du facteur Willebrand, à l'intégrine α IIb β 3 (GPIIb/IIIa), récepteur du fibrinogène et à l'intégrine α V β 3 liant la fibronectine, seraient aussi présents sur certaines cellules cancéreuses contribuant à promouvoir la formation de ponts intercellulaires[70]. Toutes ces molécules figurent d'ailleurs parmi les médiateurs potentiels des interactions plaquettes-cellules tumorales qui ont été décrits dans la littérature et que nous allons maintenant évoquer en détail : (figure 7)

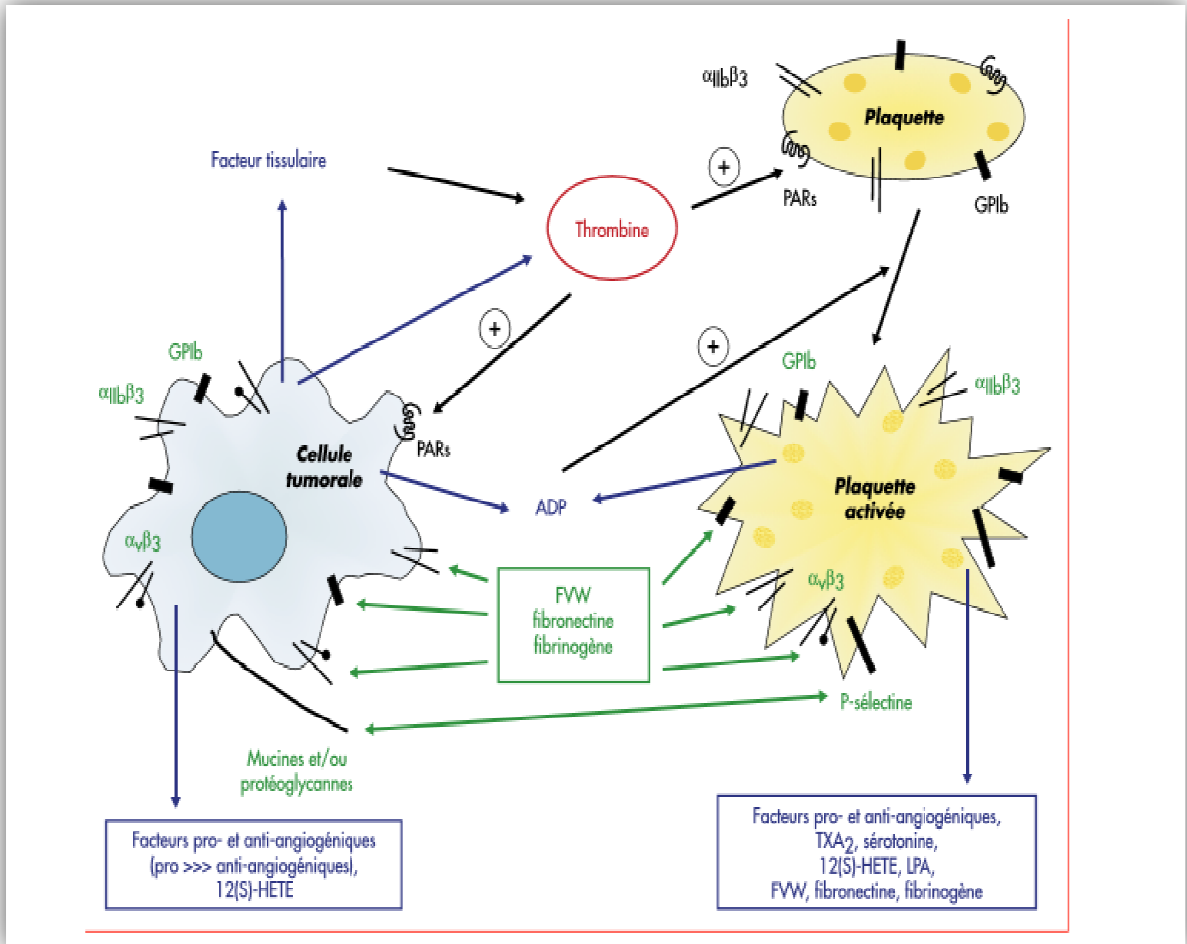


Figure 7 : Les différentes molécules impliquées dans les relations plaquettes-cellules tumorales.

Les récepteurs et protéines adhésives potentiellement impliqués dans l'interaction cellules tumorales-plaquettes sont indiqués en vert. La thrombine qui joue un rôle crucial dans la tumorigenèse est mentionnée en rouge. Les molécules stockées dans les granules des plaquettes ou produites par les cellules tumorales sont indiquées en bleu. Le signe + indique un effet activateur. ADP : adénosine diphosphate, GPIb : glycoprotéine Ib, PARs : récepteurs de la thrombine, FvW : facteur von-Willebrand, 12(S)-HETE : acide 12(S)-hydroxyéicosatétraénoïque, TXA : thromboxane A et LPA : acide lysophosphatidique. [70]

- Glycoprotéine Ib :

Un petit nombre d'études a mis en évidence la présence d'une glycoprotéine similaire à la GPIb plaquettaire à la surface de certaines lignées de cellules cancéreuses ainsi que son rôle dans l'agrégation plaquettaire induite par les cellules tumorales [74, 75]. Il semble toutefois que les deux protéines ne soient pas totalement identiques puisqu'un rapport ayant confirmé la synthèse d'une glycoprotéine similaire à la GPIb plaquettaire dans les cellules MCF-7 de cancer du sein, a également rapporté que l'activité de cette molécule homologue était différente de celle de la GPIb plaquettaire [76]. Malgré le peu d'éléments disponibles, l'identification de cette protéine constitue un résultat intéressant. En effet, le FVW en tant que ligand de la GPIb, pourrait former un pont entre les plaquettes et les cellules tumorales grâce à sa structure multimérique (figure 7).[70]

- Intégrine α IIb β 3 :

Différentes études ont fait état non seulement de la présence de α IIb β 3 à la surface de cellules tumorales mais ont également tenté de comprendre quel pouvait être son rôle en tentant de bloquer sa fonction grâce à des anticorps. L'inhibition de cette intégrine a eu pour effet de réduire la capacité des cellules tumorales à induire l'agrégation plaquettaire [74,77], de diminuer l'adhésion des cellules de mélanome humain à la fibronectine [78] ou encore de bloquer la croissance des cellules de mélanome humain chez les souris nude.[79]

Il apparaît donc que les intégrines α IIb β 3 tumorales et plaquettaires sont susceptibles de promouvoir les interactions adhésives entre plaquettes et cellules cancéreuses (figure 7) [75, 80]. Dans ce cas précis, les mécanismes mis en jeu semblent très similaires à ceux impliqués dans l'agrégation plaquettaire physiologique. Plusieurs études ont d'ailleurs mis en évidence le rôle du FVW et de la fibronectine dans l'adhésion des cellules tumorales aux plaquettes via α IIb β 3 (figure 7) [81-82]. De plus, l'importance de α IIb β 3 et du FVW dans le développement de métastases pulmonaires chez la souris a été clairement démontrée [82]. Il faut toutefois préciser que la présence d'une « réelle » intégrine α IIb β 3 à la surface des cellules tumorales reste controversée. Ainsi, α IIb β 3 n'a pu être détectée à la surface de cellules

d'adénocarcinome de colon humain ou de cellules de mélanome murin B16-BL6 [83, 84].

- Intégrine $\alpha\nu\beta3$:

Le rôle de l'intégrine $\alpha\nu\beta3$ dans les interactions plaquettes-cellules tumorales a été clairement démontré dans plusieurs études. Les travaux de Felding- Habermann ont largement contribué à élucider les mécanismes impliqués. En effet, il semble que l'état d'activation de l'intégrine $\alpha\nu\beta3$ détermine la capacité d'interaction avec les plaquettes ainsi que le phénotype métastatique d'une lignée tumorale humaine dérivée de cancer du sein, la lignée MDA-MB 435. En système de flux en milieu sanguin, la lignée parentale exprimant uniquement $\alpha\nu\beta3$ au repos ne se lie pas aux plaquettes activées et n'adhère pas à une matrice de collagène. Par contre des cellules provenant de cette même lignée mais cette fois isolées à partir de métastases, expriment $\alpha\nu\beta3$ sous une forme activée et acquièrent alors la capacité d'interaction avec les plaquettes et d'arrêt sur la matrice. De plus, dans un modèle murin, l'injection de cellules MDA-MB 435 exprimant une forme mutée d' $\alpha\nu\beta3$ active de façon constitutive induit un phénotype métastatique très largement supérieur à celui induit par des cellules exprimant la forme sauvage d' $\alpha\nu\beta3$. Les cellules de mélanome humain M21 utilisent également l'intégrine $\alpha\nu\beta3$ sous sa forme activée pour interagir avec des protéines plasmatiques tels que le fibrinogène, la fibronectine et le FVW en système de flux (figure 7) [85]. Ce même groupe a d'ailleurs comparé la capacité des cellules de mélanome M21 exprimant soit $\alpha\nu\beta3$ soit $\alpha\text{IIb}\beta3$ à promouvoir la formation de métastases dans un modèle murin. Il semble que seules les cellules exprimant $\alpha\nu\beta3$ possèdent un phénotype métastatique dû à leur unique capacité à produire la forme mature de la métallo-protéinase MMP-2 [86]. Grâce à l'expression de cette protéase, les cellules exprimant $\alpha\nu\beta3$ développent une activité protéolytique vis-à-vis de la membrane basale et par conséquent un potentiel invasif supérieur par rapport aux cellules exprimant $\alpha\text{IIb}\beta3$. Malgré les nombreux ligands communs partagés par ces deux intégrines, $\alpha\text{IIb}\beta3$ est donc incapable de se substituer à $\alpha\nu\beta3$ dans ce modèle.

Par leur capacité à relarguer des agents mitogènes (acide lysophosphatidique, PDGF...) les plaquettes stimulent la prolifération tumorale. Par ailleurs, les plaquettes sont une source importante d'agents pro et antiangiogéniques [87]. Le basic fibroblastic growth factor (bFGF), l'angiopoïétine-1, le VEGF-A et le VEGF-C sont contenus dans les granules plaquettaires. Non seulement le VEGF-A stimule la prolifération des cellules endothéliales mais il favorise aussi la maturation mégacaryocytaire, la libération de Facteur Willebrand, l'adhésion plaquettaire et la formation d'hétéro-agrégats plaquettes-cellules tumorales. Le VEGF-C contribue à la lympho-angiogenèse tumorale [88]. L'angiopoïétine-1 a une action complémentaire et collabore avec le VEGF pour stabiliser les cellules endothéliales en prolifération [89]. Tous ces facteurs ont une action synergique sur l'induction de l'angiogenèse.

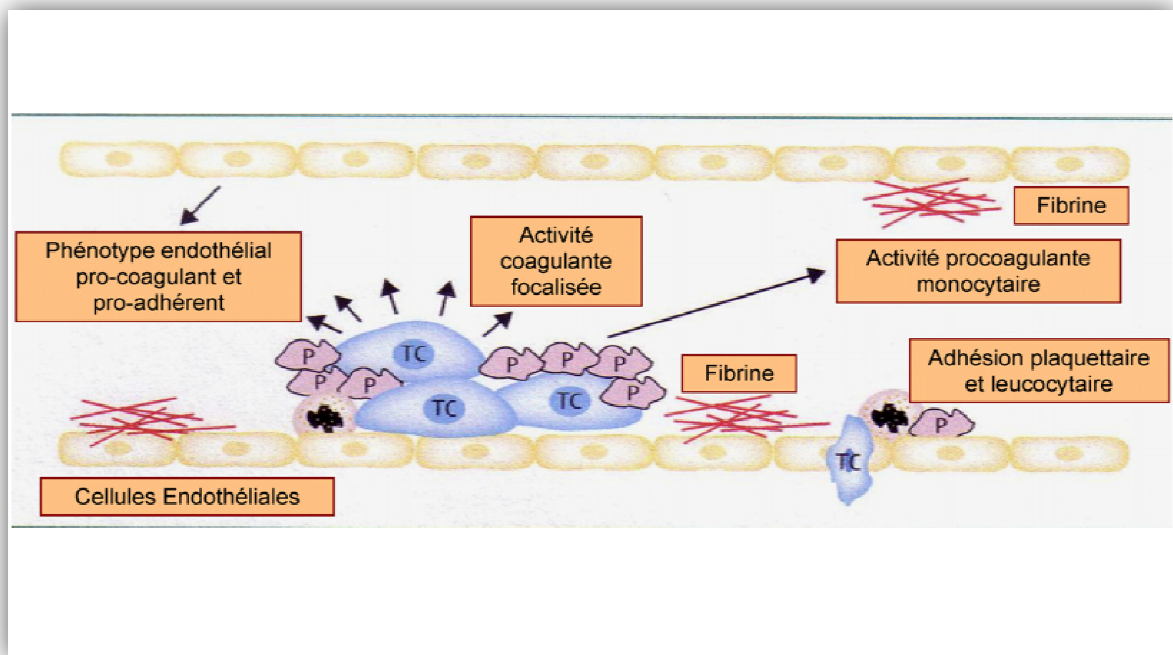


Fig. 8. Cancer et hypercoagulabilité du compartiment vasculaire [41]

Cependant, le rôle de la thrombine (la molécule clé de la cascade de la coagulation) dans la promotion de la croissance tumorale et du pouvoir métastatique est moins clair. Une explication plausible pour les effets promoteurs de la thrombine est liée à son pouvoir

angiogène [90], puisque l'angiogenèse est considérée comme essentielle pour la croissance tumorale et la dissémination métastatique.

Elle induit *in vitro* la prolifération, la migration et le changement de forme des cellules endothéliales matures mais également des pro-géniteurs de cellules endothéliales, qui contribuent à la néo-vascularisation chez l'adulte, et probablement à l'angiogenèse tumorale [91-92]. En outre, l'activation par la thrombine des plaquettes et des cellules tumorales se traduit par une augmentation significative des interactions entre ces deux types cellulaires *in vitro* [93]. Mais également entre cellules tumorales et cellules endothéliales, permettant leur extravasation. Cet effet pro-métastatique peut être observé *in vivo*, soit en traitant les cellules tumorales par la thrombine avant leur injection, soit en injectant la thrombine directement chez la souris avant les cellules tumorales [93].

L'activation des cellules tumorales et endothéliales par la thrombine entraînant une libération accrue de VEGF [94-95], ceci a comme conséquence l'activation conjointe de la tumeur et des cellules endothéliales, favorisant la progression de la néo-vascularisation ainsi que de la tumeur. À côté de son rôle endothélial, le récepteur à la thrombine PAR-1 joue un rôle primordial dans la biologie des tumeurs. En effet, le PAR-1 intervient dans le développement et la progression tumorale, notamment au niveau de l'épithélium et de sa transformation maligne au cours des carcinomes. Un lien a été établi entre les taux d'expression de PAR-1 et les propriétés invasives des carcinomes mammaires [96], ces taux étant corrélés au potentiel métastatique. L'utilisation d'oligonucléotides anti-sens inhibant PAR-1 dans des lignées particulièrement agressives (cellules MDA-435) a permis d'inhiber leur migration en Matrigel. Inversement, la surexpression du PAR-1 dans des cellules tumorales permet d'augmenter leur potentiel invasif [96]. Les mécanismes moléculaires des effets du PAR-1 sur le potentiel métastatique commencent à être élucidés. En effet, l'activation du PAR-1 permettrait une réorganisation du cytosquelette des cellules tumorales qui aurait comme conséquence de modifier la distribution des intégrines (sans en affecter le niveau d'expression) et notamment de l'intégrine $\alpha\beta3$ [96]. L'utilisation d'anticorps bloquant $\alpha\beta3$ permet en effet de limiter le potentiel invasif induit par PAR-1. Des travaux récents montrent que la MMP-1 sécrétée par les fibroblastes entraîne une augmentation des propriétés invasives

des cellules tumorales de cancer du sein en activant PAR-1 [97, 98]. Des inhibiteurs spécifiques du récepteur à la thrombine PAR-1 ont été développés et testés comme antiplaquettaires en thérapeutique anti-thrombotique, anti-inflammatoire ou encore dans un modèle de fibrose hépatique expérimentale. De plus, ces inhibiteurs ont récemment montré des capacités antiangiogènes in vitro [99]. Compte tenu du rôle du PAR-1 dans l'angiogenèse tumorale et dans la biologie des cellules cancéreuses, ces antagonistes spécifiques du PAR-1 sont en cours d'essai comme anticancéreux.

Le facteur 4 plaquettaire est, en revanche, anti-angiogénique et trois mécanismes sont proposés pour l'expliquer :

- Le PF4 bloque la fonction des glycosaminoglycanes ayant une structure proche de l'héparine, à la surface des cellules endothéliales. Ces glycosaminoglycanes sont des récepteurs essentiels pour les facteurs de croissance endothéliaux liant l'héparine.
- D'autre part, le PF4 peut interagir directement avec des facteurs de croissance proangiogéniques (facteur de croissance fibroblastique basique bFGF (basic fibroblast growth factor), et facteur de croissance endothélial vasculaire, VEGF) en bloquant leur site de liaison à l'héparine.
- Enfin un troisième mécanisme indépendant de l'héparine, propose que le PF4 inhibe l'action stimulatrice du facteur de croissance épidermique sur la prolifération endothéliale. Par l'intermédiaire de son action inhibitrice sur l'angiogenèse, le PF4 a été décrit comme ayant une activité anti-tumorale. [100]

La thrombospondine 1 (TSP1) qui est le composant le plus abondant des granules α des plaquettes, consiste à participer à l'agrégation plaquettaire en se liant à l'intégrine $\alpha v \beta 3$ des plaquettes activées. La TSP1 a également été impliquée dans l'angiogenèse et la croissance tumorale [101]. La TSP1 dont la transcription est activée par le gène suppresseur de tumeurs p53, agit en se liant au récepteur CD36 des cellules endothéliales ce qui conduit à l'inhibition de la prolifération et de la migration de ces cellules et à la stimulation de leur apoptose. In vivo, en bloquant l'angiogenèse induite par le bFGF, la TSP1 inhibe la croissance des vaisseaux sanguins, diminue la densité vasculaire et ainsi le poids des tumeurs [101]. Cependant, le rôle de la TSP1 sur la prolifération et la migration des cellules endothéliales est

plus complexe qu'il n'y paraît à première vue. En effet, à faible concentration la TSP1 inhibe la migration des cellules endothéliales tandis qu'elle la favorise à forte concentration [102]. Cet effet dose-dépendant est probablement relié à son interaction avec le facteur de croissance transformant bêta 1 (TGF- β 1). La TSP1, libérée par les plaquettes activées a en effet la capacité de convertir la forme précurseur du TGF- β 1 sécrétée par les cellules endothéliales en une forme biologiquement active. Or, si dans la majorité des études *in vitro*, le TGF- β 1 inhibe la prolifération et la migration des cellules endothéliales, *in vivo* suivant le modèle utilisé, le TGF- β 1 peut être pro-angiogénique ou antiangiogénique [101]. Actuellement l'efficacité thérapeutique d'un peptide dérivé de la TSP1 est en cours d'évaluation dans des essais cliniques chez des patients cancéreux.

Le PAI-1 (l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène) est une protéine plasmatique mais également stocké dans les granules α des plaquettes où il forme un complexe avec la vitronectine. Dans le modèle d'angiogenèse de la membrane chorioallantoïdienne de poulet, le PAI-1 inhibe la formation des vaisseaux induite par bFGF en neutralisant l'activité protéolytique de l'activateur du plasminogène de type urokinase et en bloquant la liaison de la vitronectine à l'intégrine $\alpha v \beta 3$. Comme pour la TSP1, l'effet du PAI-1 sur l'angiogenèse dépend de sa concentration. De fortes concentrations en PAI-1 inhibent l'angiogenèse mais un effet opposé a été observé à faible concentration [100]. Malgré l'action anti-angiogénique du PAI-1, une forte concentration de PAI-1 chez les patients cancéreux a généralement été corrélée à un mauvais pronostic.

L'endostatine est l'un des inhibiteurs les plus puissants de l'angiogenèse qui est libéré par les plaquettes sous l'action de la thrombine et l'activation des récepteurs PAR-4 [102].

Toutes ces données préliminaires suggérant le rôle des plaquettes dans la prolifération et la dissémination tumorale font des plaquettes des cibles potentielles thérapeutiques pour le cancer. En accord avec ces hypothèses impliquant les plaquettes dans la croissance et la dissémination tumorales, une étude clinique récente menée au Royaume-Uni a montré qu'une dose préventive quotidienne d'aspirine de 75 mg/j permettait de réduire de manière significative la survenue des métastases et améliorerait la survie des patients atteints d'un adénocarcinome (figure 9) [103].

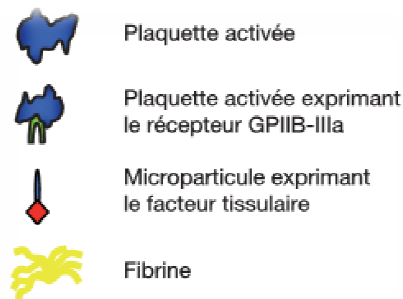
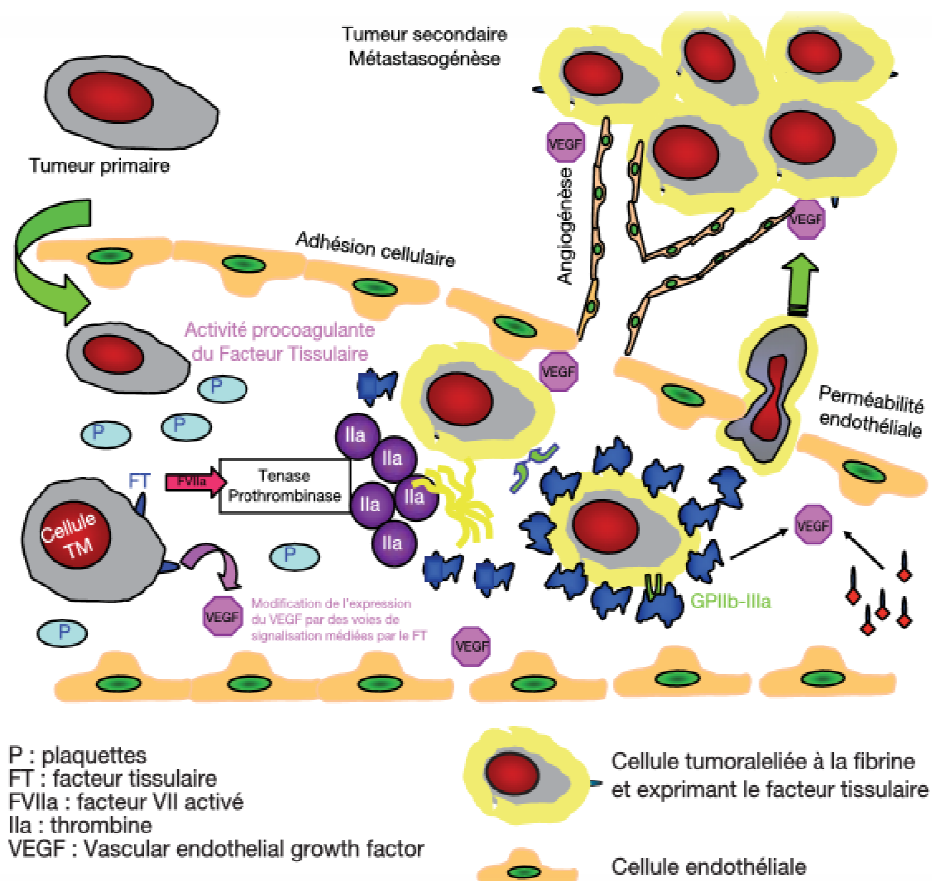


Figure 9 : Interactions des cellules tumorales avec l'hémostase à l'origine de l'angiogénèse, la perméabilité vasculaire, la dissémination tumorale et le risque de thrombose (figure adaptée et modifiée à partir d'une présentation du Dr J.-L. Francis « Mechanisms and laboratory manifestations of coagulation activation in cancer ») P : plaquettes ; FT : facteur tissulaire ; FVIIa : facteur VII activé ; IIa : thrombine ; VEGF : vascular endothelial growth factor [104]

2. Rôle du facteur tissulaire dans le développement tumoral et les métastases :

1) Facteur tissulaire, récepteurs PAR et croissance tumorale :

L'implication du facteur tissulaire dans la croissance tumorale a été initialement soutenue par plusieurs études montrant une association entre le niveau d'expression tissulaire du FT et l'agressivité des cancers. Le rôle direct du FT n'a toutefois été que récemment démontré, l'inhibition sélective dans les cellules d'un cancer colorectal de l'expression du FT par des ARN interférents se traduisant par une réduction significative de la taille des tumeurs chez la souris [47]. Point essentiel, la diminution d'expression du FT n'affectait nullement la croissance cellulaire *in vitro*, suggérant qu'un facteur extrinsèque au FT est nécessaire à son action sur le développement tumoral *in vivo*. Le partenaire direct du FT est de fait le facteur VIIa. Cette sérine protéase de la coagulation se fixe au FT exprimé par les cellules tumorales et induit une signalisation dépendante de PAR2 [105]. De plus, la thrombine générée contribue aussi à la croissance tumorale en activant PAR1, qui est exprimé par certaines cellules cancéreuses (figure 10) PAR2 est clivé par le VIIa et le Xa [106], mais le complexe FT/VIIa n'active PAR2 que lorsque des concentrations relativement élevées de VIIa sont présentes. En revanche, une signalisation dépendante du complexe FT/VIIa/Xa est mise en jeu par des concentrations très faibles de VIIa, identiques à celles présentes lors de la coagulation. Dans ces conditions, c'est donc le Xa, dès qu'il est généré, qui clive PAR2 ou PAR1, et non le VIIa. Le FT est présent dans la membrane des cellules normales et cancéreuses sous plusieurs formes. L'une, dite « encryptée », exerce une activité pro-coagulante très réduite aux concentrations physiologiques de VIIa. Cette forme « encryptée » résulte d'une dissociation du pont disulfure Cys186 –Cys209 essentiel à l'activité protéolytique du complexe TF/VIIa vis-à-vis du facteur X. Toutefois, la cystéine en position 186, avec un thiol libre, permet au complexe TF/VIIa d'activer PAR2, avec des effets cellulaires importants pour la croissance tumorale. La forme « désencryptée » du FT, caractérisée par une intégrité du pont disulfure Cys186 –Cys209, est associée, dans la membrane, à α phosphatidylsérine, et permet la formation du complexe ternaire FT/VIIa/Xa essentiel à la coagulation.

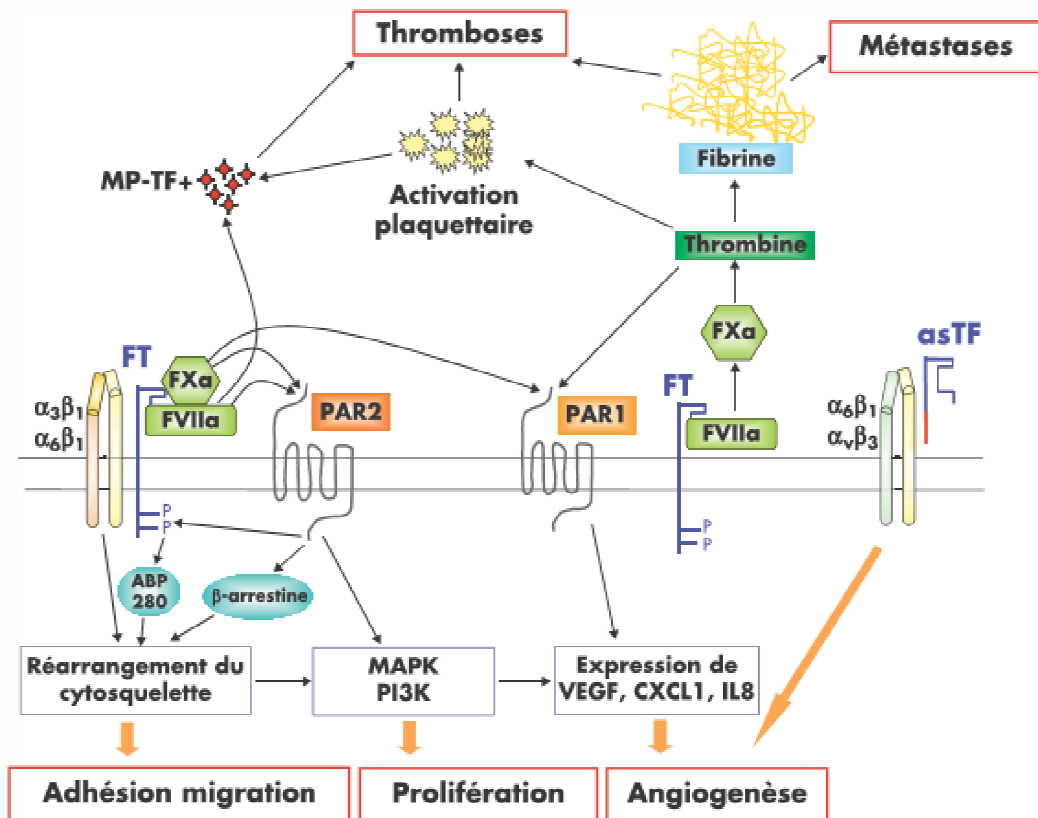


Figure 10. Mécanismes d'action du FT et de l'asTF dans le développement tumoral et les thromboses associées au cancer. [107]

FT : facteur tissulaire ; as TF : alternatively spliced tissue factor ; FVIIa : facteur VII activé ; FXa : facteur X activé ; PAR : protease activated receptor ; ABP 280 : actin binding protein 280 ; MP-FT+ : microparticules procoagulantes exprimant du FT ; MAPK : mitogen-activated protein kinase ; PI3K : phosphatidylinositol-3 kinase ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; CXCL1 : chemokine ligand-1 ; IL-8 : interleukine 8.

Cette duplicité conformationnelle et fonctionnelle du FT est illustrée par les effets différents de deux anticorps monoclonaux. Ainsi, 5G9 est un anticorps qui neutralise une grande partie du site de fixation du facteur X sur le FT. Il inhibe par conséquent la formation du complexe ternaire FT/VIIa/X, et donc la signalisation et la coagulation [108]. L'anticorps 10H10, au contraire, n'inhibe que très peu la coagulation mais neutralise efficacement la signalisation dépendante de PAR2. Ces deux anticorps se sont révélés être des outils très utiles pour l'étude du rôle de la signalisation dépendant du facteur tissulaire tumoral dans la progression des cancers.

D'autres approches illustrent le rôle majeur du FT dans le développement tumoral. Ainsi, il a été montré que NAPC2, peptide anticoagulant dérivé d'un nématode, en inhibant le complexe TF/VIIa, réduit la croissance du mélanome B16 chez la souris [109].

Les cellules cancéreuses répondent anormalement aux messages issus de la matrice extracellulaire ; elles sont invasives et se multiplient sans ancrage préalable un support, quel qu'il soit. Dans ce contexte, le complexe FT/VIIa joue un rôle-clé dans le contrôle de la migration cellulaire. L'activation de PAR2 par le complexe FT/VIIa favorise cette migration, avec la mise en jeu de voies impliquant une phosphorylation du domaine cytoplasmique du FT et le recrutement de la β -arrestine, médiée par l'activation de l'ERK (pour extracellular regulated kinase) et de la cofiline (protéine déstabilisant l'actine). De plus, la liaison du VII au FT favorise l'interaction du FT avec les intégrines $\alpha3\beta1$ et $\alpha6\beta1$, toutes deux fixant la laminine 5 [110]. Fait intéressant, 10H10, qui bloque spécifiquement la signalisation FT/VIIa-dépendante sans agir sur la coagulation, inhibe les interactions du FT avec les $\beta1$ -intégrines, récepteurs jouant un rôle important dans l'adhésion cellulaire et la croissance tumorale. D'autre part, la protéine disulfure isomérase (PDI), enzyme modulant la formation du pont disulfure Cys186-Cys20, et donc l'activité pro-coagulante du facteur tissulaire, régule aussi l'interaction du FT avec les intégrines et son intégration dans les radeaux lipidiques.

Récemment, de nouvelles interactions impliquant le FT et soulignant la spécificité variable des voies de signalisation dépendantes de ce récepteur ont été identifiées. Ainsi, le VIIa et le Xa se fixent par leur domaine Gla au récepteur de la protéine C, l'EPCR (endothelial protein C receptor), protéine essentielle à la signalisation dépendante du complexe FT/VIIa/Xa, alors qu'elle ne joue aucun rôle dans le clivage de PAR2, assuré par FT/VIIa [111]. Fait intéressant, EPCR est un marqueur de cellules souches hématopoïétiques et neuronales, et a été utilisé pour l'isolement de cellules souches cancéreuses, mais son rôle dans les voies de signalisation reste à préciser. De plus, il a récemment été montré que la surexpression d'EPCR est associée à une diminution du potentiel métastatique [112].

- Facteur tissulaire et angiogenèse tumorale :

Le rôle du FT dans le développement vasculaire associé à la croissance des tumeurs est évoqué depuis plusieurs années. Ainsi, Contrino et al. en 1996, ont montré que dans le cancer du sein, le FT est surexprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux se développant au voisinage de la tumeur [113]. Le FT exprimé par l'endothélium n'induit pas de thrombose vasculaire et ne nuit nullement au développement tumoral. Au contraire, il a été proposé, et cette hypothèse est aujourd'hui confirmée, qu'il favorise l'angiogenèse tumorale.

Dans un modèle de cancer chez la souris, il a été montré que des taux élevés de FT sont associés à une augmentation de l'expression du VEGF et de la taille de la tumeur [114]. Chez l'homme, la même association entre l'expression tumorale du FT, du VEGF et l'angiogenèse a été retrouvée dans le cancer du pancréas [115]. Les travaux d'Abe et al. Réalisés avec des lignées cellulaires issues de mélanomes ont par ailleurs montré que l'expression du VEGF dépendait du domaine intra-cytoplasmique du FT [116]. De plus, l'inoculation chez la souris de cellules de mélanome exprimant fortement le FT et le VEGF est associée au développement de tumeurs qui sont volumineuses et richement vascularisées, alors qu'elles sont plus petites et avasculaires si les cellules malignes injectées ne synthétisent pas ces protéines.

Le rôle du FT dans le développement vasculaire a aussi été suggéré par le fait qu'une délétion complète du gène FT chez la souris conduit à un déficit majeur des vaisseaux du sac vitellin avec un décès embryonnaire précoce [117]. De plus, une étude ultérieure a montré aussi le rôle-clé de PAR1 dans le développement vasculaire du sac vitellin [118], ce qui souligne que différents processus sont probablement mis en jeu lors de l'angiogenèse tumorale. À cet égard, une étude récente chez la souris, évaluant les rôles respectifs du FT exprimé par les cellules tumorales et du FT synthétisé par les cellules de l'hôte (et notamment du stroma), a montré que la taille des vaisseaux d'un mélanome issu d'une lignée (B16 F1) était moindre chez les animaux exprimant peu de facteur tissulaire [119]. Le FT de l'hôte semble donc jouer un rôle prépondérant dans l'angiogenèse tumorale. Les mécanismes moléculaires sous-jacents dépendent aussi d'une activation de PAR2 (figure 9) qui induit une signalisation pouvant impliquer les protéines $G\alpha_{12/13}$, $G\alpha_q$, et $G\alpha_i$ [105]. La signalisation dépendant de la voie FT/VIIa/PAR2, outre ses effets sur la migration et la prolifération cellulaire, inhibe aussi

l'apoptose, et induit l'expression de nombreux gènes impliqués dans la synthèse de chémokines proangiogéniques et de facteurs de croissance : IL8, CXCL1, VEGFC, CSF1 (macrophage colony stimulating factor) et CSF2 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) [120].

De plus, CSF1 et CSF2 sont essentiels au recrutement et à la différenciation de cellules myéloïdes au sein du microenvironnement tumoral [121], et cette action est essentielle, considérant le rôle-clé exercé par les macrophages dans le développement des tumeurs et les métastases [122].

- Facteur tissulaire et développement des métastases :

La dissémination par voie sanguine (ou hématogène) des cellules cancéreuses est essentielle au développement des métastases, et le rôle de l'hémostase, notamment du FT, a été démontré. Ainsi, chez la souris, l'injection de TFPI (tissue factor pathway inhibitor) ou d'un anticorps neutralisant le FT réduit significativement le nombre de métastases pulmonaires. [123, 124]

Fait essentiel, c'est le FT exprimé par les cellules tumorales qui exerce le rôle le plus important, en induisant la formation de fibrine à leur surface, facilitant ainsi leur piégeage dans les microvaisseaux des organes cibles pour les métastases. De plus, la thrombine active les plaquettes, favorisant ainsi la formation de thromboses (figure 9), ces dernières contribuant à une activation endothéliale avec l'expression de molécules d'adhésion importantes pour la migration des cellules tumorales dans l'espace extravasculaire. Il est intéressant de noter ici que le développement des métastases est moindre chez les souris déficitaires en fibrinogène ou en PAR4, leurs plaquettes n'étant pas activables par la thrombine [125]. Enfin, il a été montré que la formation d'un réseau fibrinoplaquettaire autour des cellules tumorales les protégeait d'une destruction par les cellules NK de l'hôte, ce processus favorisant les métastases [126]. Sur le plan clinique, une relation significative a enfin été établie dans le cancer du côlon entre le niveau d'expression tumorale en FT et les métastases [127]. Cette relation entre activation de l'hémostase et métastases explique que des antithrombotiques tels que les

héparines de bas poids moléculaire soient proposés comme traitements adjuvants chez les patients avec un cancer, mais le bénéfice de cette approche reste à démontré.

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 [128]. Dans la leucémie aigue promyélocytaire (LAM3), la translocation t (15;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 [129].

5. Hypercoagulabilité iatrogène et cancer :

En dehors des facteurs liés au patient, génétiques ou acquis qui favorisent le développement d'une thrombose, il faut souligner l'importance des facteurs environnementaux, et notamment des agents anti-tumoraux proposés pour la prise en charge thérapeutique. Il s'agit des facteurs extrinsèques comme la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, etc. En agressant et en détruisant les cellules tumorales, la paroi vasculaire et les autres cellules circulantes, puis en stimulant la coagulation, ces traitements vont logiquement majorer le risque thrombotique.

1. 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.

- Risque thromboembolique veineux lié à la prescription de la thalidomide et de ses analogues dans la prise en charge thérapeutique du myélome :
 - 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).

Les patients qui reçoivent la thalidomide en monothérapie dans le traitement initial du myélome ont un risque inférieur à 5 % de développer un événement thromboembolique veineux [130]. Quand la thalidomide est associée dans une polychimiothérapie, ce risque augmente très significativement : ce risque est estimé à 10–20 % chez les patients traités pour myélome par l'association de thalidomide avec la dexaméthasone [131] et à 20–40 % pour l'association à une chimiothérapie en particulier doxorubicine [132, 133,134], ce risque thromboembolique veineux augmente très significativement. L'ensemble de ces données peut donc se résumer sur les points suivants :

- ↳ le risque thromboembolique veineux peut atteindre jusqu'à près de 30 % des patients recevant un traitement au long cours par thalidomide dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'un myélome ;
- ↳ ce risque est d'autant plus élevé qu'il s'agit ;
De la prise en charge d'un myélome nouvellement diagnostiqué (par comparaison à la prise en charge de rechutes ou de formes résistantes aux thérapeutiques usuelles donc de myélome anciens),
De prise en charge où le traitement par la thalidomide est associé à d'autres molécules (melphalan, dexaméthasone), en particulier la dexaméthasone à forte dose, polychimiothérapie (par rapport à la thalidomide utilisée seule). Parmi les associations thérapeutiques potentiellement thrombogènes, celle avec l'érythropoïétine est discutée [135–136].
- ↳ ce risque apparaît dans les premiers mois/années du traitement ;
- ↳ ce risque n'apparaît être dépendant de la dose.

La thalidomide montre une efficacité prometteuse dans le traitement de différents cancers hématologiques et solides mais ses effets secondaires de risque thromboembolique veineux, de neuropathie de somnolence de troubles digestifs ont poussé l'intérêt vers les analogues qui sont habituellement classés dans la nouvelle classe des immunomodulateurs [137]. De la même façon, elles stimulent la prolifération des lymphocytes T et la production d'IL-2 et d'interférons- γ s.

- Lenalidomide :

Le prototype de ces analogues est le lenalidomide qui a aussi un effet antiangiogénique par diminution de la sécrétion de TNF α , d'IL-1 β , de VEGF et d'IL-6 [138,139]. Les études initiales semblent montrer que ces analogues ont moins d'effets secondaires et le principal effet limitant la prescription est l'effet myélosuppresseur. La thrombogénicité de ces agents est donc très spécifiquement étudiée. Les études de phase avec le lenalidomide dans le traitement des rechutes de myélomes, de syndromes myélodysplasiques, de cancers solides avancés n'ont pas démontré une augmentation évidente d'événements thromboemboliques veineux (76–78). Mais dans études de phase III quand le lenalidomide était co-administré avec la dexaméthasone, l'incidence d'événements thromboemboliques était augmenté entre 9 et 15 % et ramené à 3 % si cette administration était associée une prophylaxie systématique par aspirine [140]. Il n'existe que peu de données sur la coadministration polychimiothérapie et une étude rapportant une suraugmentation des événements thrombotiques avec la coadministration d'érythropoïétine [141]. Les mécanismes d'augmentation du risque thrombotique sont probablement similaires à ceux de la thalidomide avec augmentation des marqueurs d'inflammation et d'une hypofibrinolyse liée à l'augmentation de l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI) [142].

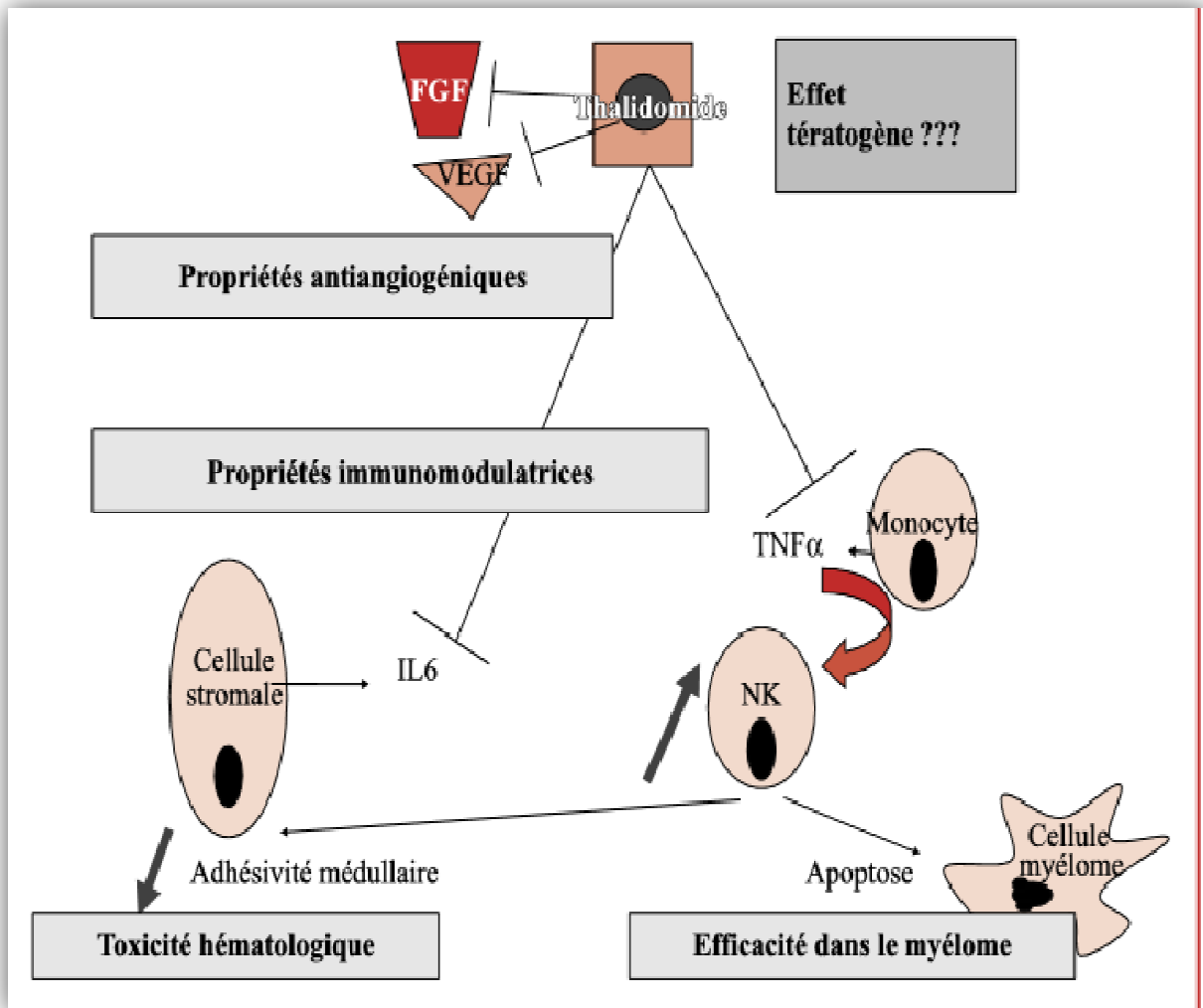


Figure 11. Les effets en particulier antiangiogéniques de la thalidomide et de ses dérivés. [143]

- Actimid :

Un autre immunomodulateur le CC-4047 (Actimid) a été aussi évalué dans les mêmes populations de patients en rechute ou atteints d'un myélome réfractaire et en monothérapie avec un bénéfice de 67 %, mais s'accompagnait d'une augmentation à 12,5 % des événements thromboemboliques [143]. Les mécanismes sont probablement similaires à ceux de la thalidomide avec mise en évidence de signes d'activation de la coagulation (fragments 1 + 2

de la prothrombine) et des cellules endothéliales, mais sans signe de lésion endothéliale ni d'activation plaquettaire [143].

- Risque thromboembolique veineux de la thalidomide dans les autres indications cancéreuses et non cancéreuses : [143]

L'augmentation du risque thromboembolique veineux conféré par la thalidomide a été retrouvé comme suit :

- ↳ dans les autres indications cancéreuses hématologiques (en particulier LLC) ;
- ↳ dans les formes métastatiques de cancers solides où elle a été évaluée comme les métastases cérébrales des mélanomes ;
- ↳ des incidences particulièrement élevées d'événements thromboemboliques veineux (jusqu'à 43 %) ont été notés dans une étude de phase II où la thalidomide était associée à la gemcitabine et à des perfusions continues de fluoro-uracil dans le traitement de carcinomes du rein métastatiques.

- Explications physiopathologiques de l'augmentation du risque thromboembolique : [143]

Les mécanismes par lesquels les antiangiogéniques et en particulier la thalidomide stimule la thrombose est probablement complexe, multifactorielle et donc non complètement comprise (Figure. 12). Dans le myélome (en dehors du traitement par la thalidomide, il existe un taux significatif d'événements thromboemboliques ce qui a fait des recherches sur les marqueurs/facteurs de risque de thrombose et ce qui a montré globalement une hypercoagulabilité sur les tests globaux avec une diminution des inhibiteurs de la coagulation, une augmentation du fibrinogène et du facteur VIII entraînant globalement une résistance acquise à la protéine C activée (résistance fonctionnelle indépendante de la mutation Leiden sur le gène du facteur V) et une augmentation des D-dimères . Les études cross-sectionnelles sont un peu divergentes certaines montrant des patients traités par thalidomide pour myélome ne sont pas différents des patients qui n'en reçoivent pas .Alors que d'autres montrent que les patients

traités par thalidomide présentent avec une plus grande fréquence apparente une résistance acquise à la protéine C activée mise en évidence dans les thromboses qui apparaissent après plusieurs semaines/mois de traitement , alors que cela n'est pas retrouvé par d'autres [143].

Plusieurs auteurs ont suggéré que l'incidence des événements thromboemboliques était due à des effets prothrombotiques synergistiques de l'état prothrombotique de la néoplasie sous-jacente, des chimiothérapies et de la thalidomide. La chimiothérapie induisant une perte endothéliale par induction d'apoptose, l'effet antiangiogénique de la thalidomide empêchant la cicatrisation endothéliale et maintenant exposées à un sang particulièrement preactivé les structures thrombogènes sous endothéliales .En prenant en compte que en plus de l'augmentation de microparticules exprimant le facteur tissulaire caractéristique de l'état prothrombogène des cancers, l'apoptose des cellules induite par les chimiothérapies augmente l'expression de microvésicules exprimant une configuration phospholipidique favorisant l'assemblage des complexes de la cascade de la coagulation stimulée par l'expression de facteur tissulaire [143].

Avec les analogues de thalidomide (lenalidomide et CC-4047), les taux sériques de facteur tissulaire, de VEGF, de P-sélectine de facteur XIIa tendaient à être augmentés mais sans que cela n'atteigne la significativité statistique et les taux de base de fragments 1 + 2 de la prothrombine et des D-dimères augmentés avant traitement n'étaient pas majorés sous traitement.[143]

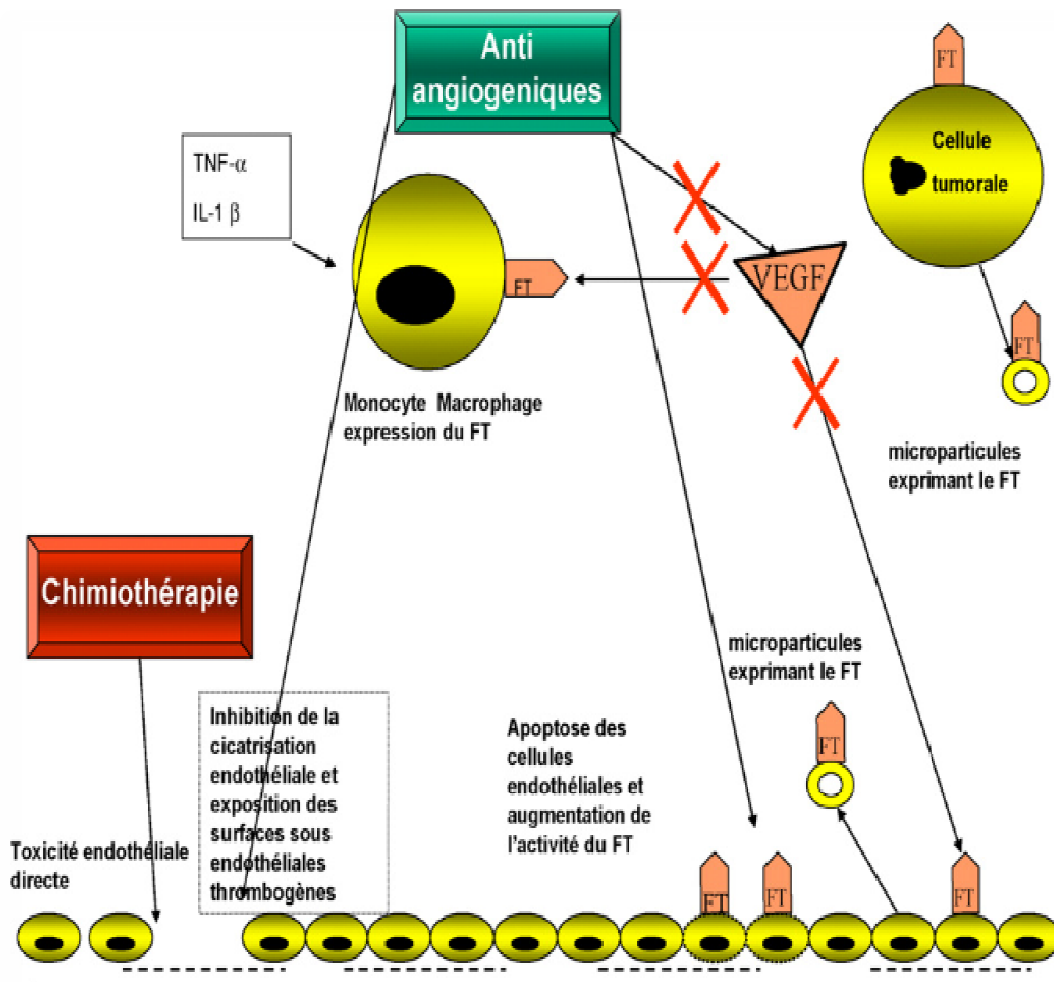


Figure : 12. Effets prothrombotiques des traitements antiangiogéniques [143].

- Risque thromboembolique veineux avec les autres thérapeutiques antiangiogéniques utilisées dans le cancer : [143]

Le traitement de cancers solides est rentré dans une nouvelle ère avec l'apparition des biotechnologies qui ont permis de dessiner des traitements contre de nouvelles cibles et parmi celles-ci, le développement des inhibiteurs de l'angiogénèse est devenu une voie attractive et avec une efficacité digne des espérances dans certaines formes. Ces molécules sont dessinées pour inhiber la vascularisation indispensable à la croissance des tumeurs et de leurs métastases. La molécule dont l'activité est la mieux établie est le bevacizumab (qui est un anticorps monoclonal

humanisé anti-VEGF) ou Avastin® différents effets vasculaires ont été décrits dont des effets prothrombotiques (Figure. 13).

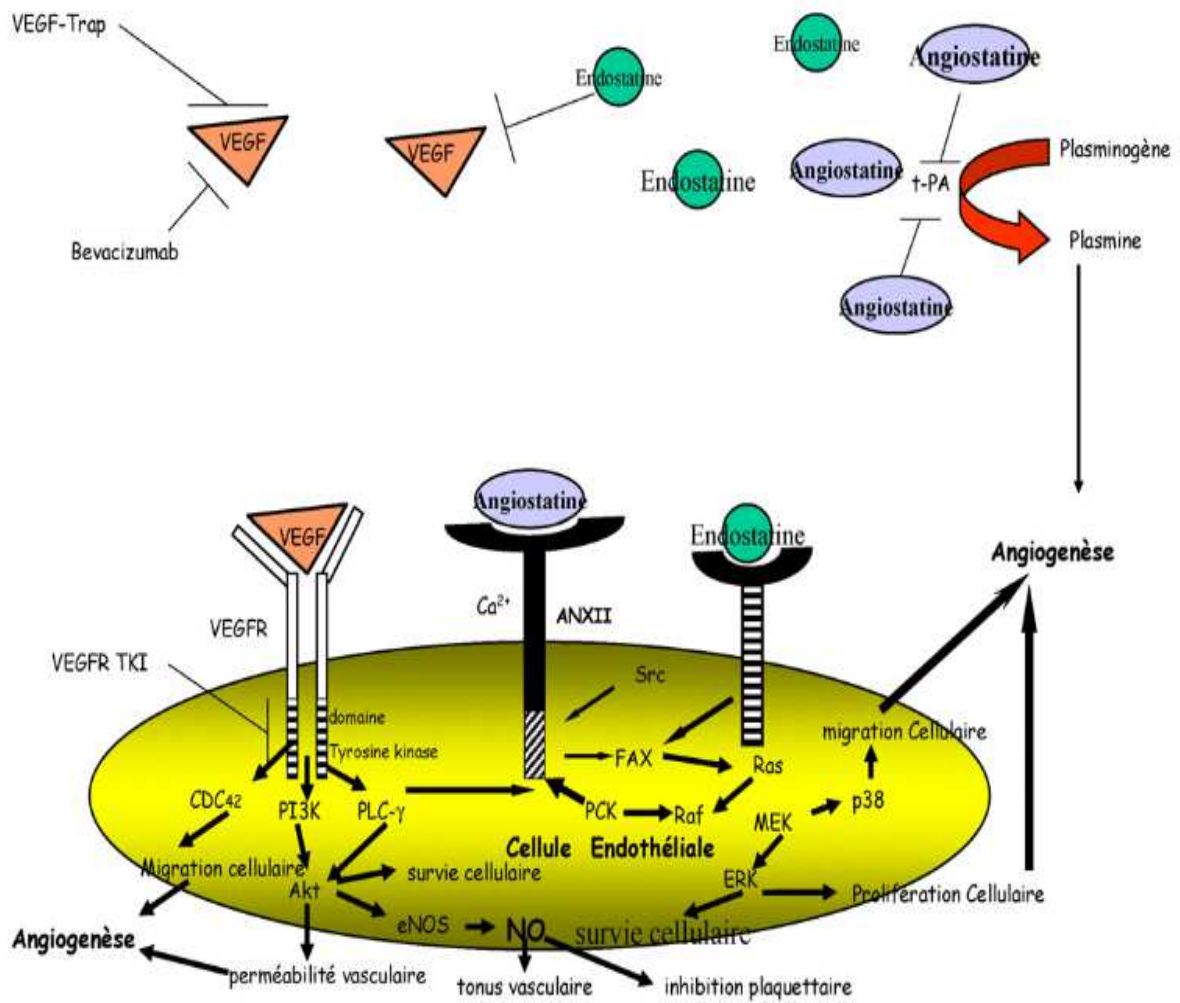


Figure 13 : Mode d'action des principales molécules antiangiogéniques.[143]

- Bevacizumab :

Lors d'un essai de phase II randomisé comparant l'association fluoro-uracil leukovorin à cette association avec bevacizumab chez des patients porteurs d'un cancer colique métastaté : il y avait une augmentation et des accidents hémorragiques et des accidents thrombotiques chez les patients ayant reçu l'association contenant le

bevacizumab. L'incidence des événements thrombotiques était de 19 % dans le bras ayant reçu bevacizumab contre 9 % dans le bras qui ne le recevait pas [143].

Même augmentation de l'incidence des événements thrombotiques dans une étude de phase II impliquant le bevacizumab dans le traitement des cancers gastriques. Dans une étude sur les cancers gastriques inopérables ou métastasés dans le groupe traité par bevacizumab associé à l'irinotecan et au cisplatine l'incidence des événements thrombotiques atteignait 25 %. Quand la même chimiothérapie (mais sans le bevacizumab) était débutée en préopératoire chez des patients ayant un cancer de l'estomac avancé, l'incidence des événements thrombotiques atteignait 30 %. Globalement, il apparaît que c'est surtout l'association du bevacizumab à une polychimiothérapie plus que le bevacizumab seul qui induise l'incidence accrue d'événements thrombotiques. Le même groupe qu'initialement toujours dans l'indication des cancers colorectaux métastatiques ont retrouvé avec les mêmes chimiothérapies comparant l'association fluoro-uracil leukovorin à cette association avec bevacizumab et ont retrouvé des taux similaires d'événements thrombotiques (16,2 % contre 19,4 %) [143]

Mais d'autres études ayant évalué d'autres chimiothérapies cytotoxiques dans d'autres types de cancers (cancer du sein et cancer du poumon à petites cellules) n'ont pas retrouvé cette augmentation des événements thrombotiques chez les patients recevant en plus du bevacizumab [143].

Les effets vasculaires du bevacizumab le plus souvent rapportés sont essentiellement :

- ↪ une hypertension artérielle (jusqu'à 30 % des patients) ;
- ↪ une protéinurie ;
- ↪ des événements hémorragiques associés ou non à des retards de cicatrisation, en particulier chez les patients recevant un traitement associé par warfarine associés à des retards de cicatrisation ;
- ↪ une microangiopathie thrombotique rénale
- ↪ des perforations intestinales [143].

Les événements thrombotiques sont presque aussi fréquents que les hypertensions artérielles [143].

Comme pour les thromboses associées avec la prescription de thalidomide dans le myélome, les thromboses sont principalement des événements thromboemboliques veineux mais avec une part significative d'événements thrombotiques artériels [143].

Pour la prévention, les différentes thérapeutiques habituelles ont été utilisées en faisant remarquer les difficultés d'utilisation des AVK chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie. Plusieurs auteurs, dont Kabbinavar et al. sont aussi partis sur l'hypothèse que la warfarine à faible dose devrait être efficace pour prévenir le risque de thrombose secondaire à la prescription de bevacizumab. Mais, en pratique, la warfarine interagit avec de nombreuses chimiothérapies, en particulier, le 4 fluoro-uracil, qui augmente le risque hémorragique de base donc particulièrement chez des patients recevant un traitement anticoagulant. On comprend toute la difficulté d'utilisation des AVK dont on connaît le range particulièrement étroit (du risque hémorragique au risque thrombotique) dans des situations où les conditions d'interaction et d'interférence sont particulièrement nombreuses associées à la prescription d'un traitement comme le bevacizumab qui confère lui aussi des risques à la fois hémorragique et thrombotique. D'où la nécessité d'évaluer le risque-bénéfice de thérapeutiques antithrombotiques comportant un profil de sécurité meilleur que celui des AVK. C'est ainsi que les HBPM et l'aspirine mériteraient d'être évalués.[143]

- Petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase : [147]

Les inhibiteurs de tyrosine kinase inhibent le VEGF, par inhibition de la voie de signalisation intracellulaire du récepteur du VEGF. Le SU5416 est une petite molécule synthétique inhibitrice de tyrosine kinase. Testé sur des cultures de cellules endothéliales de veine de cordon ombilical humain, cette association chimiothérapique faisait exprimer un phénotype prothrombogène par ces cellules (surexpression de facteur tissulaire et diminution de l'expression de TFPI).

L'attention a été attirée par une étude de phase I atteints de différents cancers solides avancés chez lesquels un traitement associant gemcitabine, cisplatine et SU5416 ont présenté une incidence de 42 % de thromboses veineuses et artérielles. Le sorafenib qui inhibe les kinases Raf intracellulaire inhibe en particulier les voies de signalisation des VEGF-R2 et 3, de PDGF-b, cKIT et FLT-3. Il est associé à une augmentation des thromboses veineuses et artérielles avec quelques cas d'ischémie myocardique rapportés dans la littérature.

Diverses autres molécules inhibitrices de tyrosines kinases ont été développées (ZD6474, vatalanib, PD173074, AZD2171, pazopanib, CHR-258, KRN 951) qui sont dans différents stades d'avancements de phase 1 ou 2 : dans ces essais cliniques ont rapportés à la fois des événements thrombotiques veineux et artériels et des événements hémorragiques.

- Formes recombinantes des inhibiteurs endogènes d'angiogenèse :

L'endostatine est un protéoglycane (produit par le clivage de la partie C-terminale du collagène XVIII). L'angiostatine est un protéoglycane (produit par le clivage contenant les quatre premiers domaines kringle du plasminogène). Des formes recombinantes de ces deux molécules ont été obtenues. [143]

Des événements ischémiques coronaires (et des événements hémorragiques) ont été rapportés chez 2 % des patients dans une étude de phase 2 sur des tumeurs neuroendocrines sans qu'une efficacité antinéoplasique évidente n'ait été démontrée dans les études où cette molécule a été évaluée seule [143].

L'angiostatine recombinante a démontré des effets antinéoplasiques prometteurs dans les premières études sur des cancers du poumon non à des petites cellules en association au plaxitaxel et au carboplatine. Mais des effets thrombotiques artériels et veineux ont aussi été rapportés [143].

2. Les facteurs de croissance :

- Érythropoïétine :

Un certain nombre de données chez les patients traités par érythropoïétine suggèrent que l'administration d'EPO augmente le risque de développer des événements thrombotiques. Si le plus souvent une incidence élevée (de 13 à 27 %) d'événements thrombotiques a été observée chez les patients cancéreux recevant de l'érythropoïétine en plus d'une chimiothérapie pour différents types de cancers [144-136], certaines études n'ont pas trouvé de différence [145]. Quoiqu'il en soit cette suspicion a fait regarder d'un œil particulier les associations de polychimiothérapie + thérapeutique antiangiogénique + érythropoïétine. Ainsi un essai ayant évalué l'utilisation de thalidomide et d'EPO chez des patients atteints de syndromes myélodysplasiques a dû être stoppé prématurément du fait de l'incidence d'événements thrombotiques (trois des sept premiers patients ont développé un événement thromboembolique veineux dont une embolie pulmonaire fatale [135]).

3. L'hormonothérapie : [146].

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.

Les événements thromboemboliques font partie des complications les plus sérieuses des traitements hormonaux adjuvants du cancer du sein. Ces traitements sont généralement utilisés chez les femmes ayant eu un cancer du sein comportant des récepteurs hormonaux positifs. De nombreux essais randomisés ont montré l'effet délétère du tamoxifène chez les femmes souffrant d'un cancer du sein, ne remettant toutefois pas en cause la balance bénéfice-risque de ce traitement dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein. Ainsi, une revue récente rapporte des risques, calculés à partir d'essais randomisés, significativement augmentés dont le niveau varie en fonction, à la fois du stade du cancer (précoce ou avancé) et des différentes

chimiothérapies utilisées. Le risque de maladie veineuse thromboembolique (MTEV) est ainsi multiplié par 4 mais peut atteindre des niveaux de risque plus élevés (7 à 8) chez les femmes sous chimiothérapie ou ayant un cancer du sein avancé. Plus récemment, de nouveaux traitements hormonaux ont été développés et sont maintenant largement utilisés en traitement adjuvant en raison de leur meilleure efficacité vis-à-vis du risque de récurrence, locale ou à distance, du cancer du sein. Il s'agit des inhibiteurs de l'aromatase (IA). Cette classe comporte trois molécules actuellement employées : l'anastrozole, le letrozole et l'exemestane. Ils ont fait l'objet de plusieurs essais randomisés. L'ensemble de ces études suggère que l'incidence des MVTE chez les femmes sous IA est légèrement plus élevée que celle attendue chez les femmes sans IA. Le risque de MVTE est cependant de niveau nettement moindre que celui lié au tamoxifène.

Par ailleurs, plusieurs essais de prévention primaire du cancer du sein ont évalué le risque des différents Serm; tamoxifène versus placebo ou tamoxifène versus raloxifène. Même chez les femmes indemnes de cancer du sein, le tamoxifène augmente significativement le risque de MVTE (RR : 3,01 (1,15—9,27)). Les résultats de l'essai Star comparant chez ces mêmes femmes le raloxifène au tamoxifène viennent de faire l'objet d'une publication très récente. Par rapport au tamoxifène, le risque de MVTE du raloxifène est significativement diminué (RR 0,75 [0,60—0,93]).

L'ensemble de ces résultats est en partie expliqué par les différences d'effets biologiques de ces molécules sur la coagulation. Les stratégies thérapeutiques en termes à la fois de traitement hormonal adjuvant du cancer du sein ou de prévention primaire doivent donc être adaptées en fonction du profil de risque vasculaire et carcinologique de chaque patiente.

4. La chimiothérapie :

L'expression clinique des thromboses associées à un traitement chimiothérapique est très hétérogène avec des thromboses veineuses ou artérielles : maladie veino-occlusive post-greffe de moelle (bléomycine et mitomycine), Budd-Chiari (dacarbazine, 6-

thioguanine associé ou non au méthotrexate ou cytosine arabinoside), infarctus du myocarde (vincristine, cisplatine, étoposide, bléomycine, cisplatine), accident vasculaire cérébral (traitement à base de cisplatine, L-asparaginase), microangiopathie thrombotique (mitomycine, cisplatine) [147].

Certains auteurs ont séparé les chimiothérapies cytotoxiques en trois groupes : groupe à risque élevé d'évènement thromboembolique (anthracyclines et cisplatine, notamment), groupe à risque intermédiaire (gemcitabine, asparaginase, carboplatine) et groupe à risque faible (5-fluoro-uracile, taxanes, alkylants et vinca-alcaloïdes) [148, 149]. (Cette classification n'a jamais été validée, ni dans le cancer du sein, ni dans d'autres types de cancer.)

Par ailleurs L'association d'une polychimiothérapie adjuvante (cyclophosphamide, méthotrexate et fluoro-uracile) au tamoxifène semble augmenter le risque d'accident thromboembolique : 13,6 % *versus* 2,6 % pour le tamoxifène seul [150].

Il existe plusieurs mécanismes par lesquels la chimiothérapie est capable d'induire un état prothrombotique (tableau IV).

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

Les mécanismes prothrombotiques de la chimiothérapie :

- **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 V : le score de Khorana [151]

Caractéristiques du patient	Score
Score Site du cancer :	
Très haut risque (estomac, pancréas)	2
Haut risque (poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule)	1
Taux de plaquettes avant la chimiothérapie $\geq 350000/\text{mm}^3$	1
Taux d'hémoglobine $< 10\text{g/dl}$	1
Taux de leucocytes avant la chimiothérapie $> 11000/\text{mm}^3$	1
Indice de masse corporelle $\geq 35\text{kg/m}^2$	1

Note : le haut risque est défini par un score ≥ 3

- L-asparaginase :

l-asparaginase est utilisé dans le traitement de LAL (Leucémies aiguës lymphoblastiques) ; catalyse l'hydrolyse de l-asparaginase en acide l-aspartique, résultant en une dérivation de l-asparagine (acide aminé essentiel pour la synthèse des protéines).en conséquence, la croissance de cellules leucémiques est inhibée, cependant, la production hépatique de multiples protéines plasmatiques, incluant celle qui sont pertinentes pour l'hémostase est également réduites. Le traitement par l-asparaginase est associé a une incidence 1-2% de thrombose chez les enfants et jusqu'à 4-14% chez les adultes .plusieurs séries de cas ont signalé une forte proportion de complications du système nerveux central (soit thrombose ou hémorragie) a 66-78% de ces évènements [152].

Ce médicament provoque des perturbations marquées des mécanismes d'hémostases, démontré par leur capacité de prolonger TP et TCA. Il est capable d'induire des déficits en fibrinogène, protéine C, protéine S, AT III, et du plasminogène ; ainsi que l'augmentation

des facteurs V, VIII, et la réduction des facteurs IX et XI. la carence en AT III peut être sévère, suite à la synthèse réduite et à l'utilisation accrue de thrombine. En plus de son effet sur les molécules pro et anticoagulantes, l-asparaginase peut aussi augmenter le taux de thrombomoduline. [153]

- Fluoro-uracile :

L'analogue de pyrimidine synthétique, fluoro-uracile, est un composé antinéoplasique bien établi utilisé pour le traitement de diverses tumeurs solides. Le médicament est dégradé en dérivés de nucléotides qui inhibent de manière compétitive la thymidylate-synthétase pour induire l'épuisement de la thymine ou l'incorporer dans l'ADN et l'ARN de l'hôte mettant ainsi fin aux activités de transcription et de traduction. L'incidence de la MTEV chez les patients atteints de cancer colorectal, traités par le fluoro-uracile associé à la leucovérine est estimée à 15-17%. La perfusion de fluoro-uracile seul est également associée à une réduction des taux de protéine C et une augmentation des taux de fibrinopeptide A [197,198]. Des résultats similaires sont notés quand il est administré en association avec le cisplatine [154].

Des études animales ont également mis en évidence des lésions endothéliales due à la fluoro-uracile, accompagné par l'accumulation de plaquette et la formation de fibrine [154].

- Cisplatine et cancer :

Le cisplatine, un composé de platine, est un médicament anticancéreux modifiant l'ADN qui est commercialisé au Canada depuis 1979. Il est indiqué dans le traitement des cancers des voies génito-urinaires, dont le cancer du testicule, de la vessie et de l'ovaire. [153-154]

Selon la littérature scientifique, il existerait une association possible entre le cisplatine et les événements thromboemboliques veineux. Une revue systématique et méta-analyse des essais cliniques randomisés a été réalisée pour évaluer l'incidence et le risque d'évènement thromboembolique veineux à la suite d'une chimiothérapie à base de

cisplatine. Trente-huit essais cliniques randomisés réalisés auprès de plus de 8 000 patients porteurs de diverses tumeurs solides à un stade avancé ont été inclus dans la revue. Les résultats font état d'un risque 1,67 fois plus élevé d'évènement thromboembolique veineux avec le cisplatine qu'avec une chimiothérapie sans cisplatine. Une analyse de sous-groupes a aussi indiqué que les patients qui recevaient l'équivalent d'une dose hebdomadaire de cisplatine supérieure à 30 mg/m² présentaient un risque accru d'évènement thromboembolique veineux. Cette étude a conclu que le cisplatine est associé à une hausse significative du risque d'évènement thromboembolique veineux chez les patients porteurs de tumeurs solides de stade avancé comparativement à une chimiothérapie sans cisplatine.

Une vaste analyse rétrospective a été effectuée auprès de 932 patients ayant reçu une chimiothérapie à base de cisplatine pour n'importe quel type de cancer dans un même établissement. L'étude a observé la forte incidence des événements thromboemboliques chez ces patients, événements qui se sont produits pour la plupart peu après le début du traitement. Parmi les 932 patients, 18,1 % ont présenté un événement thromboembolique dans les 4 semaines suivant leur dernière dose de cisplatine. La majorité des événements étaient des TVP, suivies d'embolies pulmonaires, et certains patients ont présenté une thrombose artérielle ou une combinaison d'évènements thromboemboliques. [155]

- Estramustine et thrombose :

Dans le cancer de la prostate où la molécule est traditionnellement utilisée, la méta-analyse de Lubiniecki a évalué le risque global à 7% mais ce chiffre peut avoir été fortement impacté par l'une des études qui établissait un risque à 25 % . Dans le cancer du sein, l'utilisation de l'estramustine est pour le moment rare. L'incidence des événements thromboembolique chez les patientes recevant de l'estramustine pour le traitement d'un cancer du sein varie d'une étude à l'autre, allant jusqu'à 11 % [156].

5. Radiothérapies :

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 MTEV reste donc à prouver. [156]

6. Thromboses sur cathéter central chez le patient cancéreux : [157]

Les cathéters veineux centraux sont utilisés très fréquemment chez les patients cancéreux, notamment pour l'administration des chimiothérapies. Une des complications liées au maintien en place de ces cathéters pendant une longue période est le développement de thromboses soit au niveau même du cathéter, soit au niveau de la veine, rendant le cathéter inutilisable.

Une revue de la littérature estime la prévalence des thromboses sur cathéter veineux central entre 27 à 66 % lorsque des phlébographies systématiques sont réalisées. Cependant, du fait de la localisation profonde des vaisseaux d'un réseau collatéral développé et d'une disparition spontanée des thrombus, la majorité des thromboses reste asymptomatique. De fait sur la majorité des travaux, la fréquence des thromboses symptomatiques sur cathéter veineux central peut être estimée de 4 à 5 % chez les patients cancéreux avec des extrêmes allant de 0,3 à 28,3 %.

Les études prospectives randomisées retrouvent globalement les mêmes chiffres: 4 à 5 % de thromboses symptomatiques, 15 à 30 % de thrombose asymptomatique en phlébographie.

Le délai de survenue des thromboses de cathéter central longue durée excède rarement trois mois après la pose. L'étude rétrospective, menée à l'institut Curie de 1995 à 1999, recense 135 thromboses sur 5447 cathéters posés pour traitement anti-tumoral : 46 TVKTC sont survenues au cours du premier mois et 48 % des thromboses sont constatées dans les 60 suivant la pose. Des délais plus courts et des incidences plus élevées sont retrouvés par l'équipe de Cicco et al. dans une population de 127 patients atteints de différents types de

cancer : 64 % des thromboses sur cathéter veineux central apparaissent à huit jours et 98 % à un mois [157].

Les causes de TVKTC sont multiples. Plusieurs facteurs de risque ont été individualisés et sont résumés dans le tableau en fin de paragraphe. La thrombose de cathéter central longue durée chez le patient cancéreux peut se schématiser comme le résultat d'une agression de la paroi veineuse responsable de la formation d'un thrombus secondairement pérennisé par un facteur thrombogène local ou général. Le plus souvent, l'agression veineuse est secondaire à la pose du cathéter et la thrombose se forme rapidement et à proximité du point d'insertion. Plus rarement, le thrombus survient à distance (à la fois en temps et en topographie) de la pose du cathéter.

Contrairement aux thromboses veineuses des membres inférieurs, le type de cancer ne semble pas jouer de rôle dans la survenue des TVKTC. Ainsi, parmi les 949 cancers digestifs étudiés par Nightingale et al. les TVKTC ne sont pas plus fréquentes selon le type de néoplasie. De même, dans la population générale, la fréquence des cancers n'est pas différente chez les 268 patients avec TVP des membres supérieurs sans cathéter central (36 %) et chez les 364 patients avec thrombose de cathéter (42 %). après étude multivariée, le seul facteur prédictif de thrombose des membres supérieurs est la présence de cathéter central (RR = 9,7), indépendamment du risque de cancer.

Les cathéters en silicone et en polyuréthane sont moins thrombogènes que ceux en chlorure de polyvinyle ou en polyéthylène. Les cathéters à triple lumière sont associés à un plus fort taux de thrombose que les cathéters à simple lumière (20,1 vs 6,9 %), très probablement à cause d'un diamètre plus important. Les cathéters fermés de type Groshong sont aussi thrombogènes que ceux dont l'extrémité distale est ouverte.

La position du cathéter est un facteur de risque de survenue de thrombose veineuse. Ainsi, dans la série de Lucciani et al. portant sur 145 cancers de la sphère ORL, le taux de thrombose est de 6 % quand l'extrémité du KTC est située à l'origine de la veine cave supérieure contre 46 % lorsque le cathéter est au-dessus de la jonction oreillette droite – veine cave supérieure. Une autre étude randomisée retrouve le rôle d'une situation trop

proximale de l'extrémité du cathéter dans la survenue de thrombose (60 % des thromboses radiologiques quand l'extrémité du cathéter est dans le tronc veineux brachio céphalique, la veine axillaire ou sous-clavière contre 21 % pour les cathéters dont l'extrémité est dans la veine cave). Sur un effectif plus important de 949 patients porteurs de cancers digestifs, la position du cathéter ressort également comme facteur prédictif de thrombose avec un risque de retrait du cathéter multiplié par 2,6 pour les KTC en veine cave supérieure par rapport aux cathéter dont l'extrémité est dans l'oreillette droite. Enfin, l'insertion du cathéter du côté gauche est responsable de plus de thromboses, très probablement pour des raisons anatomiques. La position jugulaire du cathéter est jugée aussi thrombogène que la position sous-clavière dans une première série, mais une étude prospective observationnelle récente note moins de TVKTC jugulaire (0,6 % des 614 KTC) que sous-clavières (2 % des 617 KTC) [157].

La survenue secondaire de thrombose est corrélée au degré d'agression de la paroi veineuse lors de l'insertion du cathéter central. Ainsi, la réalisation d'échographie doppler de repérage minimisant les risques de traumatisme vasculaire lors de la pose du cathéter et une durée de pose inférieure à 25 minutes sont associées à une fréquence réduite de thrombose. De même, la pose préalable d'un premier cathéter central est un facteur de survenue de thrombose lors de la mise en place ultérieure d'un autre cathéter. Enfin, les infections de cathéters centraux semblent faire le lit de la thrombose, comme le montre une étude de 72 patients où les thrombus sont retrouvés à l'autopsie chez sept des 31 patients ayant eu une infection de cathéter et chez aucun des patients n'ayant pas présenté cette complication infectieuse. Deux autres travaux retrouvent un lien entre infection et thrombose de cathéter central sans qu'il soit possible de préciser si l'infection est un des facteurs déclenchants de la thrombose ou si la thrombose favorise la greffe bactérienne [157].

En dehors de la mutation des facteurs II et V, le rôle des facteurs classiques de thrombophilie reste discuté. L'activation de la thrombine et un taux élevé de plaquettes pourraient avoir une incidence sur le développement de thrombose sur cathéter central. Ces données issues d'études rétrospectives anciennes n'ont pas été retrouvées par d'autres

travaux. Le rôle de l'antithrombine III reste à préciser. Pour certains auteurs, la thrombine des thrombus de cathéter serait partiellement résistante à l'antithrombine, pour d'autres les thromboses de cathéter central seraient plus fréquentes en cas de déficit en antithrombine [157].

Les mutations hétérozygotes des facteurs II et V sont les anomalies biologiques le plus constamment retrouvées. Dans la population générale, une étude cas-témoins a comparé 115 patients porteurs de thrombose veineuse du membre supérieur (TVMS) et 797 témoins volontaires sains. Le risque de développer une TVMS est multiplié respectivement par 6,2 et cinq en cas de mutation des facteurs V et II. Chez les patients atteints de cancer, les premiers travaux ne notent pas de rôle du facteur V, mais leur méthodologie ne permet pas de conclusions fiables. Sur une série rétrospective de 28 patients cancéreux, Riordan et Weiden ne retrouvent ainsi que 7 % de mutation hétérozygote en cas de thrombose de cathéter, ce taux semblant aux auteurs superposable à celui observé dans la population générale. Toutes les autres études rétrospectives retrouvent une mutation hétérozygote du facteur V statistiquement plus fréquente en cas de thrombose sur cathéter central : 67 % contre 21 % au cours des leucémies aiguës de l'enfant, 54 % contre 9 %, puis 30 % contre 6 % dans deux séries de 171 et 277 greffes de moelle osseuse. Une étude a analysé une cohorte homogène de 300 patientes traitées pour cancer du sein métastatique par le même protocole de chimiothérapie : 25 thromboses symptomatiques sur cathéter sont diagnostiquées, puis appariées à 50 témoins, une mutation hétérozygote est retrouvée dans 20 % des cas en présence de thrombose contre 4 % en son absence. Dans une série prospective de 235 allogreffes de moelle osseuse, la mutation du facteur V est retrouvée chez cinq des 30 patients ayant la même cohorte appariés, mais n'ayant pas développé de thrombose de cathéter central. Les patients ayant une TVKTC ont non seulement une mutation du facteur V plus fréquente (facteur prédisposant), mais également une agression vasculaire initiale plus importante comme en témoigne le taux plus élevé de D-dimères (reflet de l'activité fibrinolytique) et de fragments 1 et 2 de la prothrombine (reflet de l'activation de la coagulation), le dosage étant effectué dans les 24 à 72 heures après la pose de KTC. Dans une étude prospective de 252 patients porteurs de cathéter central (dont 138

atteints d'hémopathie maligne ou de néoplasie), la présence de la mutation du facteur V est un facteur de survenue de thrombose de cathéter central alors que le rôle du cancer n'est pas retrouvé. Ainsi, le risque relatif de TVKTC est à 2,6 (1,8–3,8) en cas de mutation hétérozygote du facteur V alors qu'il est à 1 (0,7–1,5) en cas de cancer [157].

Les données sur la mutation G20210A du facteur II sont peu nombreuses et hétérogènes. Le travail de Mandala et al. ne trouve qu'un cas de mutation du facteur II chez les 50 patientes porteuses de cancer du sein avec TVKTC, ce chiffre n'étant pas différent de celui observé chez les patientes appariées sans thrombose sur cathéter. De même, Abdelkefi et al. ne notent pas de TVKTC chez le seul patient avec une mutation du facteur II. À l'inverse, le risque relatif est chiffré à 2,3 (1,3 à 4,2) dans la série de Van Rooden et al. qui a inclus 50 % de patients non cancéreux. Cette discordance s'explique par la faible fréquence de la mutation G 20210 A de la prothrombine (MPT) qui ne permet pas à ces études avec de faibles effectifs de dégager un lien significatif. L'agrégation des différentes séries dans une méta-analyse récente permet ainsi de montrer une multiplication du risque relatif de TVKTC par 4,9 chez les patients cancéreux porteurs de MPT, le risque de développer une TVKTC imputable à la MPT étant dans cette situation de 4,5 % . Cette même méta-analyse montre un risque de TVKTC attribuable à la mutation Q506 du facteur V de 13,1% avec une augmentation du risque relatif d'un coefficient 4,6 [157] (Tableau VI)

Tableau VI : Facteurs de risque de survenue de thrombose sur cathéter central longue durée [157]

<i>Facteurs de risque liés au cathéter</i>	<i>Facteurs de risque liés au patient</i>
Structure chimique du KTC	Taux élevé de plaquettes ?
KTC double ou triple lumière	Activation coagulation par cancer ?
Position distale KTC	Antithrombine III ?
Côté de pose du KTC	Facteur V Leiden
Durée de pose prolongée	Mutation G 20210A facteur II
Insertion préalable autre KTC	
Infection KTC	

La majorité des thromboses de cathéter central longue durée sont asymptomatiques ou ont une traduction clinique non spécifique. Ainsi, sur les 66 % de thrombose de cathéter dépistée en phlébographie chez 127 patients, 6 % seulement sont symptomatiques. En fonction de la topographie du thrombus, les signes cliniques de thrombose de cathéter comprennent l'œdème et la douleur du membre supérieur ou du cou, plus rarement des céphalées, des paresthésies. Une circulation veineuse collatérale peut être notée en préthoracique ou sur le membre supérieur. La survenue d'un syndrome postphlébitique est rarement constatée dans cette population de patients ayant une espérance de vie réduite. Un dysfonctionnement, essentiellement des difficultés d'aspiration, peut être le premier signe de thrombose asymptomatique de cathéter central longue durée. Même s'il est noté dans 70 % des thromboses de cathéter central, le dysfonctionnement n'est pas synonyme de TVKTC, car il

est également présent en cas de syndrome de pince costoclaviculaire et de manchon de fibrine [157].

7. La 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 [29].

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 [39]. 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 .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. [40].

6. Thrombophilie et cancer :

L'influence de la thrombophilie constitutionnelle chez les patients atteints de cancer 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 back-ground génétique de la population, du type de cancer, du type de thrombose et du traitement anticancéreux .Les mutations génétiques des facteurs V et II de type Leiden, fréquentes dans la population caucasienne, sont associées à un risque accru de thrombose veineuse (RR 2 à 4) et tout particulièrement en cas d'épisode idiopathique (RR 3à8). Plusieurs études ont rapporté des conclusions discordantes entre l'existence d'une thrombophilie congénitale avec mutation du gène du facteur V Leiden (Q506R ; FVL) ou du facteur II Leiden (G20210A ; FIIIL) et le risque thrombotique veineux chez les patients atteints de cancer. Une importante étude cas-

témoins a toutefois montré que les sujets porteurs de la mutation du FVL avaient un risque de survenue de thrombose 12 fois supérieur aux patients non-cancéreux et non-porteurs du FVL (OR 12,1 ; IC 95 % 1,6–88,1). En fait, ce risque est doublé par rapport aux patients ayant un cancer sans FVL (OR 5,1 ; IC 95 % 3,3–7,7). L'influence sur le risque de thrombose du cathéter veineux central est bien démontrée chez les patients porteurs de FVL (OR 5,2 ; IC 95 % 3,0–8,8) et chez ceux ayant un FIIL (OR 3,95 ; IC 95 % 1,5–10,6. Les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine, protéine C et protéine S) sont trop rares pour pouvoir analyser de manière fiable leur rôle potentiel dans la survenue de thrombose spécifiquement chez le patient atteint de cancer [41].

L'augmentation des anticorps antiphospholipides et l'éventualité d'une résistance acquise à l'activité anticoagulante de la protéine C activée indépendante de l'élévation des taux de FVIII ou de la diminution des taux de protéine S, sont fréquemment retrouvées au cours du cancer et pourraient ainsi favoriser une MTEV. En revanche, l'implication de l'Hyperhomocystéinémie reste incertaine même dans ce contexte. Les augmentations des taux des facteurs de la coagulation (VIII, VII, IX, XI) majoreraient ce risque vasculaire mais les données de la littérature sont contradictoires [41].

Les mécanismes impliqués dans la relation de thrombose et cancer sont résumés dans figures (14 ; 15)

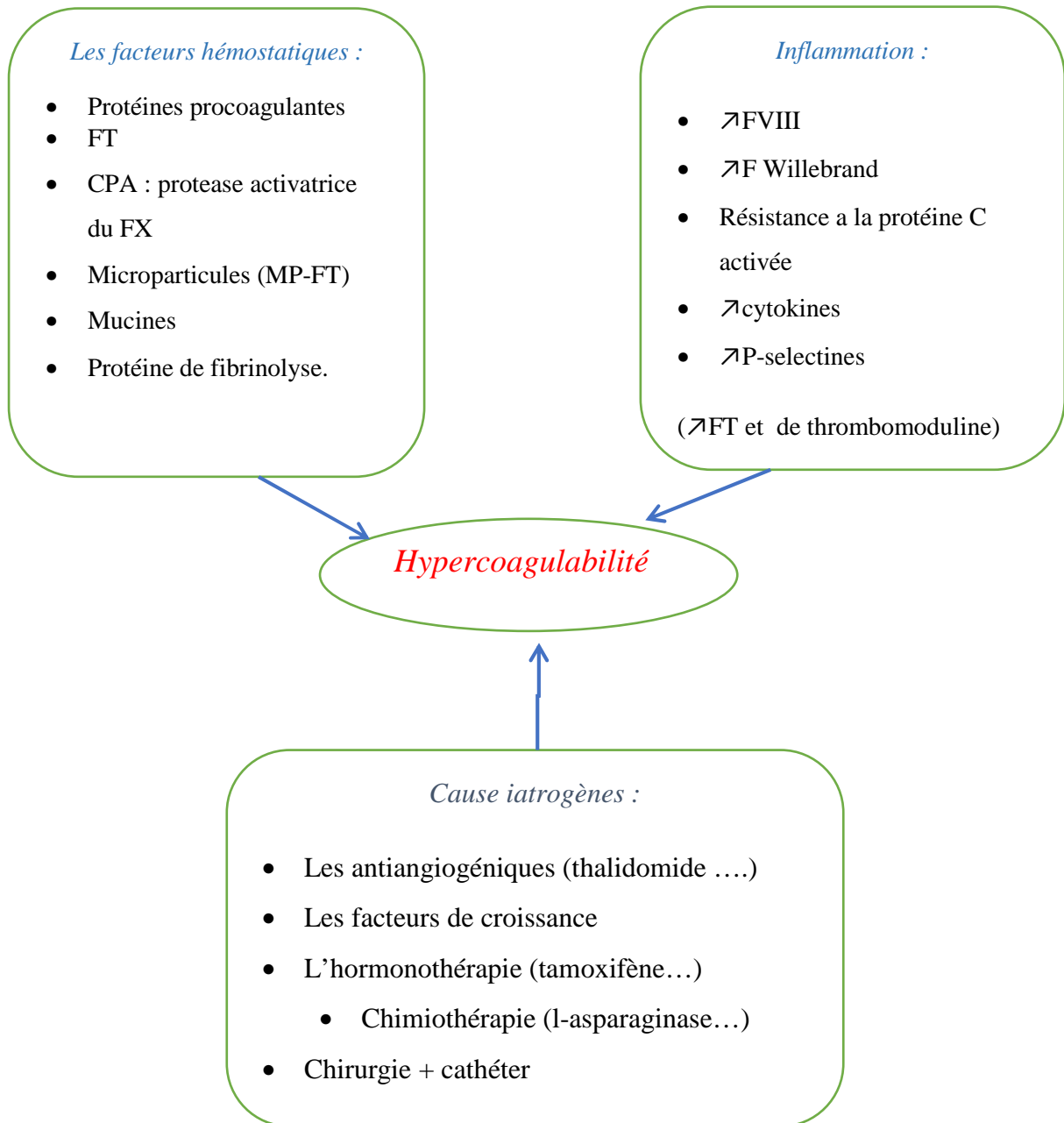


Figure 14 : résumé des mécanismes prothrombotiques. [effort personnel]

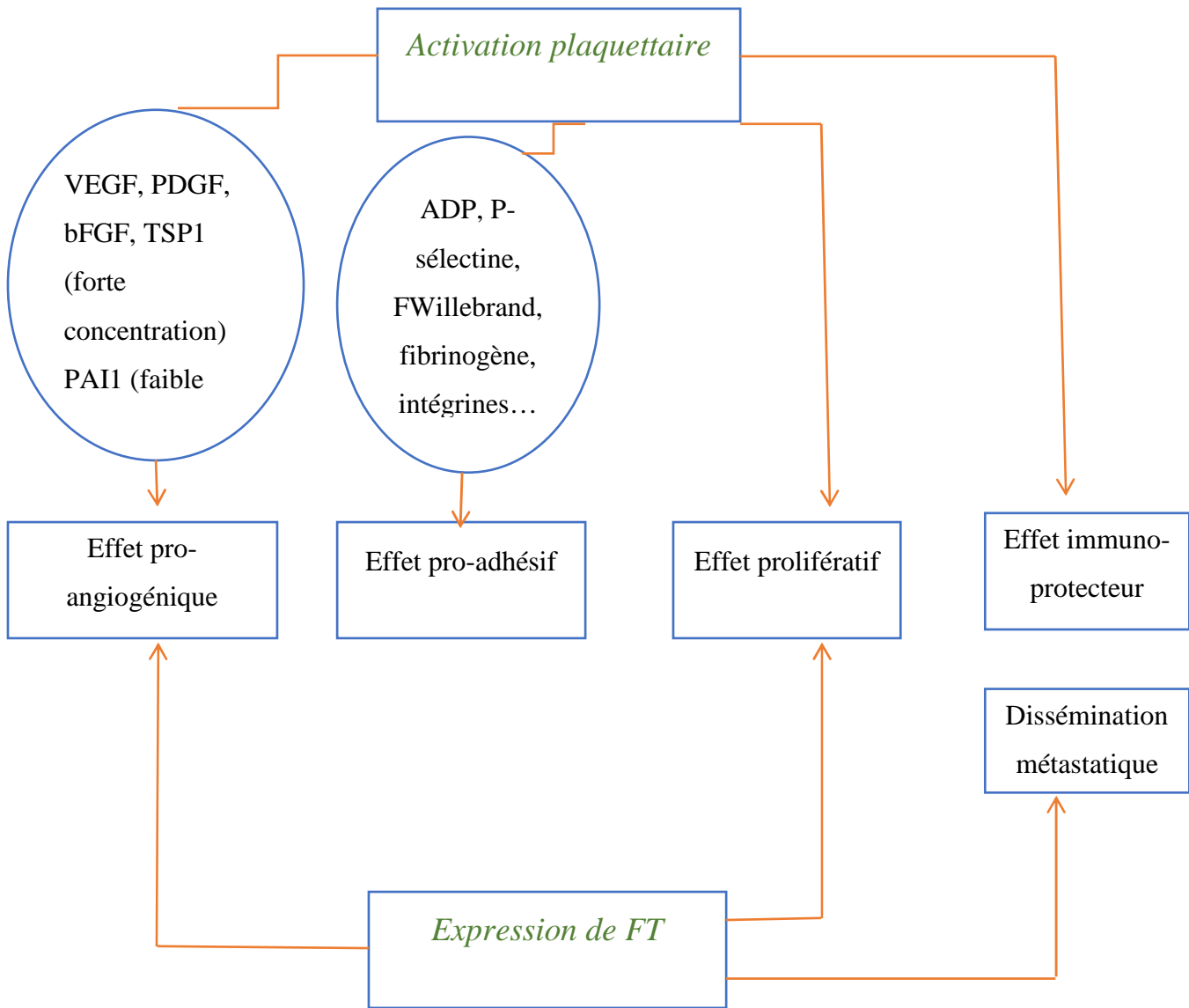


Figure 15 : coagulation et progression tumorale. [Effort personnel]

IV. Exploration :

1. Les biomarqueurs de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient atteint de cancer :

La MTEV demeure une maladie très multifactorielle. La survenue d'une thrombose chez les patients atteints de cancer résulte de facteurs liés aux patients (facteurs intrinsèques), génétiques ou acquis, de facteurs liés à la maladie elle-même et de facteurs liés au traitement. S'ajoutant à ces facteurs cliniques, différents biomarqueurs ont été proposés afin d'identifier les patients à haut risque de thrombose qui pourraient bénéficier d'une thromboprophylaxie [158].

1. Biomarqueurs conventionnels :

Plusieurs paramètres de l'hémogramme ont été évalués comme biomarqueurs prédictifs du risque de thrombose chez le patient cancéreux. La numération sanguine présente le double avantage d'être hautement standardisée et couramment réalisée au cours du suivi du patient. Khorana et al. ont été les premiers à mettre en évidence une association étroite entre une hyperleucocytose en préchimiothérapie et le risque de thrombose chez le patient atteint de cancer. En effet, dans le registre ANC (awareness of neutropenia in chemotherapy), qui a inclus 3 003 patients cancéreux avant chimiothérapie, une hyperleucocytose supérieure à $11.10^9/l$ était associée à un risque élevé de thrombose (OR = 2,2 ; IC 95 % = 1,2–4). Cette hyperleucocytose est principalement due à une augmentation du nombre de neutrophiles et de monocytes circulants, cellules fortement impliquées dans la physiopathologie thrombotique et inflammatoire. L'analyse du registre RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo-Embolica), qui a inclus 3 805 patients cancéreux ayant présenté un épisode de Comorbidité MTEV, a confirmé ce résultat, montrant qu'une hyperleucocytose était associée à un risque de MTEV multiplié par 1,6 ainsi qu'à un risque accru d'hémorragies et de décès. Le registre ANC a également évalué la numération plaquettaire comme marqueur prédictif du risque de thrombose au cours du cancer : 22 % des patients souffrant d'un cancer présentaient une numération plaquettaire supérieure à $350.10^9/l$. Cette thrombocytose était associée, dans cette étude, à un risque augmenté de développer une

MTEV (OR = 2,8 ; IC 95 % = 1,1–3,2). L'étude prospective Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) a par la suite montré qu'un cutoff à 443.10 /l avait une meilleure valeur prédictive positive (OR = 3,5 ; IC 95 % = 1,5–8,1), mais au prix d'une moins bonne valeur prédictive négative. Khorana et al. a pu établir un modèle de stratification du risque avant chimiothérapie à partir d'une sélection de cinq critères cliniques et biologiques, dont l'hyperleucocytose et la numération plaquettaire (Tableau VII), dans une population de 2 700 patients cancéreux en préchimiothérapie. Ce modèle de prédiction définit trois niveaux de risque et s'avère efficace dans l'identification des patients à très bas (score 0) et très haut risque (score > 3). Ce score a par la suite été validé dans une cohorte indépendante de 1 400 patients. Le taux d'événements thromboemboliques à 2,5 mois était de 0,3 % dans le groupe à faible risque (score = 0) et de 6,7 % dans le groupe à haut risque (score > 3) [159].

Tableau VII : Modèles de stratification du risque de MTEV avant chimiothérapie. [159]

Score de risque proposé par Khorana		Points
Numération leucocytaire	> 11.10 ⁹ /l	1
Numération plaquettaire	≥ 350.10 ⁹ /l	1
Hémoglobine	< 10 g/dl	1
Indice de masse corporelle	≥ 35 kg/m ²	1
Site du cancer	Pancréas, estomac	2
	Poumon, lymphome, testicule, gynécologique, vessie	1
Extension du score de risque proposé par Ay et al.		
D-dimères	≥ 1,44 µg/ml	1
P-sélectine soluble	≥ 53,1 mg/ml	1

Les taux de P-sélectine soluble, marqueur d'activation plaquettaire, ont précédemment été associés au risque de MTEV chez les patients sans cancer. Dans la cohorte CATS, des taux de P-sélectine soluble supérieurs ou égaux à 53 ng/ml sont associés à un risque augmenté de survenue de thrombose après ajustement par l'âge, le sexe, le type de cancer et les traitements (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie) [OR = 2,6 ; IC 95 % = 1,4–4,9] . La probabilité de développer une thrombose chez les patients ayant des taux de P-sélectine au-dessus du 75^e percentile est de 12 contre 4 % chez les patients ayant des taux de P-sélectine au-dessous du 75^e percentile [159].

Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine, constituant principal du caillot sanguin. Le dosage des D-dimères est largement utilisé en tant qu'outil diagnostique d'exclusion dans la MTEV, et clairement intégré dans les stratégies diagnostiques chez les patients en cas de suspicion de TVP. De nombreux cancers, principalement à un stade métastatique, s'accompagnent d'une élévation du taux de D-dimères. Si la sensibilité de ce dosage n'est pas affectée chez les patients cancéreux (la valeur d'exclusion d'un test négatif reste excellente), certaines équipes ont suggéré un seuil de positivité plus élevé (900 µg/l). De nombreuses études se sont intéressées aux D-dimères comme marqueurs prédictifs de la thrombose chez le patient cancéreux. Dans la cohorte CATS, des taux de D-dimères supérieurs ou égaux à 1,44 µg/ml sont associés au risque de thrombose (OR = 2,2 ; IC 95 % = 1,3–3,6). Ay et al. ont considérablement amélioré la valeur prédictive du score proposé par Khorana en le complétant par le dosage de la P-sélectine et de D-dimères. Les patients ayant un score supérieur à 4 et à 5 ont une probabilité de développer un épisode de TVP de 20,4 et 35 % respectivement. Cependant, le dosage de la P-sélectine soluble, non automatisé et réservé aux laboratoires de recherche, reste un outil difficilement utilisable en routine, ce qui limite son intérêt. D'autres marqueurs d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse, tels que les fragments 1 + 2 de la prothrombine, le potentiel de génération de thrombine, le taux de fibrinogène et le taux de facteur VIII coagulant ainsi que des marqueurs d'inflammation systémique ont été évalués pour prédire le risque de thrombose chez le patient cancéreux. Ils sont résumés dans le (Tableau 8). Leur utilisation est cependant discutable en raison de leur

faisabilité limitée à des laboratoires spécialisés ou de leur faible valeur prédictive (pour la protéine C réactive) [159].

Ces biomarqueurs conventionnels n'ont, à l'heure actuelle, d'intérêt que lorsqu'ils sont intégrés à des modèles de stratification du risque. Compte tenu de la forte prévalence de la MTEV chez le patient cancéreux, il semble donc crucial d'identifier de nouveaux biomarqueurs [159].

2. Biomarqueurs émergents :

Axée principalement sur des biomarqueurs de coagulation la prédiction du risque de thrombose est peu concluante au cours du cancer qui s'accompagne d'une hypercoagulabilité. En effet, de nombreux cancers sont détectés chez des personnes âgées qui présentent une activation de certains marqueurs de la coagulation comme le facteur VIII liée à l'âge [20]. Ce biais important influe sur la prédiction du risque de thrombose associé au cancer. Ainsi, de nouveaux biomarqueurs de prédiction du risque de thrombose ont été évalués et résumés dans (le Tableau VIII).

Tableau VIII : Les biomarqueurs étudiés dans la détection de thrombose chez le patient atteint de cancer. [159]

Cette table résume les biomarqueurs conventionnels et émergents de MTEV chez le patient atteint de cancer.

Biomarqueurs

Cellulaires	<u>Leucocytes (> 11.10 /l)</u> <u>Plaquettes (≥ 350.10 /l)</u> <u>Monocytes</u> <u>Ratio lymphocytes/neutrophiles</u> <u>Cellules endothéliales circulantes</u>
Activation Plaquettes cellulaire	<u>P-sélectine soluble</u> TSP-1 PF-4 CD40L Volume plaquettaire moyen Microparticules
Activation de la cascade de la coagulation	<u>D-dimères</u> <u>Fragments 1 + 2 (prothrombine)</u> <u>Facteur VIII</u> Facteur tissulaire « circulant » <u>Fibrinogène</u> <u>Génération de thrombine</u> <u>Protéine C</u> <u>Protéine S</u>
Profil inflammatoire	Cytokines Interleukines
Cancer	<u>Microparticules-FT positives</u>

De nombreuses études cliniques ont montré une augmentation du taux de FT chez les patients souffrant d'un cancer. De façon intéressante, chez les patients atteints de cancer du pancréas, il existe une corrélation étroite entre l'expression de FT, l'activité procoagulante et le risque

de MTEV. Cette expression augmentée du facteur tissulaire pourrait s'expliquer par la capacité des cellules cancéreuses à exprimer cette protéine. Cependant, bien que cette protéine soit fortement exprimée à la surface des cellules cancéreuses, la distinction entre le FT exprimé par les cellules saines ou porté par les cellules cancéreuses est à ce jour impossible [159].

Cette protéine est également retrouvée, sous sa forme active, dans la circulation sanguine à la surface de microparticules (MPs). Dvorak et al. ont montré que certaines lignées de cellules cancéreuses sécrétaient spontanément des MPs exprimant du FT avec une forte activité procoagulante [248]. En clinique, Tesselaar et al. ont retrouvé un niveau d'activité de MPs–TF positives (MP–TF) plus important chez des patients souffrant de cancers du sein ou du pancréas avec MTEV comparativement aux témoins . Ainsi, plusieurs études ont évalué le potentiel du taux de MPs–TF comme biomarqueurs prédictifs de MTEV dans le cancer. Zwicker et al. ont évalué le potentiel des MPs–TF comme biomarqueurs dans une cohorte de 60 patients souffrant de cancer sur une période de deux ans Vingt-cinq pour cent de patients avec un taux élevé de MPs–TF ont présenté un épisode de MTEV au cours du suivi. A contrario, Auwerda et al. n'ont pas noté d'augmentation de MPs–TF chez 122 patients atteints de myélomes multiples ayant développé une MTEV [251]. L'étude CATS a évalué le taux de MPs–TF chez des patients souffrant de cancers du cerveau (119 patients), du pancréas (60 patients), colo rectal (126 patients) et gastrique (43 patients) . De manière intéressante, le taux de MPS–TF est augmenté uniquement chez les patients souffrant de cancer du pancréas. De plus, cette augmentation est détectée chez des patients présentant un cancer très différencié et/ou des métastases non résécables. De surcroît, de nombreuses études fondamentales ont clairement établi le lien entre les MPs–TF issues de cellules cancéreuses, notamment pancréatiques, et les complications thrombotiques dans des modèles animaux. Il est actuellement admis que 34 % des patients avec un taux augmenté de MPs–TF augmenté présentent une MTEV. Des études prospectives de plus large effectif doivent être réalisées pour déterminer clairement la valeur prédictive de MTEV des MPs–TF chez les patients atteints de cancer [159].

3. Bilan de thrombophilie :

La recherche d'une thrombophilie, lorsqu'elle est recommandée, doit s'intéresser à l'ensemble des anomalies responsables, car il n'existe aucune caractéristique clinique permettant de s'orienter vers telle ou telle anomalie. Ce bilan sera réalisé idéalement avant de débiter le traitement anticoagulant ou à distance (un mois) de l'arrêt de celui-ci. Le Tableau IX résume les anomalies à rechercher [160].

Tableau IX : bilan de thrombophilie [160]

Recherche de thrombophilie en première intention	Bilan en seconde intention
Recherche de déficit en AT (activité)	Dysfibrinogénémie (recherche de mutation)
Recherche de déficit en protéine C (activité)	Recherche de la mutation C677T
Recherche de déficit en protéine S (activité et protéine S libre)	Dosage de l'activité des facteurs IX et XI
Dosage du facteur VIII	
Recherche de la mutation G20210A	
Recherche résistance à la protéine C±	
Recherche de mutation facteur V Leiden	
Dosage de l'homocystéinémie (± dose de charge de méthionine)	
Recherche d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine/antiphospholipides, anti- 2-glycoprotéine, recherche d'anticoagulant circulant lupique)	

2. IMAGERIE :

Les examens diagnostiques les plus couramment utilisés dans la recherche d'une thrombose veineuse profonde comprennent l'ultrasonographie-Doppler et la phlébographie. Pour documenter une embolie pulmonaire, on a recours à une scintigraphie ventilation-perfusion ou une tomodensitométrie avec infusion. Plus rarement une angiographie pulmonaire

standard peut devenir nécessaire. Chacune de ces modalités comporte ses avantages et inconvénients.

1. 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 [161]. 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) [162]. 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 [163].

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. [163]

2. 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 [9]. 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 [164]. Elle n'est pratiquée qu'en cas de doute diagnostique ou si la thrombose est très segmentaire, mal visualisée en échodoppler ou de localisation particulière [8,165,166].

3. Angioscanner : [167]

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.

4. Angio-IRM : [168]

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.

5. Scintigraphie : [168]

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.

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 [169,170]. Ces stratégies peuvent être résumées sous forme simplifiée (Figure 14). 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 [171].

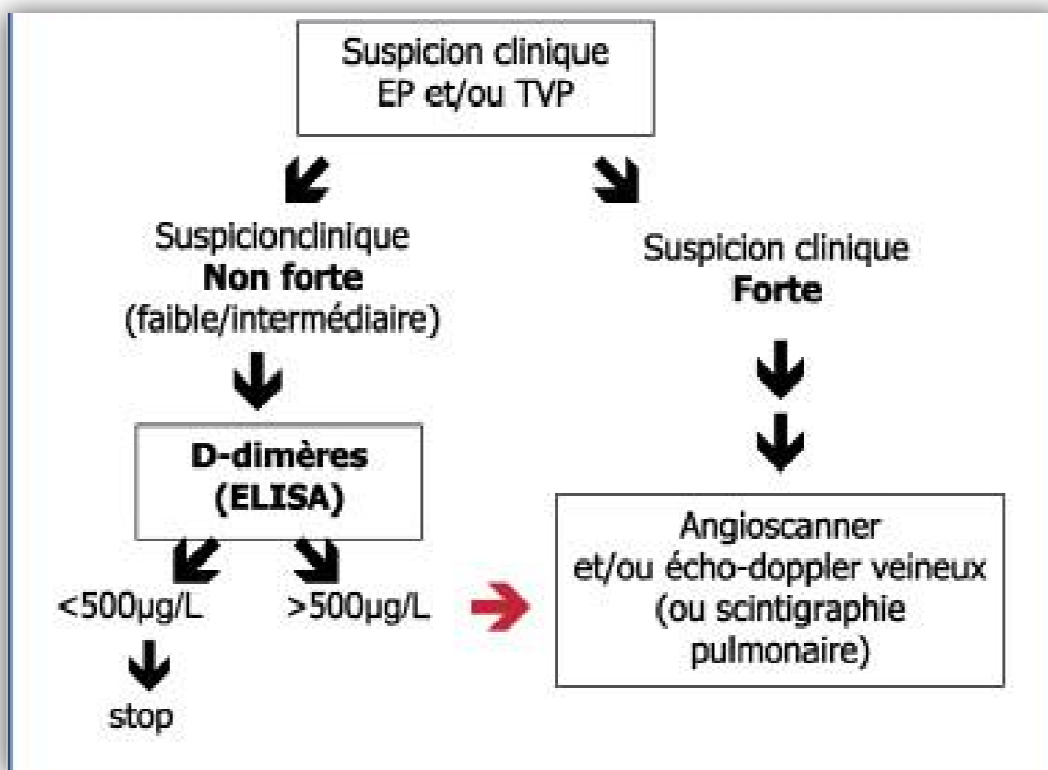


Figure 16 : Stratégie diagnostique simplifiée des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires [175].

V. La prise en charge de thrombose chez les patients cancéreux:

1. Traitement préventif de la maladie thromboembolique veineuse

(MTEV):

Il existe encore peu de données dans la littérature évaluant l'intérêt d'une thromboprophylaxie primaire systématique des maladies thromboemboliques veineuses en cas de néoplasie.

Une étude ancienne avait suggéré une réduction de la MVTE par la warfarine chez les femmes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein métastatique. Ces résultats n'ont jamais été reproduits et le risque hémorragique de ce type de traitement n'est pas négligeable dans cette population, si bien que les AVK ne sont pas recommandés dans cette indication [172].

Deux HBPM ont récemment été évaluées pour la prévention prolongée de la MVTE chez des patients atteints de cancer. La nadroparine, administrée à la dose de 3800 UI une fois par jour pendant quatre mois et la sémuloparine, administrée à la dose de 20 mg par jour pendant 3,5 mois. Les deux essais étaient réalisés en double aveugle chez des patients atteints de cancer localement avancé ou métastatique. Les deux HBPM obtiennent une réduction statistiquement significative des événements thromboemboliques mais la différence absolue n'est que de 2 % en raison d'une incidence faible (4 %) dans les groupes placebo. Les complications hémorragiques n'étaient pas plus fréquentes chez les malades traités. Ces différences semblent trop faibles en valeur absolue pour mettre en œuvre un traitement injectable pendant 4 mois. Il semble que l'incidence soit plus élevée et la réduction absolue du risque plus importante chez les patients atteints de cancer bronchique, mais il s'agit d'une analyse a posteriori qui doit être confirmée. Dans cette attente, il ne semble pas justifié d'imposer un traitement préventif au long cours chez les malades atteints de cancers [172].

2. Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse

(MTEV) :

Plusieurs études ont montré que le traitement anticoagulant classique, basé sur une héparinothérapie initiale suivie d'une anti-vitamine K, est à la fois moins efficace et moins bien toléré chez les patients atteints de cancer qu'en l'absence de pathologie tumorale sous-jacente.

Sous AVK, le risque de récurrence de MVTE et le risque hémorragique sont multipliés respectivement par trois et par six chez les patients atteints de cancer. Quatre essais ont évalué un traitement prolongé par HBPM sans relais par AVK dans cette circonstance. Comparé aux AVK, un traitement prolongé par HBPM à dose curative ou à dose réduite de 25 % après le premier mois, réduit les récurrences thromboemboliques de 50 %, sans augmenter les hémorragies ni modifier la mortalité. 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 MVTE [172].

Au-delà du 6 mois, il faut généralement poursuivre le traitement en raison de l'absence de rémission ou de la poursuite de thérapeutiques qui favorisent les thromboses. Dans ce cas, le clinicien peut poursuivre l'HBPM ou effectuer un relais par AVK. Aucune donnée n'est disponible pour guider ce choix. Schématiquement, trois situations peuvent se présenter :

- la tumeur est évolutive, la chimiothérapie est poursuivie et l'espérance de vie limitée ; si l'HBPM est bien tolérée, le plus sage est probablement de la poursuivre ;
- la tumeur n'est plus évolutive, mais un traitement de longue durée notamment hormonal est poursuivi, l'espérance de vie est alors souvent longue et le plus logique paraît de proposer un relais par AVK ;
- le traitement par HBPM est mal toléré en raison d'hématomes ou d'indurations aux points de ponction, un relais par AVK peut alors être proposé.

Même sous HBPM, l'incidence des récurrences est de l'ordre de 7—10 %. Dans ce cas, il est possible de proposer une interruption de veine cave ou une augmentation de 10 % de la dose

d'HBPM, option qui semble efficace et bien tolérée dans une petite série de cas rapportés. Il n'y a pas d'expérience de traitement au long cours par le fondaparinux chez les malades atteints de cancer. Enfin, aucune expérience publiée n'est disponible avec les nouvelles molécules orales [172].

- Place des fibrinolytiques dans le traitement de la MTEV :

Cinq essais randomisés portant sur de petites séries de patients ont évalué l'efficacité d'un traitement par fibrinolytique (activateur tissulaire du plasminogène ou urokinase) suivi par héparine chez 57 patients atteints d'un cancer et d'une embolie pulmonaire avérée et l'ensemble des résultats est repris dans une étude rétrospective [173]. L'évaluation par angiographie et scintigraphie pulmonaire a révélé une régression du caillot après thrombolyse pour 77 et 72 % des patients, respectivement. Le taux de récurrence a été de 6 % dans les 14 jours qui ont suivi le traitement et les complications hémorragiques majeures dans les 72 heures ont concerné 12 % des patients. L'analyse a posteriori des bras actifs (fibrinolytique) des cinq études randomisées prises en compte suggère donc que la thrombolyse est possible chez les patients cancéreux avec 6 % de taux de récurrence et 12 % de complications hémorragiques majeures. Néanmoins, la population étudiée est très spécifique et ne concerne que des patients ayant une embolie pulmonaire. De plus, l'évaluation par scintigraphie et par angiographie de la régression de l'embolie pulmonaire n'est pas un critère formellement démontré comme étant corrélé à la clinique, ce qui limite donc la pertinence du critère de jugement principal utilisé dans l'étude [173].

3. Surveillance des anticoagulants chez les patients atteints de cancer

La surveillance des HBPM et des AVK, les deux classes d'anticoagulants le plus souvent utilisés, sera abordée dans ce chapitre.

a. HBPM :

↳ Activité anti-Xa ;

Le seul moyen disponible pour mesurer l'activité anti-coagulante d'une HBPM est la mesure de l'activité anti-Xa. Cependant, elle n'est prédictive ni du risque thrombotique ni du risque hémorragique [174]. La mesure de l'activité anti-Xa est réservée à la détection d'une accumulation dans les situations fréquemment associées à ce risque :

- insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml par minutes) ;
- poids extrême (inférieur à 40 kg ou supérieur à 100 kg) ;
- âge très avancé ;
- hémorragie ;
- inefficacité thérapeutique.

Elle peut également être proposée chez les patients avec chimiothérapies associées à un risque de thrombopénie.[175]

↳ Clairance de la créatinine ;

Dans tous les cas, avant d'initier un traitement par HBPM, la clairance de la créatinine doit être estimée selon la formule de Cockcroft, à partir d'un poids récent du patient et d'une mesure de la créatinine plasmatique récente, particulièrement au-delà de 75 ans. L'utilisation des HBPM est contre-indiquée à dose curative dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml par minutes). Elle est déconseillée à dose préventive dans l'insuffisance rénale sévère et à dose curative dans l'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de l'ordre de 30 à 60 ml par minutes). [175]

↳ Numération plaquettaire ;

En France, seule la surveillance de la numération plaquettaire est recommandée systématiquement dans le cadre d'un traitement par HBPM. On s'assurera avant l'instauration du traitement de l'absence de thrombopénie par la numération plaquettaire.

Le risque d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH), potentiellement grave et susceptible de se manifester ou de se compliquer par la survenue de thromboses, est faible

avec les HBPM. La surveillance de la numération plaquettaire doit être réalisée avant le début du traitement ou au plus tard dans les premières 24 heures. Ensuite, la fréquence recommandée est de deux fois par semaine pendant la durée du traitement, puis une fois par semaine au-delà d'un mois de traitement [175].

b. AVK :

↳ Moyen de surveillance et International Normalized Ratio (INR) cible

La surveillance de l'activité anticoagulante des AVK est assurée par la mesure de l'INR, qui permet de refléter le degré de décoagulation du patient. L'INR traduit le TP qui aurait été obtenu avec la thromboplastine de référence, permettant de standardiser les résultats obtenus entre les laboratoires. $[\text{TP patient (secondes)}/\text{TP moyen normal (secondes)}]$ INR, International Sensitivity Index (ISI) [176]. Le meilleur rapport bénéfice/risque du traitement par AVK dans la pathologie veineuse thromboembolique a été observé avec des INR entre deux et trois.

Les recommandations préconisent un INR cible à 2,5 dans la maladie thromboembolique veineuse en général et chez le patient avec cancer en particulier [177].

L'éducation du patient est essentielle dans la prise en charge du patient sous anticoagulants. Pour les AVK, le patient doit connaître son traitement et son INR cible [175].

Conclusion :

La thrombose veineuse est une complication souvent rencontrée en oncologie et en onco-hématologie. De plus la révélation de la maladie tumorale par la maladie thromboembolique n'est pas rare, la grande majorité des cancers étant diagnostiquée dans l'année qui a suivi le diagnostic de la thrombose. Cette relation de cause à effet entre thrombose et cancer a été présentée de langue date, par le médecin français Armand trousseau des toujours d'actualité.

Les connaissances des mécanismes de l'hypercoagulabilité chez les patients de cancers ont considérablement évolué. Certains de ces mécanismes physiopathologique sont spécifiques à la cellule tumorales et augmenter de manière accrue la génération de thrombine. D'autres sont des mécanismes non spécifiques comme la compression vasculaire par la masse tumorale, la réaction inflammatoire l'effet iatrogène des traitements antinéoplasique. Des interactions étroites favorisant l'angiogenèse, la prolifération et la dissémination tumorale ont été décrites entre la coagulation, les plaquettes, et les cellules tumorales. La connaissance de ces mécanismes physiopathologique très intriqués entre l'hémostase et le cancer ouvre de nouvelles perspectives par la prise en charge des pathologies thromboembolique dans le contexte des maladies néoplasique, elle peut être également à l'origine du développement de nouveaux biomarqueurs pronostiques et de stratégies thérapeutiques innovantes pour au moins certains types de cancers.

Résumé :

Titre : Les actualités sur les bases physiopathologiques des thromboses au cours du cancer.

Auteur : Lyoussi Zineb

Mots clés : Thrombose-Cancer-Trousseau-physiopathologie.

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

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur les bases physiopathologiques de MTEV chez les patients cancéreux ainsi que les particularités thérapeutiques.

L'épidémiologie montre que les patients atteints du cancer ont 4 à 6 fois plus de chance de développer une MTEV par rapport au patient indemne de cancers. À côté des facteurs de risque classique de MTEV de nombreux facteurs de risque spécifiques influencent ce risque chez les patients cancéreux : localisation, histologie, stade, traitement, ancienneté de la maladie.

La pathogenèse de l'hypercoagulabilité lié au cancer est essentiellement expliquée par la capacité des cellules cancéreuses à activer le système de coagulation. Il existe des interactions multiples et complexes entre les cellules cancéreuses, responsables du risque thrombotique, de la prolifération tumorale et de la dissémination métastatique des cancers. Les cellules tumorales expriment plus de protéines prothrombotiques comme FT. L'inflammation associée au cancer et des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires constituent un autre mécanisme responsable d'hyper coagulabilité. Les interactions entre les cellules tumorales, les plaquettes et FT favorisent la croissance tumorale, l'angiogenèse et la métastase des

cellules tumorales. Récemment, le rôle direct du traitement anti cancéreux notamment la chimiothérapie et l'hormonothérapie... dans le développement de MTEV ont été incriminés.

Le traitement des thromboses associées au cancer repose sur l'utilisation des HBPM pour une durée de 6 mois plutôt que sur des AVK moins efficaces.

Abstract:

Title: News on pathogenesis of thrombosis in cancer

Author: Lyoussi Zineb

Keywords: thrombosis, cancer, trousseau, physiopathology.

The association between thrombosis and cancer is a frequent clinical situation, known as "trousseau syndrome" the relationship between thrombosis and cancer is in fact reciprocal cancer predisposes the occurrence of thrombosis, and the development of the tumor process is linked to this state of hypercoagulability.

The objective of this work is to put the point on physiopathological basis VTE at the cancer patients as well as the therapeutic characteristics.

Epidemiology shows that the patients with cancer have 4 to 6 times more chance to develop VTE by contribution with the unscathed patient of cancers. Beside the risk factors classic of VTE, many specific risk factors influence this risk in the cancer patients: localization, histology, level, treatment, severity of the disease.

The pathogenesis of the hypercoagulability related to cancer is essentially explained by the capacity of the cancer cells to activate the system of coagulation. There exist multiple interactions and complexes between cancerous cells responsible for risk of thrombotic, tumor proliferation and metastasis of cancer. The tumoral cells express more proteins prothrombotic like TF. Cancer-associated inflammation and elevated levels of pro-inflammatory cytokines

are responsible for another mechanism of hyper coagulation. Interactions between tumor cells, platelet and TF promote tumor growth, angiogenesis, and metastasis of tumor cells.

Recently the direct role of anti-cancer treatment including chemotherapy hormone therapy... in the development of VTE have been incriminated. The treatment of thrombosis associated with cancer is based on the use of HBPM for a period of 6 months rather than less efficient AVK.

ملخص

.العنوان: الفيزيولوجيا المرضية للجلطة لمرضى السرطان

المؤلف: اليوسي زينب

.الكلمات الرئيسية: الجلطة- السرطان - الفيزيولوجيا المرضية- تروسو

تعتبر العلاقة بين السرطان والجلطة من الحالات السريرية الأكثر شيوعاً، المعروفة تحت اسم "سيندرومتروسو"، فالسرطان يقوم بتهيئة حدوت الجلطة عن طريق تطوير عملية التورم أو الورم مما يسمح بتخثر الدم

الهدف من هذا العمل هو تسليط الضوء على القواعد المرضية لهذا النوع من الجلطات لدى مرضى السرطان، وخصائصه العلاجية

علم الأوبئة يظهر لنا أن الأشخاص المصابون بالسرطان هم معرضون للإصابة بالجلطات الدموية الوريدية أكثر من الشخص السليم ب 4 إلى 6 مرات، وإلى جانب المسببات التقليدية في هذه الجلطات الدموية الوريدية نجد عدد من العوامل المحددة والتي تشكل خطراً على مرضى السرطان منها: مدة المرض، المكان، مدى الاستقرار، العلاج وحالة الأنسجة

يفسر فرط التجلط المتعلق بالسرطان بقدرة الخلايا السرطانية على تفعيل نضام تخثر الدم. هناك العديد من التفاعلات المعقدة بين الخلايا السرطانية، مسؤولة عن الجلطات، انتشار الورم، و الانتشار النقيلي للسرطان. تفرز الخلايا السرطانية بروتينات التخثر بكميات كبيرة. كما يشكل الالتهاب المقترن بمرض السرطان و بكميات هائلة من السيتوكينات آلية أخرى مسؤولة عن فرط التخثر. بينما تعزز التفاعلات بين الخلايا السرطانية، الصفائح الدموية، و العامل النسيجي نمو الورم، وتنتقل الخلايا السرطانية. ففي الآونة الأخيرة لعب العلاج المضاد للسرطان بما في ذلك العلاج الكيماوي والعلاج الهرموني.... دوراً مباشراً في تطوير هذا النوع من الجلطات

يعتمد في علاج الجلطة المرتبطة بالسرطان على استخدام الهيبارين منخفض الوزن لمدة ستة أشهر أكثر من مكافحة فيتامين ك لأنه أقل فعالية

Référence :

[1]. Trousseau A. *Phlegmasia alba dolens*. Ballière. Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. Paris, 1865, vol. 3 : 654.

[2.] le roux P.Y cornily J, Le cal G salaun P.Y maladie veineuse thromboembolique et cancer : quels enjeux diagnostiques et thérapeutiques ? Archives des maladies du cœur et des vaisseaux-pratiques. 2011 ; 195 :21-4.

[3]. Christèle Manuelle. Les 5 fonctions vitales du corps humain: anatomopathologie ISBBN: 978-2-7573-0080-0 Wolter Kluwer France, 2008.

- [4.] 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.
- [5]. ELALAMY I. Mécanismes et facteurs de risque des thromboses veineuses. *Angéologie*. 2002; 19-2095, 8 p.
- [6]. Priollet P, Bossy V. Conduite à tenir et traitement d'une thrombose veineuse profonde. *AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 2003; 2-0490.
- [7]. 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. 143
- [8]. 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.
- [9]. Elias A, Boccalon H. Thromboses veineuses des membres inférieurs. *EMC. Angéologie*. 19-2030 (2000); 14p.
- [10]. Trillot N, Susen S, Jude B. Traitement substitutif de la ménopause et risque thrombotique veineux. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 32 (2004) 725-728.
- [11]. 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.
- [12]. 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.
- [13]. Goubaux B, Bruder N, Raucoules M. Prise en charge périopératoire du patient obèse. *Anesthésie Réanimation*. 36-650-C-10(2004).
- [14]. Alhenc-Gelas M, Aiach M. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. *Hématologie*, 13-022-B-60, 2007.
- [15]. 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.
- [16]. Maryse Delehedde. *Que sait-on de cancer ?*, Collection Bulles de Sciences, EDP sciences; 2006:ISBN:2-86883-834-0 France.
- [17]. Chew H, Wun T, Harvey D et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166(4):458-64.

- [18]. Sorensen T, Mellemkjaer L, Olsen J, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343:1846-50.
- [19]. Sauve C, Boffa M, Meyer G et al. Maladie thromboembolique veineuse et cancer. *Rev Med Interne* 2000;21:266-77. 2000
- [20]. Peedicayil A, Weaver A, Li X et al. Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2011 121: 64–69.
- [21]. 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.
- [22]. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalised for cancer. *Am J Med* 2006;119:60–6.
- [23]. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809–15.
- [24]. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715–22.
- [25]. Noboa S, Mottier D, Oger E. Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community-based study. *J Thromb Haemost* 2006;4(12):2720–2.
- [26]. Heit JA, O’Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1245–8
- [27]. 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(4):458–64.
- [28]. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164(9):963–8.
- [29]. 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.
- [30]. 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.
- [31]. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165–71.

- [32]. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *J Thromb Haemost* 2000;83(3):416–20.
- [33]. Khorana AO, Rao MV. Approaches to risk-stratifying cancer patients for venous Thromboembolism. *Thromb Res* 2007 ; 120 : S41-50.
- [34]. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005 ; 293 : 715-22.
- [35]. 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.
- [36]. Heit JA. Cancer and venous thromboembolism: scope of the problem *Cancer Control* 2005;12(Suppl 1):5–10.
- [37]. Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *J Thromb Haemost* 2002;87(6):1076–7.
- [38]. Lee AY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res* 2003;110(4):167–72.
- [39]. 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.
- [40]. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Increasing rate of venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *J Thromb Haemost* 2007 (Suppl):OT-001.
- [41]. Elalamy I, Verdy E, Gerotziapas G, Hatmi M. Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer. *Pathologie Biologie* 2008 ; 56 : 184-194.
- [42]. S. Duboeuf. L'hémostase, quelques notions de physiologie. *Actualités Pharma*. 2010 ; 501 :14-5.
- [43]. Pieccidi A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ; cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996; 132:850-5.
- [44]. Uno K, Homma S, Satoh T, et al. (2007) Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer. *Br J Cancer* 96: 290–5.
- [45]. White RH, Chew H, Wun T (2007) Targeting patients for anticoagulant prophylaxis trials in patients with cancer: who is at highest risk? *Thromb Res* 120: S29–S40.
- [46]. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22:49-60.

- [47]. Yu JL, May L, Lhotak V, et al. oncologic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood* 2005; 105: 1734-41.
- [48]. Belting M, Ahmed J, Ruf W. Signalling of the tissue factor coagulation pathway in angiogenesis and cancer. *Arterioscler thromb vasc boil* 2005;25: 1545-50.
- [49]. Ruf W. Tissue-factor and PAR signaling in tumor progression. *Thromb Res* 2007; 4:529-35.
- [50]. Vale PH. Ab normal clotting in cancer: an overview of pathology and etiology. *semin oncol Nurs* 2005; 21(4suppl 1): 12-20.
- [51]. Gordon SG, Mielick; WP cancer procoagulant: a Factor 10 activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue. *Blood coagul fibrinolysis* 1997;8:73-86.
- [52]. Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011 ; 31 : 27-33.
- [53]. Yu JL, May L, Lhotak V, Shahrzad S, Shirasawa S, Weitz JI, et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood* 2005 ; 105 : 1734-41.
- [54]. Zwicker JI, Liebman HA, Neuberger D, Lacroix R, Bauer KA, Furie BC, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res* 2009 ; 15 : 6830-40
- [55]. Hron G, Kollars M, Weber H, Sagaster V, Quehenberger P, Eichinger S, et al. Tissue factor-positive microparticles: cellular origin and association with coagulation activation in patients with colorectal cancer. *Thromb Haemost* 2007 ; 97 : 119-23.
- [56]. Thomas GM, Panicot-Dubois L, Lacroix R, Dignat-George F, Lombardo D, Dubois C. Cancer cell-derived microparticles bearing P-selectin glycoprotein ligand 1 accelerate thrombus formation in vivo. *J Exp Med* 2009; 206: 1913-27.
- [57]. wahrenbrock M, borsig L, Le D, Varki N, Varki A. selectin-mucin interactions as a probable molecular
- [58]. Carroll VA, Binder BR. The role of plasminogen activation system in cancer. *Sem Thromb Hemos* 1999 ; 25 : 183-97.
- [59]. Bennett B, Croll AM, Robbie LA, Herriot R. Tumor cell u-PA as a cause of fibrinolytic bleeding in metastatic disease. *Br J Haemat* 1997 ; 99 : 570-4.
- [60.] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860–7.
- [61]. Andre P, Hartwell D, Hrachovinova I, Saffaripour S, Wagner DD. Procoagulant state resulting from high levels of P-selectin in blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13835–40.

- [62]. Ludwig RJ, Alban S, Bistran R, Boehncke WH, Kaufmann R, Henschler R. The ability of different forms of heparin to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on blood-borne metastasis in vivo. *Thromb Haemost* 2006;95:535–40.
- [63]. Gunter MJ, Stolzenberg-Solomon R, Cross AJ, et al. A prospective study of serum C-reactive protein and colorectal cancer risk in men. *Cancer Res* 2006;66:2483–7.
- [64]. 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.
- [65]. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous Thromboembolism: the longitudinal investigation of Thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med* 2002;113: 636–42.
- [66]. Mannucci PM, Karimi M, Mosalaei A, Canciani MT, Peyvandi F. Patients with localized and disseminated tumors have reduced but measurable levels of ADAMTS-13 (von Willebrand factor cleaving protease). *Haematologica* 2003;88:454–8.
- [68]. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, et al. Clotting mechanisms and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression. *Adv Hematol Oncol* 2003;1:669–74.
- [69]. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Cin Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:87–196.
- [70]. Fribourg C, Denis CV. Plaquettes et tumeurs. *Hematologie* 2006;12: 400-11.
- [71]. Jurasz P, Alonso-Ecolano D, Radomski MW. Platelet-cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumor cell-induced platelet aggregation. *Br J Pharmacol* 2004;143:819–26.
- [72]. Eichholtz T, Jalink K, Fahrenfort I, Moolenaar WH. The bioactive phospholipid lysophosphatidic acid is released from activated platelets. *Biochem J* 1993 ; 291(Pt 3) : 677-80.
- [73]. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Mannel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 1295-300.
- [74]. Grossi IM, Hatfield JS, Fitzgerald LA, Newcombe M, Taylor JD, Honn KV. Role of tumor cell glycoproteins immunologically related to glycoproteins Ib and IIb/IIIa in tumor cell-platelet and tumor cell-matrix interactions. *FASEB J* 1988 ; 2 : 2385-95.
- [75]. Oleksowicz L, Mrowiec Z, Schwartz E, Khorshidi M, Dutcher JP, Puzskin E. Characterization of tumor-induced platelet aggregation : the role of immunorelated GPIb and GPIIb/IIIa expression by MCF-7 breast cancer cells. *Thromb Res* 1995 ; 79 : 261-74.

- [76]. Oleksowicz L, Dutcher JP, Deleon-Fernandez M, Paietta E, Etkind P. Human breast carcinoma cells synthesize a protein immunorelated to platelet glycoprotein-Ib alpha with different functional properties. *J Lab Clin Med* 1997 ; 129 : 337-46.
- [77]. Chopra H, Timar J, Rong X, Grossi IM, Hatfield JS, Fli- giel SE, Finch CA, Taylor JD, Honn KV. Is there a role for the tumor cell integrin alpha IIb beta 3 and cytoskeleton in tumor cell-platelet interaction? *Clin Exp Metastasis* 1992 ; 10 : 125-37.
- [78]. Knudsen KA, Smith L, Smith S, Karczewski J, Tuszynski GP. Role of IIb-IIIa-like glycoproteins in cell-substratum adhesion of human melanoma cells. *J Cell Physiol* 1988 ; 136 : 471-8.
- [79]. Boukerche H, Berthier-Vergnes O, Bailly M, Dore JF, Leung LL, McGregor JL. A monoclonal antibody (LYP18) directed against the blood platelet glycoprotein IIb/IIIa complex inhibits human melanoma growth in vivo. *Blood* 1989 ; 74 : 909-12.
- [80]. Nierodzik ML, Kajumo F, Karpatkin S. Effect of thrombin treatment of tumor cells on adhesion of tumor cells to platelets in vitro and tumor metastasis in vivo. *Cancer Res* 1992 ; 52 : 3267-72.
- [81]. Karpatkin S, Pearlstein E, Ambrogio C, Collier BS. Role of adhesive proteins in platelet tumor interaction in vitro and metastasis formation in vivo. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 1012-9.
- [82]. Nierodzik ML, Klepfish A, Karpatkin S. Role of platelets, thrombin, integrin IIb-IIIa, fibronectin and von Willebrand factor on tumor adhesion in vitro and metastasis in vivo. *Thromb Haemost* 1995 ; 74 : 282-90.
- [83]. McCarty OJ, Mousa SA, Bray PF, Konstantopoulos K. Immobilized platelets support human colon carcinoma cell tethering, rolling, and firm adhesion under dynamic flow conditions. *Blood* 2000 ; 96 : 1789-97.
- [84]. Terraube V, Pendu R, Baruch D, Gebbink MF, Meyer D, Lenting PJ, Denis CV. Increased metastatic potential of tumor cells in vonWillebrand factor-deficient mice. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 519-26.
- [85]. Pilch J, Habermann R, Felding-Habermann B. Unique ability of integrin alpha(v)beta 3 to support tumor cell arrest under dynamic flow conditions. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 21930-8.
- [86]. Felding-Habermann B, Fransvea E, O'Toole TE, Manzuk L, Faha B, Hensler M. Involvement of tumor cell integrin alpha v beta 3 in hematogenous metastasis of human melanoma cells. *Clin Exp Metastasis* 2002 ; 19 : 427-36.
- [87]. Nash GF, Walsh DC, Kakkar AJ. The role of the coagulation system in tumour angiogenesis. *Lancet Oncol* 2001;2:608-13.
- [88]. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med* 2005;9:777-94.

- [89]. Thurston G. Complementary actions of VEGF and angiopoietin-1 on blood vessel growth and leakage. *J Anat* 2002;200:575–80.
- [90]. Tsopanoglou NE, Maragoudakis ME. Role of thrombin in angiogenesis and tumor progression. *Semin Thromb Hemost* 2004 ; 30 : 63-9.
- [91]. Smadja DM, Basire A, Amelot A, et al. Thrombin bound to a fibrin clot confers angiogenic and haemostatic properties on endothelial progenitor cells. *J Cell Mol Med* 2008 ; 12 : 975-86
- [92]. Smadja DM, Laurendeau I, Avignon C, Vidaud M, Aiach M, Gaussem P. The angiopoietin pathway is modulated by PAR-1 activation on human endothelial progenitor cells. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 2051-8.
- [93]. Nierodzik ML, Klepfish A, Karpatkin S. Role of platelets, thrombin, integrin IIb-IIIa, fibronectin and von Willebrand factor on tumor adhesion in vitro and metastasis in vivo. *Thromb Haemost* 1995 74 : 282-90;
- [94]. Liu J, Schuff-Werner P, Steiner M. Thrombin/thrombin receptor (PAR-1)-mediated induction of IL-8 and VEGF expression in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006 ; 343 : 183-9.
- [95]. Dupuy E, Habib A, Lebreton M, Yang R, Levy-Toledano S, Tobelem G. Thrombin induces angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression in human endothelial cells: possible relevance to HIF-1alpha. *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 1096-102.
- [96]. Yin YJ, Salah Z, Grisaru-Granovsky S, et al. Human protease-activated receptor 1 expression in malignant epithelia: a role in invasiveness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 ; 23 : 940-4.
- [97]. Boire A, Covic L, Agarwal A, Jacques S, Sherifi S, Kuliopulos A. PAR1 is a matrix metalloproteinase-1 receptor that promotes invasion and tumorigenesis of breast cancer cells. *Cell* 2005 ; 120 : 303-13.
- [98]. Nguyen N, Kuliopulos A, Graham RA, Covic L. Tumor-derived Cyr61(CCN1) promotes stromal matrix metalloproteinase-1 production and protease-activated receptor 1-dependent migration of breast cancer cells. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 2658-65.
- [99]. Zania P, Kritikou S, Flordellis CS, Maragoudakis ME, Tsopanoglou NE. Blockade of angiogenesis by small molecule antagonists to protease-activated receptor-1 (PAR-1): association with endothelial cell growth suppression and induction of apoptosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 ; 318 : 246-54.
- [100]. Staton CA, Lewis CE. Angiogenesis inhibitors found within the haemostasis pathway. *J CellMolMed* 2005 ; 9 : 286-302.

- [101]. Daly ME, Makris A, Reed M, Lewis CE. Hemostatic regulators of tumor angiogenesis : a source of antiangiogenic agents for cancer treatment? *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 1660-73.
- [102]. Ma L, Perinin R, McKnight W, Dicay MM, Klein A, Hollenberg MD, et al. Proteinase-activated receptors 1 and 4 counter-regulate endostatin and VEGF release from human platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102: 216–20.
- [103]. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, et al. (2012) Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 379: 1591–601.
- [104]. Y. Dargaud. Molecular interactions between cancer, thrombosis and haemostatis. *Oncologie* (2012) 14: 638–643.
- [105]. Ruf W, Disse J, Carneiro-Lobo TC, Yokota N, Schaffner F. Tissue factor and cell signalling in cancer progression and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2011; 9 Suppl 1:306-15.
- [106]. Camerer E, Huang W, Coughlin SR. Tissue factor- and factor X- dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:5255-60.
- [107]. Jérôme Rollin, Yves Gruel, Roles of tissue factor in cancer. *Hématologie* 2012 ; 18 (1) : 37-46.
- [108]. Huang M, Syed R, Stura EA, et al. The mechanism of an inhibitory antibody on TF-initiated blood coagulation revealed by the crystal structures of human tissue factor, Fab 5G9 and TF.G9 complex. *J Mol Biol* 1998; 275:873-94.
- [109]. Hembrough TA, Swartz GM, Papathanassiou A, et al. Tissue factor/factor VIIa inhibitors block angiogenesis and tumor growth through a nonhemostatic mechanism. *Cancer Res* 2003; 63:2997-3000.
- [110]. Versteeg HH, Schaffner F, Kerver M, et al. Inhibition of tissue factor signaling suppresses tumor growth. *Blood* 2008; 111:190-9.
- [111]. Disse J, Petersen HH, Larsen KS, et al. The endothelial protein C receptor supports tissue factor ternary coagulation initiation complex signaling through protease-activated receptors. 286:5756-67. *J Biol Chem* 2011;
- [112]. Bezuhly M, Cullen R, Esmon CT, et al. Role of activated protein C and its receptor in inhibition of tumor metastasis. *Blood* 2009; 113:3371-4.
- [113]. Contrino J, Hair G, Kreutzer DL, Rickles FR. In situ detection of tissue factor in vascular endothelial cells: correlation with the malignant phenotype of human breast disease. *Nat Med* 1996; 2:209-15
- [114]. Zhang Y, Deng Y, Luther T, et al. Tissue factor controls the balance of angiogenic and antiangiogenic properties of tumor cells in mice. *J Clin Invest* 1994; 94:1320-7.

- [115]. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2870-5
- [116]. Abe K, Shoji M, Chen J, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor production and angiogenesis by the cytoplasmic tail of tissue factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:8663-8.
- [117]. Carmeliet P, Mackman N, Moons L, et al. Role of tissue factor in embryonic blood vessel development. *Nature* 1996; 383:73-5.
- [118]. Griffin CT, Srinivasan Y, Zheng YW, Huang W, Coughlin SR. A role for thrombin receptor signaling in endothelial cells during embryonic development. *Science* 2001; 293:1666-70.
- [119]. Yu J, May L, Milsom C, et al. Contribution of host-derived tissue factor to tumor neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1975-81.
- [120]. Albrechtsen T, Sorensen BB, Hjorto GM, Fleckner J, Rao LV, Petersen LC. Transcriptional program induced by factor VIIa-tissue factor, PAR1 and PAR2 in MDA-MB-231 cells. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1588-97
- [121]. Schaffner F, Ruf W. Tissue factor and PAR2 signaling in the tumor microenvironment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:1999-2004.
- [122]. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 2010; 141:39-51.
- [123]. Mueller BM, Reisfeld RA, Edgington TS, Ruf W. Expression of tissue factor by melanoma cells promotes efficient hematogenous metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:11832-6.
- [124]. Amirhosravi A, Meyer T, Chang JY, et al. Tissue factor pathway inhibitor reduces experimental lung metastasis of B16 melanoma. *Thromb Haemost* 2002; 87:930-6
- [125]. Palumbo JS, Kombrinck KW, Drew AF, et al. Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells. *Blood* 2000; 96:3302-9.
- [126]. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood* 2005; 105:178-85.
- [127]. Seto S, Onodera H, Kaido T, et al. Tissue factor expression in human colorectal carcinoma: correlation with hepatic metastasis and impact on prognosis. *Cancer* 2000; 88:295-301
- [128]. 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.

- [129]. 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.
- [130]. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565–71.
- [131]. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:4319–23.
- [132]. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;98:1614–5.
- [133]. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Fassas A, et al. Morris C, Fink L, Tricot GAT Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002;100:1168–71.
- [134]. Horne III MK, Figg WD, Arlen P, Gulley J, Parker C, Lakhani N, et al. Increased frequency of venous thromboembolism with the combination of docetaxel and thalidomide in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. *Pharmacotherapy* 2003;23:315–8.
- [135]. Steurer M, Sudmeier I, Stauder R, Gastl G. Thromboembolic events in patients with myelodysplastic syndrome receiving thalidomide in combination with darbepoietin-alpha. *Br J Haematol* 2003;121:101–3.
- [136]. Lavey RS, Liu PY, Greer BE, Robinson III WR, Chang PC, Wynn RB, et al. Recombinant human erythropoietin as an adjunct to radiation therapy and cisplatin for stage IIB-IVA carcinoma of the cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;95:145–51.
- [137]. Corral LG, Haslett PA, Muller GW, Chen R, Wong LM, Ocampo CJ, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. *J Immunol* 1999;163:380–6.
- [138]. Muller GW, Chen R, Huang SY, Corral LG, Wong LM, Patterson RT, et al. Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF-alpha production. *Bioorg Med Chem Lett* 1999;9:1625–30.
- [139]. Gupta D, Treon SP, Shima Y, Hideshima T, Podar K, Tai YT, et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia* 2001;15:1950–61.
- [140]. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/ Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005;106:4050–3.

- [141]. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:2079–80.
- [142]. Tobu M, Iqbal O, Fareed D, Chatha M, Hoppensteadt D, Bansal V, et al. Erythropoietin-induced thrombosis as a result of increased inflammation and thrombin activatable fibrinolytic inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:225–32.
- [143]. L. Drouet. Thromboembolic risk associated with use of angiogenesis inhibitors used for the treatment of cancers. *Pathologie Biologie* 56 (2008) 195–204.
- [144]. 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.
- [145]. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbe-poetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1211–20.
- [146]. G. Plu-Bureau. Traitements hormonaux adjuvants du cancer du sein et thrombose veineuse. Séances communes avec les sociétés 2011 :99.
- [147]. Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1996 ; 10 : 499-530.
- [148]. Kroger K. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 297-303.
- [149]. Dasanu CA. Gemcitabine: vascular toxicity and prothrombotic potential. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:703-16.
- [150]. Pritchard KI, Paterson AHG, Paul NA, Zee B, Fine S and Pater J for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2731-7.
- [151]: Khorana AA, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the patient with cancer. 2009;27:4839-47.
- [152]. Tufia C. Haddad , Edward W. Greeno. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis Research* (2006) 118, 555-568.
- [153]. Cisplatine injectable [monographie du produit]. Montréal (Qc): Corporation de Soins de la Santé Hospira; 2007.
- [154]. CISplatine injectable [monographie du produit]. Etobicoke (Ont.): Mylan Pharmaceuticals ULC; 2014.

- [155]. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3466-73. 6. 7.
- [156]. Jacques Médioni , Jean-Paul Guastalla , Ludovic Drouet. Thrombosis and breast cancer: incidence, risk factors, physiopathology and treatment. *Bulletin du cancer* Volume 99 • N 2 • février 2012.
- [157]. P.Debourdeau , D. Kassab Chahmi , C. Zammit , D. Farge-Bancel. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *Pathologie Biologie* 56 (2008) 211–219.
- [158]. Pabinger I, Thaler J, Ay C (2013) Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood* 122: 2011–8.
- [159]. S. Mezouar · R. Darbousset · C. Frère · P. Debourdeau · D. Farge-Bancel · F. Dignat-George · L. Panicot-Dubois · C. Dubois. (2015) The Biomarkers of Venous Thromboembolism in Cancer Patients *Oncologie* (2016) 18:17-21.
- [160]. A. Roux, O. Sanchez , G. Meyer. Which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease? *Réanimation* (2008) 17, 355—362.
- [161]. Elias A. Détection par ultrasons des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. *EMC, Angéiologie*, 19-1060,1997, 2 p.
- [162] Elias A. exploration par ultrasons des veines des membres inférieurs. *EMC, Radiologie*, 2 (2005) 571-586.
- [163] Deklunder G. Dauzat M., Boivin V., Sederi L. Exploration des vaisseaux du membre supérieur. *Doppler et échotomographie. EMC, Radiologie*, 1 (2004) 632-646.
- [164] 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.
- [165] 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.
- [166] Hachulla E. Thrombose veineuse profonde des membres supérieurs. *Phlébologie* : 2001 ;54(1), 73-78.
- [167] 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.
- [168]. 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.

- [169]. 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.
- [170]. Perrier A, Bounameaux H. Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;86:475-87.
- [171]. P. Girarda, C. Raynauda, G. Meyerb, F. Parentc, B. Bessed. Thrombose et cancer bronchique. *Revue de Pneumologie clinique* (2008) 64,85-91.
- [172]. G. Meyer. Venous thromboembolism and cancer. *Revue de Pneumologie clinique* (2014) 70, 91—94.
- [173]. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Attenuation over 24 h of the efficacy of thrombolysis of pulmonary embolism among patients with cancer. *Am Heart J* 1997;134(4):603–7.
- [174]. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(Suppl. 3):188S–203S.
- [175]. I. Mahé, A. Bosque, A. Medjkan, C. Bal dit Sollier, L. Drouet. Monitoring of anticoagulant treatment in patients with cancer. *Pathologie Biologie* 56 (2008) 239–244
- [176]. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126(Suppl. 3):204S–33S.
- [177]. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J, Lensing AW, Prins MH, et al. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995;155(6):601–7 .

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis

Fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes

Confrères si je manquais à mes engagements.



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحسب بالثمن العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي، إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



الفيزيولوجيا المرضية للجلطة
لمرضى السرطان
أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة : اليومي زينب

المزودة في 11 يوليوز 1991 بالمحمدية

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الجلطة - السرطان - الفيزيولوجيا المرضية - تروسو.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة : سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

مشرفة

السيدة : سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم

السيد : عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم

السيدة : منى نزيه

أستاذة في علم الدم

السيد : عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

أعضاء