



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2020

Thèse N° 136

**Thrombose et cancer**  
**Expérience du service de médecine interne et**  
**d'oncologie Hôpital militaire Avicenne Marrakech**

---

**THÈSE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/07/2020

PAR

**M. MEKROUM Mehdi**

Né le 11 Mars 1994 à AGADIR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

---

**MOTS-CLÉS**

Thrombose – Cancer – Anticoagulant – Recommandation

---

**JURY**

Mr.	<b>M.ZYANI</b> Professeur de Médecine Interne	PRESIDENT
Mr.	<b>H.QACIF</b> Professeur de Médecine Interne	RAPPORTEUR
Mr.	<b>S.KADDOURI</b> Professeur de Médecine Interne	} JUGES
Mr.	<b>A.MOUHSINE</b> Professeur de Radiologie	

# بِسْمِ اللَّهِ الْحَمْدُ الْحَمْدُ

وَوَصَّيْنَا الْإِنْسَانَ بِوَالِدَيْهِ إِحْسَانًا حَمَلَتْهُ أُمُّهُ كُرْهًا وَوَضَعَتْهُ كُرْهًا

وَحَمْلُهُ وَوَفِصْلُهُ ثَلَاثُونَ شَهْرًا حَتَّىٰ إِذَا بَلَغَ أَشُدَّهُ وَبَلَغَ أَرْبَعِينَ سَنَةً

قَالَ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ

وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ

وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ ﴿١٥﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



## ***Serment d'Hippocrate***

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus. Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés. Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception. Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





*Liste des professeurs*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. BadieAzzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMACHI Med Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie

ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nistrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabihrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

#### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo facial	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale

BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardiovasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

#### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie

BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie–réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire



*Dédicaces*





*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif.*

*C'est avec amour, respect et gratitude que*

*Je dédie cette thèse ...*



*Le Tout Puissant qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon chemin.*

*Je Lui doïs ce que je suis devenu.*

*Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.*

## *A MON ADORABLE MAMAN*

*Je ne trouverai jamais de mots pour t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et surtout pour ta présence dans les moments les plus difficiles.*

*Si j'en suis arrivé là, ce n'est que grâce à toi ma maman adorée. Une vie entière ne suffirait à te rendre cet amour et dévotion.*

*Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire une reconnaissance infinie envers une mère aussi merveilleuse que toi.*

*Longue vie à toi maman. Je t'aime très fort.*



## *A MON CHER PAPA*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, estime et respect que j'ai pour toi.*

*Aucun mot ne pouvait exprimer mon amour et ma considération pour ta personne, pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien être.*

*Ce travail est ton œuvre, toi qui m'as donné tant de choses et tu continues à le faire.*

*Vous m'avez appris le sens du travail, de l'honnêteté et de la Responsabilité.*

*En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves et J'espère ne jamais vous décevoir.*

*Que Dieu te protège et te prête longue vie.*

*وبالوالدين باحسانا*

## *A MON TRÈS CHÈRE FRÈRE*

*Mon estime pour ta personne est sans limite, tu es  
l'exemple du frère parfait.  
Merci pour ton grand soutien qui m'a toujours rendu  
plus fort.  
Que mon travail soit témoignage de mon grand  
amour.  
Respect frère.*

## *Spéciales dédicaces*

*A mon oncle Ali Mekroum et sa femme Siham  
A Mme Soumia et son mari Redouane*

*Une petite famille modeste, humble, sachez que  
l'admiration que j'ai pour vous est sans limites.  
Votre présence et vos encouragements ont été pour  
moi les piliers fondateurs de ce que je suis.  
Je n'oublierai jamais ce que vous avez fait pour moi.  
Je vous aime.*

*A Dr Intissar Kial*

*Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée  
d'oxygène qui me ressourçait dans les moments  
pénibles, de solitude et de souffrance. Merci d'être  
toujours à mes côtés.*

## *A mes chers amis d'enfance*

*Oumaima Guerrabi - Amine et Mehdi Essafhi  
Samir Ami - Essadik aberane - Mehdi Ankir - Salah Sibantir -  
Amine Ouhoud- Anas amalki - Soufiane Arhal - Aziz Belaaroud*

## *A tous (es) mes chers amis (es) et collègues*

*Abdelatif et Marrari - Mohamed Bentaleb - Adil outouzalt - Tarik  
tssidi - hassik Abdoussamad et oussama - Oualid bousokri - Reda  
Qrifa - Abdourrahman El hijazi - Amine Belmkia - Hassan Aziz -  
Hamza Berrad - Aymane Sebbar - Amine Timssal- Marouan El  
Qaous - Hamza meskini - Amine ait Hmida - Hamza Haddani -  
Ayoub Aboubaigi - Nordine Bouta - Yassine Ayadi - Tarik  
Atmsine - saïd mousstaïd - Charaf Timssal - Nabil ziani -  
Ghazouani ziko - Mehdi Sabor - Reda bikendarn - Achraf Alhian -  
Hassan Lassri- Marouan momo*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, je  
vous dédie ce travail.*

*Je souhaite que nous puissions rester unis dans la  
tendresse et la fidélité et j'implore Dieu qu'il vous apporte  
bonheur et réussite.*

## *A tous les membres de ma grande famille*

*En témoignage de mon attachement et de ma grande  
considération.*

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail  
l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.  
Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je  
porte à votre égard et soit la preuve du désir que j'ai  
depuis toujours pour vous honorer.*

***A TOUS CEUX QUI ONT PARTICIPE DE PRES OU DE  
LOIN A LA REALISATION DE CE TRAVAIL***



*REMERCIEMENTS*



*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE:*  
*MR ZYANI MOHAMED*  
*PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE*

*Grand est l'honneur que vous nous faites en acceptant sans la moindre hésitation de présider et de juger ce modeste travail de thèse.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre dévouement nous ont énormément marqué.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE:*  
*MR QACIF HASSAN*  
*PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE*

*Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger mon travail et en me consacrant de votre temps précieux pour parfaire ce travail.*

*Que votre compétence, votre sérieux, votre rigueur au travail, votre sens critique et vos nobles qualités humaines soient pour moi le meilleur exemple à suivre. Veillez trouver, cher Maître, dans ce travail ; L'expression de mes vifs remerciements et de ma grande estime.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE  
MR KADDOURI SAÏD  
PROFESSEUR DE MÉDECINE INTERNE

*Cher Maître nous sommes fiers et très heureux de vous compter parmi nos juges.  
Vos qualités humaines, votre volonté professionnelle, votre savoir nous ont fortement marqué.  
Veuillez accepter cher maître nos sentiments les plus respectueux.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSES  
MR MOUHSIN ABDELILAH  
PROFESSEUR DE RADIOLOGIE

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire partie de cet honorable jury et je vous remercie de la confiance que vous avez bien voulu m'accorder. J'ai eu la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir.  
Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité ma profonde admiration. Je vous prie d'accepter le témoignage de ma reconnaissance et l'assurance de mes sentiments respectueux.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous  
témoigner notre profonde gratitude et nos vifs  
remerciements*



# *Abréviations*



<b>ACCP</b>	American College of Chest Physicians
<b>ACE</b>	Antigène carcino-embryonnaire
<b>ADP</b>	Adénopathie
<b>AFP</b>	Alpha foeto-proteine
<b>ATCD</b>	Antécédent
<b>AVK</b>	Antivitamines K
<b>CA 15-3</b>	Carbohydrate Antigen 15-3
<b>CA19-9</b>	Carbohydrate Antigen 19-9
<b>CBNPC</b>	Carcinome broncho pulmonaire non à petites cellules
<b>CBPC</b>	Carcinome broncho pulmonaire à petites cellules
<b>CE</b>	Carcinome Epidermoïde
<b>CHC</b>	Carcinome hépatocellulaire
<b>CPA</b>	Cancer procoagulant
<b>CTAP</b>	Cérébro-thoraco-abdomino-pelvien
<b>CVC</b>	Cathéters veineux centraux
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>EP</b>	Embolie pulmonaire
<b>EPO</b>	Erythropoïétine

<b>ETE</b>	Evènement thrombo-embolique
<b>FDR</b>	Facteur de risqué
<b>FT</b>	Facteur tissulaire
<b>G-CSF</b>	Granulocyte- colony stimulating factor
<b>HBPM</b>	Héparine de bas poids moléculaire
<b>HNF</b>	Héparine non fractionnée
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IG</b>	Immunoglobuline
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>IV</b>	Voie intraveineuse
<b>LMC</b>	Leucémie Myéloïde chronique
<b>LNH</b>	Lymphome malin non hodgkinien
<b>MI</b>	Membre inférieur
<b>MM</b>	Myélome multiple
<b>MS</b>	Membre supérieur
<b>MTEV</b>	Maladie thromboembolique veineuse
<b>NFS</b>	Numération formule sanguine
<b>NK</b>	Natural Killer

<b>PAC</b>	Port à cath
<b>PAI</b>	Plasminogen activator inhibitor
<b>RTK</b>	Récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase
<b>TAP</b>	Thoraco–abdomino–pelvien
<b>TCA</b>	Temps de céphaline active
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TE</b>	Thromboembolique
<b>TEV</b>	Thromboembolique veineux
<b>TGF<math>\beta</math></b>	Transforming Growth Factor $\beta$
<b>TNF</b>	Taux de prothrombine
<b>T-PA</b>	Tissu–type plasminogen activator
<b>TV</b>	Thrombose veineuse
<b>TVP</b>	Thrombose veineuse profonde



# *Plan*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>3</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>15</b>
<b>I. Données épidémiologiques</b>	<b>8</b>
1. Prévalence	8
2. Sexe	9
3. Age	9
4. Service d'hospitalisation	11
5. Antécédents des patients	11
6. Facteurs de risque de MTEV chez les patients atteints de cancer	13
<b>II. Données cliniques</b>	<b>14</b>
1. Localisation de la thrombose	14
2. Signes locaux	16
3. Localisation du cancer et type histologique	16
4. Stade évolutif du cancer	18
<b>III. Données biologiques</b>	<b>18</b>
1. Numération formule sanguine	18
2. Taux de prothrombine	18
3. Bilan rénal	19
4. D-dimères	19
5. Marqueurs tumoraux	19
<b>IV. Données radiologiques</b>	<b>19</b>
1. En rapport avec la thrombose	19
<b>V. Traitement</b>	<b>21</b>
1. Traitement de la thrombose	21
2. Traitement du cancer	22
<b>VI. Evolution de la MTEV chez patients cancéreux</b>	<b>24</b>
<b>VII. Analyse des données</b>	<b>25</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>27</b>
<b>RECOMMANDATIONS</b>	<b>54</b>
<b>I. Traitement prophylactique de la MTEV chez le patient atteint de cancer</b>	<b>56</b>
<b>II. Traitement curatif de la MTEV au cours du cancer hors thrombose de cathéter</b>	<b>60</b>
<b>III. Recommandations nationales en cas de thromboses et cathéters veineux centraux</b>	<b>63</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>64</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>66</b>
<b>RESUMES</b>	<b>72</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>76</b>



## Introduction



L'association entre thrombose veineuse profonde (TVP) et cancer est une situation clinique fréquente, connue mondialement sous le nom de « syndrome de Trousseau ». Elle fut décrite pour la première fois en 1865 par le médecin français Armand Trousseau (1801–1867) [1]. Il publia à cette époque des observations cliniques en décrivant des TV inattendues, de présentations inhabituelles et parfois migratrices chez des patients qui manifesteront plus tard des néoplasies viscérales [2].

L'histoire précise qu'un an après la description de ce syndrome, un épisode de phlébite vint compliquer des douleurs gastriques dont il souffrait. Il déclara alors à son élève : « je suis perdu, une phlébite qui vient de se déclarer cette nuit ne me laisse plus aucun doute sur la nature de mon mal ».

Le destin lui permettait de vérifier la justesse de son observation, puisqu'il mourut d'un cancer digestif quelques mois plus tard [3].

La relation thrombose et cancer est en fait réciproque: le cancer prédispose à la survenue d'une thrombose et le développement du processus tumorale est lié à cet état d'hypercoagulabilité; mais les mécanismes physiopathogéniques ne sont pas encore complètement élucidés.

Quant au traitement de la thrombose associée au cancer, de nombreuses études publiées durant la dernière décennie, ont conduit à des changements thérapeutiques importants dans ce domaine.

L'objectif de ce travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques cliniques ; thérapeutiques et évolutifs des TVP associées aux cancers chez les patients suivis dans le service de médecine interne – oncologie et les différents services de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) de Marrakech.



## Patients et Méthodes



## **I. Patients**

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique, au sein du service de médecine interne-oncologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech (HMA), et ce sur une période de sept ans (du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2019).

Ont été recensés tous les patients présentant une maladie thromboembolique veineuse associée à un cancer évolutif.

### **1. Critères d'inclusion :**

- ➔ Patients atteints d'un cancer évolutif ; confirmé histologiquement
- ➔ Présentant une TVP aiguë proximale ou distale isolée.
- ➔ Présentant une EP aiguë isolée ou associée à une TVP.
- ➔ Les thromboses liées aux dispositifs veineux centraux.

### **2. Critères d'exclusion :**

- ➔ Les patients sans confirmation histologique du cancer.
- ➔ Les patients mineurs (âge inférieur à 18 ans) ;
- ➔ Les MTEV non confirmées par moyens d'imagerie ;
- ➔ Les MTEV antérieures à la période étudiée.
- ➔ Les thromboses septiques
- ➔ Les patients dont les dossiers médicaux étaient inexploitable.

## II. Méthodes :

### 1. Recueil des données :

A partir des dossiers médicaux des patients, nous avons précisé les caractéristiques suivantes grâce à une fiche d'exploitation commune établie(Annexe1) :

- ❖ Age
- ❖ Sexe
- ❖ Service d'hospitalisation
- ❖ Antécédents
- ❖ Facteurs de risque
- ❖ Diagnostic clinique
- ❖ Diagnostic paraclinique
- ❖ Type histologique
- ❖ Délai diagnostic(MTEV-CANCER)
- ❖ Traitement
- ❖ Evolution

### 2. Prise en charge de la MTEV associée au cancer :

Nous avons vérifié dans les comptes rendus d'hospitalisation et d'imagerie diagnostique si un score de probabilité clinique avait été utilisé pour le diagnostic de la TVP et/ou EP.

Lorsque ces évaluations avaient été effectuées nous avons recueilli le degré de probabilité Clinique et vérifié si la prise en charge suivait l'algorithme diagnostique actuellement suggéré par les recommandations nationales.

Nous avons recueilli les bilans para-cliniques réalisés au cours de l'hospitalisation :

- ❖ **Biologique:** Numération plaquettaire (NP), Numération formule sanguine (NFS), dosage de D-dimères, fonction rénale, TP/TCA ; INR ; les marqueurs tumoraux. Pour l'EP nous avons analysé les résultats de : gazométrie artérielle, le BNP et la troponine s'ils avaient été effectués.
- ❖ **Radiologique:** Echo doppler veineux ; Angio-TDM, explorations endoscopiques et isotopique en fonction de l'orientation étiologique de la maladie.

Concernant la prise en charge thérapeutique, nous avons évalué les stratégies anticoagulantes utilisées par rapport aux recommandations nationales et internationales, ainsi que la stratégie thérapeutique déployée contre la maladie cancéreuse.

### **3. Analyse statistique :**

Les variables quantitatives ont été décrites par les moyennes et déviations standards, les variables qualitatives par les effectifs et les pourcentages. Les données ont été colligées à l'aide du logiciel Microsoft Excel® et l'analyse effectuée avec le logiciel GraphPadInstatsoftware®.



## Résultats

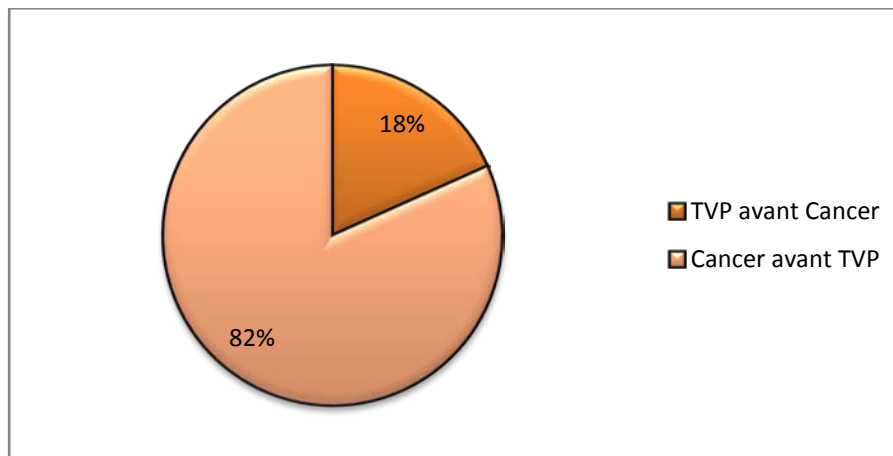


## VIII. Données épidémiologiques :

### 1. Prévalence :

Sur 489 patients présentant un cancer (cancer solide - hémopathies malignes), soixante et onze présentaient une TVP. L'incidence de la MTEV en cas de cancer était de 14.5 % durant la période d'étude.

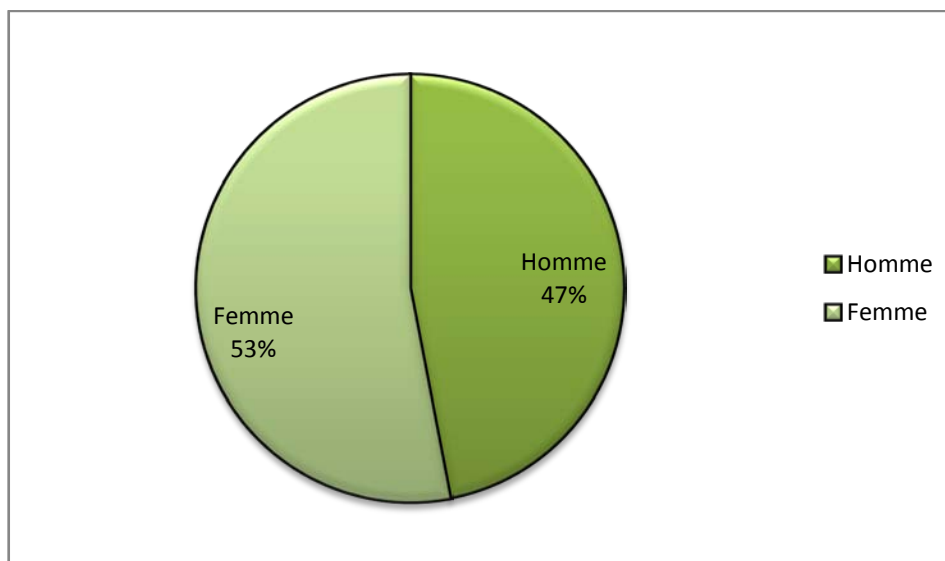
La MTE était révélatrice du cancer chez 18% des patients (n=13) alors qu'elle compliquait l'évolution du cancer dans 82% des cas (n=58).



**Figure 1: Répartition des cas de thromboses selon le moment de découverte du cancer**

## 2. Sexe :

Notre série comporte 71 patients, dont 38 femmes (53%) et 33 hommes (47%) avec un sexe ratio femme/homme de 1,13.



**Figure 2: Répartition des patients selon le sexe**

## 3. Age :

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 55,9 ans avec un écart type de 34,2 ans, une médiane de 56 ans et des extrêmes allant de 30 ans à 90 ans.

Chez les hommes, la moyenne d'âge était de 60 ans avec une médiane de 61 ans et des extrêmes de 28 et 90 ans. Alors que chez les femmes, elle était de 53,2 ans avec une médiane de 54,5 ans et des extrêmes de 34 et 80 ans (Tableau3).

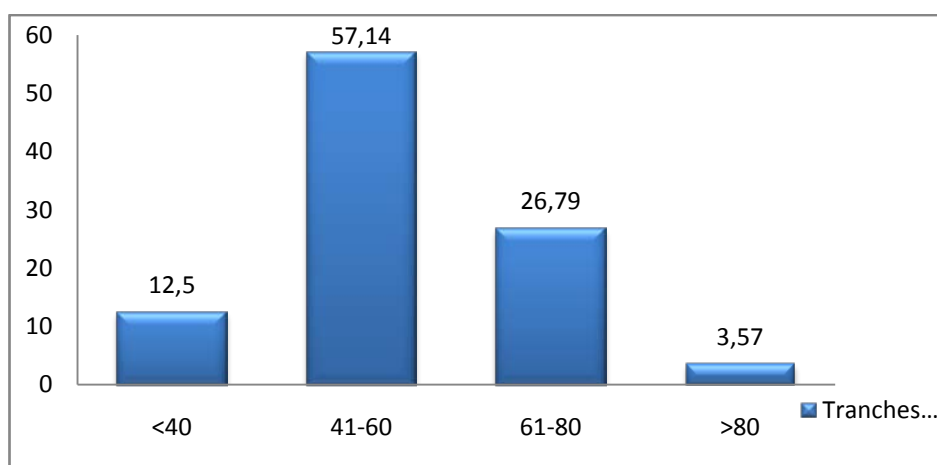
**Tableau 1 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe**

Sexe	Nombre	Age moyen (ans)	Extrêmes (ans)
Femme	38	54,5 ans	34 - 80 ans
Homme	33	60,04 ans	28 - 90 ans
Total	71	57,27 ans	28 - 90 ans

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 4 tranches d'âge.

- ❖ Dans 57,14% des cas (n=41), les patients sont âgés entre 41 et 60 ans
- ❖ Dans 26,79% des cas (n=19), ils sont âgés entre 61 et 80 ans
- ❖ Dans 12,5% des cas (n=8), ils sont âgés moins de 40 ans
- ❖ Dans 3,57% des cas (n=3), ils sont âgés de plus de 80 ans.

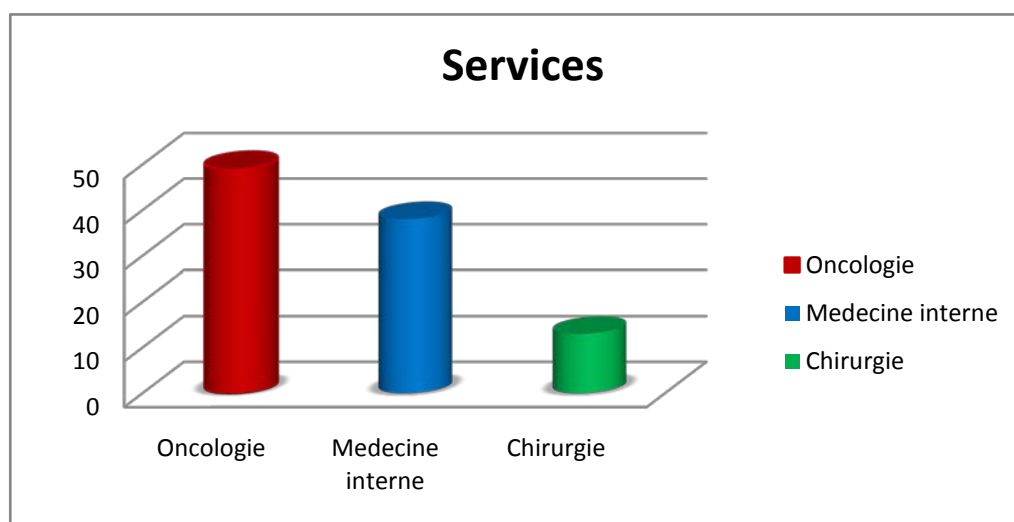
Les tranches d'âge sont représentées seules dans la figure 3 et selon le sexe dans la figure 3.



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

#### 4. Service d'hospitalisation :

- ❖ Trente-cinq patients étaient admis au service d'oncologie (soit 49% des patients),
- ❖ Vingt-sept au service de médecine interne (38%),
- ❖ Neuf aux services de chirurgie (13%).



**Figure 4: Répartition des patients selon le service d'hospitalisation**

#### 5. Antécédents des patients :

➤ **Médicaux :**

- ❖ Le tabagisme chez 29 patients (soit 40%).
- ❖ L'ATCD de MTEV est retrouvé chez un seul patient. Survenu douze ans avant le diagnostic de cancer dans un contexte d'immobilisation plâtrée.
- ❖ Onze patients étaient diabétiques et douze étaient hypertendus (soit 32%).
- ❖ -Tuberculose pulmonaire (3 cas), zona intercostal (1 cas), goitre multi hétéro-nodulaire (GMHN) (3cas).

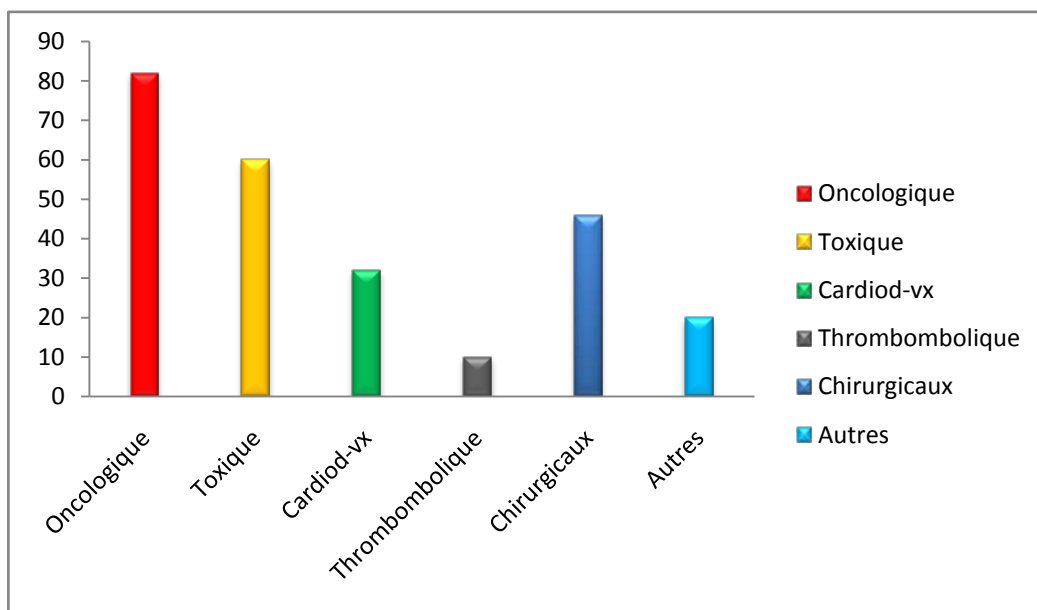
➤ **Néoplasiques :**

La maladie néoplasique (cancer) était retrouvée chez 82% des patients (n=58).

➤ **Chirurgicaux :**

Les ATCD chirurgicaux sont notés chez 36 patients soit 51%, dont :

- ❖ Une chirurgie gynécologique (12 cas opérés pour nodule du sein et 8 cas pour hystérectomie)
- ❖ Deux cas de cure chirurgicale d'une hernie inguinale
- ❖ Un cas opéré pour un polype vésical
- ❖ Un cas pour kyste hydatique du foie
- ❖ Quatre cas pour Adénome de la prostate
- ❖ Trois cas opérés pour des fractures du membre inférieur



**Figure 5 : Répartition des patients selon les antécédents**

## **6. Facteurs de risque de MTEV chez les patients atteints de cancer :**

### **a) Les FDR liés au patient :**

Le sexe féminin chez 38 patients soit 53%.

L'âge avancé ( $\geq 65$  ans) chez 35 patients soit 50%,

Les comorbidités :

- ❖ Diabète : 15%(n=11)
- ❖ Hypertension artérielle : 17%(n=12)
- ❖ Insuffisance rénale : 13%(n=9)

Le tabagisme chez 29 patients soit 40%

Un seul cas d'ATCD TE de TVP a été noté soit 1.5% (TVP du MI)

Aucun antécédent familial de MTEV n'a été noté.

### **b) Les FDR liés au cancer :**

Ils sont représentés essentiellement par les métastases retrouvées chez 45 patients soit 64%.

### **c) Les FDR liés au traitement :**

Ils sont représentés essentiellement par la chimiothérapie chez 56 patients soit 80% :

- ❖ Vingt-huit patients traités par Cisplatine, soit 60%
- ❖ Vingt-cinq par Bevacizumab, soit 32%.
- ❖ Trois traités par Thalidomide, soit 8%
- ❖ L'alitement est retrouvé chez 15 patients soit 20%.
- ❖ La chirurgie récente chez 22 patients soit 30% (6 cas cystectomie radicale, 12 cas opéré pour tumeur du sein et 4 cas pour cancer du côlon).
- ❖ 70% (n=49) de nos patients ont bénéficiés de la pose d'un CVC : chambre implantable type

(PAC)

- ❖ Aucun de nos patients n'a reçu de l'érythropoïétine ni les facteurs de croissance hématopoïétiques

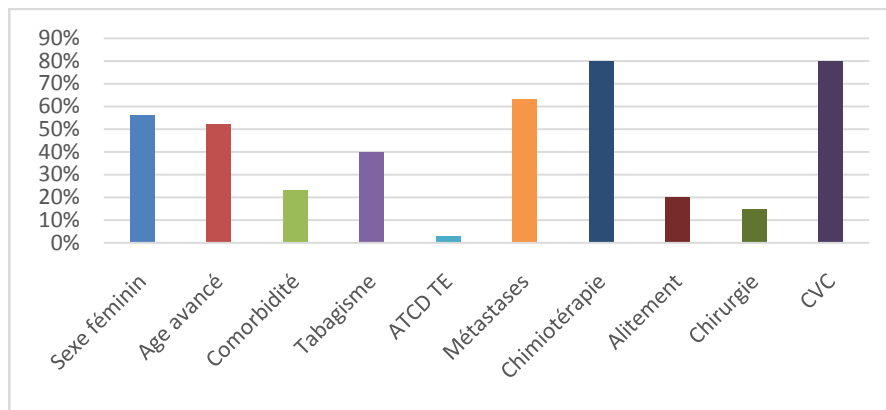


Figure 6: : Répartition des patients selon les différents facteurs de risque de TVP en cas de cancer.

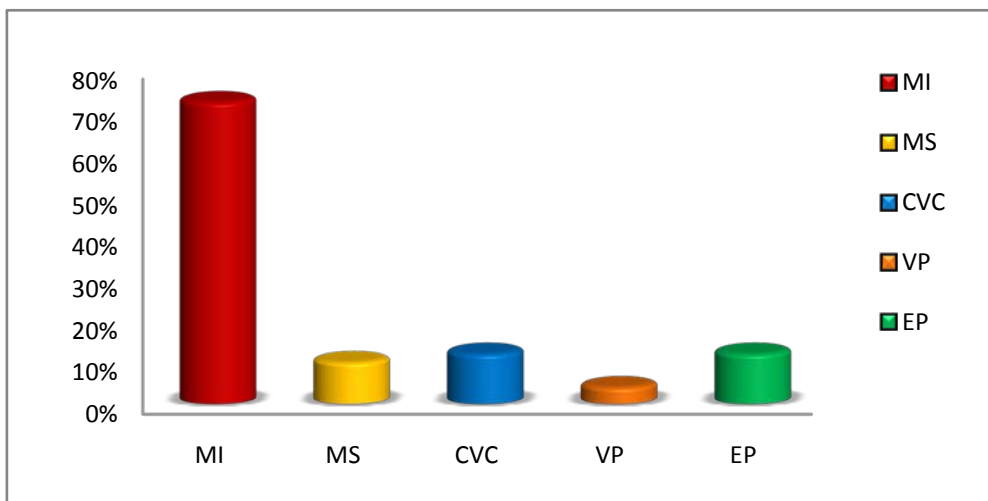
d) Délai diagnostic (MTEV-CANCER) :

Treize TVP ont révélé cancer, Le délai moyen de survenue de la MTEV calculé en mois depuis le diagnostic du cancer était de 7,1 +/- 1,1 mois,

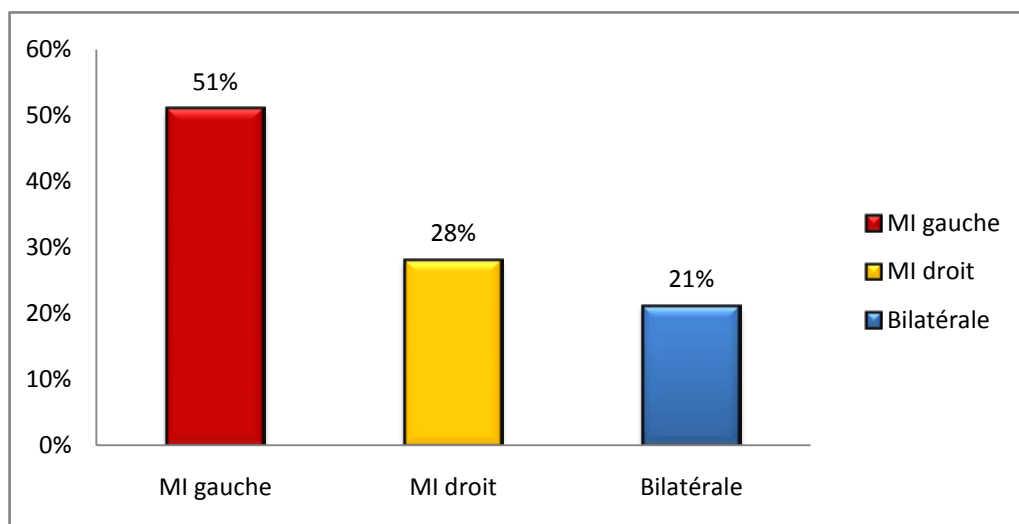
## IX. Données cliniques :

### 1. Localisation de la thrombose :( Fig11-12)

- ➔ Les TVP des membres inférieurs sont les plus fréquentes et représentent 72% (n=51) :
  - ❖ Vingt-six au niveau du membre inférieur gauche (38%)
  - ❖ Quatorze au niveau du membre inférieur droit (19%)
  - ❖ Onze bilatérales (15%)
- ➔ Sept cas de TVP du membre supérieur ont été diagnostiqués(soit10%)
- ➔ Trois cas de thrombose de la veine porte (soit4%)
- ➔ Neuf cas de thrombose sur CVC (soit12%)
- ➔ Neuf cas d'embolies pulmonaire secondaire à une TVP (soit12%).fig. 10



**Figure 8 : Répartition des patients selon la localisation de la thrombose**



**Figure 7 : Répartition des patients selon le côté de la TVP des MI**

## 2. Signes locaux : tableau 4

Le tableau résume les différents signes cliniques des TVP en fonction de leur localisation

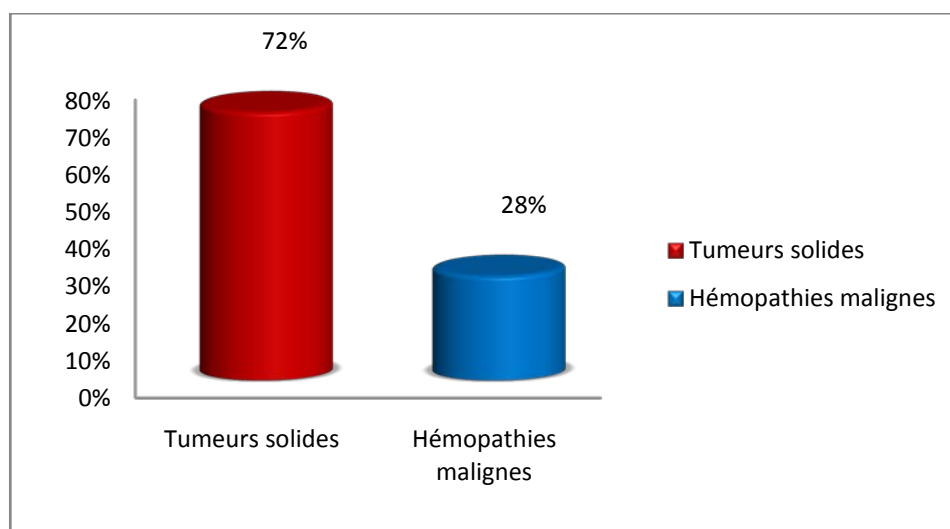
**Tableau 2: Répartition des signes locaux selon la localisation de TVP**

Signes cliniques	Membre supérieur	Membre inférieur
Œdème	8,93%	76,79%
Douleur	8,93%	62,5%
Chaleur locale	5,36%	23,21%
Circulation collatérale	1,78%	0%
Diminution du Ballotement	-	71,43%
Signe de Homans	-	60,71%

## 3. Localisation du cancer et type histologique :

Les tumeurs solides étaient les plus fréquentes et représentaient 72%des cas (n=52), alors que les hémopathies ne représentent que 28% (n=19). Fig. 13

Dans notre série, parmi les cancers solides, ce sont les cancers digestifs, qui prédominent retrouvés dans 28% suivis respectivement du cancer dupoumon et de la vessie 16% chacun, et le cancer du sein retrouvé dans 12%.des cas. Les dix-neuf cas d'hémopathies retrouvés sont des lymphomes malins non hodgkinien (LNH, n=12), MM (n=5), LMC (n=2) soit respectivement 15%, 8% et 3, %. Tableau5



**Figure 10 : Répartition des cancers selon leur fréquence**

**Tableau 3: Répartitions selon la localisation et le type histologique du cancer.**

Localisation du cancer	Nombre (Cancer+TVP)	Pourcentage	Type histologique	Nombre
Pancréas	9	12%	ADK canalaire	9
Estomac	5	8%	ADK gastrique de type diffus	5
Colon	3	5%	ADK lieberkhunien	3
Foie	3	5%	CHC	3
Sein	9	12%	ADK canalaire Infiltrant	6
			ADK lobulaire Infiltrant	3
Cancer du poumon	12	16%	CBNPC	9
			CBPC	3
Hémopathies Malignes	12	15%	LNH diffus à grandes cellules B	12
			MM	5
			LMC	2
Cancer de la vessie	12	16%	Carcinome urothélial infiltrant	10
			C E	2

#### 4. Stade évolutif du cancer :

Le tableau 6 montre la répartition des cancers en fonction de leur stade évolutif.

**Tableau 4: Répartition des patients selon le stade du cancer**

Cancer localisé	Cancer localement avancé	Cancer métastatique
17	9	45

## X. Données biologiques :

### 1. Numération formule sanguine (NFS) : tableau 7.

Trente-deux patients avaient une anémie (45%), alors que 22 cas avaient une hyperleucocytose (31%). La thrombopénie représente 12% (n=8), alors que le taux des plaquettes > 350000/mm<sup>3</sup> dans 59% des cas (n=42)

**Tableau 5: Résultats de l'hémogramme**

Anémie Hb < 10g/dl	Hyperleucocytose GB > 11000/mm <sup>3</sup>	Thrombopénie	Thrombocytose PLQ > 350000/mm <sup>3</sup>	
<b>Nombre</b>	32	22	8	42
<b>Pourcentage</b>	45%	31%	12%	59%

### 2. Taux de prothrombine (TP) :

Le dosage du TP était systématique chez tous nos patients. Il s'est révélé bas (TP < 70%) chez 42 cas soit 59%.

### **3. Bilan rénal :**

Le bilan rénal a été effectué chez 61 patients soit 86%. Il a objectivé une insuffisance rénale (Clairance selon Cockcroft < 60 ml/min) chez 17 cas soit 24%, dont 6 en dessous de <25ml/min.

### **4. D-dimères :**

Le dosage des D-dimères effectué chez 12 patients et s'est révélé positif chez les 12 cas, soit 17%.

### **5. Marqueurs tumoraux :**

Un dosage des marqueurs tumoraux ACE, CA19-9 et AFP, CA15-3a été réalisé chez 19 patients et s'est révélé positif dans 13 cas.

## **XI. Données radiologiques :**

### **1. En rapport avec la thrombose :**

#### **a) Echo-doppler veineux :**

L'échodoppler a été réalisé chez 54 patients. Dans 17% des cas (n=13), les veines iliaques étaient atteintes et dans 31% des cas (n=22) les veines fémorales. Ce qui représente les deux localisations les plus fréquentes des TVP des MI.

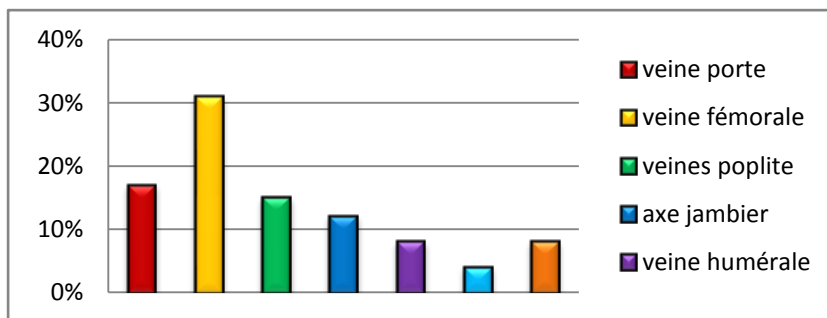
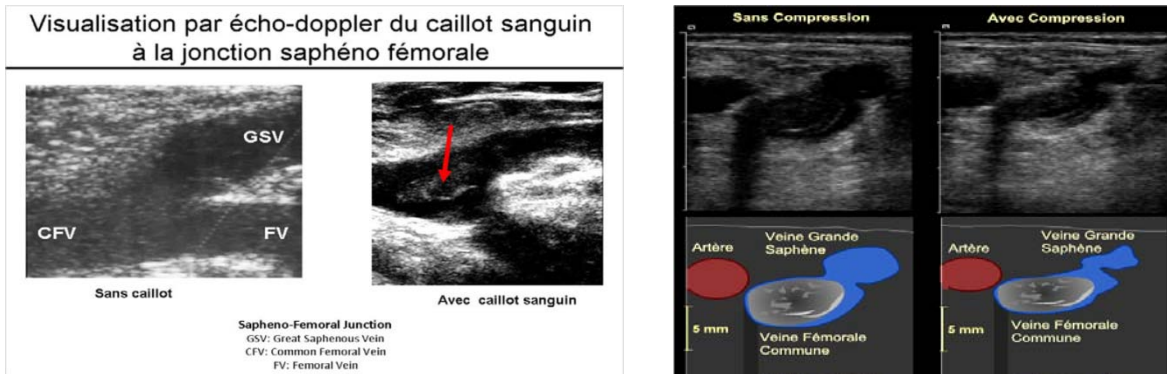
Viennent en deuxième position l'atteinte des veines poplités et de l'axe jambier avec un pourcentage de 15% (n=12) et 12% (n=9) respectivement.

Ont été diagnostiqués :

➔ Huit cas de thromboses de la veine humérale gauche (7%) et trois cas de thrombose situé à la veine porte (4%).

➔ Sept cas de thromboses sur CVC (8%) de la veine sous Clavière gauche étendue jusqu'à la veine jugulaire homolatérale.

➔ Deux cas de thrombose sur CVC de la veine sous Clavière droite (3%)



**Figure 11 : Localisation de la TVP selon l'échodoppler veineux**

**b) Angioscanner :**

L'angio-scanner a objectivé une TVP chez 25 patients (35%), dont :

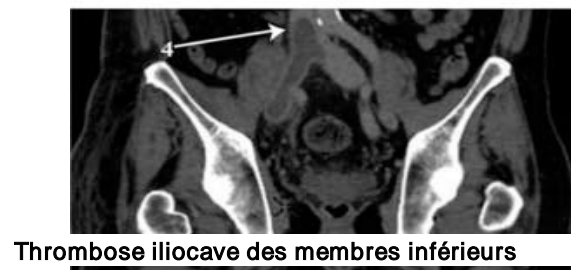
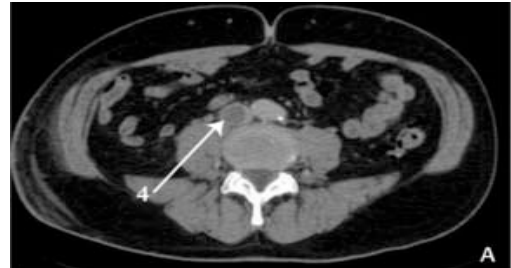
- ❖ 5 cas de thrombose au MI gauche de l'aveineiliaque homolatérale.
- ❖ 5 cas de thrombose partielle de la veine hypogastrique droite étendue à la veine iliaque commune homolatérale.
- ❖ 4 cas de thrombose de la VCI.
- ❖ 6 cas de thrombose de la veine iliaque primitive et externe droite.
- ❖ 5 cas de thrombose de la veine sous Clavière droite sur KTVC.
- ❖ 9 cas d'embolie pulmonaire (soit 12%) ont été également diagnostiqués par angioTDM.

c) En rapport avec le cancer :

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) a été l'examen de référence pour stadifier la maladie néoplasique que ça soit dans les tumeurs solides que dans les lymphomes. Les résultats sont sus signalés au tableau 6.



Embolie pulmonaire



Thrombose ilio cave des membres inférieurs

## XII. Traitement :

### 1. Traitement de la thrombose :

a) Thrombolyse :

Aucun patient n'a reçu de traitement thrombolytique

b) Héparinothérapie :

Le traitement curatif initial fait appel à l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM). L'HBPM a constitué le traitement de 92% des patients (n=65). La molécule utilisée était la Tinzaparine chez 51 patients et l'Enoxaparine chez 14.

L'héparine non fractionnée (HNF) a été utilisée chez six patients à cause d'une insuffisance rénale sévère contre-indiquant l'usage d'HBPM.

c) Antivitamines K (AVK) :

L'utilisation des AVK est limitée aux patients ne pouvant recevoir d'héparinothérapie par

HBPM. Les six patients en question présentaient une insuffisance rénale avancée Clr <25ml/min, la molécule utilisée était l'acénocoumarol.

**d) Durée du traitement :**

L'HBPM a été prescrite chez tous les patients pour une durée minimale de 3 mois, elle a été poursuivie pour une durée variable allant de 11 jours à 9mois.

Concernant les 09 thromboses sur CVC, la durée était de six semaines pour 2cas et 3 mois pour les autres.

**e) Traitement chirurgical :**

Aucun patient de notre série n'a bénéficié d'un traitement chirurgical (embolectomie ou de pose de filtre cave).

**f) Moyens physiques : Contention élastique et lever précoce :**

La contention élastique a été systématiquement prescrite chez tous nos patients. Le lever précoce était toujours la règle.

## **2. Traitement du cancer :**

**a) Chimiothérapie :**

Le **tableau 8** résume les différents protocoles de chimiothérapie anticancéreuse utilisée chez nos patients.

Aucun patient n'a reçu de l'érythropoïétine (EPO) pour traiter l'anémie, ni de G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) type Filgrastim pour la neutropénie chimio-induite.

**Tableau 6 : molécules de chimiothérapie utilisées en fonction du type histologique du Cancer**

Type histologique	Molécules de Chimiothérapie
ADK pancréatique ADK gastrique ADK colorectal CHC	Gemcitabine, 5-FU, irinotécan, oxaliplatine, cisplatine, l'oxaliplatine, Le 5-FU, la capecitabine, le docetaxel, 5-fluorouracile ; Oxaliplatine, irinotécan et bevacizumab Sorafénib
ADK canalaire infiltrant ADK lobulaire infiltrant	- 5 Fu- Epirubicine - cyclophosphamide - Docetaxel - Paclitaxel - Gemcitabine - Capécitabine
CBPC CBNPC	Cisplatine, étoposide, carboplatine Paclitaxel - Gemcitabine - Vinorelbine - Docetaxel - Bevacizumab
LNH LMC MM	Rituximab Cyclophosphamide - Doxorubicine - vincristine et prednisolone Thalidomide Dexaméthazone.
Carcinome urothélial Carcinome épidermoïde	Cisplatine, méthotrexate, vinblastine, doxorubicine Gemcitabine

b) Traitement chirurgical

Plusieurs patients avaient reçu un traitement chirurgical avant de développer une TVP +/- EP comme suivant :

**Tableau 7 : Traitement chirurgical des patients cancéreux**

Localisation du cancer	Geste chirurgical
Pancréas	Duodénaux-pancréatectomie totale
Estomac	Gastrectomie des 4/5 <sup>èmes</sup> avec anastomose gastro-jéjunale
Colon	Colectomie gauche + curage Ganglionnaire
Sein	Mastectomie
Cancer de la vessie	Cystectomie

### XIII. Evolution de la MTEV chez patients cancéreux

L'évolution à court terme était favorable dans 75% des patients (n=51), avec régression des signes cliniques en rapport avec la thrombose.

Elle était marquée par la survenue de neuf cas d'embolies pulmonaires (EP) soit 12% dont deux étaient mortelles.

Le tableau 10 ci-dessous résume l'évolution des 71 cas dans notre série.

Concernant les thromboses sur CVC, l'évolution était favorable. Un seul cathéter non fonctionnel était retiré.

**Tableau 8: Evolution à court terme chez nos patients**

Evolution	Pourcentage	Nombre
Favorable	75%	51
Embolie pulmonaire	12%	9
Récidive	0 %	0
Décès	10%	8
Perdue de vue	3%	3

#### XIV. Analyse des données :

Nous avons divisé notre échantillon en deux groupes selon l'âge

Le premier groupe des patients âgés de moins de 55 ans et le deuxième groupe des patients âgés de 55 ans ou plus.

Nous avons ensuite étudié les FDR de la MTEV chez les deux groupes de patients :

- ❖ Sexe féminin ;
- ❖ Comorbidité ;
- ❖ ATCD thromboembolique ;
- ❖ Métastases ;
- ❖ Chimiothérapie;
- ❖ Alitement ;
- ❖ Chirurgie.

Ensuite, nous avons réalisé des corrélations statistiques (tableau 9). Il ressort de l'analyse que :

- ✓ Le sexe féminin constitue un facteur de risque significatif chez les patients âgés de moins de 55ans.
- ✓ Les comorbidités (diabète et ou HTA) semblent être des FDR chez les patients âgés de 55 ans ou plus ;
- ✓ La chimiothérapie et l'ATCD TE semble être des FDR chez les patients âgés de moins de 55 ans mais sans atteindre la significativité statistique qui peut être due à notre échantillonnage minime.

**Tableau 9: Les corrélations statistiques entre les FDR et l'âge**

	Age<55	Age≥55	P
Sexe féminine	77,3%	50%	0,041
Comorbidité	18,2%	41,2%	0,071
ATCD TVP	4,5%	0%	-
Métastases	22,7%	32,3%	0,436
Chimiothérapie	50%	26,5%	0,072
Alitement	13,6%	5,9%	0,320
Chirurgie	13,6%	2,9%	0,129



## Discussion



La maladie thromboembolique veineuse intéresse l'ensemble du réseau veineux de l'organisme. Elle comprend principalement les thromboses veineuses superficielles, les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire. Rarement, la MTEV touche la circulation cérébrale [4].

La thrombose veineuse correspond à la formation d'un thrombus dans une veine profonde ou superficielle. Le thrombus se constitue généralement au niveau des membres inférieurs. Plus rarement, il peut se situer au niveau des membres supérieurs, du petit bassin ou de la veine porte [5].

En général, le caillot naît au niveau des valvules des veines profondes du mollet ; il peut aussi se former dans une veine proximale ou dans le réseau veineux fémoral profond. La thrombose est qualifiée de distale lorsqu'elle est sous-poplitée et de proximale lorsqu'elle est sus-poplitée. Plus celle-ci est proximale, plus le risque emboligène est important [5].

En obstruant la lumière d'une veine, le thrombus provoque un obstacle au flux sanguin. Cet obstacle est à l'origine du développement des phénomènes inflammatoires et douloureux. Le fractionnement du thrombus entraîne sa migration notamment jusqu'à la circulation pulmonaire et provoque alors une embolie pulmonaire (EP) [5].

La formation de la thrombose met en jeu les différents mécanismes de l'hémostase. Initialement l'hémostase primaire est enclenchée par une lésion de l'endothélium. La libération de substances qui activent les plaquettes entraîne leur adhésion, puis leur agrégation pour fermer la brèche vasculaire par un clou plaquettaire (thrombus blanc). Le fibrinogène, le facteur Willebrandt et les glycoprotéines participent à la fixation plaquettaire.

Ensuite la coagulation consolide ce premier thrombus en réalisant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge). La thrombine permet de transformer le

fibrinogène en fibrine. Trois systèmes inhibiteurs permettent la régulation de la coagulation : le système de l'antithrombine, le système protéine C-protéine S et le TFPI (facteur d'inhibition de la voie intrinsèque) (Tissue FacteurPathwayInhibitor).

Enfin, la fibrinolyse a pour but d'empêcher le caillot de s'installer et surtout de s'étendre, en dégradant les polymères de fibrine. Cette dissolution est effectuée par la plasmine, générée à partir du plasminogène sous l'action d'un activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). La fibrinolyse permet la reperméabilisation.

Cliniquement, la thrombose peut présenter différents signes (qui peuvent être retrouvés à des degrés divers) : une douleur spontanée, majorée par la palpation, pouvant s'étendre du mollet au réseau fémoral suivant le siège de la thrombose ; une douleur à la dorsiflexion du pied (signe de Homans) ; un érythème ; une augmentation de la chaleur locale ; un œdème de la jambe ; une fièvre modérée ; une dilatation des veines superficielles ; un cordon douloureux palpable sur le trajet veineux concerné. Les signes cliniques de la TVP sont peu spécifiques, donc des examens complémentaires sont souvent nécessaires pour confirmer le diagnostic. L'échographie-doppler veineux est le principal examen complémentaire utilisé.

La TVP est considérée grave par les complications qu'elle peut engendrer. La gravité de la TVP réside aussi dans son caractère silencieux. Le taux de TVP asymptomatiques retrouvées dans le bilan systématique des EP s'élève à 70% voire 90% en fonction des séries [6].

La recherche de facteurs de risque permettant la prévention de la maladie thromboembolique (MTE) est nécessaire.

La survenue d'un événement thromboembolique (ETE) est plus fréquente chez des patients ayant des facteurs favorisants, mais il arrive que des patients sans aucun facteur de risque puissent en présenter. Parfois, le premier épisode d'un ETE permet de détecter et diagnostiquer un ou plusieurs facteurs de risque, telle une anomalie de l'hémostase ou un cancer.

Dès le XIXème siècle Rudolph Virchow propose 3 facteurs favorisant la MTEV, qui interagissent entre eux :

- Lésion endothéliale,
- Lésion endothéliale veineuse
- Les modifications de l'hémostase par hypercoagulabilité, par hyperviscosité ou par thrombophilie (Figure 1).

Ces trois facteurs se retrouvent, à des degrés divers dans les différents facteurs de risque identifiés et cités ci-dessous :

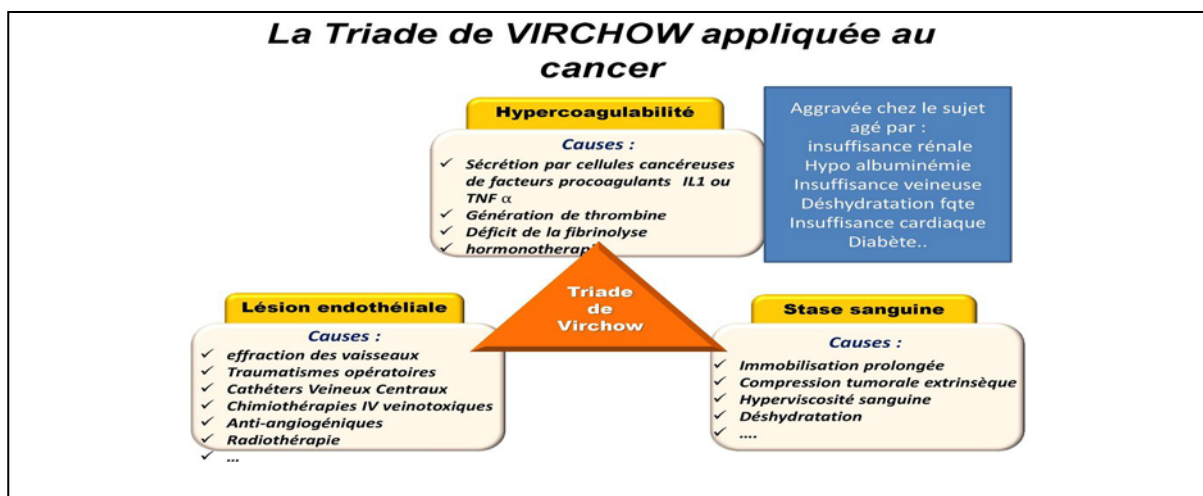


Figure 12: Résumé des mécanismes impliqués dans la relation thrombose et cancer [6]

## I. Facteurs de risque de la thrombose dans le contexte de cancer.

### 1. Néoplasie

La relation entre cancer et thrombose veineuse est connue de longue date. Il a été montré que le cancer augmente le risque thromboembolique de 6 à 10 fois [7]. De plus, pour les patients ayant une MTE confirmée, le taux annuel de récurrence de MTE est supérieur de façon significative chez les patients cancéreux [8].

Dans certains cas, La TVP est le symptôme révélateur du cancer ; de ce fait, l'incidence des cancers est plus élevée chez les patients présentant une TVP spontanée comparé à ceux dont la TVP survient en postopératoire ou au décours d'un traumatisme [9]. Cependant l'évènement thromboembolique peut aussi venir émailler l'évolution du cancer.

La MTEV est fréquemment responsable du décès du patient cancéreux [10]. D'ailleurs, les patients qui développent une thrombose veineuse durant l'évolution de leur maladie ont une médiane de survie plus courte [11,12].

Les circonstances à risque accru de TVP sont souvent rencontrées au décours de l'évolution d'une maladie cancéreuse : l'immobilisation, l'infection, les traitements par chimiothérapie, la chirurgie, les cathéters centraux [13]. De plus, certaines tumeurs provoquent des compressions locales du réseau veineux, favorisant ainsi la stase veineuse qui participe à l'incident thromboembolique.

## 2. Autres Facteurs :

D'autres facteurs peuvent intervenir dans la genèse de la thrombose chez les patients cancéreux, ces facteurs sont liés soit au patient, soit au cancer ou bien au traitement envisagés (Tableau 1) :

**Tableau 10 : facteurs de risque thrombotique au cours de la pathologie néoplasique. [14]**

Facteurs liés au patient	Facteurs liés au cancer	Facteurs liés au traitement
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Âge &gt; 65ans</li> <li>➤ Co-morbidités</li> <li>➤ Antécédents de MTEV</li> <li>➤ Thrombocytes</li> <li>➤ Hyperleucocytose</li> <li>➤ Anémie</li> <li>➤ Thrombophilie*</li> <li>➤ Obésité</li> <li>➤ Sexe féminin</li> <li>➤ Bas niveau socio-économique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Type histologique</li> <li>❖ Localisation : estomac rein, pancréas digestif, pulmonaire</li> <li>❖ Diagnostic récent &lt; 3 à6 mois</li> <li>❖ Métastases ou stade évolué.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hospitalisation</li> <li>● Chirurgie</li> <li>● Chimiothérapie</li> <li>● Hormonothérapie</li> <li>● Traitement anti-angiogénique</li> <li>● Facteurs de croissance</li> <li>● Cathéter veineux central ou chambre implantable.</li> </ul>

### 3. Le score de Khorana :

Le score de Khorana stratifie en trois groupes les patients atteints de cancer et devant être traités par chimiothérapie, en prenant en compte 5 variables (tableau 2) [15–16]. Ce score aide à stratifier le risque thrombotique et donc à la prescription d'une thromboprophylaxie adéquate.

Notons que le score de Khorana a été complété par une équipe autrichienne du groupe de Pabinger qui a ajouté deux paramètres supplémentaires : **les D- dimères et la P-sélectine soluble** [17].

**Tableau 11 : le score de Khorana [15,16]**

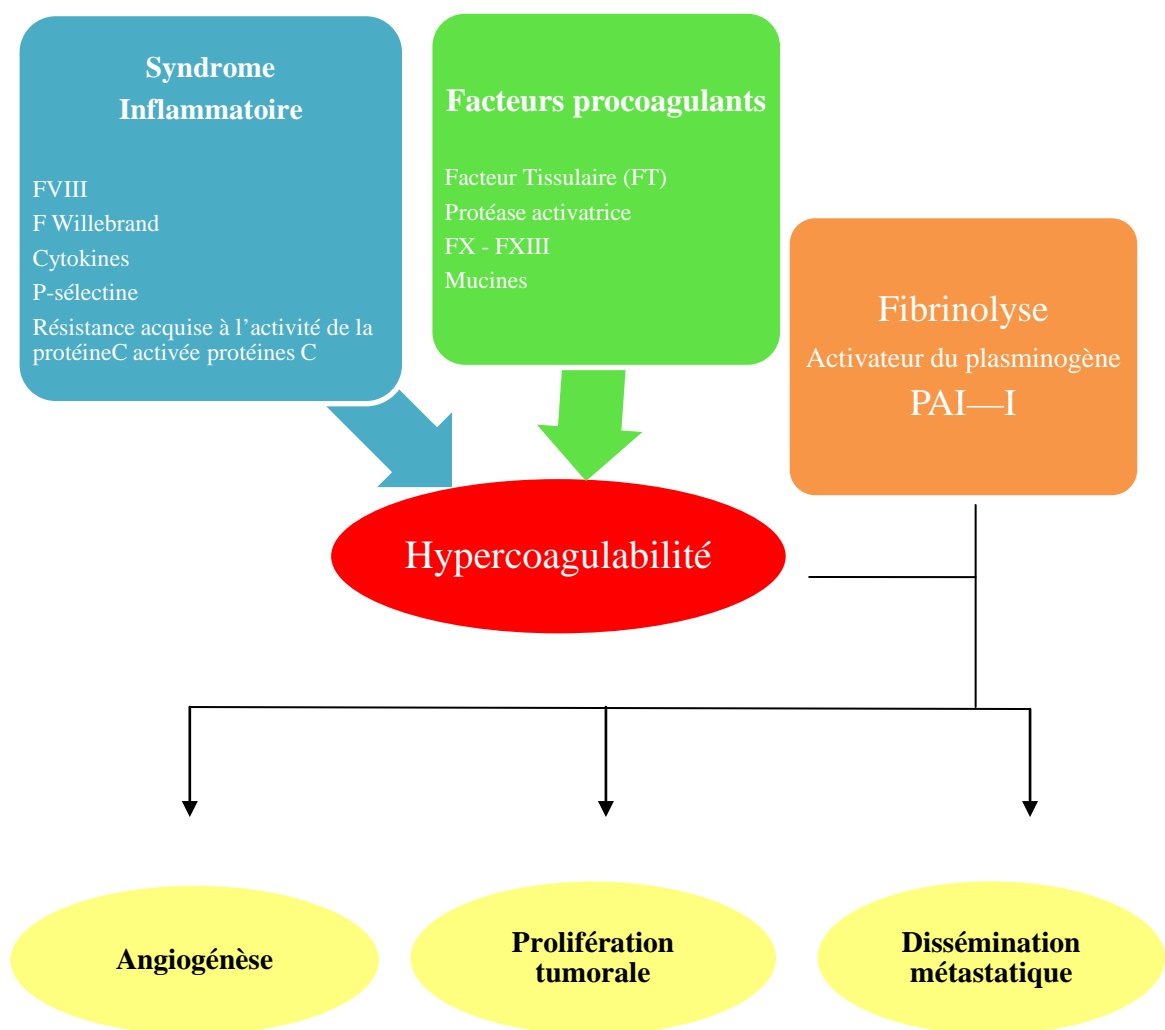
Caractéristiques du patient	Score
Site du cancer	
Très haut risque (estomac – pancréas)	2
Haut risque (poumon – lymphome – gynécologique –vessie – testicule)	1
Taux de plaquettes avant la chimiothérapie $\geq 350000/\text{mm}^3$	1
Taux d'hémoglobine $< 10\text{g/dl}$	1
Indice de masse corporelle $\geq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

***Note : le haut risque est défini par un score  $\geq 3$***

- ❖ Score bas (= 0) : risque de TVP  $< 1\%$
- ❖ Score intermédiaire (1–2) : risque de TVP  $2\%$
- ❖ Score élevé ( $\geq 3$ ) : risque de TVP :  $7\%$ .

## II. Physiopathologie des thromboses dans un contexte de cancer :

Les liens entre mécanismes de coagulation et de tumorigenèse sont multiples, réciproques, complexes et évolutifs. Il est clairement admis que les cellules tumorales sont procoagulantes, que les conditions liées aux cancers sont prothrombogènes et que les acteurs de l'hémostase, de la coagulation et de la fibrinolyse contribuent au développement et à la diffusion tumorale. Toutes ces données sont caractéristiques des cellules tumorales et des cancers en général (Figure 2).



**Figure 14 : Résumé des mécanismes prothrombotiques**

### **1. Rôle des cellules tumorales circulantes (CTC)**

Dans le cadre spécifique des cancers métastatiques, une étude rétrospective ayant porté sur 290 patientes a montré que la présence à 12 mois de CTC augmentait l'incidence des ETE par rapport aux patients qui n'en avaient pas : 11,7 % pour cinq cellules et 11,6 % pour plus d'une cellule versus 6,6 % pour moins d'une cellule et 3 % pour l'absence de cellules [18].

### **2. Le facteur tissulaire (FT) :**

Les cellules tumorales sécrètent et expriment de manière constitutive du FT, qui était surtout connu pour être le « déclencheur » de la cascade de la coagulation. De plus, les leucocytes stimulés par les cytokines de l'inflammation et de la tumorigenèse s'activent et se mettent à exprimer aussi à leur surface du FT. Il est exprimé aussi par les cellules vasculaires, les cellules stromales et les cellules inflammatoires contribuent au caractère procoagulant du microenvironnement tumoral.[19].

### **3. La thrombine :**

La cascade de la coagulation aboutit à la génération de thrombine, enzyme qui certes transforme le fibrinogène en fibrine mais est aussi une véritable cytokine activatrice de nombreuses cellules, via les récepteurs des protéases (PAR-1, PAR-3 et PAR-4), conduisant à l'activation plaquettaire qui est directement prothrombogène, à l'activation endothéliale qui est entre autres angiogène et à l'activation leucocytaire qui est entre autres pro-inflammatoire [19].

#### **4. Les autres facteurs de la coagulation :**

Certaines sérines protéases de la cascade de la coagulation comme le facteur Xa ont elles aussi des activités pro-angiogéniques par d'autres récepteurs à sérineprotéases (PAR-2) [20].

#### **5. Les cellules endothéliales :**

Les cellules endothéliales peuvent sécréter des facteurs procoagulants agissant directement au niveau du facteur X, conduisant aussi à la production accrue de thrombine, avec toutes ses conséquences dont l'activation endothéliale. L'endothélium devient ainsi plus apte à lier les cellules métastatiques et moins protecteur contre la thrombose, par surexpression des molécules adhésives (E-sélectine, VCAM-1, ICAM-1...) et diminution de la thrombomoduline contribuant à diminuer l'activité du système de la protéine C. [19].

#### **6. Les plaquettes :**

L'activation plaquettaire contribue au développement tumoral en stimulant l'angiogenèse via la sécrétion de facteurs de croissance que les plaquettes véhiculent en réserve dans leurs granules : le PDGF (platelet derived growth factor) et le VEGF entre autres. L'adhésion des cellules tumorales aux plaquettes génère un processus microthrombotique autour des cellules tumorales les protégeant physiquement de la destruction par les lymphocytes Natural killer (NK). Les interactions entre les cellules tumorales et les plaquettes font intervenir de nombreux médiateurs et molécules d'adhésion, la plus connue et la plus étudiée étant la P-sélective. L'implication des plaquettes dans la tumorigenèse est établie et contribue à expliquer les données récentes, confirmant l'effet de l'aspirine dans le traitement cancers. Ces interactions cellulaires constituent dorénavant des cibles potentielles pour le développement de nouveaux traitements antitumoraux (figure 3) [21].

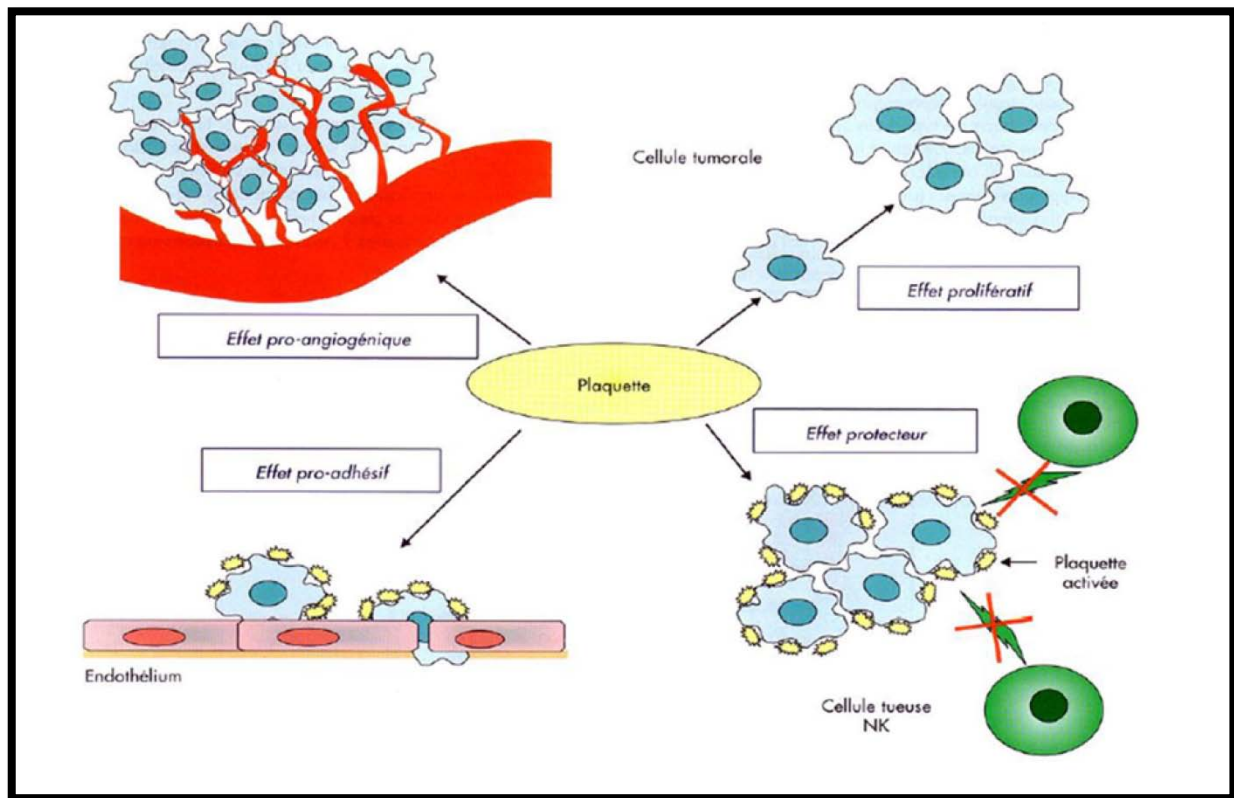


Figure 15: rôle des plaquettes dans l'angiogenèse tumorale [21].

## 7. Les sélectines :

Les sélectines, exprimées par les leucocytes (L-sélectine), les plaquettes (P-sélectine) et l'endothélium (P- et E-sélectines) sont des récepteurs d'adhésion impliqués dans de nombreux processus physiopathologiques, tels que l'inflammation, la thrombose, la réponse immune ou la cicatrisation [19]

Cette étude visait à décrire les caractéristiques cliniques des patients hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech atteints d'un cancer évolutif présentant une TVP constituée, et à évaluer la prise en charge par rapport aux recommandations nationales et internationales. [19-20-21-22-23-24-25-26-27-80].

Décrite pour la première fois par Armand Trousseau, l'association maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et cancer a été largement validée en pratique clinique. L'incidence réelle globale de la MTEV est difficile à apprécier et l'existence d'un cancer augmente le risque thrombotique par un facteur de 3 à

L'incidence de la MVTE varie de 0,5 à 20 % au cours des cancers, et l'incidence annuelle de la MTEV chez ces patients est évaluée à 1/200 [18-19]. La prévalence du cancer chez les patients présentant un épisode de MTEV varie selon les études entre 10 et 20% [20,28].

Les accidents veineux thromboemboliques peuvent être la première manifestation d'un cancer par ailleurs complètement silencieux. Certaines thromboses veineuses peuvent d'emblée paraître suspectes par leur localisation atypique (atteinte bilatérale des MI), leur caractère (TVP spontanée, Récurrente, migratrice, phlébite bleue...), leur aspect échographique (thrombose suspendues, anéchogènes...) [29].

Dix pourcents des patients ayant une TVP idiopathiques ont un cancer. Ce chiffre est de 20% en cas de TVP idiopathique récurrente, à bascule ou bilatérale. Le néoplasme est diagnostiqué de manière concomitante à la thrombose ou apparaît dans l'année suivant la TVP [30-31]. Ce risque s'amenuise considérablement après la première année suivant l'épisode thrombotique mais reste significativement plus élevée que dans la population générale même plusieurs années (10 à 15 ans) après l'épisode thrombotique [31-32]. Ces données imposent donc un bilan à la recherche d'un cancer occulte devant une TVP idiopathique.

Dans l'étude prospective de Prandoni, 285 sujets atteints de TVP inaugurales ont été suivis pendant deux ans. Un cancer a été découvert chez 2% des 105 patients atteints de TVP dites « secondaires », chez 7% des 145 malades de TVP dites « idiopathiques » et chez 17% des 35 malades souffrant de thromboses idiopathiques récidivantes [33].

Dans notre série, la TVP était révélatrice d'un cancer dans 18% des cas, ce qui concorde approximativement avec la littérature.

L'étude prospective de Khorana portant sur 3196 patients dans 115 centres des Etats Unies, 39% des patients avaient un âge  $\geq 65$  ans [34].

Dans une étude hollandaise, l'âge moyen était de 62,23 ans et 46,15 % de patients ont un âge  $\geq 65$  ans [35].

Dans notre étude, l'âge moyen est de 55,89 ans et 23,21% des patients ont un âge  $\geq 65$  ans (tableau 10).

**Tableau 12: comparaison entre l'âge de nos patients et celui des autres séries**

	<b>Notre étude</b>	<b>Etude de Khorana [34]</b>	<b>Etude de Heittiariachchi [35]</b>
<b>Age moyen</b>	55,89 ans	–	62,23 ans
<b>Age ≥65 ans</b>	23,21%	39 %	46,15%

Dans l'étude de Khorana, le sexe féminin représente 67% (2136 patients) [34]. Dans notre étude, la répartition des patients selon le sexe (figure 2) montre une prédominance féminine (53% de femmes), ce qui concorde avec la littérature.

Une étude française rétrospective a montré la fréquence plus importante de cancer découvert en cas de thrombose veineuse bilatérale [15,6 versus 2,1 %] [36], chiffre confirmé dans une autre étude prospective multicentrique, portant sur 101 patients avec thromboses veineuses bilatérales où un cancer fut découvert chez 18 patients (17,8 %), en plus de 26 autres sujets (25,7%) dont le cancer était déjà connu [37].

Dans notre série, le membre inférieur gauche est le plus atteint (n=26). Il y'avait 14 cas de TVP du MI droit et seulement 11 cas de TVP bilatérale du MI ont été observés.

La TVP associée au cancer n'a pas de spécificité clinique. En effet, une étude tunisienne a montré qu'il n'y avait pas de différence concernant les signes cliniques de TVP en comparant les patients avec et sans néoplasie [38].

Marie et al rapportent que les signes cliniques amenant à évoquer le diagnostic de TVP sont dominés par l'œdème (93,9%) et la douleur (81,6%) ; la circulation veineuse collatérale représente 26,5% [39].

Dans notre étude, les signes cliniques sont dominés par l'œdème (76,79%), la douleur (62,5%), la diminution du ballotement du mollet (71,43%) et le signe de Homans (60,71%); en regardant uniquement les TVP des membres inférieurs, l'œdème représente 95,55%, la douleur 77,78%, la diminution du ballotement 88,89% et le signe de Homans 75,55%. Ces données concordantes avec celles de la littérature.

La MTEV est survenue chez 74% des patients au cours des sept premiers mois suivant le diagnostic du cancer (délai moyen 7,1 mois  $\pm$  1,1 mois), nos résultats sont similaires à ceux de deux larges Cohortes [40, 41], confirmant que le risque thromboembolique veineux est majeur dans les six premiers mois suivant le diagnostic du cancer.

Les néoplasies majoritairement représentés étaient les cancers digestifs, les hémopathies malignes et les carcinomes pulmonaires. Ces résultats concordent en partie avec ceux d'une cohorte de 235 149 patients atteints d'un cancer entre 1993 et 1995[42].

Au sein de notre série 30% des patients avaient subi une intervention chirurgicale récente (< 3mois) et 80% avaient reçu une chimiothérapie le mois précédant la survenue de la MTEV. Ces résultats confirment le risque majoré de MTEV occasionné par ces thérapeutiques [43].

La prise en charge diagnostique de la TVP isolée était conforme aux recommandations chez 87,9% des patients contre 100 % dans l'EP [44].

Huit cas de décès ont été noté au cours de notre étude soit 10%, ce qui est conforme avec la littérature qui prouve que le taux de mortalité est estimé à 10% témoignant du sombre pronostic des patients atteints d'un Cancer développant une thrombose veineuse [45, 46, 47, 48].

Le lien entre la localisation du cancer et la MTEV a été estimé par plusieurs approches méthodologiques, nos résultats sont discordants, probablement du fait des différences

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

D'après Wun et White, l'incidence de la MTEV varie en fonction du type de cancer. Classiquement le cancer le plus pourvoyeur de thromboses est celui du pancréas (14%) et du cerveau (11%). Le cancer de l'estomac représente 7%, les cancers du poumon, de l'ovaire et du foie 4% pour chacun, les lymphomes 3,75%, Le cancer du Colon 3%, les cancers de la vessie et de l'utérus 1,75% pour chacun, le cancer de la prostate et du sein 1% pour chacun [49].

D'après l'étude de Khorana, le cancer du sein représente 36%, le cancer du poumon 19%, le cancer du côlon 11%, le cancer ovarien 7%, le cancer gastro- intestinal 3%, LNH 9%, le myélome 2% et les autres 14% [34]. 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 [50].

Dans notre étude, ce sont les cancers digestifs (cancer du pancréas, cancer gastrique, cancer colorectal, CHC) qui prédominent retrouvés dans 28%. Suivis par les hémopathies malignes, le cancer du poumon, la vessie et le sein. Ils sont retrouvés respectivement chez 28% -16%-16% et 12% des patients. (Tableau 5)

**Tableau 13: comparaison des différentes localisations de cancers entre**

	Notre étude	Etude de Khorana [51]	Etude de Wun et White [52]
<b>Cancers digestifs :</b>			
<b>Pancréas</b>	12%		14%
<b>Estomac</b>	8%	-	7%
<b>Colon</b>	5%	3%	-
<b>Foie</b>	5%	11%	4%
		-	
<b>Cancer du sein</b>	12%	36%	1%
<b>Cancer du Poumon</b>	16%	19%	4%
<b>Hémopathies Malignes</b>	28%	9%	3,75%
<b>Cancer de la Vessie</b>	16%	-	1,75%

Finalement, les types de cancers les plus fréquemment associés à une MTEV sont simplement ceux qui ont un pronostic péjoratif [53].

L'élévation fréquente des D-dimères dans le contexte néoplasique fait qu'ils sont rarement demandés chez les patients cancéreux [54]. En effet, lorsque leur dosage est utilisé chez des patients Cancéreux non hospitalisés suspects de TVP, le test se révèle négatif permettant d'éliminer le diagnostic chez seulement 29% d'entre eux, contre 51% chez les patients non cancéreux [54].

En pratique, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des D-dimères chez les patients cancéreux Ils gardent tout de même une place dans la stratégie diagnostique, dans certaines situations et lorsqu'ils sont combinés à un test de probabilité clinique, pour exclure une TVP. Mais la rentabilité de ce test, si on l'évalue par exemple en nombre de patients à tester pour éliminer une MTEV, est clairement inférieure que dans les populations de patients indemnes de cancers.[54].

L'échographie couplée au Doppler couleur est la méthode de choix pour le diagnostic des TVP et constitue l'examen de première intention dans la stratégie diagnostique. Il est facilement accessible, rapide, peu coûteux et de réalisation simple, non invasif, non irradiant. Ses performances sont excellentes avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 93 % [55]. L'existence d'une TVP est démontrée par la découverte en échographie du caractère non compressible de la veine, associée à une dilatation de celle-ci et/ou la visualisation directe du thrombus. Le caractère compressible ou non de la veine est corrélé à la présence d'un thrombus avec une sensibilité de 96,3 % et une spécificité de 93,5 %, la visualisation du thrombus grâce au doppler couleur possède une sensibilité de 100 % et une spécificité de 93,3% [55].

Lorsqu'il s'agit du réseau veineux jambier, cette performance est moindre comme le montre la Méta-analyse de Kearon [56], elle rapporte une sensibilité et une spécificité respectivement de 96,5 et 94% pour l'étage proximal ; alors que pour l'étage distal, la spécificité reste identique. Mais la sensibilité est moindre, de seulement 71,2 à 73%.

Dans notre série, la figure 11 montre que les axes iliaques (32,14%) et fémoraux (32,14%) sont les plus touchés, ce qui concorde avec les données de la littérature.

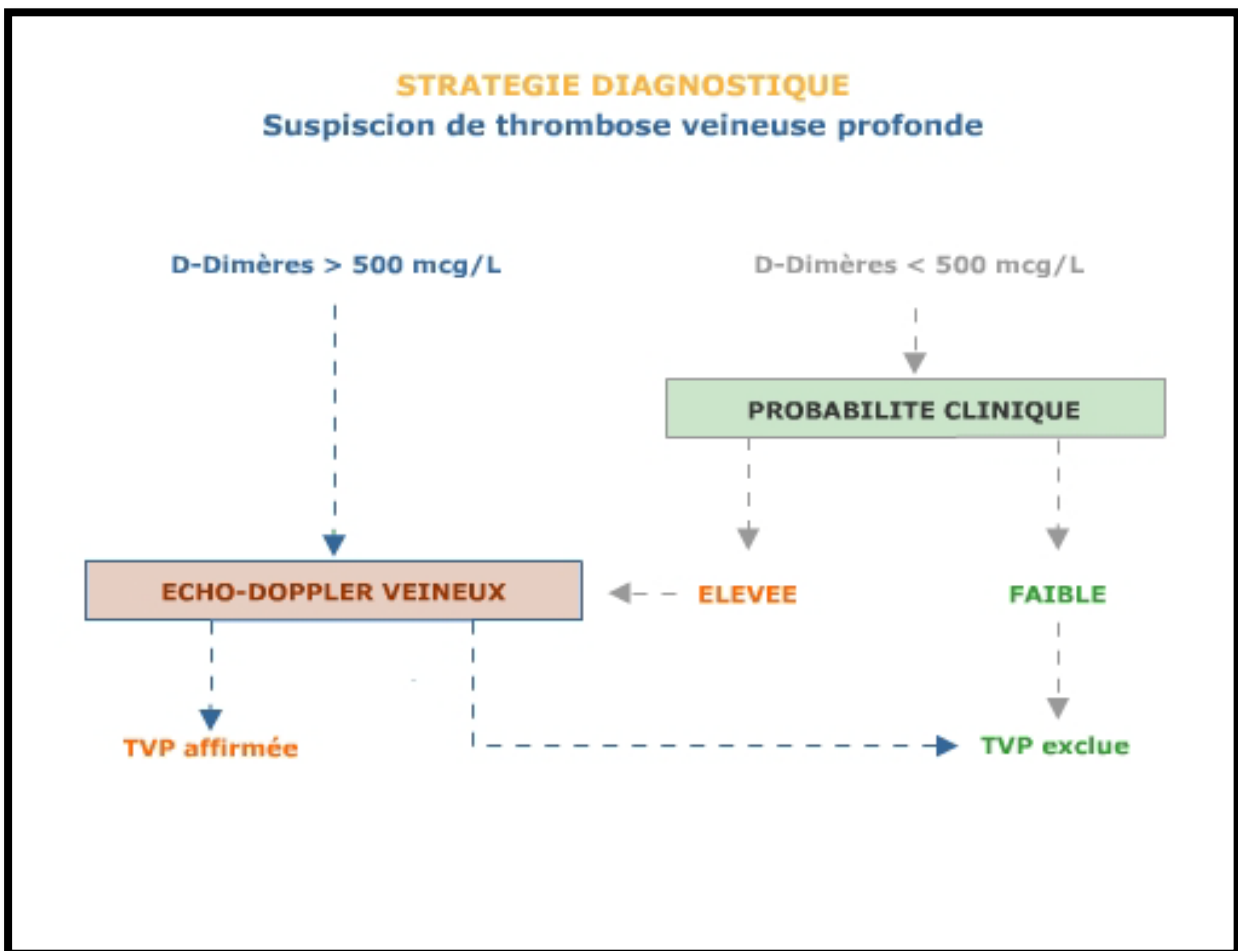
L'exploration des axes ilio-caves, voire fémoro-poplités, peut se faire par angioscanner en même temps que l'exploration des artères pulmonaires. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un défet intra-luminal central ou adhérent, associé à un élargissement veineux. En cas de séquelles de thrombose les veines sont de petite taille avec une paroi épaissie, un rehaussement hétérogène voir des calcifications.

Il nécessite, cependant, une bonne fonction rénale tout en sachant que sa sensibilité est de 100% et sa spécificité est de 96%.

Dans notre série, l'angio-scanner a été réalisé chez 25 patients, 16 cas en faveur d'une TVP isolée. Alors que chez 09 patients il a montré une TVP associée à une EP.

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 [57,58]. 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 [59]



**Figure 16: Stratégie diagnostique simplifiée des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires [59].**

Les cancers métastatiques sont plus à risque de provoquer des thromboses que ceux au stade localisé. Dans l'étude d'incidence de la thrombose chez les patients avec cancer du poumon non à petites cellules, l'incidence de la thrombose était six fois plus élevée chez les patients métastatiques [60].

Dans la MEGA Study, 93 des 219 cas de MTEV avec cancer avaient un cancer au stade métastatique, contre seulement un des 26 témoins avec cancer. Ainsi le rapport de cotes associé au cancer métastatique pour le risque de MTEV était de 20 [61].

Dans notre étude, les métastases sont retrouvées chez 45 patients soit 63.38%.

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

Le risque de récurrence thromboembolique est 3 fois plus important et celui des Hémorragies majeures est 6 fois plus grand chez les patients atteints de cancer [62].

Quatre essais ont évalué un traitement prolongé par HBPM sans relais par AVK dans cette circonstance [63, 64, 65,66]. La méta-analyse de ces études montre que les HBPM réduisent les récurrences thromboemboliques significativement et de façon importante (RR :0,5 ; IC 95% :0,35–0,72), sans augmenter les hémorragies ni modifier la mortalité [67]. Ces résultats ont amené divers groupes d'experts à recommander l'utilisation d'une HBPM pendant 3 à 6 mois chez les patients atteints de cancer et de MTEV [68, 69,70]. D'autres méta-analyses plus récentes incluant plus d'essais randomisés retrouvent des résultats similaires. Les HBPM sont devenues actuellement le traitement de choix de la MTEV chez les patients atteints de cancer.

Dans notre série, l'utilisation des AVK est limitée aux patients ne pouvant recevoir HBPM (Tinzaparine à dose de 175 UI/Kg / J, ENOXAPARINE : 150UI/kg/j). Les 06 patients en question présentaient une insuffisance rénale avancée  $Cl_r < 25 \text{ ml/min}$ .

La durée de traitement varie entre trois et six mois. Cette attitude thérapeutique s'est révélée très efficace chez la plupart des patients non cancéreux. À l'inverse, elle expose le patient cancéreux à un risque de récurrences et de complications hémorragiques trois à six fois supérieur à celui des patients non cancéreux[29-71].

Dans notre travail, la durée du traitement chez nos patients était entre 3 mois et 6 mois, ce qui est concordant avec la littérature et les recommandations nationales.

L'étude randomisée de Meyer [72], portant sur 146 patients a comparé l'utilisation

d'énoxaparine (1,5 mg/kg en une injection sous-cutanée par jour) et de la Warfarine pendant trois mois chez des patients porteurs de MVT survenant au cours d'un cancer. Durant les trois mois de traitement, 21,1 % des patients du groupe « warfarine » et 10,5 % du groupe « énoxaparine » ont présenté un événement clinique majeur défini par un saignement important ou une récurrence thrombotique ( $p = 0,09$ ). Six décès imputables à un saignement sont survenus dans le groupe AVK et aucun dans le groupe HBPM. Toutes causes confondues, 22,7 % des patients du groupe « warfarine » contre 11,3 % du groupe « énoxaparine » sont décédés à trois mois ( $p = 0,07$ ).

Malgré l'absence de significativité statistique des résultats (faibles effectifs), cette étude a confirmé l'importance du risque hémorragique des AVK chez les patients cancéreux porteurs de MVT. Elle suggère l'équivalence en termes d'efficacité des HBPM et des AVK dans cette situation, avec l'avantage d'une meilleure tolérance des HBPM.

Au total, les données scientifiques actuelles plaident pour l'utilisation des HBPM (Daltéparine voire Énoxaparine, Tinzaparine) pour une durée de six mois dans la prise en charge des thromboses Veineuses profondes et embolies pulmonaires du patient cancéreux.

Les nouveaux anticoagulants oraux de type inhibiteurs directs de la thrombine et de l'activité Xa n'ont pas encore été étudiés dans cette indication très ciblée mais pourraient constituer dans l'avenir une solution de choix du fait de leur simplicité et sécurité d'utilisation [45].

Les filtres caves sont souvent mis en place chez les patients cancéreux avec thrombose veineuse aiguë, particulièrement en cas de thrombopénies, de saignement actif, ou de tumeur du système nerveux central [46-48]. L'emploi des filtres caves est limité par la difficulté des techniques de mise en place, les risques hémorragiques et thrombotiques au moment de la pose, le risque de thrombose cave en aval du filtre, le risque de perforation cave et enfin le risque de migration du filtre [42].

Dans notre série aucune pose du filtre cave n'a été réalisée en raison de non-disponibilité de cette technique au Maroc.

Dans le cas particulier des cathéters veineux centraux (CVC), qui sont largement utilisés aujourd'hui pour délivrer la chimiothérapie aux patients cancéreux. La fréquence des thromboses symptomatiques associées au CVC longue durée, chez les patients cancéreux, est estimée à 4% [73].

Elles surviennent dans la majorité des cas dans les 2 mois suivant la pose du CVC [64]. Les FDR de survenue de thrombose sur CVC sont maintenant bien identifiés. Ils sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 14 : les FDR de thrombose sur CVC [47, 73,74] :

Les FDR de thrombose sur CVC :
<ul style="list-style-type: none"><li>• Absence de repérage échographique</li><li>• ATCD de pose de CVC</li><li>• Insertion à gauche</li><li>• Plus d'une tentative de pose</li><li>• Extrémité distale du CVC située au-dessus de la jonction veine cave supérieure-oreillette droite</li></ul>

Dans notre travail, neuf cas de thrombose sur CVC, soit 12%.

**La chimiothérapie** : est l'un des FDR de MTEV les mieux étudiés, avec une incidence annuelle d'environ 11% chez les patients recevant une chimiothérapie, mais pouvant dépasser 20% en fonction des médicaments utilisés [59,75]. Le risque thrombotique augmente en moyenne de 6,5 fois sous chimiothérapie, variant selon le produit : RR de 2 à 3 sous 5-FU ou cisplatine, de 2 à 4 sous méthotrexate [20]. Dans notre série, la chimiothérapie est administrée chez 56 patients, la molécule la plus incriminée était la cisplatine utilisée dans 60%(n=42).

**Les Antiangiogéniques** : Plusieurs travaux récents soulignent le risque de TV liées aux agents antiangiogéniques sans explication certaine. Parmi les antiangiogéniques, la thalidomide dans le traitement du myélome entraîne un risque de MTEV de 2 à 4% en monothérapie et de 8 à 27% en association au melphalan et à la prednisone.

Le lénalidomide est thrombogène à des taux variables, selon les essais, le terrain et les produits associés, de 0 à 33%.

Le bévacizumab utilisé dans le cancer colique entraîne une incidence de 19 à 30% de MTEV [76]. Dans notre série le bevacizumab a été utilisé chez 22 patients, la thalidomide chez les 5 patients suivis pour myélome multiple.

**Les facteurs de croissance hématopoïétique :** L'utilisation des facteurs de croissance comme l'érythropoïétine (EPO) chez les patients cancéreux semble augmenter le risque de survenue de MTEV. Dans une étude rétrospective, parmi 147 patientes traitées pour un cancer du col par radio-chimiothérapie, 17 des 75 patientes recevant un traitement par EPO ont présenté une TV, contre 2 patientes dans le groupe non traité par EPO : le risque de développer une TV serait ainsi 10 fois supérieur à celui des autres patientes ne recevant pas d'EPO [77]. Aucun de nos patients n'avait reçu d'EPO.

**✚ Limites, perspectives et recommandations :**

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

Nous remarquons aussi que la multidisciplinarité est obligatoire pour la prise en charge du patient. Des études prospectives et à l'échelle nationale pour avoir des données plus claires et déboucher sur des attitudes pratiques et adaptées dans notre contexte.

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

Les recommandations sont au cœur de la médecine d'aujourd'hui, la médecine basée sur le niveau de preuve elles ont pour but l'amélioration de la qualité des soins.

Pour cela, nous proposons une diffusion des recommandations au niveau des centres hospitaliers, des essais randomisés montrent que des stratégies dites « Passives » telles que l'envoi du matériel éducatif imprimé, la publication dans les revues périodiques et les journaux médicaux, l'envoi des mails d'information et les alertes informatiques, peuvent améliorer l'adhésion aux recommandations d'environ 8% [20].

Un effort a été fait au niveau national, afin d'élaborer et de valider des recommandations marocaines par une comité nationale multidisciplinaire incluant internistes, oncologues, chirurgiens, cardiologues et autres disciplines. [25-26- 27-78]

Dans notre pratique quotidienne nous avons pris en considération et nous avons veillés et nous veillerons à l'application de ces recommandations comme le témoignent les différents résultats de notre étude.

Néanmoins nous sommes confrontés à des difficultés, par exemple les dossiers très difficiles concernant la thrombose associée au cancer qui nécessitent des décisions collégiales. Les enjeux thérapeutiques sont importants comme par exemple, la pose d'un filtre cave ou l'anticoagulation du patient à haut risque hémorragique. L'ensemble de ces données imposeraient la création de comités locaux s'intéressant à la thrombose et cancer pour discuter les cas les plus difficiles. · Le développement de modèles prédictifs basés sur des scores simples afin d'estimer le risque hémorragique chez ces patients avant d'instaurer ou de modifier le traitement anticoagulant. Cela peut être bénéfique en termes d'application des recommandations car le risque hémorragique en est le frein principal.

La mise en place d'un registre observationnel de la MTEV chez le patient cancéreux. Ce registre favorise l'application des recommandations, la mise en place d'une réunion de concertation pluridisciplinaire(RCP) thrombose et cancer, la création d'une base de données commune utile pour la recherche clinique [28].

L'éducation thérapeutique : agit sur l'acceptabilité du traitement et en favorisant l'observance thérapeutique. L'étude EDUC- AVK en est un exemple, elle a été réalisée afin d'évaluer l'effet d'un programme éducatif spécifique à l'anticoagulation orale sur la réduction du risque de récurrence thromboembolique [79]. Les résultats montrent une réduction significative de ces risques dans le groupe ayant reçu le programme éducatif. Ce dernier comporte 10% de patients cancéreux. Le groupe contrôle en comporte 8,5%.



## Recommandations de bonnes pratiques cliniques



Les nouvelles recommandations internationales pour la prise en charge de la Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV) chez les patients atteints de cancer ont été publiées dans le *Lancet Oncology* en septembre 2019. Elles ont été élaborées par un groupe d'experts internationaux, en lien avec l'Institut National du Cancer (INCa), selon une approche « Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation » (GRADE).

Toutes les données de la littérature disponibles sur le traitement curatif et préventif de la MTEV en milieu médical et chirurgical chez les patients atteints de cancer de 1996 à 2019 ont été analysées de façon exhaustive.

Cette analyse de la littérature a inclus les résultats des derniers essais randomisés contrôlés ayant évalué l'efficacité et la sécurité des anticoagulants oraux directs (AOD) dans ce contexte.

## **I. Traitement prophylactique de la MTEV chez le patient atteint de cancer. [80]**

### **Recommandation 1 :**

#### **Thromboprophylaxie en cas d'hospitalisation médicale**

- ❖ Nous recommandons une thromboprophylaxie par HBPM\* ou fondaparinux pour risque élevé en première intention chez les patients ayant un cancer évolutif et qui sont hospitalisés pour une affection intercurrente.
  
- ❖ En cas de contre-indication aux anticoagulants, une thromboprophylaxie mécanique est recommandée.
  
- ❖ En raison du sur-risque particulièrement élevé, nous suggérons l'association de méthodes mécaniques à l'injection d'HBPM quotidienne.

***Seules l'enoxaparine et la dalteparine ont l'AMM pour cette indication***

## Recommandation 2 :

### Thromboprophylaxie en cas d'hospitalisation chirurgicale

#### La chirurgie carcinologique abdomino- pelvienne

##### Chirurgie gynécologique, urologique ou digestive majeure

- Nous recommandons l'usage d'un traitement prophylactique par HBPM ou fondaparinux pendant au moins 4 semaines. En cas de risque surajouté (lié au patient), il est recommandé d'associer les moyens mécaniques.

##### Chirurgie gynécologique, urologique ou digestive mineure\*

- Le traitement thromboprophylactique systématique n'est pas recommandé.
- Nous suggérons d'évaluer le risque lié au patient dans le cadre de RCP et de discuter de la mise en place d'une prophylaxie pour les patients à haut risque vasculaire

##### En cas de risque hémorragique clinique élevé

- Il est recommandé de mettre en place une prophylaxie mécanique, au moins de façon transitoire, jusqu'à la diminution du risque hémorragique clinique.

*\*(durée moins de 30 minutes, biopsie ou chirurgie diagnostique)*

#### La neurochirurgie carcinologique

- Nous recommandons de débiter une prophylaxie pharmacologique par héparine, de préférence HBPM, au moins 12 heures après la chirurgie, en l'absence d'événement hémorragique intercurrent,
- La durée moyenne est de 7 à 10 jours, peut être prolongée selon le contexte clinique.

- Nous recommandons d'associer systématiquement une prophylaxie mécanique à la prophylaxie pharmacologique.

### **La chirurgie carcinologique thoracique**

#### Chirurgie thoracique majeure

- Nous recommandons l'usage d'une prophylaxie par HBPM ou fondaparinux pendant 2 à 4 semaines, en fonction de l'évolution du patient, de la nature de la chirurgie et du contexte clinique.

#### Chirurgie thoracique mineure\*

- Le traitement thromboprophylactique systématique n'est pas recommandé. Nous suggérons d'évaluer le risque lié au patient dans le cadre de RCP et de discuter de la mise en place d'une prophylaxie pour les patients à haut risque vasculaire

#### En cas de risque hémorragique élevé

- Il est recommandé de mettre en place une prophylaxie mécanique, au moins de façon transitoire, jusqu'à la diminution de ce risque.

*\*(durée moins de 30 minutes, biopsie ou chirurgie diagnostique)*

### **La chirurgie carcinologique mammaire ou ORL**

- Le traitement thromboprophylactique systématique n'est pas recommandé
- Il est suggéré d'évaluer le risque lié au patient dans le cadre de RCP et de discuter de la mise en place et de la durée d'une prophylaxie pour les patients à haut risque vasculaire.

### Recommandation 3 :

#### Thromboprophylaxie en cas de chimiothérapie ambulatoire

- La prophylaxie anti-thrombotique n'est pas systématique chez les patients ambulatoires recevant une chimiothérapie.

Nous recommandons d'évaluer le risque thrombotique lié au patient, selon le modèle de score proposé par Khorana, à sa tumeur et à son traitement. En cas de score  $\geq 3$ , nous suggérons de discuter de l'intérêt d'un traitement prophylactique antithrombotique. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser une HBPM aux doses prophylactiques pour un risque élevé.

### Recommandation 4 :

#### Thromboprophylaxie dans des cas particuliers

##### Myélome multiple

- En l'absence de facteur de risque thrombotique, l'utilisation de l'aspirine est possible, avec une vigilance particulière sur le risque hémorragique clinique
- En présence d'au moins 1 facteur de risque de thrombose, on utilisera une HBPM à visée prophylactique.

##### En cas de traitement par tamoxifène ou par Bevacizumab

- Le traitement thromboprophylactique systématique n'est pas recommandé.
- Nous suggérons d'évaluer le risque lié au patient dans le cadre de RCP et de discuter de la mise en place d'une prophylaxie pour les patients à haut risque thrombotique

Posologies pour la prophylaxie de la MTEV en cas de cancer

Tableau 15: Doses d'antithrombotiques en thromboprophylaxie pour risque élevé.[8]

Posologies pour la prophylaxie de la MTEV en cas de cancer	
HNF calcique	5000 UI x3/j
Enoxaparine	4000 UI/j
Daltaparine	5000 UI/j
Nadroparine	3700 UI /j
Tinzaparine	4500 UI/j
Bemiparine	3500 UI/j
Fondaparinux	2.5 mg/j

II. Traitement curatif de la MTEV au cours du cancer hors thrombose de cathéter. [23-81]

1. Recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) en cas de TVP associée au cancer [23]

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

## **2. Recommandations nationales pour le traitement d'une thrombose veineuse chez un patient cancéreux : [81]**

- ➔ Nous recommandons, pour le traitement initial (10 premiers jours) d'une TVP et/ou EP, l'utilisation systématique d'une HBPM à dose curative
- ➔ Au-delà des dix premiers jours, il est recommandé de poursuivre le traitement en utilisant une HBPM à visée curative pendant une durée de 3 mois minimum voire une durée optimale de 6 mois. Ce traitement a été validé aux posologies suivantes :
  - ❖ **Tinzaparine** 175 UI/Kg une fois par jour\*;
  - ❖ **Enoxaparine** 150 UI/Kg une fois par jour
  - ❖ **Dalteparine** : 200UI/kg une fois par jour pendant 1 mois puis 150 UI/kg/j
- ➔ En cas de refus ou impossibilité de traitement par HBPM pendant 3 mois, un relais précoce par AVK pour une durée minimale de 3 à 6 mois, peut être proposé (INR cible 2-3)
- ➔ Le traitement anticoagulant peut être arrêté après 6 mois s'il s'agissait d'un premier événement thrombo-embolique veineux provoqué par un événement intercurrent et en l'absence de maladie cancéreuse en progression ou en cours de tout traitement complémentaire.
- ➔ Il n'existe aucune donnée concernant la poursuite du traitement au-delà de 6 mois dans ce contexte. Il est néanmoins suggéré de poursuivre le traitement anticoagulant par une HBPM à dose prophylactique tant que le cancer est évolutif ou traité.
- ➔ En cas d'insuffisance rénale sévère avec une CC < 30 ml/min, un traitement curatif par HNF avec relais précoce par AVK est recommandé
- ➔ En cas de récurrence thromboembolique sous AVK bien conduit, un traitement au long cours par HBPM est recommandé

- ➔ La surveillance plaquettaire n'est plus recommandée chez le patient atteint de cancer traité par HBPM dans le contexte médical. La surveillance bihebdomadaire de la numération plaquettaire sous HBPM n'est requise que dans les cas suivants :
  - ❖ Situation post chirurgicale
  - ❖ Antécédent de traitement par héparine dans les 3 derniers mois
  - ❖ Présence de co-morbidités
  - ❖ Si le taux de plaquettes est  $< 50$  giga/litre, il est recommandé de réduire de moitié la dose du traitement anticoagulant curatif
  - ❖ Si le taux de plaquettes est  $< 30$  giga/litre, il est recommandé de d'interrompre le traitement anticoagulant.
- ➔ Les indications de la thrombolyse et de la mise en place d'un filtre cave restent les mêmes que chez les malades non cancéreux.

La surveillance de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire en dehors de certaines situations (Clearance de la créatinine entre 30 et 50 ml/mn, poids extrêmes  $< 50$  kg ou  $> 100$  kg, âge supérieur à 75 ans, femme enceinte)

- ❖ *Seule la galénique de la Tinzaparine utilisée dans les études est disponible au Maroc.*

### **III. Recommandations nationales en cas de thromboses et cathéters veineux centraux. [89]**

#### **Recommandation 5 :**

##### **Prévention primaire des thromboses des CVC**

###### Techniques de pose de CVC :

- ❖ Insertion de préférence du côté droit
- ❖ Extrémité distale positionnée au niveau du tiers inférieur de la veine cave supérieure à la jonction de l'oreillette droite.
- ❖ Repérage échographique avant ponction percutanée recommandé

###### Conditions imposant le retrait du CVC :

- ❖ CVC infecté et/ou mal positionné et/ou non fonctionnel

###### Traitement thromboprophylactique:

- ❖ Non recommandé (AVK / HNF / HBPM / fibrinolytiques)

#### **Recommandation 6 :**

##### **Traitement des thromboses sur CVC**

###### Si CVC laissé en place

- ❖ Traitement anticoagulant à doses curatives (préférer HBPM)
- ❖ Durée 3 à 6 mois, puis relais AVK à discuter tant que le CVC est en place

###### Si CVC retiré

- ❖ Traitement HBPM 6 semaines si cancer non évolutif
- ❖ Traitement HBPM 3 à 6 mois puis relais AVK, tant que le cancer est évolutif



## Conclusion



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

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

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



## Annexes



ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION

• **IDENTITE :**

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

• **SERVICE D'HOSPITALISATION :**

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

• **ANTECEDENTS :**

🏠 Médicaux :

❖ Antécédents thromboemboliques personnels

- Age du 1<sup>er</sup> épisode thrombotique : oui  non
- Thrombose (≥2épisodes): ouinon
- Notion de prophylaxie de lathrombose : oui non

\*si oui **molécule :**

❖ Antécédents de cancer :

ouinon

- Type de cancer :
- Age de découverte :

❖ Prise médicamenteuse :

❖ Antécédents cardiovasculaires :

ouinon

❖ Autres antécédents :

✚ Chirurgicaux :

✚ Gynécob obstétriques :

✚ Habitudes toxiques

- Tabac : oui  non
- Autres :

✚ Familiaux :

❖ Antécédents thromboemboliques familiaux : oui  non

❖ Antécédents de cancer : oui  non

- Type de cancer :

❖ Autres antécédents :

• **FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES :**

✚ Age avancé (≥65ans) : oui  non

✚ Co-morbidité :

- Tabagisme : oui  non
- Antécédents thromboemboliques : oui  non
- Métastases : oui  non
- Chimiothérapie : oui  non
- Hormonothérapie : oui  non
- Alitement : oui  non
- Chirurgierécente : oui  non

➤ Type :

➤ Date de survenue :

• **TABLEAU CLINIQUE :**

**A. En rapport avec la thrombose :**

❖ Localisation de la thrombose :

- Phlébite du membre inférieur :

- Droit
- Gauche
- Bilatéral

- Autres localisations :

❖ Signes locaux :

- Œdème
- Douleur
- Chaleur locale
- Dilatation des veines superficielles
- Diminution du ballotement
- Signe de Homans

B.En rapport avec le cancer :

❖ Localisation du cancer

❖ Signes spécifiques du cancer :

✚ Signes généraux :

- Fièvre
- Tachycardie
- Fatigue
- Amaigrissement

- Autres :

✚ Signes associés :

❖ Infection

❖ Autres :

• EXAMENS PARACLINIQUES :

I. Examens biologiques :

❖ NFS :

- HB :
- GB :
- PLQ :

- ❖ TP :
- ❖ Bilan rénal :
- ❖ D- dimères :
- ❖ Histologie :
- ❖ Autres :

## II. Examens radiologiques :

### A. En rapport avec la thrombose :

- ❖ Echo- doppler veineux :
  - Signe :
  - Localisation :
- ❖ Autres examens

**B. En rapport avec le cancer :**

- ❖ TDM :
- ❖ Echographie :
- ❖ Radio :
- ❖ Autres :

• **TRAITEMENT :**

- Héparine oui  non
- HBPM oui  non
- HNF oui  non
- AVK oui  non
- Contention élastique oui  non

• **EVOLUTION :**

- ❖ A court terme :
  - Favorable : oui  non
  - Embolie pulmonaire : oui  non
  - Récidive : oui  non
  - Décès : oui  non
- ❖ A long terme



## Résumés



**RESUME**

**Titre** : thrombose et cancer

**Auteur** : Mekroum Mehdi

**Mots clés** : thrombose–cancer–anticoagulation – recommandation

L'association thrombose et cancer est une situation fréquente en pratique clinique.

L'objectif de notre travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des TVP associées aux cancers, de les comparer à la littérature et apprécier leur adaptation aux recommandations nationales.

Il s'agit d'une étude rétrospective, de type descriptive et analytique s'étalant sur sept ans (Janvier 2013– Décembre 2019), portant sur les patients pris en charge pour thrombose et cancer, menée dans le service d'oncologie–médecine interne de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA)Marrakech.

Parmi quatre cent quatre-vingt neuf patients présentant un cancer, nous avons recensé soixante et onze présentant une thrombose confirmée par l'imagerie (51 TVP isolées, 9 Thromboses sur CVC et 9 EP avec TVP).

L'âge moyen était 55,89 ans, avec prédominance féminine (53% vs 47%). L'incidence MTEV en cas cancers est de 14.5%. La thrombose était révélatrice du cancer chez 18% des patients (n=13). Alors qu'elle en compliquait l'évolution dans 82% des cas (n=58).

Les facteurs de risque de la MTEV chez le patient cancéreux étaient dominés par le sexe féminin (53%), les métastases (64%) et la chimiothérapie (80%).et la présence d'une chambre implantable dans 80%.

Les dix neuf cas d'hémopathies malignes sont des LNH (n=12), myélome multiple (n=5), LMC (n=2).

Le moyen diagnostique était L'écho–doppler chez 54 patients et l'angioscanner chez 25 patients.

Le traitement curatif initial comme de relais a fait appel à l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) chez 92% des patients (n=65). L'héparine non fractionnée (HNF) a été utilisée chez six patients insuffisants rénaux sévères, les seuls ayant reçu un traitement de relais par AVK.

Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature. La prise en charge de la maladie thromboembolique associée au cancer dans notre service est conforme aux recommandations nationales.

## SUMMARY

**Title:** Thrombosis and cancer

**Autho :** Mekroum Mehdi

**Keywords:** Thrombosis–Cancer–Anticoagulation– recommendation

The association between thrombosis and cancer is a frequently clinical situation,

The objective of our work is to analyze the epidemiologic, clinical, diagnostic, and therapeutic characteristics of DVT (deep vein thrombosis) associated with cancer; to compare them to literature and national recommendations.

We conducted a retrospective, descriptive and analytical study, of patients cared for thrombosis and cancer, in the Department of oncology–internal medicine of the Avicenna military hospital of Marrakech, over a period of 7 years from January 2013 to December 2019.

Among 489 cancer patients, we collected 71 patients who have confirmed thrombosis by imaging (51 isolated DVT, 9 catheter related thrombosis, 9 PE associated to DVT).

Mean age was 55.89 years old with a female predominance (53%). The incidence of DVT in cancer patients was 14.5%.

The thrombosis was revealing the cancer in 18% (n=13), it complicated the evolution of cancer in 82% (n=58)

Risk factors of DVT in cancer patients were female gender, metastasis (64%), chemotherapy (80%) and presence of central venous catheter (80%).

Solid tumors were the most common in 72 % with a predominance of digestive (28%), lung (16%), bladder (16%) and breast (12%) cancers.

Doppler ultrasonography was used for diagnosis in 54 patients, CT scan angiography was performed in 25 cases.

Initial treatment as relay uses low molecular weight heparin (LMWH) in 92% patients (n = 65). Unfractionated heparin (UFH) has been the initial treatment of six patients with renal failure. These were the only ones who received anti-vitaminK.

Our results were consistent with the literature. Our management of thrombo-embolic disease in cancer patients is conforming to the national recommendations.

## ملخص

العنوان: تجلط الدم والسرطان

منظر: المهديمكروم

الكلمات الأساسية: تجلط الدم والسرطان مضاد التخثر توصيات.

إن الار تباطيبتتجلط الدم السرطان ظاهره سريريية شائعة.

الهدفمن عملنا أن نحلل الخصائص الوبائية، التشخيصية، والعلاجية للخثار الوريدي العميق المرتبط بالسرطان، ومقارنتها مع مختلف السلسلات المنشورة والتوصيات الوطنية.

ولأجل هذا فقد قمنا بدراسة وصفية وتحليلية علمية عن مرض ضيق عروق الوريدي العميق والسرطان بمصلحة الطب الباطن

نيو الأورام في المستشفى العسكري بابن سينا مراكش، وذلك على مدى سنتين ابتداء من 2013

إلى حدود ديسمبر 2019 فمابين 489 مريض مصاب بالسرطان، جمعنا 71 حالة خثار وريدي مؤكدا بواسطة الأشعة.

فبالنسبة لسلسلة متنايمثل انتشار الجلطات في حالة الإصابة بالسرطان 14.5% يصل متوسط عمر المرضى أثناء التشخيص إلى

55.88 سنة مع سيطرة الإناث بنسبة 53% يهيمن عل عوامل خطر الخثار الوريدي عند مرضى السرطان جنسا لإناث (

53%)، العلاج (80% الكيميائي) 80% والأورام الخبيثة الانباتائية وجود قسرة مركزية

80% الجانب الأيسر هو الأكثر إصابة. كما لوحظت إصابة في الجانبين لأعضاء السفلى أكثر إصابة بنسبة 7

% تعد الأورام الصلبة الأكثر انتشارا بنسبة 72% مع سيطرة سرطان الجهاز الهضمي (28%) وسرطان الرئة (16)

(% سرطان المثانة (16%) والثدي (12%) يظهر التشرية بالدقيق للأورام مسيطرة نو عادي نو كار سينوما في 11

حالة 4. حالات سرطان الغدد للمفاوية

LNH و5 حالات ميلوما و2 حالة سرطان الدم في ميايخص سرطان الدم، وجدنا النخاع المزم من LMC



## Bibliographie



1. **Khorana AA. Malignancy.**  
Thrombosis and Trousseau: the case for an eponym Journal of Thrombosis and Haemostasis.

- 2003;(1):2463–65.
2. **Donati MB.**  
Thrombosis and cancer: Trousseau syndrome revisited. *Best Pract ResClinHaematol.* 2009;(22):3–8.
  3. **Le Roux P.Y., Cornily JC, Le Gal G, Salaun P.Y.**  
Maladie veineuse thromboembolique et cancer : quels enjeux diagnostiques et thérapeutiques ? *Archives des Maladies du Coeurs et des Vaisseaux- Pratique.*2011;(195) :21–4.
  4. **Christèle Manuelle.**  
Les 5 fonctions vitales du corps humain : anatomophysiopathologie ISBN : 978-2-7573-0080-0 Wolter Kluwer France,2008.
  5. **Oger E, Lacut K, Scarabin P.Y.**  
Thrombose veineuse profonde : épidémiologie, facteurs de risque acquis. *Ann cardiol,angiol.* 2002 ;(51),3 :124–128.
  6. **S. Duboeuf.**  
L'hémostase, quelques notions de physiologie. *Actualités Pharma.*2010 ; (501):14–5.
  7. **Lapandry C, Lapostlle F.**  
Accidents thromboemboliques et voyages aériens. In *Urgences 2004.* Editions Scientifiques L&C. 2004. p.81–96.
  8. **EsmonCt.**  
Basic méchnisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009 ;( 23), 5: 225–9
  9. **Prandoni P, lensingawa, piccioli a, bernardi e, simioni p, Girolami B, et al.**  
Recurrent venous thromboembolism, and bleeding complications during treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.*2002;(100),10:3484–8.
  10. **Prandoni P, Lensing A, BüllerHr, Cogo A, Prins M, CattelanaM, et al.**  
Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992;(327), 16:1128–33.
  11. **Khorana AA, Francis CW, CulakovA E, KudererNM, Lyman GH.**  
Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy, *J ThrombHaemost.* 2007 ;( 5), 3: 632–4.
  12. **Chew HK, WunT, Harvey D, Zhou H, White RH.**  
Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *ArchIntern Med.* 2006 ;( 166), 4 :458–64
  13. **Recommandations de bonne pratique.**  
Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique en médecine. Afssaps. (En ligne). Disponible sur internet <http://ansm.sante.fr/>
  14. **Noboa S, Mottier D, Oger E.**  
Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community based prospective study. *J thrombHaemost* 2006; (4):2720–2.
  15. **Otten HMMB, Prins MH.**
-

- Veinous thromboembolism and occult malignancy. *Thrombosis Research* 2001 ; (102) :187-194.
16. **Z.Tazi,H.Errihani,I.Elalamy .**  
Maladie thromboembolique et cancer, une association morbide. *Esperance médicale*. 2013 ;(20) ,192 :4-6
17. **M. Pavic a, P. Debourdeau a, M. Aletti a, D. Farge-Bancel b, H. Rousset.**  
Maladie veineuse thromboembolique et cancer. *Rev Med interne* .2006 ;(27) :313-322
18. **Naess IA, Christiansen SC, RomundstadP, Cannegieter SC, Rosendaal FR, HammerstromJ.**  
Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J ThrombHaemo.*, 2007;( 5) :692-699
19. **De Cicco M.**  
The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *CritRevOncolHematol*2004 ;50 :87-196.
20. **Société nationale française de médecine interne (SNFMI).**  
Actualités en thrombose et cancer, la revue de médecine interne 32 ; (2011) :2665- 267
21. **Khorana AA.**  
Malignancy.thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.2003 ;1 :2463-65.
22. **Donati MB.**  
Thrombosis and cancer: Trousseau syndromerevisited.*Best Pract Res ClinHaematol*. 2009;(22):3-8
23. **Otten HMMB, Prins MH.**  
Veinous thromboembolism and occult malignancy.*Thrombosis Research* 2001 ; (102) :187-194.
24. **Z.Tazi,H.Errihani,I.Elalamy .**  
Maladie thromboembolique et cancer, une association morbide. *Esperance médicale*. 2013 ;(20) ,192 :4-6
25. **Z.Belkhadir,Z. TaziMezalek, W.Bono, K.Doghmi,L.Barrou,M.Miguil et al .**  
Traitement prophylactique de la MTEVchez le patient atteint de cancer .*Esperance médicale*. 2013 ;(20) ,192 :8-14
26. **Z.Tazi,Mezalek,L.Essadouni,Z.Belkadir,M.Miguil,H.Errihani .**  
Traitement prophylactique de la MTEV chez le patient atteint de cancer hors thrombose sur cathéter. *Esperance médicale* 2013 ;(20) ,192 :15- 17.
27. **M.Ichou,Z.Belkhadir, M,Semkaoui, Z.TaziMezalek,H.Errihani.**  
Thromboses et cathéters veineux centraux. *Esperance médicale* .2013 ;(20) ,192 :18-20.
28. **Noboa S, Mottier D, Oger E.**  
Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community based prospective study. *J thrombHaemost* 2006 ; (4):2720-2.

29. **M. Pavić a, P. Debourdeau a, M. Aletti a, D. Farge-Bancel b, H. Rousset.**  
Maladie veineuse thromboembolique et cancer. Rev Med interne .2006 ;(27) :313-322.
30. **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.
31. **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 .2005 ;(24) : 952-76.
32. **Trillot N, Susen S, Jude B.**  
Traitement substitutif de la ménopause et risque thrombotique veineux. Gynécologie Obstétrique et Fertilité.2004 ;(32) :725-28.
33. **Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, PrinsMH, Cattelan AM, et al.**  
Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med .1992; (327):1128-33
34. **Khorana AA et al.**  
Risk factors for chemotherapy-associated venousthromboembolism in a prospective observational study. Cancer 2005; 104(12) :2822.
35. **Rohan J. K. Hettiarachchi M. D, Judith LokB.Sc, Martin H. Prins M.D, Ph.D., Harry R. Buller M.D., Paolo Prandoni M.D., Ph.D.**  
Undiagnosed Malignancy in Patients with Deep Vein Thrombosis: Incidence, risk indicators, and diagnosis. Cancer.1998;(83) :180-185.
36. **A. Rance, J. Emmerich, C. Guedj, J.N. Fiessinger.**  
Occult cancer in patients with bilateral deep thrombosis. Lancet, 1997 ;( 350) :1448-49.
37. **A. Bura, N. Cailleux, B. Bienvenu, P. Leger, A. Bissery, H. Boccalon et al.**  
Bilateral venous thrombosis and cancer: a prospective study of 103 cases. J Thromb Haemost.2004;(2):441-444.
38. **T.Bensalem,M.SmitiKhanfir,F.Daoued,A.Braham,I.BenGhorbel,M. Lamloum, M.H. Houman.**  
Thrombose veineuse profonde associée aux cancers : particularités cliniques et profil étiologique. RevMédInterne. 2010 ;(31S) : S84-S193.
39. **Marie I, Levesuque H, Cailleux N, Primard E et al.**  
Les thromboses veineuses profondes des membres. A propos de 49 cas. Rev Méd Interne.1998 ;( 19) :399-408.
40. **Rickles FR, Falanga A.**  
Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer.Thromb Res. 2001 ;(102) :215-24.
41. **Van de Wouwer M, Collen D, Conway EM.**  
Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation. ArteriosclerThrombVasc Biol.2004;(2):1374-83.

42. **Francesca Elice, Francesco Rodeghiero, Anna Falanga, Frederick R.**  
Thrombosis associated with angiogenesis inhibitors. *Best Practice and Research Clinical Haematology*. 2009;(22):115-128
43. **Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al.**  
Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;(119):1062-72
44. **Chavez-Macgregor M, Zhao H, Fang S, Srokowski TP, Hortobagyi GN, Giordano SH.**  
Complications associated with erythropoietin-stimulating agents in patients with metastatic breast cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Study. *Cancer*. 2011 Feb 24. doi : 10.1002/cncr.25972. [Epub ahead of print]
45. **Rak J, Yu JL, Luyendyk J, Mackman N.**  
Oncogenes, trosseau syndrome, and cancer related changes in the coagulum of mice and humans. *Cancer Res*. 2006;(66):10643-6.
46. **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.
47. **Khorana AA, Connolly GC.**  
Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the patient with cancer. 2009;(27):4839-47.
48. **L. Drouet.**  
Thromboembolic risk associated with use of angiogenesis inhibitors used for the treatment of cancers. *Pathologie Biologie*. 2008;(56):195-204.
49. **Wun T, White RH.**  
Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;(22):9-23.
50. **Thodiyil PA, Kakkar AK.**  
Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *J Thromb Haemost* 2002; 87(6): 1076-7.
51. **Khorana AA.**  
The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: strategies for improving VTE prophylaxis in hospitalized cancer patients. *Oncologist* 2007;12:1361-70.
52. **Z. Belkhadir, Z. Tazi Mezalek, W. Bono, K. Doghmi, L. Barrou, M. Miguil et al .**  
Traitement prophylactique de la MTEV chez le patient atteint de cancer . *Esperance médicale*. 2013 ;(20) ,192:8-14
53. **Lee AY.**  
Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res* 2003; (110):167-72.
54. **Cihan Ay, Rainer Vormittag, Daniela Dunkler, Ralph Simanek, Alexandru- Laurentiu Chiriac, Johannes Drach, and al.**  
D-dimer and Prothrombin Fragment 1-2 Predict Venous Thromboembolism in Patients With

- Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J of Clinical Oncology*.2009;(27),25.
55. **P. Prandoni, P. Polistena, E. Bernardi, A. Cogo, D. Casara, F. Verlato et al.** Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications.*Arch Intern Med*.1997;(157):.57-62.
56. **Kearon C, Julian JAA, Newman TE, Ginsberg JS.** Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis.*Mc Master Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. Ann Intern Med*.1998;(128):663-77.
57. **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.
58. **Perrier A, Bounameaux H.** Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *ThrombHaemost*.2001;(86):475- 87.
59. **P. Girarda, C. Raynauda, G. Meyerb, F. Parentc, B. Bessed.** Thrombose et cancer bronchique. *RevPneumol clin*.2008 ;( 64):85-91.
60. **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. *JThrombHaemost*.2004;(10),2:1760-5.
61. **Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR.** Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis.*JAMA*. 2005; (293):715-22.
62. **Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al.** Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a prospective analysis. *J ClinOncol* 2002 ; (18) :3078-83.
63. **Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al.** Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-dayperiod. *ClinApplThrombHemost*2006;(12):389-96.
64. **Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al.** Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal vein thrombosis patients with cancer.*Am J Med*2006;(119):1062-72.
65. **Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al.** Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;(349):146-53.
66. **Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al.** comparison of Low-molecular- weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern*

- Med 2002;(162) :1729–35.
67. **Louzada ML, Majeed H, Wells PS.**  
Efficacy of Low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res* 2009;(123):837–44.
68. **Mismetti P, Baud JM, Becker F, et al.**  
Guidelines for good clinical practice: prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients. *J Mal Vasc*2010;(35):127–136.
69. **Farge D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D, et al.**  
2008 French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: report from the working group. *Crit Rev OncolHematol*2010 ;( 73) :31–46.
70. **Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al.**  
Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* .2008;(133) :454S–545S.
71. **S. Duboeuf.**  
L'hémostase, quelques notions de physiologie. *Actualités Pharma*. 2010 ; 501 :14–5.
72. **AnatAharon, Benjamin Brenner.**  
Microparticules, thrombosis and cancer, *Best Practice and Research Clinical Haematology*.2009 ;(22): 61–69.
73. **Durant C, Debourdeau P, Farge D.**  
Cancer et vaisseaux. In : *Traité de médecine vasculaire Tome 2*. 2011 ;493–503.
74. **Debourdeau P, Chahmi DK, Zammit C, Farge-Bancel D.**  
Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *PatholBiol (Paris)*.2008;(56):211–9.
75. **Haddad TC, Greeno EW.**  
Chemotherapy induced thrombosis. *Thromb Res*2006;(118):555–68.
76. **Siragusa S, Armani U, Carpenedo M et al.**  
Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *ThrombRes*. 2012; (129):171–6.
77. **Mandalà M, Falanga A, Roila F;**  
ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011 ; (22) Sup6 :85–92.
78. **Z.Tazi,H.Errihani,I.Elalamy .**  
Maladie thromboembolique et cancer, une association morbide. *Esperance médicale*. 2013 ;(20) ,192 :4–6
79. **Rao MV, Francis CW, Khorana AA.**  
Who's at risk for thrombosis? Approaches to risk stratifying cancer patients. In: Khorana AA? Francis CW, eds: *cancerassociated thrombosis: new findings in translational science, prevention,*

- and treatment. Informa Healthcare USA.2008.
80. **Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, Kakkar A, Rafii H, Solymoss S, Douketis J.**  
2019 International Clinical Practice Guidelines (ITAC-CPGs) for the Treatment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. Lancet Oncol. 2019 Oct;20(10):e566–e581.
81. **Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al.**  
Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis ,9thed: American College of Chest Physicians: Evidence–Based Clinical Practice Guidelines. Chest2012;(141): e195S–e226S.
82. **Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al.**  
Prevention of VTE in nonorthopedicsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians: Evidence–Based Clinical Practice Guidelines. Chest.2012;(141): e227S– e277S.
83. **Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al.**  
American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J ClinOncol.2007;(25):5490–505.
84. **Debourdeau P, KassabChahmi D, Le Gal G, Kriegel I, Desruennes E, Douard MC et al.**  
2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. AnnOncol.2009;(20) :1459–71.
85. **Farge D, Durant C, Villiers S, et al.**  
Groupe Francophone Thrombose et Cancer (GFTC). Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients.Thromb Res, 2010;12512:S108–16.
86. **Mandala M, Falanga A, Piccioli A, et al.**  
Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). Crit Rev OncolHematol.2006 ;(59):194–204.
87. **Z.Belkhadir,Z. TaziMezalek, W.Bono, K.Doghmi,L.Barrou,M.Miguil et al .**  
Traitement prophylactique de la MTEVchez le patient atteint de cancer .Esperance médicale. 2013 ;(20) ,192 :8–14
88. **Z.Tazi,Mezalek,L.Essadouni,Z.Belkadir,M.Miguil,H.Errihani .**  
Traitement prophylactique de la MTEV chez le patient atteint de cancer hors thrombose sur cathéter. Esperance médicale 2013 ;(20) ,192 :15– 17.
89. **M.Ichou,Z.Belkhadir,M,Semkaoui,Z.TaziMezalek,H.Errihani.**Thrombosesetcathétersveineuxcentraux.Esperancemédicale. 2013 ; (20),192 :18–20.

90. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, Kakkar A, Rafii H, Solymoss S, Brilhante D, Moxnreal M, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J.

2019 International Clinical Practice Guidelines (ITAC-CPGs) for the Treatment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10): e566-e581.



# قسم الطب

## أقسامها العظيمة

أنار أقبالها فهمتني.

وأنصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال الباذلة وسعيانقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأنأحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأنأكون عدلاً وامنوسائر رحمة الله،

بإذلة غايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأنأثاب علمي بالعلم، وأسخره لئفعل الإنسان لا لأذاه.

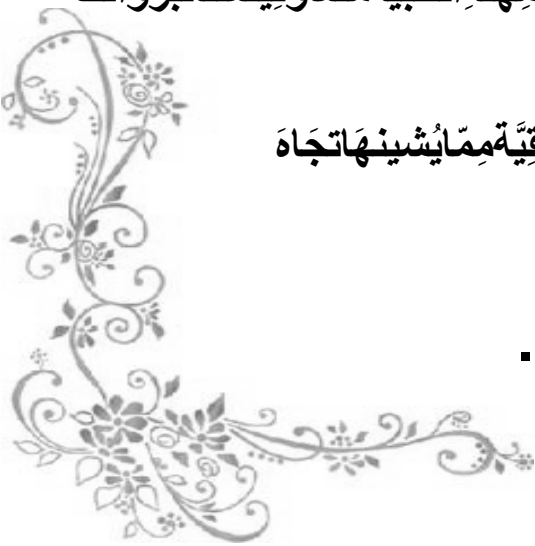
وأنأوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخ الكثر مخلصاً للمهنة الطبية متعاونين عدل البر والت

قوى.

وأنتكون حياتي مصداقاً لآية نبي الله صلى الله عليه وآله وسلم: «نقية مما يشينها تجاه

الله وسؤلها المؤمنون».

والله أعلم بما أقول وشهيداً.



أطروحة رقم 136

سنة 2020

**تجلط الدم و السرطان**  
**تجربة مصلحة الأورام السرطانية والطب الباطني**  
**المستشفى العسكري ابن سينا مراكش**

**الأطروحة**

6 قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/07/1

من طرف

**السيد :مكروم المهدي**

المزداد في 11 مارس 1994 بأكادير

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

تجلط الدم - السرطان - مضاد التخثر- توصيات

**اللجنة**

الرئيس

المشرف

الحكام

{

**م.الزياني**

أستاذ في الطب الباطني

**ح. قاصف**

أستاذ في الطب الباطني

**ع.محسن**

أستاذ في طب الأشعة

**م.القدوري**

أستاذ في الطب الباطني

السيد

السيد

السيد

السيد

