

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 227

THROMBOSE ET CANCER
EXPERIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE-MEDECINE INTERNE
HÔPITAL MILITAIRE AVICENNE MARRAKECH

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Abderrahim KASSOU
Né le 14 Juin 1986 à Béni Tadjit

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Thrombose – Cancer – Anticoagulation – Recommandations.

JURY

Mr. H. ERRIHANI
Professeur d'Oncologie

PRESIDENT

Mr. M. ZYANI
Professeur de Médecine Interne

RAPPORTEUR

Mr. M. ICHOU
Professeur d'Oncologie

Mr. K. DOGHMI
Professeur d'Hématologie Clinique

Mr. O. GHOUNDALE
Professeur d'Urologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبَّنَا وَسِعْتَ كُلَّ شَيْءٍ

رَحْمَةً وَعِلْمًا

سورة غافر

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
ULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

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

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

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

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

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

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAËUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

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

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale

Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

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

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

Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

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

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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

Octobre 2007

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

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

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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

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

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

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

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

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie

Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

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

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

Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBABJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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

- 9 JAN 2015





DEDICACES





A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A

SA MAJESTE LE ROI

MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major

Général des Forces Armées Royales.

Roi du MAROC et garant de son intégrité territorial



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE HERITIER

MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A

***SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID***



Que Dieu le protège

A

TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Bouchaib Aaroub

Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde considération et
sincère admiration*



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Ahmed MOUDENE

Professeur De Traumatologie Orthopédie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect, notre profonde considération



A

***A Monsieur le Médecin Colonel Major
Abdelkrim MAHMOUDI***

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre respect



A

***Monsieur le Médecin Colonel Major
Hassan ISMAILI***

Professeur de traumatologie orthopédie

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect



A

***Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID***

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A mes chers parents,

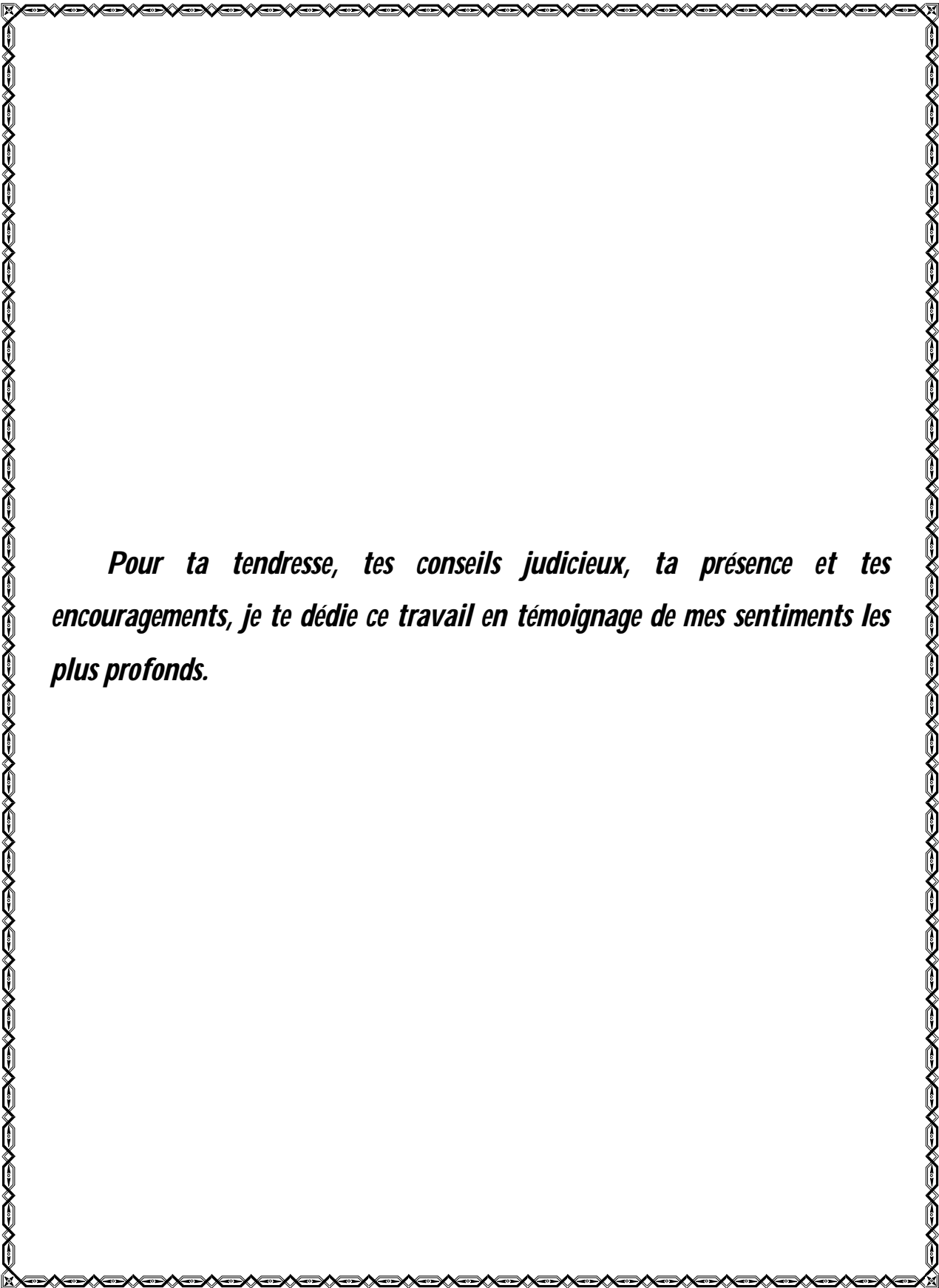
A mon très cher père, merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

A ma très chère mère, merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.



Pour ta tendresse, tes conseils judicieux, ta présence et tes encouragements, je te dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus profonds.

A mes sœurs Meryem Zineb Asmae ,

L'amour fraternel qui je vous porte est sans égal, vos conseils et votre amour m'ont soutenu tout au long de mes études et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

Puisse notre esprit de famille se fortifier au cours des années et notre fraternité demeure toujours intacte.

Que Dieu vous protège et vous assure bonne santé et une longue et heureuse vie.

A tous les Medecin

Que j'ai l'honneur de côtoyer durant toutes ces années de études merci pour votre support et vos encouragements

Je pense particulièrement à : Mustapha Rhatus, Imad Lidya ,Yassine Elouahoudi ,Moustapha Halim,Oussama Elghoutte,Badr Jouabri ,Elmazguidi khalid, Sahar mohamed amine,Aziz ben akroude

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amitié, des profonds sentiments fraternels qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble

Que Dieu vous bénisse.

A decorative border consisting of a repeating geometric pattern of small diamonds and lines, forming a rectangular frame around the text.

***A tous mes maitres de l'enseignement primaire, de l'enseignement
secondaire, et de l'enseignement supérieur,***

En témoignage de mon affection et respect



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de jury

Monsieur HASSAN ERRIHANI

Professeur d'enseignement supérieur d'oncologie médicale

Chef du service de d'oncologie médicale d'INO

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous avons eu la chance et le privilège d'être parmi vos étudiants et de profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.

A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le colonel MOHAMMED ZYANI
Professeur agrégé de médecine interne,
Chef de service de médecine interne de l'HMA

Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail.

Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous remercions pour vos efforts inlassables.

Veillez accepter ma profonde reconnaissance.

A notre maître et Juge de thèse

Monsieur le médecin colonel major

MOHAMMED ICHOU

Professeur d'enseignement supérieur en oncologie médicale

Chef de pôle d'oncologie médicale de l'HMIMV

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction au cours de notre stage d'externat de pédiatrie, nous avons profité de votre enseignement.

Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le médecin Colonel KAMAL DOGHMI

Professeur agrégé d'hématologie clinique.

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le médecin Colonel OMAR GHOUNDALE

Professeur agrégé d'urologie.

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.

ABREVIATIONS

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

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

PAC	: Port à cath
PAI	: Plasminogen activator inhibitor
RTK	: Récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase
TAP	: Thoraco-abdomino-pelvien
TCA	: Temps de céphaline activée
TDM	: Tomodensitométrie
TE	: Thromboembolique
TEV	: Thromboembolique veineux
TGFβ	: Transforming Growth Factor β
TNF	: Taux de prothrombine
T-PA	: Tissu-type plasminogenactivator
TV	: Thrombose veineuse
TVP	: Thrombose veineuse profonde



SOMMAIRE



I. INTRODUCTION	1
II. GENRALITES	3
A-Facteurs de risque de la thrombose dans le contexte de cancer.....	8
A-1. Néoplasie	8
A-2. Autres Facteurs	9
A-3- Le score de Khorana	10
B- Physiopathologie des thromboses dans un contexte de cancer	11
B-1.Rôle des cellules tumorales circulantes (CTC)	13
B-2Le facteur tissulaire(FT)	13
B-3.La thrombine	13
B-4Les autres facteurs de la coagulation	14
B-5Les cellules endothéliales	14
B-6Les plaquettes	14
B-7.Les sélectines	16
III. PATIENTS ET MÉTHODES	17
A-Patients	18
A-1. Critères d'inclusion	18
A-2. Critères d'exclusion	18
B-Méthodes	19

B-1. Recueil des données	19
B-2. Prise en charge de la MTEV associée au cancer	19
B-3. Analyse statistique	20
IV-RESULTATS	21
A-Données épidémiologiques	22
A-1. Prévalence.....	22
A-2. Sexe	24
A-3. Age	25
A-4. Service d'hospitalisation	27
A-5. Antécédents des patients	28
A-6. Facteurs de risque de MTEV chez les patients atteints de cancer	30
A-6-1. Les FDR liés au patient	30
A-6-2. Les FDR liés au cancer	30
A-6-3. Les FDR liés au traitement	30
A-6-4. Délai diagnostic (MTEV-CANCER)	33
B-Données cliniques	33
B-1. Localisation de la thrombose	33
B-2. Signes locaux	36
B-3. Localisation du cancer et type histologique	37
B-4. Stade évolutif du cancer	40

C-Données biologiques	40
C-1. Numération formule sanguine (NFS).....	40
C-2.Taux de prothrombine (TP).....	41
C-3. Bilan rénal	41
C-4. D-dimères	41
C-5. Marqueurs tumoraux	41
D- Données radiologiques	41
D-1. En rapport avec la thrombose	41
D-1-1.Echo-doppler veineux	41
D-1-2.Angioscanner	44
D-2. En rapport avec le cancer	44
E- Traitement	45
E-1. Traitement de la thrombose	45
E-1-1.Thrombolyse	45
E-1-2. Héparinothérapie	45
E-1-3.Antivitamines K (AVK)	45
E-1-4.Durée du traitement	45
E-1-6. Traitement chirurgical	46
E-2. Traitement du cancer	46
E-2-1. Chimiothérapie	46

E-2-2. Traitement chirurgical	48
F. Evolution de la MTEV chez patients cancéreux	49
G- Analyse des données	50
V- DISCUSSION	52
A-Traitement prophylactique de la MTEV chez le patient atteint de cancer ..	72
B-Traitement curatif de la MTEV au cours du cancer hors thrombose de cathéter.....	76
B1 : Les recommandations de l' American College of Chest Physicians (ACCP) en cas de TVP associée au cancer	76
B2 : Recommandations nationales pour le traitement d'une thrombose veineuse chez un patient cancéreux	77
C-Recommandations nationales en cas de thromboses et cathéters veineux centraux	79
CONCLUSION	80
ANNEXE	82
RESUME	87
BIBLIOGRAPHIE	91



I. 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.



II. GENRALITES



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 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 Facteur PathwayInhibitor).

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 oedème 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 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 favorisants la MTEV, qui interagissent entre eux :

- la stase sanguine,
- la 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 :

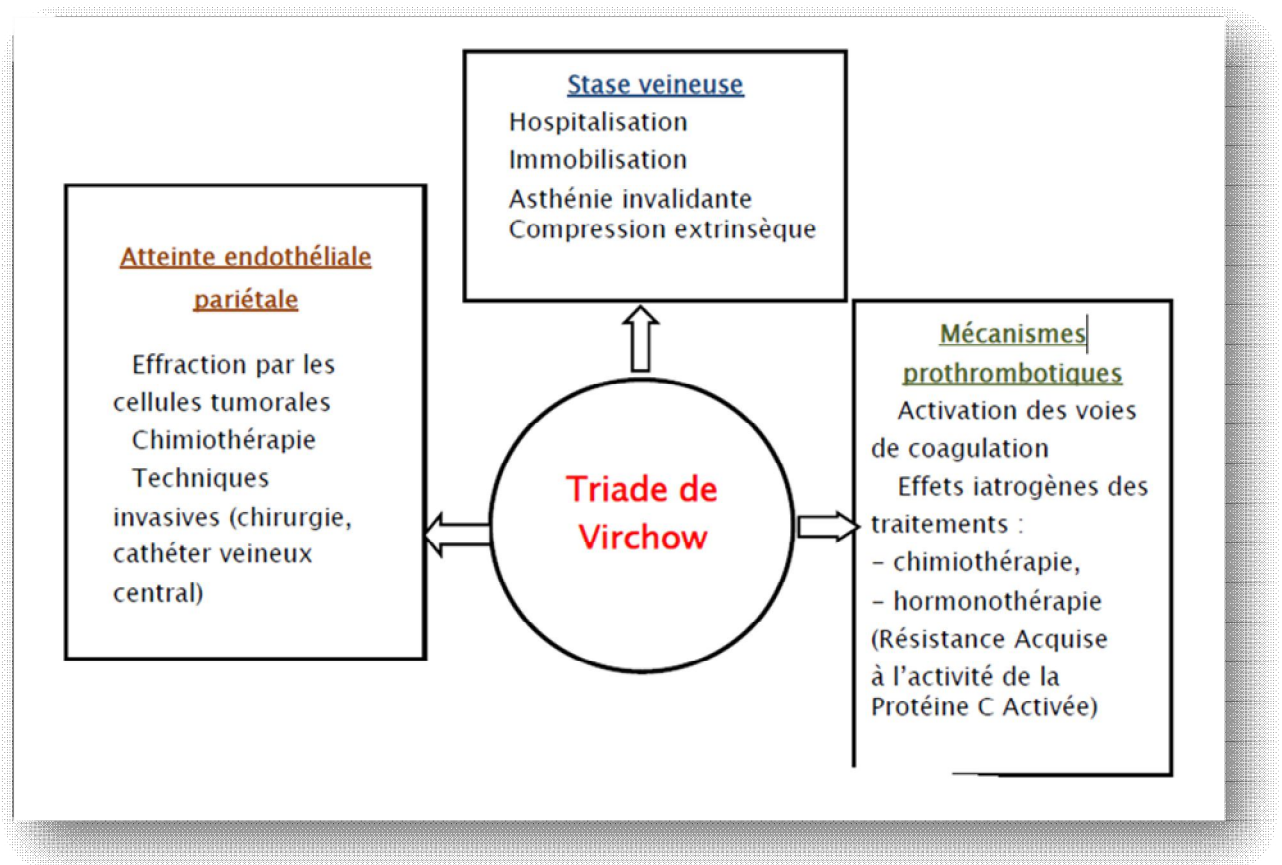


Figure 1 : Résumé des mécanismes impliqués dans la relation thrombose et cancer [6].

A- Facteurs de risque de la thrombose dans le contexte de cancer.

A-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 thrombo-emboloque 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 thromboembolie 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.

A-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):

Facteurs liés au patient	Facteurs liés au cancer	Facteurs liés au traitement
- âge > 65 ans	- type histologique	- hospitalisation
- Co-morbidités	- localisation : estomac,	- chirurgie
- antécédents de MTEV	rein, pancréas, digestif,	- chimiothérapie
- thrombocytes	pulmonaire	- hormonothérapie
- hyperleucocytose	- diagnostic récent < 3 à 6	- traitement anti-
- anémie	mois	angiogénique
- thrombophilie*	- métastases ou stade	- facteurs de croissance
- obésité	évolué	- cathéter veineux central
- sexe féminin		ou chambre implantable
- bas niveau socio-économique		

Tableau 1 : les facteurs de risque thrombotique au cours de la pathologie néoplasique. [14]

A-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].

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
• Taux de leucocytes avant la chimiothérapie $> 11000/\text{mm}^3$	1
• Indice de masse corporelle $\geq 35\text{kg/m}^2$	1

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

-score bas (= 0) : risque de TVP $< 1\%$;

- score intermédiaire (1-2) : risque de TVP 2% ;

-score élevé (≥ 3) : risque de TVP : 7% .

Tableau 2 : le score de Khorana [15,16]

B- 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).

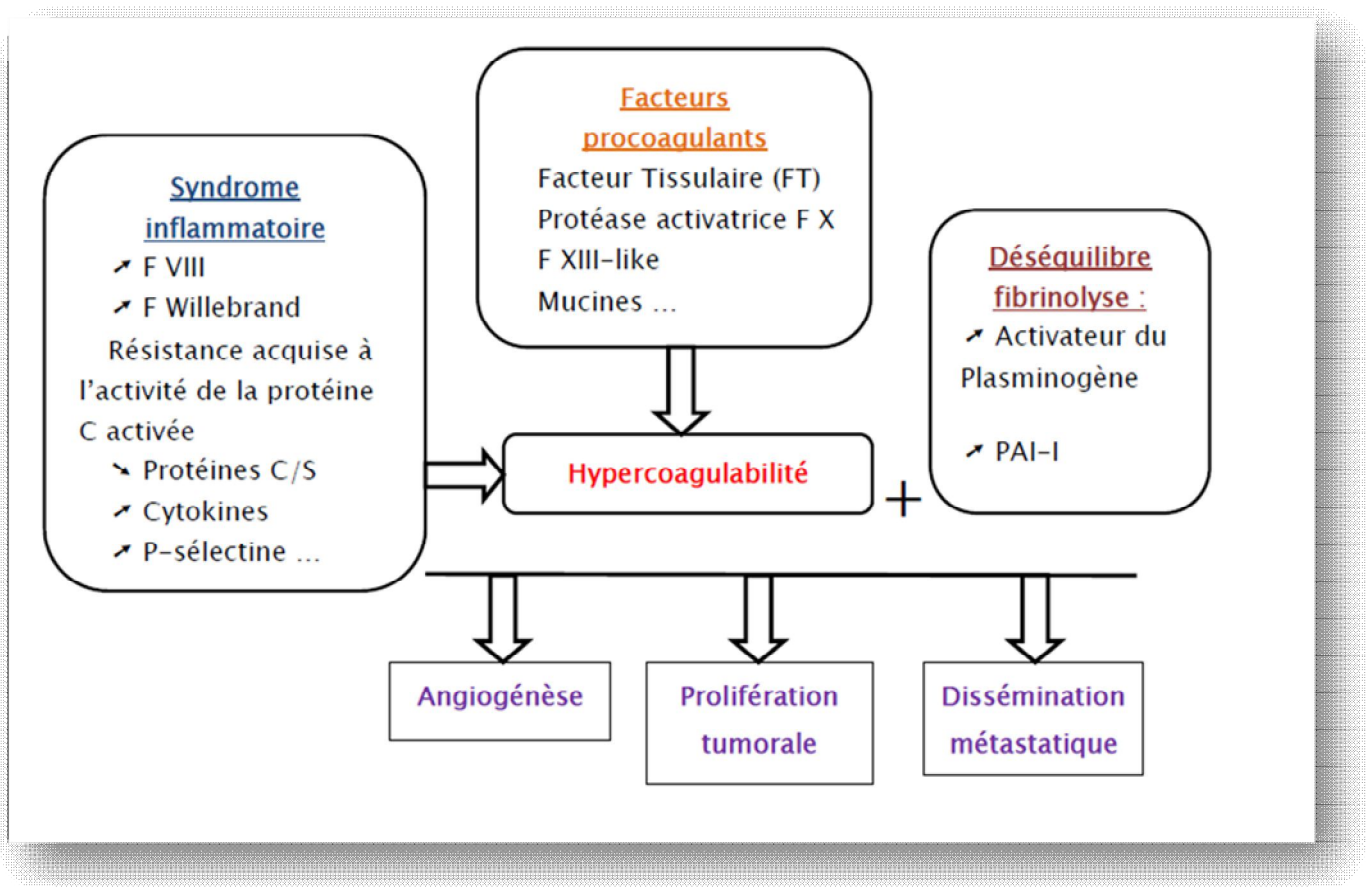


Figure 2 : Résumé des mécanismes prothrombotiques intriqués [15].

B-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].

B-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].

B-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].

B-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].

B-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].

B-6 Les plaquettes :

L'activation plaquettaire contribue au développement tumoral en stimulant l'angiogénèse 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 tumorigénèse 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].

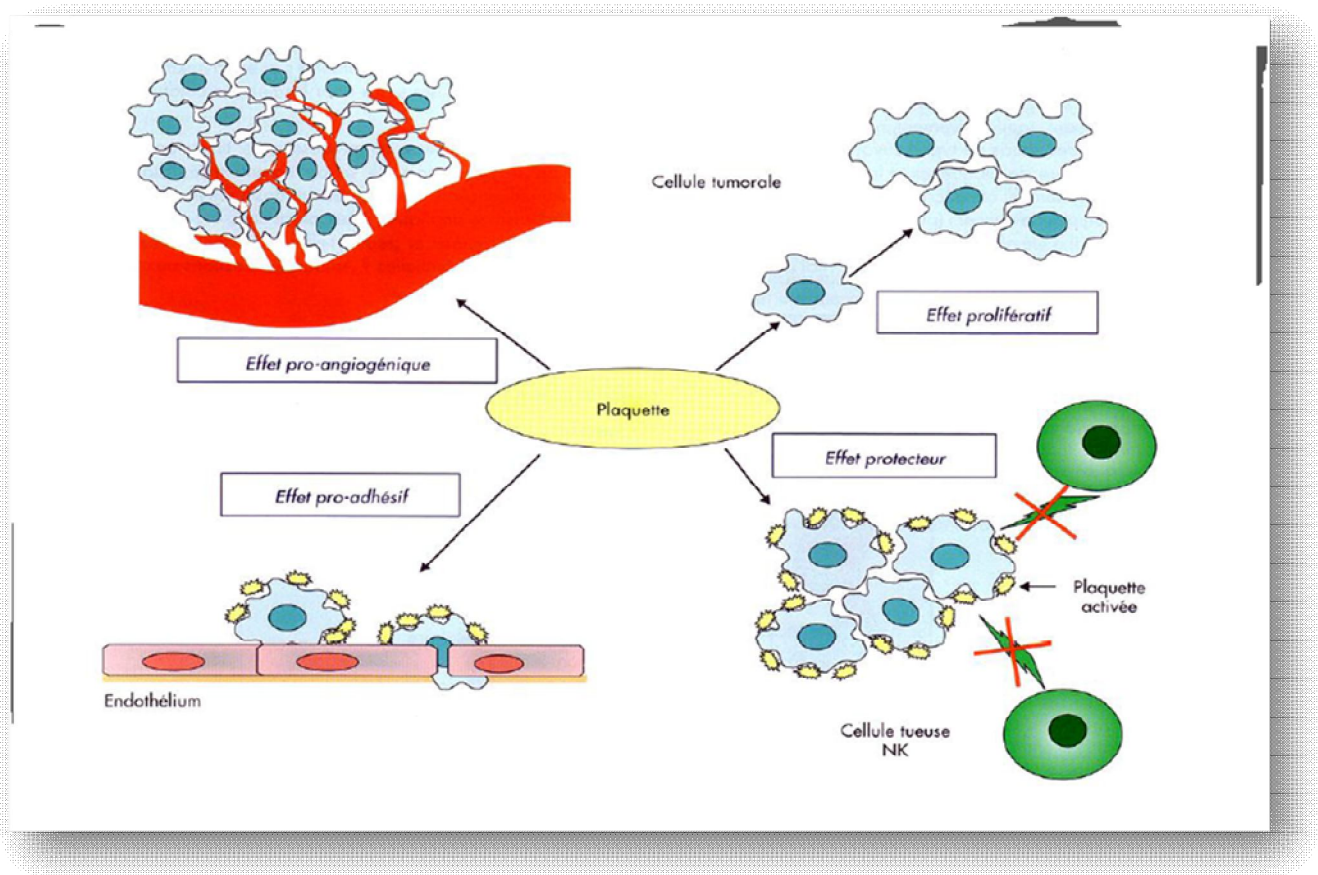


Figure 3 : rôle des plaquettes dans l'angiogenèse tumorale [21].

B-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]



***III. PATIENTS
ET MÉTHODES***



A- 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 deux ans (du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2014).

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

A-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.

A-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 inexploitables.

B- Méthodes :

B-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

B-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 paracliniques 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**: Echodoppler 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.

B-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*®.



IV-RESULTATS



A- Données épidémiologiques :

A-1. Prévalence:

Sur 158 patients présentant un cancer (cancer solide – hémopathies malignes), vingt cinq présentaient une TVP. L'incidence de la MTEV en cas de cancer était de 15,8 % durant la période d'étude.

La MTE était révélatrice du cancer chez 16% des patients (n=4) lorsqu'elle compliquait l'évolution du cancer dans 84% des cas (n=21).

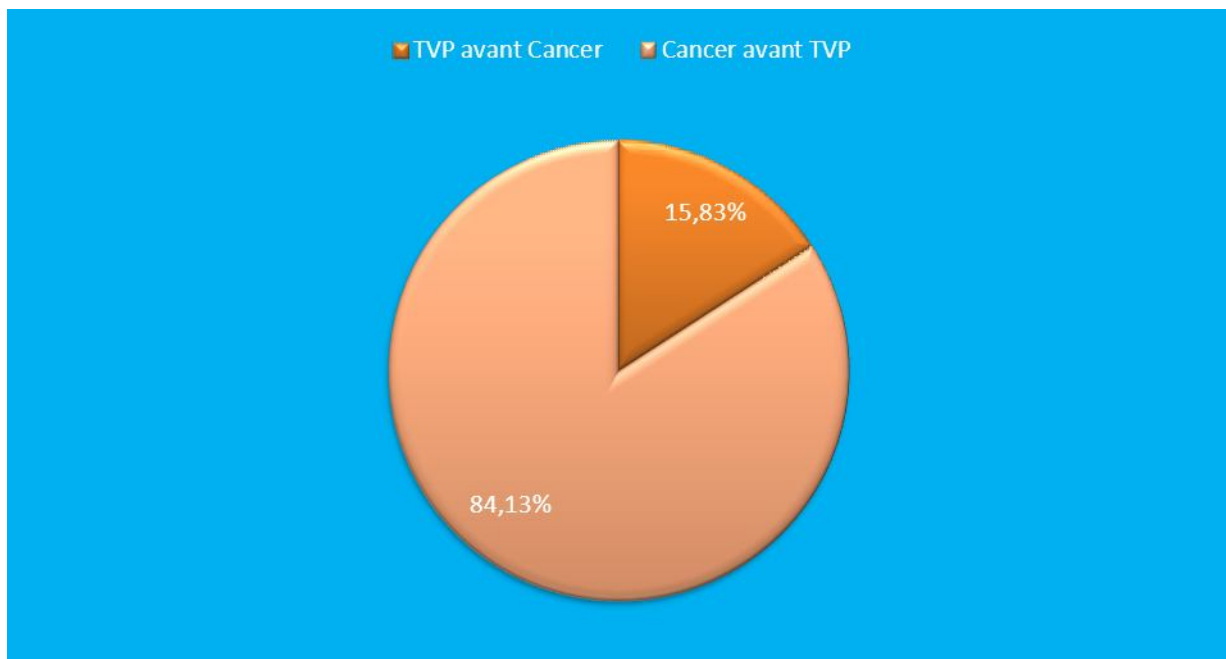


Figure 4: Répartition des cas de thromboses selon le moment de découverte du cancer

A-2. Sexe :

Notre série comporte 25 patients, dont 14 femmes (56%) et 11 hommes (44%) avec un sexe ratio femme/homme de 1,27.

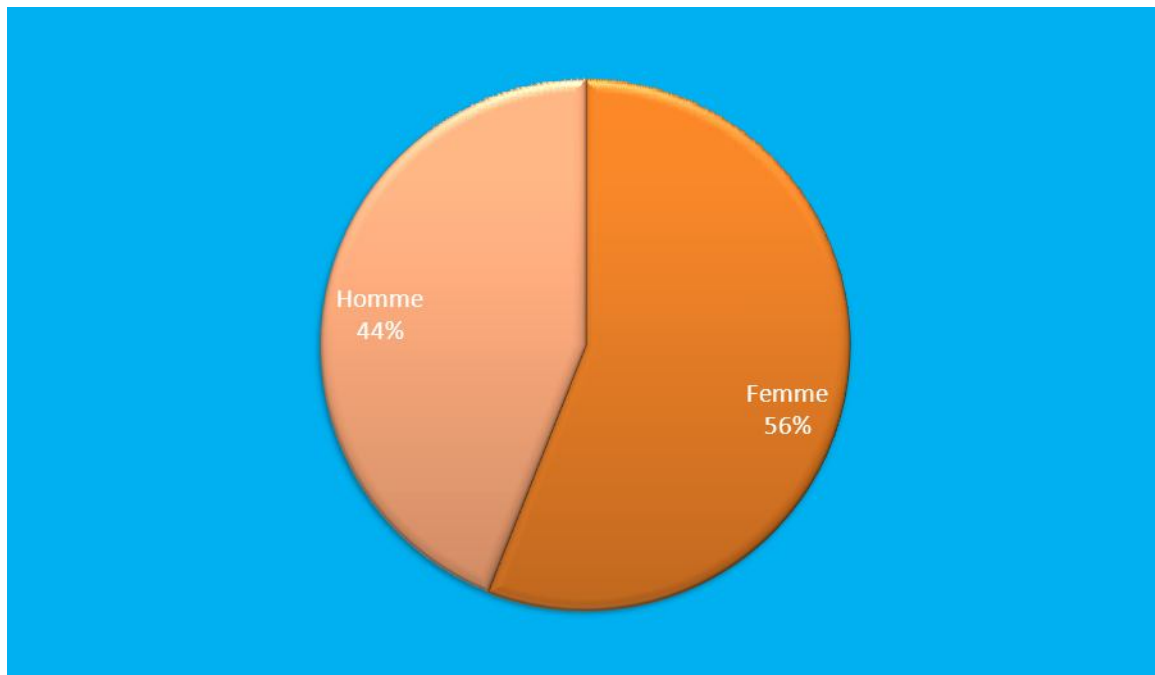


Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe

A-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 (Tableau 3).

Sexe	Nombre	Age moyen (ans)	Extrêmes (ans)
Femme	14	54,5 ans	34 – 80 ans
Homme	11	60,04 ans	28 – 90 ans
Total	25	57,27 ans	28 – 90 ans

Tableau 3 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe

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

Dans 57,14% des cas (n=11), les patients sont âgés entre 41 et 60 ans

Dans 26,79% des cas (n=5), ils sont âgés entre 61 et 80 ans

Dans 12,5% des cas (n=4), ils sont âgés moins de 40 ans

Dans 3,57% des cas (n=2), ils sont âgés de plus de 80 ans.

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

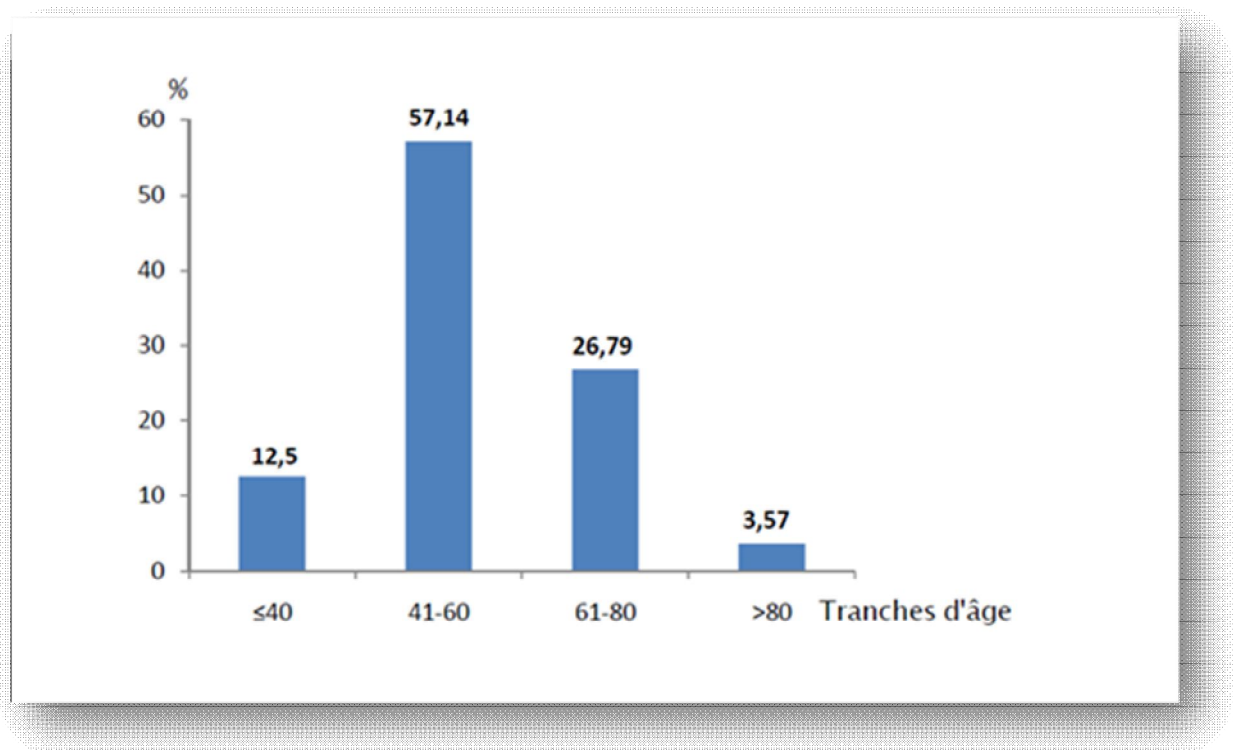


Figure 6 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

A-4. Service d'hospitalisation :

Treize patients étaient admis au service d'oncologie(soit 52% des patients),

Neuf au service de médecine interne (36%),

Trois aux services de chirurgie (12%).

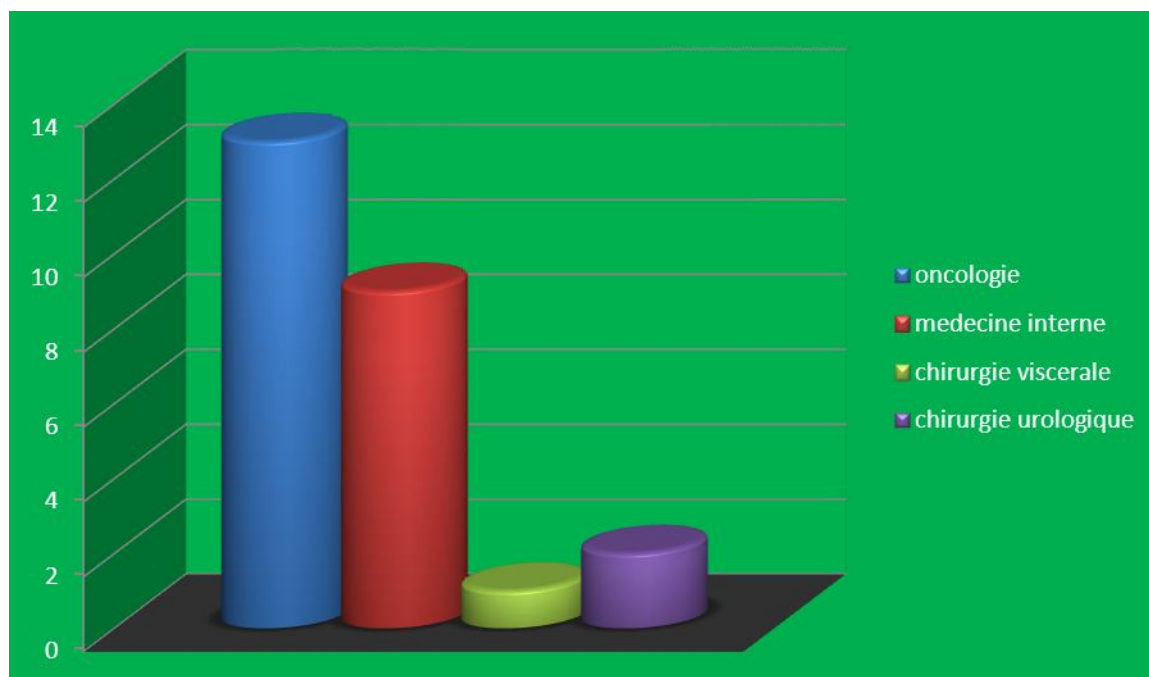


Figure 7: Répartition des patients selon le service d'hospitalisation

A-5.Antécédents des patients :

➤ Médicaux :

- Le tabagisme chez 10 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.
- Quatre patients étaient diabétiques et quatre étaient hypertendus (soit 32%).
- Tuberculose pulmonaire (1 cas) , zona intercostal(1 cas) , goitre multihétéro-nodulaire (GMHN) (1cas) .

➤ Néoplasiques :

La maladie néoplasique (cancer) était retrouvée chez 84% des patients (n=21).

➤ Chirurgicaux :

Les ATCD chirurgicaux sont notés chez 12 patients soit48%, dont :

- Une chirurgie gynécologique (3 cas opérés pour nodule du sein et 4 cas pour hystérectomie)
- Un cas de cure chirurgicale d'une hernie inguinale
- Un cas opéré pour un polype vésical
- Un cas pour kyste hydatique du foie
- Un cas pour Adénome de la prostate

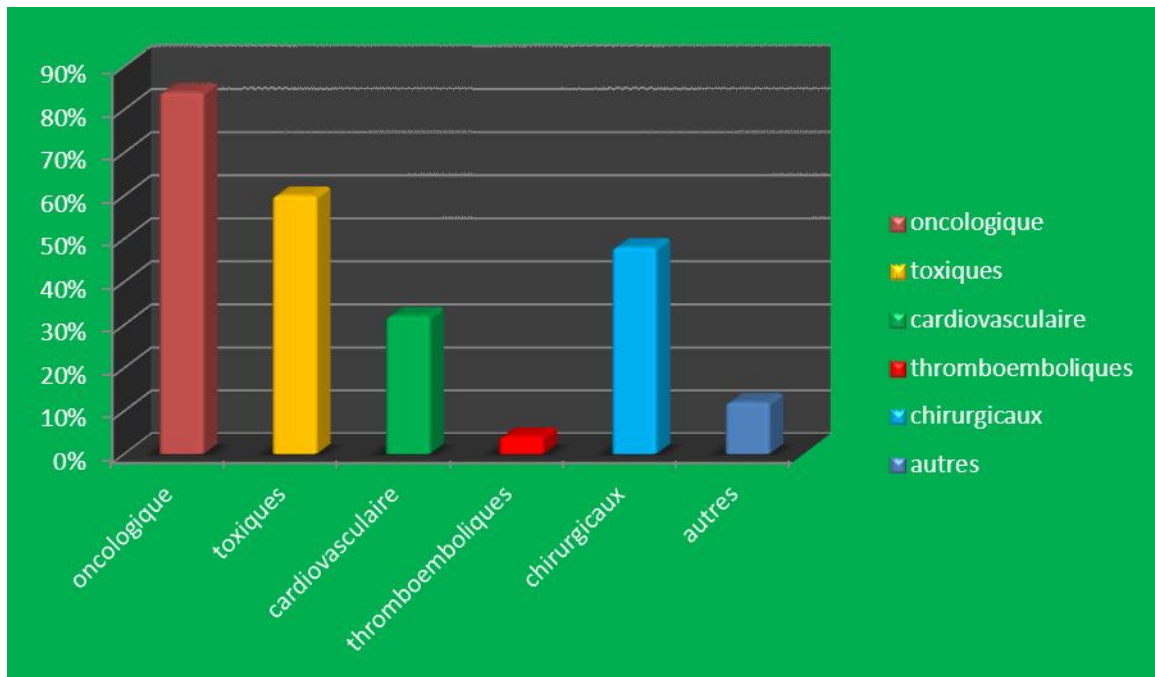


Figure 8: Répartition des patients selon les antécédents

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

A-6-1. Les FDR liés au patient :

Le sexe féminin chez 14 patients soit 56%.

L'âge avancé (≥ 65 ans) chez 13 patients soit 52%,

Les comorbidités :

- Diabète : 16% (n=4)
- Hypertension artérielle : 8% (n=2)
- Insuffisance rénale : 16% (n=4)

Le tabagisme chez 10 patients soit 40% (n=10).

Un seul cas d'ATCD TE a été noté soit 4 %, il s'agit de TVP du MI.

Aucun antécédent familial de MTEV n'a été noté.

A-6-2. Les FDR liés au cancer :

Ils sont représentés essentiellement par les métastases retrouvées chez 16 patients soit 64%.

A-6-3. Les FDR liés au traitement :

Ils sont représentés essentiellement par la chimiothérapie chez 20 patients soit 80% :

- Neuf patients traités par Cisplatine, soit 45%
- Neuf par Bevacizumab, soit 45%.
- DEUX traités par Thalidomide, soit 10%

- L'alitement est retrouvé chez 5 patients soit 20%.
- La chirurgie récente chez 4 patients soit 16% (2 cas cystectomie radicale, 1 cas opéré pour tumeur du sein et 1 cas pour cancer du côlon).
- 80% (n=19) 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

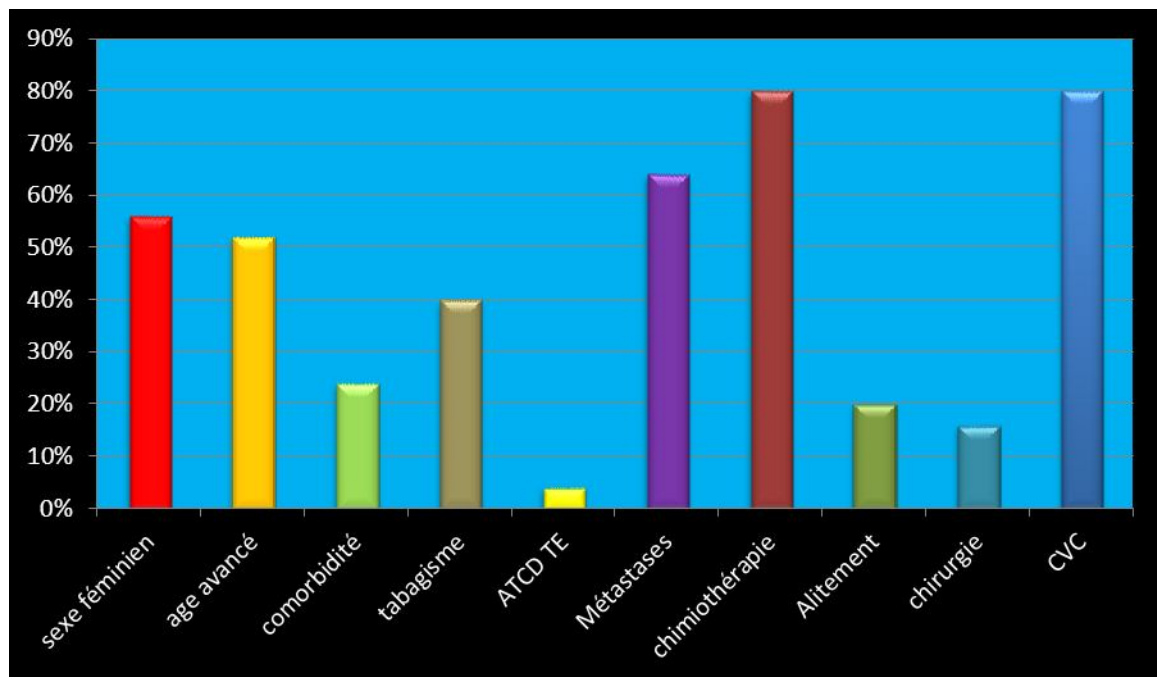


Figure 9 : Répartition des patients selon les différents facteurs de risque de TVP en cas de cancer.

A-6-4.Délai diagnostique (MTEV-CANCER) :

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

B- Données cliniques :

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

- Les TVP des membres inférieurs sont les plus fréquentes et représentent 64% (n=16) :
 - Neuf au niveau du membre inférieur gauche (36%)
 - Quatre au niveau du membre inférieur droit (16%)
 - Trois bilatérales (12%)
- Deux cas de TVP du membre supérieur ont été diagnostiqués (soit 8%)
- Un cas de thrombose de la veine porte (soit 4%)
- Trois cas de thrombose sur CVC (soit 12%)
- Trois cas d'embolies pulmonaire secondaire à une TVP (soit 12%).

fig 10

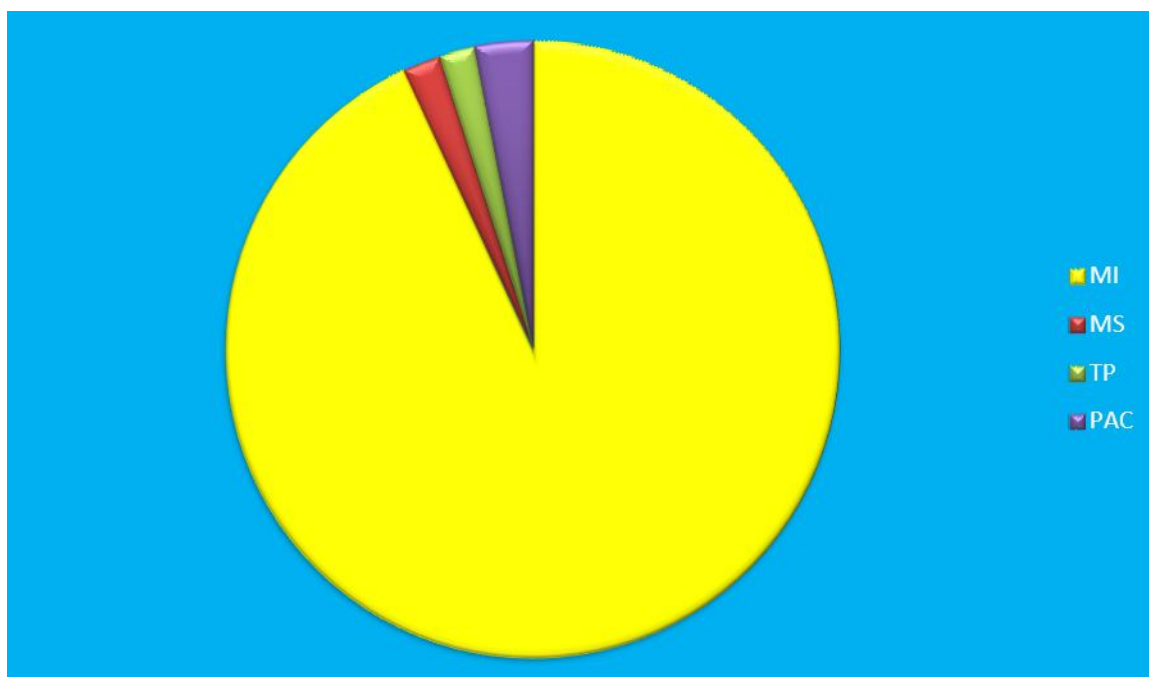


Figure 10: Répartition des patients selon la localisation de la thrombose

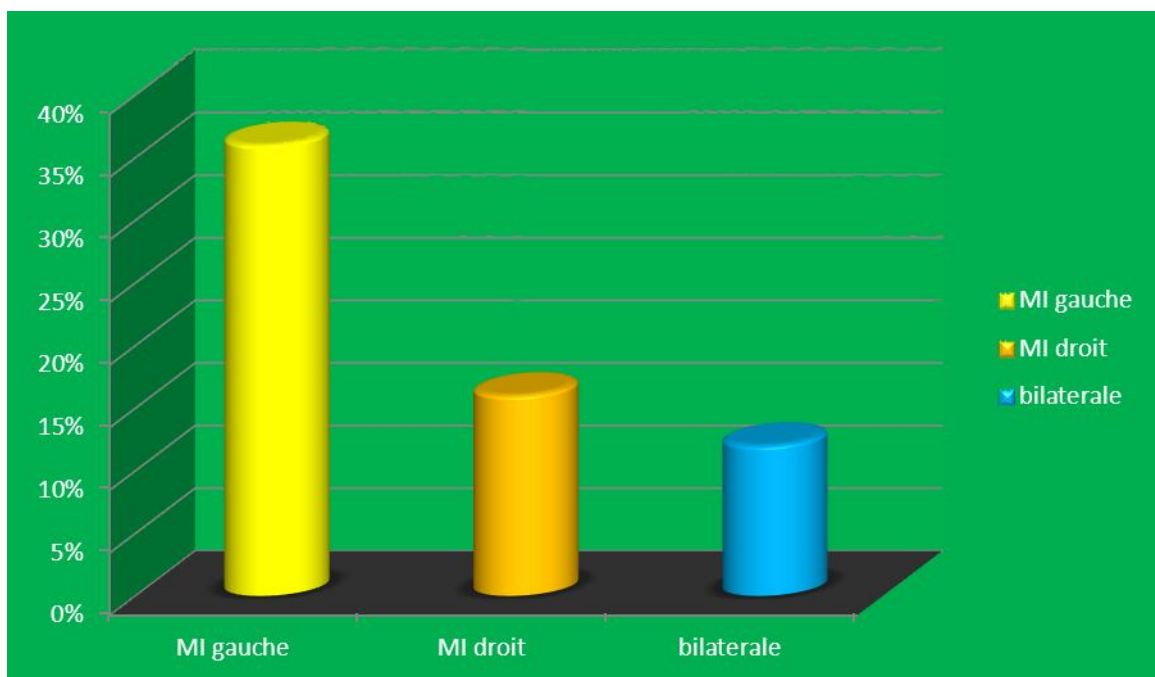


Figure 11: Répartition des patients selon le côté de laTVP des MI

B-2. Signes locaux : tableau 4

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

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%

Tableau 4: Répartition des signes locaux selon la localisation de TVP

B-3.Localisation du cancer et type histologique :

Les tumeurs solides étaient les plus fréquentes et représentaient 72% des cas (n=18), alors que les hémopathies ne représentent que 28% (n=7).**Figure 13**

Dans notre série, parmi les cancers solides, ce sont les cancers digestifs, qui prédominent retrouvés dans 28% suivis respectivement du cancer du poumon et de la vessie 16% chacun, et le cancer du sein retrouvé dans 12%.des cas. Les sept cas d'hémopathies retrouvés sont des lymphomes malins non hodgkinien (LNH, n=4), MM (n=2), LMC(n=1) soit respectivement 8%, 6% et 5,%. **Tableau 5**

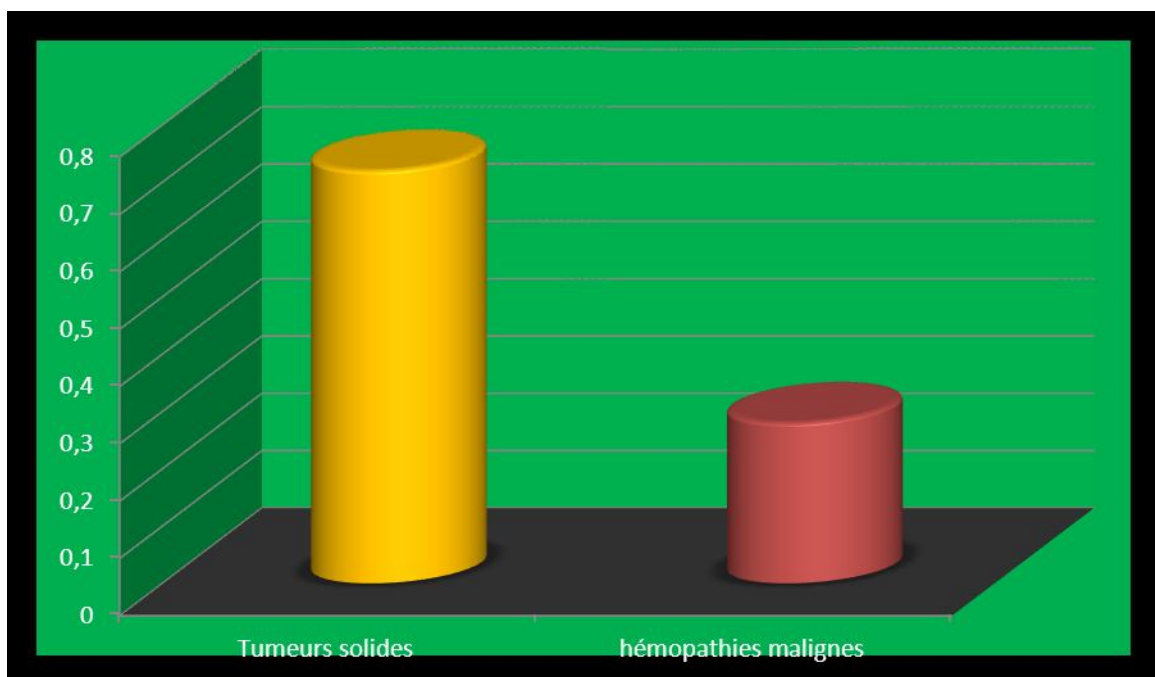


Figure 12: Répartition des cancers selon leur fréquence

Localisation du cancer	Nombre (cancer+TVP)	Pourcentage	Type histologique	Nombre
Pancréas	3	12%	ADK canalaire	3
Estomac	2	8%	ADK gastrique de type diffus	2
Colon	1	4%	ADK lieberkhunien	1
Foie	1	4%	CHC	1
Sein	3	12%	ADK canalaire infiltrant	2
			ADK lobulaire infiltrant	1
Cancer du poumon	4	16%	CBNPC	3
			CBPC	1
Hémopathies Malignes	4	16%	LNH diffus à grandes cellules B	4
	2	8%	MM	2
	1	4%	LMC	1
Cancer de la vessie	4	16%	Carcinome urothélial infiltrant	3
			C E	1

Tableau5 : Répartitions selon la localisation et le type histologique du cancer.

B-4. Stade évolutif du cancer :

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

Cancer localisé	Cancer localement avancé	Cancer métastatique
6	3	16

Tableau 6 : répartition des patients selon le stade du cancer

C-Données biologiques :

C-1. Numération formule sanguine (NFS) :tableau 7.

Treize patients avaient une anémie (52%), alors que 7 cas avaient une hyperleucocytose (28%). La thrombopénie représente 12% (n=3), alors que le taux des plaquettes > 350000/mm³ dans 56% des cas (n=14)

	Anémie Hb<10g/dl	Hyperleucocytose GB>11000/mm³	Thrombopénie	Thrombocytose PLQ>350000/mm³
Nombre	13	7	3	14
Pourcentage	52%	28%	12%	56%

Tableau 7 : Résultats de l'hémogramme

C-2.Taux de prothrombine (TP):

Le dosage du TP était systématique chez tous nos patients. Il s'est révélé bas (TP< 70%) chez 14 cas soit 56%.

C-3. Bilan rénal :

Le bilan rénal a été effectué chez tous nos patients. Il a objectivé une insuffisance rénale (Clairance selon Cockcroft < 60 ml/min) chez 5 cas soit 20%, dont deux en dessous de <25ml/min

C-4. D-dimères :

Le dosage des D-dimères effectué chez 2 patients et s'est révélé positif chez les 2 cas, soit 8%.

C-5. Marqueurs tumoraux :

Un dosage des marqueurs tumoraux ACE,CA19-9 et AFP, CA15-3a été réalisé chez 9 patients et s'est révélé positif dans 7 cas.

D- Données radiologiques :

D-1. En rapport avec la thrombose :

D-1-1.Echo-doppler veineux :

L'écho-doppler a été réalisé chez 21 patients. Dans 20%des cas (n=5), les veines iliaques étaient atteintes et dans 28% des cas (n=7) 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 16% (n=4) et 12% (n=3) respectivement.

Ont été diagnostiqués :

- Deux cas de thromboses de la veine humérale gauche (4%) et un seul cas de thrombose situé à la veine porte (4%).
- Deux cas de thromboses sur CVC (8%) de la veine sous Clavière gauche étendue jusqu'à la veine jugulaire homolatérale.
- Un cas de thrombose sur CVC de la veine sous Clavière droite (4%)

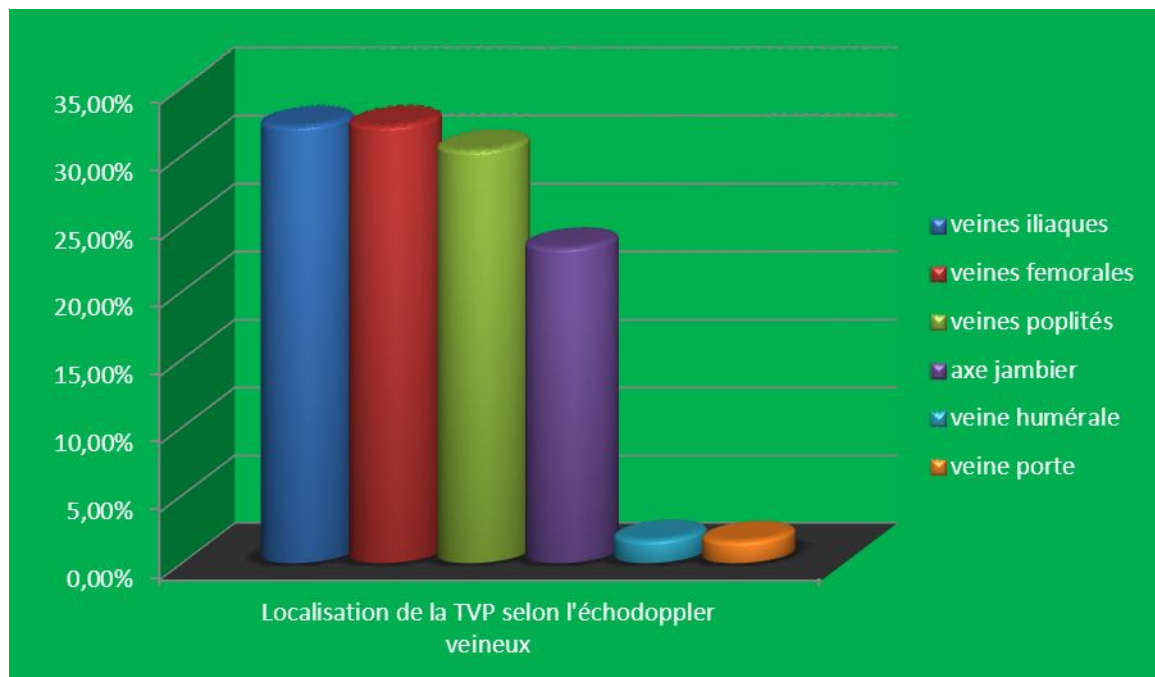


Figure 13: Localisation de la TVP selon l'échodoppler veineux

D-1-2. Angioscanner :

L'angio-scanner a objectivé une TVP chez cinq patients (20%), dont :

- Un cas de thrombose au MI gauche de la veine iliaque homolatérale.
- Un cas de thrombose partielle de la veine hypogastrique droite étendue à la veine iliaque commune homolatérale.
- Un cas de thrombose de la VCI.
- Un cas de thrombose de la veine iliaque primitive et externe droite.
- Un cas de thrombose de la veine sous Clavière droite sur KTVC.
- Trois cas d'embolie pulmonaire(soit 12%) ont été également diagnostiqués par angio-TDM.

D-2. 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.

E- Traitement :

E-1. Traitement de la thrombose :

E-1-1.Thrombolyse :

Aucun patient n'a reçu de traitement thrombolytique

E-1-2. 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=23). La molécule utilisée était la Tinzaparine chez dix-huit patients et l'Enoxaparine chez quatre.

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

E-1-3.Antivitamines K (AVK):

L'utilisation des AVK est limitée aux patients ne pouvant recevoir d'héparinothérapie par HBPM. Les deux patients en question présentaient une insuffisance rénale avancée Clr <25ml/min, la molécule utilisée était l'acénocoumarol.

E-1-4.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.Concernantles thromboses sur CVC, la durée était de six semaines pour le cas retiré et 3 mois pour les deux autres.

E-1-6. Traitement chirurgical :

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

E-1-7. 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.

E-2. Traitement du cancer:

E-2-1. Chimiothérapie :

Le tableau 7 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.

Type histologique	Molécules de Chimiothérapie
ADK pancréatique ADK gastrique ADK colorectal CHC	gemcitabine, 5-FU, irinotécan, oxaliplatine le cisplatine, l'oxaliplatine, le 5-FU, la capecitabine, le docetaxel, 5-fluorouracile ; OxaliplatineIrinotécan et bevacizumab Sorafénib
ADKcanalaire infiltrant ADK lobulaire infiltrant	- 5 Fu- Epirubicine - cyclophosphamideDocetaxel - Paclitaxel – Gemcitabine–Capécitabine
CBPC CBNPC	cisplatineétoposide carboplatine PaclitaxelGemcitabineVinorelbineDocetaxelBevacizumab
LNH LMC MM	Rituximab CyclophosphamideDoxorubicine vincristine et prednisolone Imatinib Thalidomide Dexamethazone.
Carcinome urothélial Carcinome épidermoïde	Cisplatine, méthotrexate, vinblastine, doxorubicine Gemcitabine

Tableau 8 : molécules de chimiothérapie utilisées en fonction du type histologique du Cancer.

E-2-2. Traitement chirurgical

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

Localisation du cancer	Geste chirurgical
Pancréas	Duodénaux-pancréatectomie totale
Estomac	gastrectomie des 4/5 ^{èmes} avec anastomose gastro-jéjunale
Colon	Colectomie gauche + curage ganglionnaire
Sein	Mastectomie
Cancer de la vessie	Cystectomie

Tableau 9 : Traitement chirurgical des patients cancéreux

F. Evolution de la MTEV chez patients cancéreux

L'évolution à court terme était favorable dans 84% des patients (n=21), avec régression des signes cliniques en rapport avec la thrombose.

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

Le tableau 10 ci-dessous résume l'évolution des 25 cas dans notre série.

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

Evolution	Pourcentage	Nombre
Favorable	84%	21
Embolie pulmonaire	12%	3
Récidive	0 %	0
Décès	8 %	2
Perdue de vue	0%	0

Tableau 10 : Evolution à court terme chez nos patients

G- 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 le 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 55 ans.
- 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.

	Age<55	Age≥55	P
Sexe féminin	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

Tableau 11: les corrélations statistiques entre les FDR et l'âge



V- DISCUSSION



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].

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 6. 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, Récidivante, migratrice, phlébite bleue...), leur aspect échographique (thrombose suspendues, anéchogènes...) [29].

Dix pourcent des patients ayant une TVP idiopathiques ont un cancer. Ce chiffre est de 20% en cas de TVP idiopathique récidivante, à bascule ou bilatérale. La néoplasie est diagnostiquée 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 15,8% 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 ≥ 65 ans [34].

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

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

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

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

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 (56% 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. Il y'avait quatre cas de TVP du MI droit et seulement 3 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 représentées 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 16% 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].

Deux cas de décès ont été noté au cours de notre étude soit 8%, alors que dans la littérature 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 12%, 8% et 4% des patients. (**Tableau 5**)

	Notre étude	Etude de Khorana [51]	Etude de Wun et White [52]
Cancers digestifs :			
Pancréas	12%		14%
Estomac	8%	-	7%
Colon	4%	3%	-
Foie	4%	11%	4%
		-	
Cancer du sein	12%	36%	1%
Cancer du poumon	16%	19%	4%
Hémopathies Malignes	28%	9%	3,75%
Cancer de la vessie	16%	-	1,75%
Tableau 13 : comparaison des différentes localisations de cancers entre notre étude et d'autres séries d'études.			

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 plus 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 l'alittérature.

L'exploration des axes ilio-caves, voire fémoro-poplitées, peut se faire par angioscanner en même temps que l'exploration des artères pulmonaires. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un défaut 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 sa sensibilité est de 100% et sa spécificité est de 96%.

Dans notre série, l'angio-scanner a été réalisé chez huit patients, cinq cas en faveur d'une TVP isolée. Alors que chez trois 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]

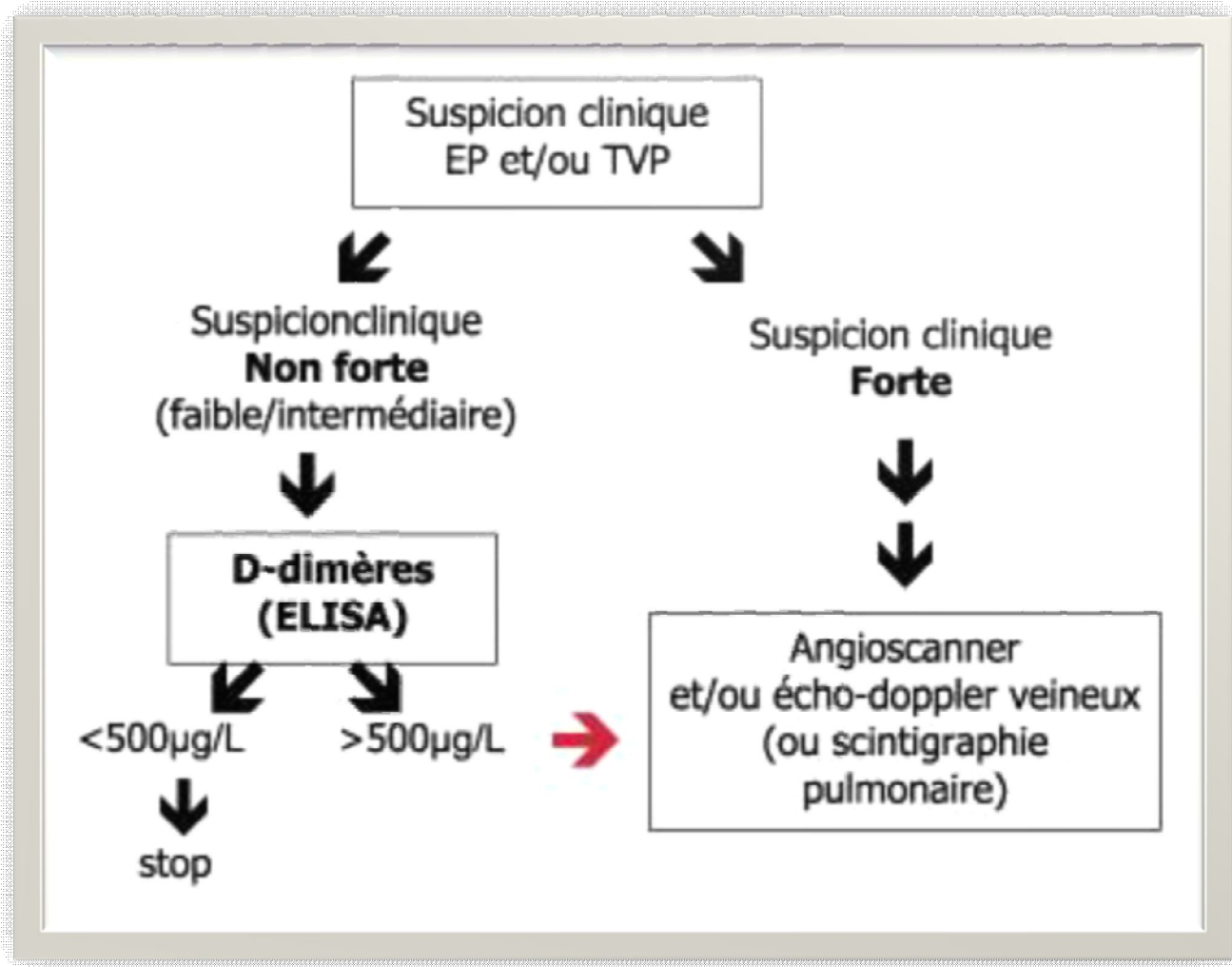


Figure 14 : Stratégie diagnostique simplifiée des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires [59].

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 16 patients soit 28,57%.

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 retrouve 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 a dose de 175 UI/Kg / J, ENOXAPARINE : 150UI/kg/j). Les deux 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 23 patients était entre 3 mois et 6 mois la patiente ayant le CHC avec thrombose porte a été traitée pendant 9 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 « enoxaparine » ont présenté un évènement 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 « enoxaparine » 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 Enoxaparine, 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 :

Les FDR de thrombose sur CVC :

- **Absence de repérage échographique**
- **ATCD de pose de CVC**
- **Insertion à gauche**
- **Plus d'une tentative de pose**
- **Extrémité distale du CVC située au-dessus de la jonction veine cave supérieure-oreillette droite**

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

Dans notre travail, Trois 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 20 patients, la molécule la plus incriminée était la cisplatine utilisée dans 65% (n=13)

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 4 patients, la thalidomide chez les deux patients suivis pour myelome 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 un comité national 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 BONNE PRATIQUE
CLINIQUE***_[26-27-28-78]



Ces recommandations pour la bonne pratique clinique ont été élaborées en 2013 par le groupe thrombose et cancer émanant des sociétés scientifiques marocaines suivantes :

- Société Marocaine des Maladies Vasculaires,
- Société Marocaine de Médecine Interne,
- Association Marocaine de Formation et de Recherche en Oncologie Médicale,
- Société Marocaine d'Anesthésie Réanimation,
- Société Marocaine d'Hématologie
- Société Marocaine des Sciences Médicales

Elles sont issues de la lecture critique des différentes publications émanant des différentes sociétés savantes internationales (ASCO, SOR, ACCP, NCCN, ESMO, HAS et AIOM) [51-76-77-80-81-82-83-84-85-86-87-88], concernent tous les aspects aussi bien prophylactiques que curatifs dans ce domaine d'association thrombose et cancer adaptés dans la mesure du possible au contexte marocain.

A-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 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 ≥ 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 3 : 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

Recommandation 4 : Thromboprophylaxie en cas de 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)*

Recommandation 5 : Thromboprophylaxie en cas de 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)*

Recommandation 6 : Thromboprophylaxie en cas de 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.

Recommandation 7 : Thromboprophylaxie en cas de 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

	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

Tableau 15 : Doses d'antithrombotiques en thromboprophylaxie pour risque élevé.[80]

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

B1 : Les 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

B2 : 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.*

C- Recommandations nationales en cas de thromboses et cathéters veineux centraux.[89]

Recommandation 1' : 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 2' : 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 champs considérable de questions cliniques non résolues, notamment la réalisation d'essais thérapeutiques avec les nouveaux anticoagulants oraux spécifiquement chez les patients cancéreux. Ces nouvelles molécules peuvent devenir une alternative intéressante aux médicaments utilisés actuellement.



ANNEXE



ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION

• IDENTITE :

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

• SERVICE D'HOSPITALISATION :

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

• ANTECEDENTS :

Ω Médicaux :

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

▪ Prise médicamenteuse :

- Antécédents cardiovasculaire : oui non
- Autres antécédents :

Ω Chirurgicaux :

Ω Gynéco obstétriques :

Ω Habitudes toxiques :

- Tabac : oui non
- Autres :
- Ω Familiaux :
- Antécédents thromboemboliques familiaux : oui non
- Antécédents de cancer : oui non
- ✓ Type de cancer :
- Autres antécédents :
- FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES :
- Age avancé (≥65 ans): oui non
- Comorbidité : oui non
- Tabagisme : oui non
- Antécédents thromboemboliques : oui non
- Métastases : oui non
- Chimiothérapie : oui non
- Hormonothérapie : oui non
- Alitement : oui non
- Chirurgie récente : * oui * Non
- type :
- date de survenue :
- TABLEAU CLINIQUE :
- Ω En rapport avec la thrombose :
- Localisation de la thrombose :
- ✓ Phlébite du membre inférieur :
Droit Gauche Bilatéral
- ✓ Autres localisation :
- Signes locaux :
- ✓ OEdème
- ✓ Douleur
- ✓ Chaleur locale

- ✓ Dilatation des veines superficielles □
- ✓ Diminution du ballonnement □
- ✓ Signe de Homans □

Ω En rapport avec le cancer :

- Localisation du cancer :
- Signes spécifiques du cancer :

Ω Signes généraux :

- Fièvre □ -Tachycardie □
- Fatigue □ -Amaigrissement □
- Autres :

Ω Signes associés :

- Infection :
- Autres :

139

• EXAMENS PARACLINIQUES :

➤ Examens biologiques :

- NFS :
-HB : / -GB : / -PLQ :
- TP :
- Bilan rénal :
- D-dimères :
- Histologie :
- Autres :

➤ Examens radiologiques :

Ω En rapport avec la thrombose :

- Echo-doppler veineux :
- signes :
-localisation :
- Autres examens

Ω En rapport avec le cancer :

- TDM :

- Echographie :
- Radio :
- Autres :
- TRAITEMENT :
 - ✓ 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



RESUME



RESUME

Titre : thrombose et cancer

Auteur : kassou abderrahim

Mots clés : thrombose-cancer-anticoagulation-recommandations

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 deux ans (Janvier 2013- Décembre 2014), 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 cent cinquante-huit patients présentant un cancer, nous avons recensé vingt-cinq présentant une thrombose confirmée par l'imagerie (19 TVP isolées, 3 Thromboses sur CVC et 3 EP avec TVP).

L'âge moyen était 55,89 ans, avec prédominance féminine (56% vs 44%).L'incidence MTEV en cas cancers est de 15,83%. La thrombose était révélatrice du cancer chez 16% des patients (n=4). Alors qu'elle en compliquait l'évolution dans 84% des cas (n=21).

Les facteurs de risque de la MTEV chez le patient cancéreux étaient dominés par le sexe féminin (56%), les métastases (64%) et la chimiothérapie (80%).et la présence d'un chambre implantable dans 80%.

Les sept cas d'hémopathies malignes sont des LNH (n=4), myélome multiple (n=2), LMC (n=1).

Le moyen diagnostique était L'écho-doppler chez 21 patients et l'angioscanner chez 8 patients.

Le traitement curatif initial comme de relais a fait appel à l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) chez 92% des patients (n=23). L'héparine non fractionnée (HNF) a été utilisée chez deux 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

Author kassou abderrahim

Keywords: thrombosis-cancer-anticoagulation-recommandations

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 2 years from January 2013 to December 2014.

Among 158 cancer patients, we collected 25 patients who have confirmed thrombosis by imaging (19 isolated DVT, 3 catheter related thrombosis, 3 PE associated to DVT).

Mean age was 55.89 years old with a female predominance (56%). The incidence of DVT in cancer patients was 15.83%.

The thrombosis was revealing the cancer in 16% (n=4), it complicated the evolution of cancer in 84% (n=21)

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 21 patients, CT scan angiography was performed in 8 cases.

Initial treatment as relay uses low molecular weight heparin (LMWH) in 92% patients (n = 23). Unfractionated heparin (UFH) has been the initial treatment of two patients with renal failure. These were the only ones who received anti-vitamin K.

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 تجربة مصلحة الأورام السرطانية والطب الباطني المستشفى العسكري ابن سينا مراكش
من طرف: عبد الرحيم كاسو
الكلمات الأساسية: تجلط الدم -السرطان -مضاد التخثر -توصيات.

إن الارتباط بين تجلط الدم والسرطان ظاهرة سريرية شائعة. الهدف من عملنا أن نحلل الخصائص الوبائية، التشخيصية، والعلاجية للختار الوريدي العميق المرتبط بالسرطان، ومقارنتها مع مختلف السلسلات المنشورة والتوصيات الوطنية. ولأجل هذا فقد قمنا بدراسة رجعية، وصفية وتحليلية على مرضى يعانون من الخثار الوريدي العميق والسرطان بمصلحة الطب الباطني والأورام في المستشفى العسكري ابن سينا مراكش، وذلك على مدى سنتين انطلاقاً من يناير 2013 إلى حدود دجنبر 2014

فمن بين 158 مريض مصاب بالسرطان، جمعنا 25 حالة خثار وريدي مؤكد بواسطة الأشعة. فبالنسبة لسلسلتنا يمثل انتشار الجلطات في حالة الإصابة بالسرطان 15.8%، يصل متوسط عمر المرضى أثناء التشخيص إلى 55,89 سنة مع سيطرة الإناث بنسبة 56 % يهيمن على عوامل خطر الخثار الوريدي عند مرضى السرطان جنس الإناث (56 %)، العلاج الكيميائي (80%) والأورام الخبيثة الانبثاثية ووجود قسرة مركزية (80%) الأعضاء السفلى هي الأكثر إصابة (80,3 %) الجانب الأيسر هو الأكثر إصابة. كما لوحظت إصابة في الجانبين بنسبة 7%

تعد الأورام الصلبة الأكثر انتشاراً بنسبة 72% مع سيطرة سرطان الجهاز الهضمي (28%) وسرطان الرئة (16%) سرطان المثانة (16%) والثدي (12%) يظهر التشريح الدقيق للأورام سيطرة نوع ادينوكارسينوما في 11 حالة. فيما يخص سرطان الدم، وجدنا 4 حالات سرطان الغدد الليمفاوية (LNH) وحالتيمايلوما وحالة سرطان الدم النخاعي المزمن (LMC)

اعتمد العلاج على الهيبارين منخفضة الوزن (92%) والهيبارين الغير المجزأ مع المواصلة بمضادات فيتامينكفي حالتين. كان تطور المرض على المدى القريب إيجابياً عند 92%، وسجلنا حالي وفاة جراء انسداد رئوي خطير. وخالصة فإن دراستنا مطابقة لمختلف الدراسات السالفة، وكذا فيما يخص تشخيص وعلاج الخثار الوريدي المرتبط بالسرطان فإنه يحترم التوصيات الوطنية في هذا الميدان



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: anatomopathologie ISBBN: 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 syndrome revisited. *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. 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.
- [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. Ben Ghorbel, M. Lamoum, M.H. Houman. Thrombose veineuse profonde associée aux cancers: particularités cliniques et profil étiologique. *Rev Méd Interne.* 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 ClinicalHaematology.* 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 inpatients with metastatic breast cancer: A Surveillance, Epidemiology, and EndResults-Medicare Study. *Cancer*. 2011 Feb 24.doi: 10.1002/cncr.25972. [Epubahead of print]
- [45] Rak J, Yu JL, Luyendyk J, Mackman N. Oncogenes, trousseau syndrome, and cancer related changes in the coagulome of mice and humans. *Cancer Res*.2006; (66):10643-6.
- [46] Falanga A, Rickles FR. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS)in Hematologic Malignancies. *Hematology; the education program of theAmerican society of hematology*. 2007;165-71.
- [47] Khorana AA, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in thepatient with cancer.2009;(27):4839-47.
- [48] L. Drouet. Thromboembolic risk associated with use of angiogenesisinhibitors used for the treatment of cancers. *PathologieBiologie*.2008;(56):195-204.
- [49] Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res ClinHaematol*. 2009; (22):9-23.
- [50] Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *J ThrombHaemost* 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. 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
- [53] Lee AY. Epidemiology and management of veinous thromboembolism in patients with cancer.*Thromb Res* 2003; (110): 167-72.
- [54] Cihan Ay, Rainer Vormittag, Daniela Dunkler, Ralph Simanek, Alexandru- LaurentiuChiriac, 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. *J ThrombHaemost.*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 day period. *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). *Thromb Res.* 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: *cancer associated thrombosis: new findings in translational science, prevention, and treatment.* Informa Healthcare USA. 2008.
- [80] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.*2012;(141):419S-e494S.
- [81] Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis ,9th ed: American College of Chest Physicians: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*2012;(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. *Ann Oncol*.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.
Thromboses et cathéters veineux centraux . *Esperance médicale*
.2013 ;(20) ,192 :18-20.

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 227

سنة : 2015

تجلط الدم والسرطان
تجربة مصلحة الأورام السرطانية والطب الباطني
المستشفى العسكري ابن سينا مراكش

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: عبد الرحيم كاسو

المزاد في: 14 يونيو 1986 بني تادجيت

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تجلط الدم - السرطان - مضاد التخثر - توصيات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: حسن الريحاني

أستاذ في الأورام الطبية

السيد: محمد الزياتي

أستاذ في الطب الباطني

السيد: محمد إيشو

أستاذ في الأورام الطبية

السيد: كمال الدغمي

أستاذ في أمراض الدم السريري

السيد: عمر غندال

أستاذ في المسالك البولية